

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 144 779

Ausschlusspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

				Int. Cl. ³	
(11)	144 779	(44)	05.11.80	3(51)	C 07 D 501/20
(21)	AP C 07 D / 214 148	(22)	05.07.79		
(31)	7422/78-0 13016/78-7	(32)	07.07.78 21.12.78	(33)	CH

(71) siehe (73)

(72) Scartazzini, Riccardo, Dr.; Wiederkehr, René, Dr., CH

(73) CIBA-GEIGY AG, Basel, CH

(74) Internationales Patentbüro Berlin, 1020 Berlin,
Wallstraße 23/24

(54) Verfahren zur Herstellung von
7 β -Aminothiazolyl-acetamido-3-cephem-4-carbonsäure-
verbindungen

(57) Diese Verbindungen haben antibiotische Wirksamkeit und können zur Bekämpfung von Infektionen verwendet werden. Erfindungsgemäß werden

7 β -Aminothiazolyl-acetamido-3-cephem-4-carbonsäure-
verbindungen

der Formel I hergestellt, worin R₁ Wasserstoff, Niederalkyl oder eine Aminoschutzgruppe, A Methylen oder durch gegebenenfalls geschütztes Amino, Hydroxy oder Sulfo, Oxo, gegebenenfalls geschütztes oder carbamoyliertes Hydroxyimino oder Methoxyimino substituiertes Methylen, R₃ Wasserstoff, Methoxy oder eine durch Methoxy ersetzbare Gruppe und R₂ Wasserstoff oder einen die Carboxylgruppe veresternden Rest darstellt, und Salze von solchen Verbindungen mit salzbildenden Gruppen, sowie Präparate enthaltend die aktiven Verbindungen. - Formel I -

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Aminothiazolverbindungen.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden in Form von pharmazeutischen Präparaten als Antibiotika verwendet.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es sind keine Angaben darüber bekannt, welche Verbindungen bisher als Antibiotika verwendet wurden.

Es sind auch keine Angaben über Verfahren zur Herstellung von Aminothiazolverbindungen bekannt.

Ziel der Erfindung

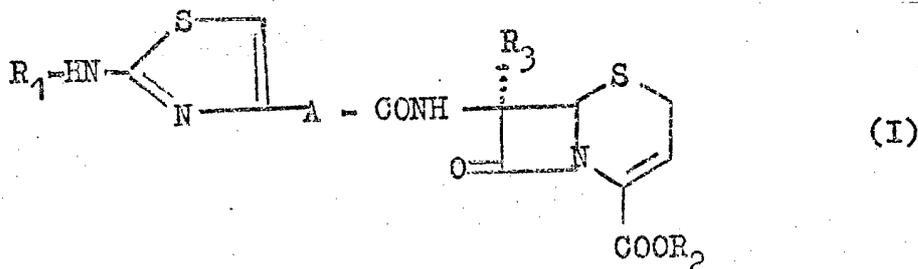
Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines einfachen und wirtschaftlichen Verfahrens zur Herstellung antibiotisch wirksamer Aminothiazolverbindungen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Verbindungen mit antibiotischer Wirkung sowie Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden neue 7 β -Aminothiazolylacetamido-3-cephem-4-carbonsäure-verbindungen, die in 2- und in 3-Stellung des Cephemringes unsubstituiert sind, hergestellt.

Insbesondere werden 7 β -Aminothiazolyl-acetamido-3-cephem-4-carbonsäure-verbindungen der Formel



hergestellt,

worin R_1 Wasserstoff, Niederalkyl oder eine Aminoschutzgruppe, A Methylen oder durch gegebenenfalls geschütztes Amino, Hydroxy oder Sulfo, durch Oxo, gegebenenfalls geschütztes oder carbamoyliertes Hydroxyimino oder Methoxyimino substituiertes Methylen, R_3 Wasserstoff, Methoxy oder eine durch Methoxy ersetzbare Gruppe und R_2 Wasserstoff oder einen die Carboxylgruppe veresternden Rest darstellt, und Salze von solchen Verbindungen mit salzbildenden Gruppen.

In der vorliegenden Beschreibung der Erfindung bedeutet der Ausdruck "Nieder" in Gruppen wie Niederalkyl, Niederalkylen, Niederalkoxy, Niederalkanoyl und dergleichen, dass die entsprechenden Gruppen, sofern nicht ausdrücklich anders definiert, bis zu 7, bevorzugt bis zu 4 C-Atome enthalten.

Eine Niederalkylgruppe R_1 ist insbesondere C_1 - C_4 -Niederalkyl, wie Methyl, Aethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder tert.-Butyl.

Die in Verbindungen der Formel I vorhandenen funktionellen Gruppen, insbesondere Carboxyl- und Amino-, Hydroxy-, Hydroxyimino- und Sulfogruppen, sind gegebenenfalls durch Schutzgruppen geschützt, die in der Penicillin-, Cephalosporin- und Peptidchemie verwendet werden.

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

Schutzgruppen dieser Art, sowie ihre Abspaltung sind beispielsweise beschrieben in "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York, 1973, ferner in "The Peptides", Vol. I, Schröder and Lübke, Academic Press, London, New York, 1965.

Eine Aminoschutzgruppe R_1 ist in erster Linie eine Acylgruppe Ac, eine Mono-, Di- oder Triarylmethylgruppe oder eine Silyl- oder Stannylgruppe.

Eine Acylgruppe Ac ist der Acylrest einer organischen Carbonsäure mit bis zu 18 C-Atomen, insbesondere einer gegebenenfalls, z.B. durch Halogen oder Aryl, substituierten aliphatischen Carbonsäure oder gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, Niederalkoxy oder Nitro, substituierten aromatischen Carbonsäure, oder eines Kohlen-säurehalbesters. Solche Acylgruppen sind beispielsweise Niederalkanoyl, wie Formyl, Acetyl, Propionyl, Halogen-niederalkanoyl, wie 2-Halogenacetyl, insbesondere 2-Chlor-, 2-Brom-, 2-Jod, 2,2-Dichlor- oder 2,2,2-Trichloracetyl, Phenylacetyl, Phenoxyacetyl, Thienylacetyl, Benzoyl, 4-Chlor-, 4-Methoxy- oder 4-Nitrobenzoyl, Niederalkoxy-carbonyl, insbesondere tert.-Niederalkoxycarbonyl, z.B. tert.-Butyloxycarbonyl, Polycycloalkoxycarbonyl, z.B. Adamantylloxycarbonyl, Arylmethoxycarbonyl, worin Aryl vorzugsweise einen oder zwei, gegebenenfalls, z.B. durch Niederalkyl, insbesondere tert.-Niederalkyl, z.B. tert.-Butyl, Niederalkoxy, wie Methoxy, Hydroxy, Halogen, z.B. Chlor, und/oder Nitro-, mono- oder polysubstituierte Phenylreste darstellt, wie gegebenenfalls substituiertes Benzyloxycarbonyl, z.B. 4-Nitro-benzyloxycarbonyl, oder substituiertes Diphenylmethoxycarbonyl, z.B. Benzhydryl-oxycarbonyl oder Di-(4-methoxyphenyl)-methoxycarbonyl, oder 2-Halogen-niederalkoxycarbonyl, z.B. 2,2,2-Tri-chloräthoxycarbonyl, 2-Chloräthoxycarbonyl, 2-Brom-äthoxycarbonyl oder 2-Iodäthoxycarbonyl, oder Acyl-methoxycarbonyl, insbesondere Aroylmethoxycarbonyl, worin die Aroylgruppe vorzugsweise gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, wie Brom, substituiertes Benzoyl darstellt, z.B. Phenacyloxycarbonyl.

In einer Mono-, Di- oder Triarylmethylgruppe R_1 sind die Arylreste insbesondere gegebenenfalls substituierte Phenylreste. Solche Gruppen sind beispielsweise Benzyl, Diphenylmethyl oder Trityl.

Eine Silyl- oder Stannylgruppe R_1 ist in erster Linie eine organische Silyl- bzw. Stannylgruppe, worin das Silicium- bzw. Zinnatom vorzugsweise Niederalkyl, insbesondere Methyl, ferner Niederalkoxy, z.B. Methoxy, und/oder Halogen, z.B. Chlor, als Substituenten enthält. Entsprechende Silyl- oder Stannylgruppen sind in erster Linie Triniederalkylsilyl, insbesondere Trimethylsilyl, ferner Dimethyl-tert.-butyl-silyl, Niederalkoxyniederalkyl-halogen-silyl, z.B. Methoxy-methyl-chlor-silyl, oder Diniederalkyl-halogen-silyl, z.B. Dimethyl-chlor-silyl, oder entsprechend substituiertes Stannyl, z.B. Tri-n-butylstannyl.

Bevorzugte Aminoschutzgruppen R_1 sind die Acylreste der 2-Halogenessigsäure, insbesondere 2-Chloracetyl, sowie von Kohlensäurehalbestern, insbesondere tert.-Niederalkoxycarbonyl, z.B. tert.-Butoxycarbonyl, gegebenenfalls, z.B. wie angegeben substituiertes Benzyloxycarbonyl oder Diphenylmethoxycarbonyl, oder 2-Halogen-niederalkoxycarbonyl, wie 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl, sowie die Tritylgruppe.

Die gleichen Aminoschutzgruppen können in einer im Rest A befindliche geschützten Aminogruppe vorhanden sein.

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

Die in geschützten Hydroxy- oder Hydroxyimino-
gruppen im Rest A vorhandenen Hydroxyschutzgruppen sind
z.B. Acylreste, wie 2-Halogenacetyl, z.B. 2-Chlor- oder
2,2-Dichloracetyl, oder insbesondere einer der im Zusammen-
hang mit einer geschützten Aminogruppe genannten Acyl-
reste von Kohlensäurehalbestern, insbesondere 2,2,2-
Trichloräthoxycarbonyl, oder organischen Silyl- oder
Stannylreste, ferner leicht abspaltbare 2-oxa- oder
2-thia-aliphatische oder -cycloaliphatische Kohlenwasser-
stoffreste, in erster Linie 1-Niederalkoxy-niederalkyl
oder 1-Niederalkylthio-niederalkyl, z.B. 1-Methoxy-
äthyl, 1-Aethoxy-äthyl, 1-Methylthio-äthyl oder 1-Aethyl-
thio-äthyl, oder 2-Oxa- oder 2-Thiacycloniederalkyl mit
5-7 Ringatomen, z.B. 2-Tetrahydrofuryl oder 2-Tetrahydro-
pyranyl oder entsprechende Thiaanalogue, sowie leicht
abspaltbare, gegebenenfalls substituierte α -Phenylnieder-
alkylreste, wie gegebenenfalls substituiertes Benzyl,
Diphenylmethyl oder Trityl, wobei als Substituenten der
Phenylreste z.B. Halogen, wie Chlor, Niederalkoxy, wie
Methoxy und/oder Nitro in Frage kommen.

Eine carbamoylierte Hydroxyiminogruppe im Rest A,
ist eine Gruppe der Teilformel $=N-O-C(=O)-NHR_4$ worin
 R_4 Niederalkyl, Cycloalkyl, Arylniederalkyl oder Aryl
bedeutet.

Eine Niederalkylgruppe R_4 ist insbesondere C_1-C_6 -
Niederalkyl, wie Methyl, Aethyl, Propyl, Butyl, Pentyl
oder Hexyl, welche Gruppen geradkettig oder ver-
zweigt sein können. Verzweigte Niederalkylgruppen sind
beispielsweise Isopropyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-
Butyl, Isopentyl oder Neopentyl.

Eine Cycloalkylgruppe R_4 ist C_3 - C_7 -Cycloalkyl, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

Eine Arylniederalkylgruppe R_4 hat 7-10 C-Atome und ist beispielsweise Benzyl, Phenyläthyl, Phenylpropyl oder Phenylbutyl.

Eine Arylgruppe R_4 hat 6-10 C-Atome und ist beispielsweise Phenyl oder Naphthyl.

Bevorzugt ist R_4 Aethyl, n-Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Cyclohexyl und insbesondere Methyl.

Eine geschützte Sulfogruppe ist in erster Linie eine mit einem aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen, aromatischen oder araliphatischen Alkohol, wie einem Niederalkanol, oder mit einem Silyl- oder Stannylrest, wie Triniederalkylsilyl, veresterte Sulfogruppe. In einer Sulfogruppe kann die Hydroxygruppe beispielsweise wie die Hydroxygruppe in einer veresterten Carboxygruppe veräthert sein.

Eine durch Methoxy ersetzbare Gruppe R_3 ist beispielsweise eine verätherte Mercaptogruppe, wie Niederalkylthio, z.B. Aethyl-, Propyl-, Butyl- oder insbesondere Methylthio, oder auch Arylthio, z.B. Phenyl- oder p-Toluythio.

Der die Carboxylgruppe veresternde Rest R_2 ist bevorzugt unter schonenden Bedingungen, inklusive unter physiologischen Bedingungen, leicht abspaltbar. Solche Reste R_2 sind beispielsweise Niederalkyl, insbesondere tert.-Niederalkyl, z.B. tert.-Butyl, Polycycloalkyl, z.B. Adamantyl, Arylmethyl, worin Aryl vorzugsweise einen oder zwei, gegebenenfalls, z.B. durch Niederalkyl, insbesondere tert.-Niederalkyl, z.B. tert.-Butyl, Niederalkoxy, wie Methoxy, Hydroxy, Halogen, z.B. Chlor, und/oder Nitro, mono- oder polysubstituierte Phenylreste darstellt, wie gegebenenfalls, z.B. wie oben erwähnt substituiertes Benzyl, z.B. 4-Nitro-benzyl, oder 4-Methoxybenzyl, oder z.B. wie oben erwähnt substituiertes Diphenylmethyl, z.B. Benzhydryl oder Di-(4-methoxyphenyl)-methyl, oder 2-Halogenniederalkyl, z.B. 2,2,2-Trichlor-äthyl, insbesondere Aroylmethyl, worin die Aroylgruppe vorzugsweise gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, wie Brom, substituiertes Benzoyl darstellt, z.B. Phenacyl, oder Polyhalogenaryl, wie Pentachlorphenyl. R_2 ist ferner eine Silyl-, insbesondere eine organische Silylgruppe oder eine entsprechende Stannylgruppe. In diesen enthält das Silicium- bzw. Zinnatom vorzugsweise Niederalkyl, insbesondere Methyl, ferner Niederalkoxy, z.B. Methoxy, und/oder Halogen, z.B. Chlor, als Substituenten. Geeignete Silyl- bzw. Stannylschutzgruppen sind in erster Linie Triniederalkylsilyl, insbesondere Trimethylsilyl, ferner Dimethyl-tert.-butyl-silyl, Niederalkoxy-niederalkyl-halogen-silyl, z.B. Methoxy-methyl-chlor-silyl, oder Diniederalkyl-halogen-silyl, z.B. Dimethylchlor-silyl, oder entsprechend substituierte Stannylverbindungen, z.B. Tri-n-butyl-stannyl.

Bevorzugte schützende Reste R_2 sind insbesondere tert.-Butyl, gegebenenfalls, z.B. wie erwähnt substituiertes Benzyl, z.B. 4-Nitrobenzyl und Diphenylmethyl.

Ein unter physiologischen Bedingungen abspaltbarer Rest R_2 verleiht den eigentlich wirksamen Carbonsäuren eine verbesserte Absorption bei oraler Applikation und/oder eine verlängerte Wirksamkeit. Zahlreiche solcher Estergruppen sind auf dem Gebiet der Penicilline und Cephalosporine bekannt. Genannt seien beispielsweise $-C(=O)-O-R_2$ -Gruppen, worin R_2 eine durch Acyl, Acyloxy, Acylthio, Acylamino, oder veräthertes Hydroxy und gegebenenfalls einen weiteren organischen Rest substituierte Methylgruppe, wobei die Methylgruppe mit dem Carbonyl der Acylgruppe auch über eine Kohlenstoffatome enthaltende Brücke verbunden sein kann, oder eine 2-Aminoaliphatylgruppe darstellt. In solchen Gruppen stellt Acyl den Rest einer organischen Carbonsäure mit etwa bis zu 18 C-Atomen dar und ist beispielsweise gegebenenfalls substituiertes Alkanoyl, Cycloalkanoyl, Aroyl, Heterocyclylcarbonyl, z.B. auch der Heterocyclylcarbonylrest einer Carbonsäure der Formel I, oder einer biologisch aktiven Penam-3- oder Cephem-4-carbonsäure, oder der Acylrest eines Halbesters der Kohlensäure. Veräthertes Hydroxy in der Methylgruppe ist durch einen Kohlenwasserstoffrest, insbesondere durch Niederalkyl veräthert. Der gegebenenfalls die Methylgruppe zusätzlich substituierende organische Rest hat bis zu 7-C-Atome und ist insbesondere Niederalkyl, wie Methyl, oder Aryl, wie Phenyl. Die genannte Kohlenstoffbrücke enthält ein bis drei, insbesondere 2 C-Atome, so dass ein Lacton, insbesondere ein γ -Lacton vorliegt. Die Aliphatylgruppe in der genannten 2-Aminoaliphatylgruppe kann aliphatischer oder cycloaliphatischer Natur sein und ist gesättigt oder ungesättigt. Die 2-Aminogruppe ist bevorzugt durch zwei

Niederalkylgruppen oder gegebenenfalls eine Oxagruppe enthaltendes Alkylen substituiert. In solchen physiologisch spaltbaren Estergruppen $-C(=O)-O-R_2$ ist R_2 beispielsweise Niederalkanoyloxy-methyl, z.B. Acetyloxymethyl oder Pivaloyloxymethyl, Aminoniederalkanoyloxymethyl, insbesondere α -Aminoniederalkanoyloxymethyl, z.B. Glycyloxymethyl, L-Valyloxymethyl, L-Leucyloxymethyl, Niederalkoxycarbonyloxymethyl oder 1-Niederalkoxycarbonyloxyäthyl, z.B. 1-Aethyloxycarbonyloxyäthyl, Niederalkanoylthiomethyl, z.B. Acetylthiomethyl oder Pivaloylthiomethyl, Niederalkanoylaminomethyl, worin Niederalkanoyl gegebenenfalls durch Halogen, wie Chlor, substituiert sein kann, z.B. Acetylaminomethyl oder 2,2-Dichloracetylaminomethyl, Aroylaminomethyl, z.B. Benzoylaminomethyl, oder, als Beispiel für ein Lacton enthaltendes R_2 , Phthalidyl. Die verätherte Hydroxymethylgruppe R_2 ist beispielsweise Niederalkoxymethyl, insbesondere Methoxymethyl. Eine 2-Aminoaliphatylgruppe R_2 ist beispielsweise 2-Aminoniederalkyl, wie eine 2-Aminoäthylgruppe, worin Amino durch zwei Niederalkyl oder gegebenenfalls eine Oxagruppe enthaltendes Alkylen substituiert ist, z.B. 2-Dimethylaminoäthyl, 2-Diäthylaminoäthyl oder 2-(1-Morpholino)-äthyl, oder 2-Aminocycloalkyl, z.B. 2-Dimethylaminocyclohexyl. Besonders hervorzuheben sind Acetyloxymethyl, Pivalolyloxymethyl, 1-Aethyloxycarbonyloxyäthyl, und Phthalidyl.

Salze sind insbesondere diejenigen von Verbindungen der Formel I mit einer freien Carboxylgruppe, in erster Linie Metall- oder Ammoniumsalze, wie Alkalimetall- und Erdalkalimetall-, z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze mit Ammoniak oder geeigneten organischen Aminen, wobei in erster Linie ali-

phatische, cycloaliphatische, cycloaliphatisch-aliphatische oder araliphatische primäre, sekundäre oder tertiäre Mono-, Di- oder Polyamine, sowie heterocyclische Basen für die Salzbildung in Frage kommen, wie Niederalkylamine, z.B. Triäthylamin, Hydroxyniederalkylamine, z.B. 2-Hydroxyäthylamin, Bis-(2-hydroxyäthyl)-amin oder Tris-(2-hydroxyäthyl)-amin, basische aliphatische Ester von Carbonsäuren, z.B. 4-Aminobenzoessäure-2-diäthylaminoäthylester, Niederalkylenamine, z.B. 1-Aethylpiperidin, Cycloalkylamine, z.B. Dicyclohexylamin, oder Benzylamine, z.B. N,N'-Dibenzyl-äthylendiamin, ferner Basen vom Pyridintyp, z.B. Pyridin, Collidin oder Chinolin. Verbindungen der Formel I mit einer basischen Gruppe können Säureadditionssalze, z.B. mit anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder mit geeigneten organischen Carbon- oder Sulfonsäuren, z.B. Trifluoressigsäure, sowie mit Aminosäuren, wie Arginin und Lysin bilden. Verbindungen der Formel I mit einer freien Carboxylgruppe und freien Aminogruppe können auch in Form von inneren Salzen, d.h. in zwitterionischer Form vorliegen.

Das gegebenenfalls im Rest A vorhandene Asymmetrizentrum, nämlich wenn A Hydroxymethylen, Aminomethylen oder Sulfomethylen bedeutet, liegt in der R,S- oder bevorzugt in der R-Konfiguration vor. Die gegebenenfalls carbamoylierte Hydroxyimino- und Methoxyiminomethylen-Gruppe A liegt bevorzugt in der syn-Form (Z-Form) vor.

Die Verbindungen der Formel I, worin die Carboxylgruppe gegebenenfalls in physiologisch spaltbarer Form verestert ist und die funktionellen Gruppen im Rest A in ungeschützter Form vorliegen, und ihre pharmazeutisch verwendbaren, nichttoxischen Salze sind wertvolle, antibiotisch wirksame Substanzen, die insbesondere als antibakterielle Antibiotika verwendet werden können. Beispielsweise sind sie in vitro gegen grampositive und gramnegative Kokken, wie Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus faecalis, Streptococcus pneumoniae, Neisseria gonorrhoeae und Neisseria meningitidis in Minimalkonzentrationen von etwa 0,005 bis 1 mcg/ml und gegen gram-negative Bakterien, wie Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Serratia marcescens, Enterobacter sp., Proteus sp. indol+ und indol-, Pseudomonas aeruginosa und Haemophilus influenzae, inclusive gegen β -Laktamase produzierende Stämme, in Minimalkonzentrationen von <0,01 bis 8 mcg/ml wirksam. In vivo, bei subcutaner Application an der Maus, sind sie beispielsweise gegen Enterobakterien, sowie gegen übrige gramnegative und grampositive Erreger in Minimaldosen von ED_{50} < 0,1 mg bis 100 mg/kg wirksam. Die neuen Verbindungen können auch deshalb entsprechend, z.B. in Form von antibiotisch wirksamen Präparaten, zur Behandlung von durch grampositive oder insbesondere gramnegative Infektionserreger, insbesondere durch von Enterobakterien, wie Escherichia coli, Klebsiella und Proteus (indol + indol-), verursachten Infektionen Verwendung finden.

Verbindungen der Formel (I), worin die funktionellen Gruppen geschützt sind, werden als Ausgangsmaterialien zur Herstellung von antibiotisch wirksamen Verbindungen der Formel I verwendet.

Die vorliegende Erfindung betrifft in erster Linie diejenigen Verbindungen der Formel I, worin R_1 Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkanoyl oder 2-Halogen-niederalkanoyl bedeutet, A Methylene, Aminomethylen, Hydroxymethylen, Sulfomethylen, Hydroxyiminomethylen, carbamoyliertes Hydroxyiminomethylen, oder Methoxyiminomethylen darstellt, R_3 Wasserstoff oder Methoxy bedeutet und R_2 Wasserstoff oder einen unter physiologischen Bedingungen abspaltbaren Rest bedeutet, und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, sowie die entsprechenden Verbindungen mit geschützten funktionellen Gruppen.

Besonders hervorzuheben sind Verbindungen der Formel (I), worin R_1 insbesondere Wasserstoff, sowie 2-Halogenniederalkanoyl, wie 2-Chlorniederalkanoyl, bedeutet, A Hydroxyiminomethylen, N-Methylcarbamoyloxyiminomethylen oder Methoxyiminomethylen darstellt,

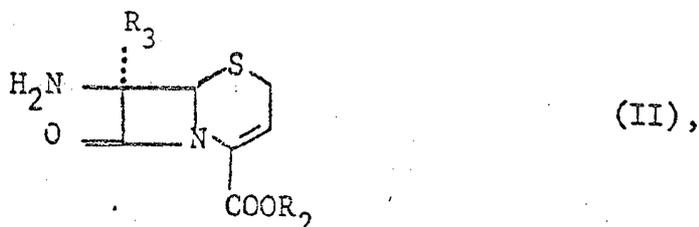
R_3 Wasserstoff oder Methoxy bedeutet und R_2 Wasserstoff oder unter physiologischen Bedingungen abspaltbares Acetyloxymethyl, Pivaloyloxymethyl, 1-Aethyloxycarbonyloxyäthyl oder Phthalidyl bedeutet, und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, sowie die entsprechenden Verbindungen mit geschützten funktionellen Gruppen.

Die Erfindung betrifft insbesondere die in den Beispielen beschriebenen Verbindungen der Formel I, deren pharmazeutisch annehmbaren Salze, sowie die dort beschriebenen Ausgangsstoffe und Zwischenprodukte.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt.

So werden Verbindungen der Formel I hergestellt, indem man

a) die 7 β -Aminogruppe in einer Verbindung der Formel

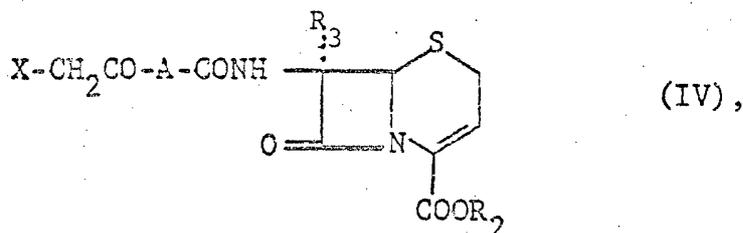


worin die Aminogruppe gegebenenfalls durch eine die Acylierung erlaubende Gruppe substituiert ist und worin R_2 und R_3 die unter Formel I gegebenen Bedeutungen haben, durch Behandeln mit einem den Acylrest einer Carbonsäure der Formel



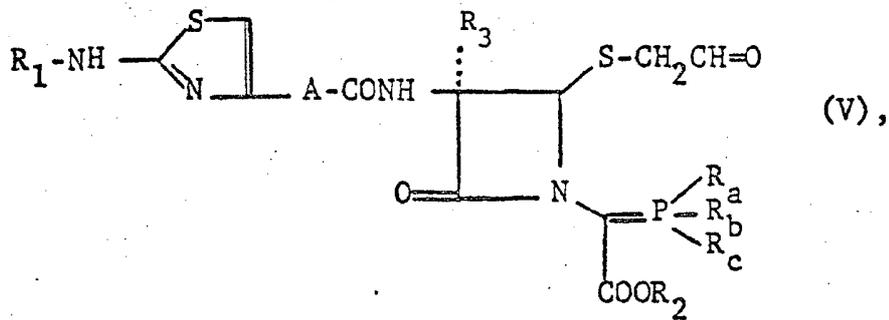
einführenden Acylierungsmittel, worin R_1 und A die unter Formel I angegebenen Bedeutungen haben und worin gegebenenfalls vorhandene funktionelle Gruppen in geschützter Form vorliegen, acyliert, oder

b) eine Verbindung der Formel

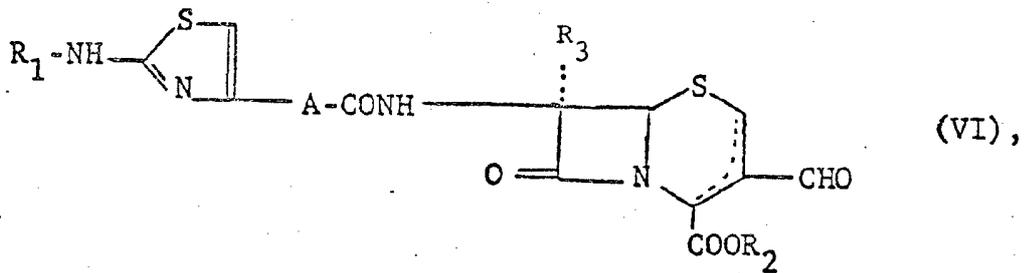


worin X Halogen bedeutet, R_2 , R_3 und A die unter Formel I genannten Bedeutungen haben und worin funktionelle Gruppen gegebenenfalls geschützt sind, oder ein Salz davon, mit einem Thioharnstoff der Formel R_1 -NH-CS-NH₂ oder einem Salz davon kondensiert, oder

c) aus einer Verbindung der Formel

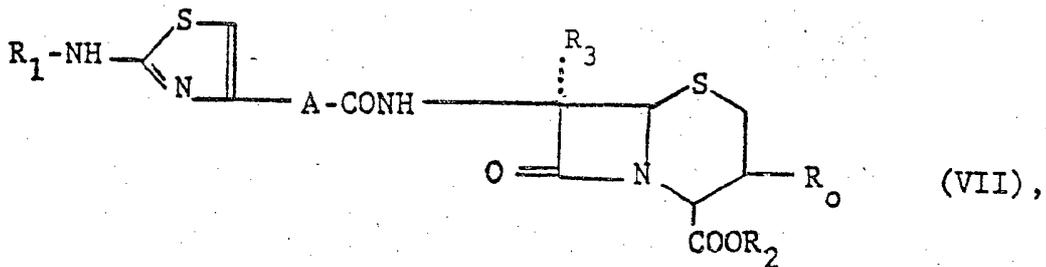


worin R_a , R_b und R_c gegebenenfalls substituierte Kohlenwasserstoffreste sind und R_1, R_2, R_3 und A die unter Formel I angegebenen Bedeutungen haben, und worin funktionelle Gruppen gegebenenfalls geschützt sind, unter Ringschluss das Phosphinoxid $(R_a)(R_b)(R_c)P=O$ abspaltet, oder
 d) eine Verbindung der Formel

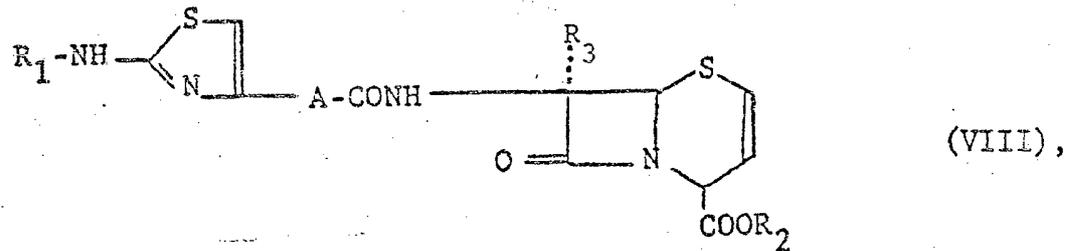


worin R_1, R_2, R_3 und A die unter Formel I gegebenen Bedeutungen haben, worin sich die Doppelbindung in 2,3- oder 3,4-Stellung befindet und funktionelle Gruppen gegebenenfalls geschützt sind, mit einem Decarboxylierungsmittel behandelt, oder

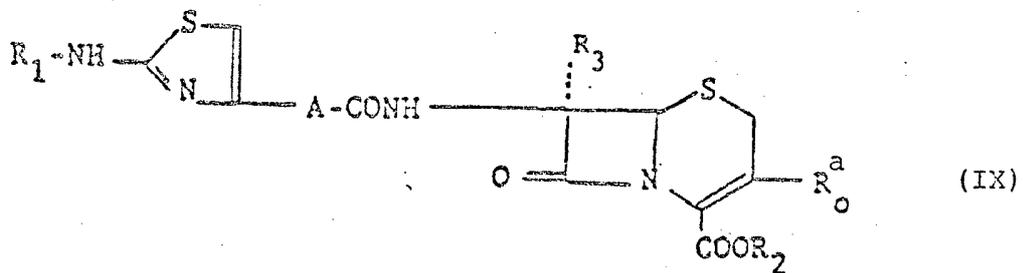
e) aus einer Verbindung der Formel



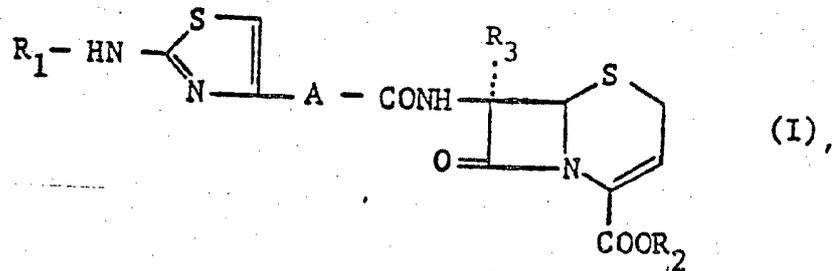
worin R_1 , R_2 , R_3 und A die unter Formel I angegebenen Bedeutungen haben und R_0 Hydroxy, verestertes Hydroxy oder gegebenenfalls substituiertes Amino ist, eine Gruppe $H-R_0$ abspaltet, oder
 f) eine Verbindung der Formel



worin R_1 , R_2 , R_3 und A die unter Formel I genannten Bedeutungen haben, isomerisiert, oder
 g) aus einer Verbindung der Formel

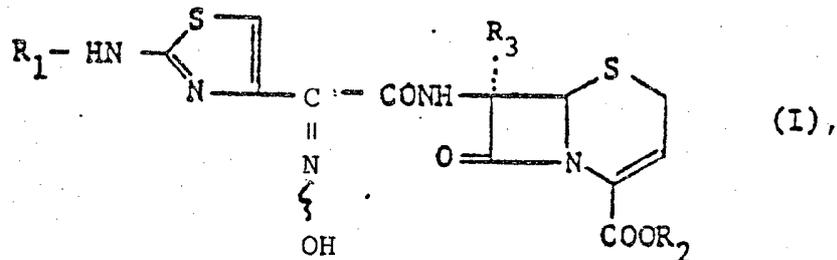


worin R_0^a verestertes Hydroxy oder gegebenenfalls substituiertes Amino ist, und worin R_1 , A, R_2 und R_3 die unter Formel I gegebenen Bedeutungen haben, die Gruppe R_0^a reaktiv entfernt und durch Wasserstoff ersetzt, oder
 h) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R_3 Methoxy bedeutet, in einer Verbindung der Formel



worin R_3 Wasserstoff oder eine durch Methoxy ersetzbare Gruppe bedeutet, R_1 , R_2 und A die unter Formel I gegebenen Bedeutungen haben und worin alle funktionellen Gruppen in geschützter Form vorliegen, R_3 in 7-Stellung durch Methoxy ersetzt, oder

i) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A carbamoyliertes Hydroxyiminomethylen oder Methoxyiminomethylen ist, und worin R_1 , R_2 und R_3 die unter Formel I gegebenen Bedeutungen haben, in einer Verbindung der Formel



worin R_1 , R_2 und R_3 die unter Formel I gegebenen Bedeutungen haben, die Hydroxyiminogruppe carbamoyliert bzw. methyliert, oder

j) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R_1 Wasserstoff ist, und worin A, R_2 und R_3 die unter Formel I gegebenen Bedeutungen haben, aus einer Verbindung der Formel I, worin R_1 eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und A, R_2 und R_3 die unter Formel I gegebenen Bedeutungen

haben, die Aminoschutzgruppe R_1 abspaltet und durch Wasserstoff ersetzt, oder

k) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R_2 einen die Carboxylgruppe veresternden Rest darstellt, und R_1 , A und R_3 die unter Formel I genannten Bedeutungen haben, in einer Verbindung der Formel I, worin R_2 Wasserstoff ist, und worin R_1 , A und R_3 die unter Formel I gegebenen Bedeutungen haben, die freie Carboxylgruppe in 4-Stellung des Cephemringes, oder ein reaktionsfähiges funktionelles Derivat davon, durch Behandlung mit einem Veresterungsmittel in eine veresterte Carboxylgruppe überführt, oder

l) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R_2 Wasserstoff ist, und R_1 , A und R_3 die unter Formel I genannten Bedeutungen haben, in einer Verbindung der Formel I, worin R_2 einen die Carboxylgruppe veresternden Rest darstellt, und R_1 , A und R_3 die unter Formel I genannten Bedeutungen haben, diesen Rest R_2 abspaltet und durch Wasserstoff oder ein Kation ersetzt, und wenn erwünscht in einer erhaltenen Verbindung einen Rest R_1 , R_2 oder A in einen anderen Rest R_1 , R_2 oder A überführt, und/oder, wenn erwünscht, eine erhaltene Verbindung in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in eine freie Verbindung oder in ein anderes Salz überführt.

Verfahren a): Gegebenenfalls vorhandene, die Aminogruppe substituierende und deren Acylierung erlaubende Reste in einem Ausgangsmaterial der Formel II sind beispielsweise organische Silyl- oder Stannylgruppen, ferner auch Ylidengruppen, die zusammen mit der Aminogruppe eine Schiff'sche Base bilden. Die genannten organischen Silyl- oder Stannylgruppen sind z.B. die gleichen, die auch mit der 4-Carboxylgruppe am Cephemring eine geschützte Carboxylgruppe zu bilden vermögen. Bei der Silylierung oder Stannylierung einer Carboxylgruppe in einem Ausgangsmaterial der Formel II, kann, bei Verwendung eines Ueberschusses des Silylierungs- oder Stannylierungsmittels, die Aminogruppe ebenfalls silyliert oder stannyliert werden.

Die genannten Ylidengruppen sind in erster Linie Arylmethylengruppen, worin Aryl insbesondere für einen carbocyclischen, in erster Linie monocyclischen Arylrest, z.B. für gegebenenfalls, wie durch Nitro oder Hydroxy, substituiertes Phenyl steht; solche Arylmethylengruppen sind z.B. Benzyliden, 2-Hydroxybenzyliden oder 4-Nitrobenzyliden, ferner gegebenenfalls, z.B. durch Carboxy substituiertes Oxacycloalkyliden, z.B. 3-Carboxy-2-oxacyclohexyliden.

Den Acylrest einer Carbonsäure der Formel (III) einführende Acylierungsmittel sind beispielsweise die Carbonsäure selbst oder reaktionsfähige funktionelle Derivate davon.

Falls eine freie Säure der Formel III, worin alle funktionellen Gruppen ausser der reagierenden Carboxylgruppe geschützt sind, als Acylierungsmittel eingesetzt wird, verwendet man üblicherweise geeignete Kondens-

sationsmittel, wie Carbodiimide, beispielsweise N,N'-Diäthyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexyl- oder N-Aethyl-N'-3-dimethylaminopropyl-carbodiimid, geeignete Carbonylverbindungen, beispielsweise Carbonyldiimidazol, oder Isoxazoliniumsalze, beispielsweise N-Aethyl-5-phenyl-isoxazolinium-3'-sulfonat und N-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazoliniumperchlorat, oder eine Acylaminoverbindung, z.B. 2-Aethoxy-1-äthoxycarbonyl-1,2-dihydro-chinolin.

Die Kondensationsreaktion wird vorzugsweise in einem wasserfreien Reaktionsmedium, vorzugsweise in Gegenwart eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels, z.B. Methylenchlorid, Dimethylformamid, Acetonitril oder Tetrahydrofuran, wenn erwünscht oder notwendig, unter Kühlen oder Erwärmen und/oder in einer Inertgasatmosphäre, durchgeführt.

Ein reaktionsfähiges, d.h. Amid-bildendes, bzw. Esterbildendes, funktionelles Derivat einer Säure der Formel III, worin alle funktionellen Gruppen ausser der reagierenden Säuregruppe geschützt sind bzw. sein können, ist in erster Linie ein Anhydrid einer solchen Säure, inklusive und vorzugsweise ein gemischtes Anhydrid, aber auch ein inneres Anhydrid, d.h. ein entsprechendes Keten. Gemischte Anhydride sind z.B. diejenigen mit anorganischen Säuren, wie 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, oder mit einer schwefelhaltigen Säure, z.B. Schwefelsäure, oder mit Cyanwasserstoffsäure. Weitere gemischte Anhydride sind z.B. diejenigen mit organischen Carbonsäuren, wie mit gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, wie Fluor oder Chlor, substituierten Niederalkancarbonsäuren, z.B. Pivalinsäure oder

Trichloressigsäure, oder mit Halbestern, insbesondere Niederalkylhalbestern der Kohlensäure, wie dem Aethyl- oder Isobutylhalbester der Kohlensäure, oder mit organischen, insbesondere aliphatischen oder aromatischen, Sulfonsäuren, z.B. p-Toluolsulfonsäure. Von der Säure III, wenn A Hydroxymethylen ist, kann auch ein gemischtes inneres Anhydrid mit dem Kohlensäurehalbester der α -Hydroxygruppe verwendet werden.

Weitere reaktionsfähige Säurederivate einer Säure der Formel III, sind aktivierte Ester, wie Ester mit vinylogen Alkoholen (d.h. Enolen), wie vinylogen Niederalkenolen, oder Arylester, wie 4-Nitrophenyl- oder 2,4-Dinitrophenylester, heteroaromatische Ester, wie Benztriazol-, z.B. 1-Benztriazolester, oder Diacyliminoester, wie Succinylimino- oder Phthalyliminoester.

Die Acylierung mit einem Säurederivat, wie einem Anhydrid, insbesondere mit einem Säurehalogenid, wird bevorzugt in Anwesenheit eines säurebindenden Mittels, beispielsweise einer organischen Base, wie eines organischen Amins, z.B. eines tertiären Amins, wie Triniederalkylamin, z.B. Trimethylamin, Triäthylamin oder Aethyl-diisopropylamin, oder N,N-Diniederalkyl-anilin, z.B. N,N-Dimethylanilin, oder eines cyclischen tertiären Amins, wie eines N-niederalkylierten Morpholins, wie N-Methylmorpholin, oder einer Base vom Pyridin-Typ, z.B. Pyridin, einer anorganischen Base, beispielsweise eines Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxids, -carbonats oder -hydrogencarbonats, z.B. Natrium-, Kalium- oder Calciumhydroxid, -carbonat oder -hydrogencarbonat, oder eines Oxirans, beispielsweise eines niederen 1,2-Alkylenoxids, wie Aethylenoxid oder Propylenoxid, durchgeführt.

Die obigen Acylierungen werden bevorzugt in einem inerten, vorzugsweise wasserfreien Lösungsmittel

oder Lösungsmittelgemisch vorgenommen, beispielsweise in einem Carbonsäureamid, wie einem Formamid, z.B. Dimethylformamid, einem halogenierten Kohlenwasserstoff, z.B. Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff oder Chlorbenzol, einem Keton, z.B. Aceton, einem Ester, z.B. Essigsäureäthylester, oder einem Nitril, z.B. Acetonitril, oder Mischungen davon, bei Raumtemperatur, wenn notwendig, bei erniedrigter oder erhöhter Temperatur, etwa bei -40° bis etwa 100° , bevorzugt bei -10° bis $+40^{\circ}$, und/oder in einer Inertgas-, z.B. Stickstoffatmosphäre.

In einer acylierenden Säure der Formel III oder in einem Säurederivat davon kann eine geschützte Aminogruppe auch in ionischer Form vorliegen, d.h. das Ausgangsmaterial der Formel III kann in Form eines Säureadditionssalzes, vorzugsweise mit einer starken anorganischen Säure, wie einer Halogenwasserstoffsäure, z.B. Salzsäure, oder Schwefelsäure verwendet werden.

Ferner kann ein Säurederivat, wenn erwünscht, in situ gebildet werden. So erhält man z.B. ein gemischtes Anhydrid durch Behandeln einer Säure der Formel III mit entsprechend geschützten funktionellen Gruppen, oder eines geeigneten Salzes davon, wie eines Ammoniumsalzes, z.B. mit einem organischen Amin, wie 4-Methylmorpholin, oder eines Metall-, z.B. Alkalimetallsalzes, mit einem geeigneten Säurederivat, wie einem entsprechenden Säurehalogenid einer gegebenenfalls substituierten Niederalkancarbonsäure, z.B. Trichloracetylchlorid, oder mit einem Halbesterester eines Kohlensäurehalogenids, z.B. Chlorameisensäureäthylester oder -isobutylester, und verwendet das so erhältliche gemischte Anhydrid ohne Isolierung.

Verfahren b): In einer Ausgangsverbindung der Formel IV ist X als Halogen, insbesondere Chlor, aber auch Brom, Jod oder Fluor. Der Thioharnstoff wird in freier Form

oder als Salz, insbesondere als Thiolat eines Alkali-
metalls, wie Lithium, Natrium oder Kalium, oder auch
als Thiolat einer Ammoniumverbindung, in äquivalenter
Menge oder in bis zu sechsfachem Ueberschuss, einge-
setzt. Eine Verbindung der Formel IV, die saure Gruppen
enthält, z.B. wenn R_2 Wasserstoff ist oder wenn A Sulfo-
methylen bedeutet, kann ebenfalls als Salz, z.B. als
Alkalimetall- oder als Ammoniumsalz, z.B. als Lithium-,
Natrium-, Kalium-, Triniederalkyl-, wie Trimethyl-
oder Triäthylammoniumsalz, eingesetzt werden.

Die Reaktion wird im allgemeinen in einem
Lösungsmittel, wie Wasser oder einem organischen, nicht-
reaktiven Lösungsmittel oder einer Mischung davon, durchge-
führt. Als organische Lösungsmittel geeignet sind Alko-
hole, wie Methanol, Aethanol, Isopropanol, Ketone, wie
Aceton, Aether, wie Dioxan oder Tetrahydrofuran, Nitrile,
wie Acetonitril, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Me-
thylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff,
Ester, wie Aethylacetat, oder Amide, wie Dimethylforma-
mid oder Dimethylacetamid, und ähnliche. Die Reaktion
kann, falls die freien Verbindungen eingesetzt werden, in
Gegenwart einer Base durchgeführt werden. Geeignete Basen
sind Alkalimetallhydroxide, wie Natrium- oder Kalium-
hydroxid, Alkalimetallcarbonate, wie Natrium- oder Kalium-
carbonat, oder organische tertiäre Stickstoffbasen, wie
Triniederalkylamine, z.B. Trimethylamin, Triäthylamin,
Aethyl-diisopropylamin, Pyridin und dergleichen. Die
Reaktionstemperatur liegt bei Raumtemperatur, oder auch
tiefer oder höher, vorzugsweise zwischen -10 bis $+100^\circ\text{C}$,
insbesondere zwischen 0 bis 40°C .

Die Reaktion kann auch stufenweise erfolgen,
indem zunächst das ringoffene Zwischenprodukt mit der
Teilformel $R_1\text{-NH-C(=NH)-S-CH}_2\text{-CO-A-}$ entsteht, das dann
in der zweiten Stufe dehydratisiert wird.

Verfahren c): Im Ausgangsmaterial der Formel V bedeutet jede der Gruppen R_a , R_b und R_c unabhängig voneinander in erster Linie einen gegebenenfalls durch funktionelle Gruppen, z.B. durch gegebenenfalls verätherte oder veresterte Hydroxygruppen, wie Niederalkoxygruppen und/oder Halogenatome oder durch Phenyl, substituierten Niederalkylrest oder einen gegebenenfalls, z.B. durch aliphatische Kohlenwasserstoffreste, wie Niederalkylgruppen, und/oder durch funktionelle Gruppen, wie gegebenenfalls verätherte oder veresterte Hydroxygruppen, wie Niederalkoxygruppen oder Halogenatome, oder Nitrogruppen, substituierten Phenylrest. Solche Reste sind insbesondere Methyl, Aethyl, Propyl, Butyl, Benzyl oder Phenyl, die gegebenenfalls wie angegeben substituiert sind. Bevorzugt sind alle drei Reste R_a , R_b und R_c Phenylreste.

Die Abspaltung des Phosphinoxids unter Ringschluss erfolgt spontan bei Zimmertemperatur oder leicht erniedrigter oder erhöhter Temperatur, z.B. bei Temperaturen von etwa -20°C bis etwa 100°C , und in einem Lösungs- oder Verdünnungsmittel, z.B. einem gegebenenfalls halogenierten Kohlenwasserstoff, vorzugsweise aliphatischen oder aromatischen Charakters, wie Benzol, oder Gemischen solcher Lösungsmittel, üblicherweise bereits bei der Herstellung der Formylverbindung der Formel (V).

Die Formylverbindung der Formel (V) kann in situ hergestellt werden, beispielsweise indem man eine entsprechende Carbinolverbindung (Va) mit der Teilformel $-S-CH_2CH_2OH$ oxidiert.

Die Oxidation einer Carbinolverbindung der Formel (Va) wird durch Behandeln mit einer oxidierenden organischen Sulfoxidverbindung in Gegenwart von Mitteln mit wassarentziehenden oder wasseraufnehmenden Eigenschaften durchgeführt. Als oxidierende Sulfoxidverbindungen kommen in erster Linie aliphatische Sulfoxidverbindungen

in Frage, wie Diniederalkylsulfoxide, in erster Linie Dimethylsulfoxid, oder Niederalkylsulfoxide, z.B. Tetramethylsulfoxid. Als Mittel mit wasserentziehenden oder -aufnehmenden Eigenschaften sind in erster Linie Säureanhydride zu nennen, insbesondere Anhydride von organischen, wie aliphatischen oder aromatischen Carbonsäuren, z.B. Anhydride von Niederalkancarbonsäuren, insbesondere Essigsäureanhydrid, ferner Propionsäureanhydrid, oder Benzoesäureanhydrid, sowie Anhydride von anorganischen Säuren, insbesondere von Phosphorsäuren, wie Phosphor-pentoxyd. Die obigen Anhydride, in erster Linie von organischen Carbonsäuren, z.B. Essigsäureanhydrid, werden vorzugsweise in einem etwa 1:1-Gemisch mit dem Sulfoxidoxydationsmittel verwendet. Weitere wasserentziehende oder -aufnehmende Mittel sind Carbodiimide, in erster Linie Dicyclohexylcarbodiimid, ferner Diisopropylcarbodiimid, oder Ketenimine, z.B. Diphenyl-N-p-tolyketenimin; diese Reagentien werden vorzugsweise in Gegenwart von sauren Katalysatoren, wie Phosphorsäure oder Pyridinium-trifluoracetat oder -phosphat verwendet. Schwefeltrioxid kann ebenfalls als wasserentziehendes oder -aufnehmendes Mittel verwendet werden, wobei man es üblicherweise in Form eines Komplexes, z.B. mit Pyridin, zur Anwendung bringt.

Ueblicherweise verwendet man das Sulfoxidoxydationsmittel im Ueberschuss. Unter den Reaktionsbedingungen flüssige Sulfoxidverbindungen, insbesondere das Dimethylsulfoxid, können z.B. gleichzeitig als Lösungsmittel dienen; als Lösungsmittel können zusätzlich inerte Verdünnungsmittel, wie gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, vorzugsweise aliphatischen oder aromatischen Charakters, z.B. Benzol, oder Gemische von Lösungsmitteln verwendet werden.

Die Oxidationsreaktion wird, wenn erwünscht, unter Kühlen, meist aber bei Zimmertemperatur oder leicht

erhöhter Temperatur, z.B. bei Temperaturen von etwa -20°C bis etwa 100°C durchgeführt.

Verfahren d): Als Decarbonylierungsmittel beim Decarbonylieren von Verbindungen der Formel VI dienen in erster Linie Kohlenmonoxid-aufnehmende Schwermetallkomplexe. Solche Schwermetallkomplexe sind insbesondere Platinmetall-Komplexe, wobei man unter einem Platinmetall ausser Platin z.B. Iridium oder Rhodium, ferner auch Palladium und Osmium versteht. Ein Kohlenmonoxydaufnehmender Platinmetallkomplex enthält vorzugsweise organische Liganden, wobei diese ausser durch ein Kohlenstoffatom auch durch ein Heteroatom, insbesondere ein Phosphoratom, über die Nebervalenzen (welche nicht-kovalente Bindungen bilden) des Platinmetallatoms mit diesem verbunden sein können. Der Komplex kann ausser diesen organischen Liganden noch über die Hauptvalenzen (d.h. kovalent) gebundene Substituenten, wie Heteroatome, insbesondere Halogen-, wie Chloratome, oder Carbonylgruppen enthalten. Kohlenmonoxid-aufnehmende Platinmetallkomplexe dieser Art vermögen Kohlenmonoxid via Hauptvalenzen, d.h. in kovalenter Bindung, aufzunehmen.

Als Platinmetallkomplexe verwendet man z.B. phosphorhaltige Platinmetallkomplexe, in erster Linie Phosphin-Platinmetall-Komplexe, welche ein, zwei oder mehrere Phosphine enthalten. Diese Phosphine enthalten als Substituenten vorzugsweise gegebenenfalls substituierte aliphatische, cycloaliphatische, aromatische oder araliphatische Kohlenwasserstoffreste, in erster Linie Niederalkyl, z.B. n-Butyl, oder insbesondere gegebenenfalls substituiertes Phenyl, wie Phenyl. Ausser den phosphorhaltigen Teilen, z.B. den Phosphinen, können die Platinmetallkomplexe weitere organische Liganden, insbesondere solche, die einen, zwei oder mehrere phosphorhaltige Liganden, wie Phosphine, in

einem bestehenden phosphorhaltigen Platinmetall-Komplex ersetzen können, z.B. geeignete Nitrile, wie Acetonitril, in nicht-kovalenter Bindung mit dem Metallatom, und/oder Halogenatome, z.B. Chlor, oder Carbonylgruppen in kovalenter Bindung mit dem Metallatom aufweisen.

Vorzugsweise verwendet man Bis-trisubstituierte Phosphin-platinhalogenide, Bis-trisubstituierte Phosphin-carbonyliridiumhalogenide oder Tris-substituierte Phosphin-iridiumhalogenide, in erster Linie Tris-substituierte Phosphin-rhodiumhalogenide, worin die Substituenten des Phosphins vorzugsweise Niederalkyl, z.B. n-Butyl, und in erster Linie Phenyl darstellen, und die Halogenide in erster Linie Chloride sind. Solche Phosphinplatinmetall-Komplexe, welche Kohlenmonoxid in kovalenter Bindung aufzunehmen vermögen, sind z.B. Bis-triphenylphosphin-platin-II-chlorid $[(C_6H_5)_3P]_2PtCl_2$ oder Bis-triphenylphosphin-carbonyliridium-II-chlorid $[(C_6H_5)_3P]_2Ir(CO)Cl$, sowie Tris-triphenylphosphin-iridium-I-chlorid $[(C_6H_5)_3P]_3IrCl$, in erster Linie aber Tris-triphenylphosphin-rhodium-I-chlorid $[(C_6H_5)_3P]_3RhCl$.

Wenn erwünscht oder notwendig, kann die Decarbonylierung mit den obgenannten Schwermetallkomplexen in Gegenwart von geeigneten Katalysatoren oder Aktivierungsmitteln, z.B. Lewissäure, wie Bortrifluorid (das man z.B. zusammen mit dem Bis-triphenylphosphin-platinchlorid verwenden kann), ferner eines Perchlorats, wie Alkali-metallperchlorats, z.B. Natriumperchlorat (das man z.B. zusammen mit Bis-triphenylphosphin-carbonyliridiumchlorid verwenden kann), durchgeführt werden.

Vorzugsweise arbeitet man in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln, insbesondere von Kohlenwasserstoffen, wie aliphatischen oder cycloaliphatischen, insbesondere aromatischen Kohlenwasserstoffen, z.B. Benzol, Toluol oder Xylol, halogenierten Kohlenwasserstoffen, wie

entsprechenden aliphatischen oder aromatischen Chlorkohlenwasserstoffen, z.B. Methylenchlorid oder Chlorbenzol, Aethern, wie aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatischen, ferner gemischten Aethern, z.B. Di-n-butyläther, Dioxan, Diphenyläther oder Anisol, Nitrilen, wie aliphatischen oder aromatischen Nitrilen, z.B. Acetonitril oder Benzonitril, oder Ketonen, insbesondere aliphatischen Ketonen, wie Niederalkanonen, z.B. Aceton, Aethylmethylketon oder Isobutylmethylketon, oder Gemischen von solchen Lösungsmitteln. Dabei wird die Reaktion unter Kühlen, bei Zimmertemperatur oder unter Erwärmen, z.B. bei etwa 10°C bis etwa 150°C, wie bei etwa 40°C bis etwa 120°C, ferner, wenn notwendig, in einem geschlossenen Gefäss und/oder in einer inerten Gasatmosphäre, z.B. unter Stickstoff oder Argon, durchgeführt.

In die Decarbonylierungsreaktion kann eine 3-Formyl-3-cephem- oder eine 3-Formyl-2-cephem-Verbindung der Formel VI eingesetzt werden. Wenn eine 3-Formyl-2-cephem-Verbindung eingesetzt wird, muss gleichzeitig mit der Desformylierung oder auch anschliessend eine Isomerisierung der Doppelbindung stattfinden, was durch erhöhte Temperatur, etwa auf über 100°C, und/oder Anwesenheit einer Base erreicht wird.

Verfahren e): Die Gruppe R_0 in einem Ausgangsmaterial der Formel (VII) kann freies Hydroxy sein, steht aber vorzugsweise für verestertes Hydroxy oder gegebenenfalls substituiertes Amino. Eine veresterte Hydroxygruppe R_0 kann durch eine anorganische oder organische Säure, wie eine starke Mineralsäure, z.B. eine Halogenwasserstoffsäure, wie Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff- oder Jodwasserstoffsäure, oder eine organische Carbon- oder Sulfonsäure, inklusive Ameisensäure, wie eine entsprechende aliphatische, cycloaliphatische, cycloaliphatisch-aliphatische, aromatische, araliphatische, heterocyclische

oder heterocyclisch-aliphatische Säure, ferner durch ein Kohlensäurehalbderivat verestert sein. So stellt R_O z.B. Halogen, wie Chlor, Brom oder Jod, Niederalkylsulfonyloxy, z.B. Methansulfonyloxy oder Aethansulfonyloxy, Arylsulfonyloxy, z.B. Benzolsulfonyloxy, oder p-Toluolsulfonyloxy, Niederalkanoyloxy, z.B. Acetyloxy oder Propionyloxy, Arylcarbonyloxy, z.B. Benzoyloxy, oder Niederalkoxycarbonyloxy, z.B. Methoxycarbonyloxy oder Aethoxycarbonyloxy, dar. Eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe R_O ist eine primäre, sekundäre oder tertiäre Aminogruppe $-N(R_O^1)(R_O^2)$, worin R_O^1 und R_O^2 unabhängig voneinander Wasserstoff, oder einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen, cycloaliphatisch — aliphatischen, aromatischen, araliphatischen, heterocyclischen oder heterocyclisch-aliphatischen Rest, oder zusammen eine gegebenenfalls substituierte, gegebenenfalls durch Heteroatome, wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, unterbrochene Polymethylengruppe bedeuten. Solche Aminogruppen R_O sind beispielsweise Amino, Mono- oder Diniederalkylamino, wie Methyl-, Aethyl-, Propyl-, Dimethyl-, Diäthyl-, Dipropyl-, Methyl-äthyl-, oder Methyl-propylamino, Mono- oder Dicyclohexylamino, Diphenylamino, Benzyl-, Dibenzyl- oder Phenyläthyl- oder Diphenyläthylamino, Aziridino, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Thiomorpholino oder 4-Niederalkylpiperazino.

Die Abspaltung einer Verbindung der Formel R_O-H , d.h. von Wasser, einer Säure oder eines Amins, wird vorzugsweise durch Behandeln mit geeigneten Wasser-, Säure- oder Amin-abspaltenden Mitteln durchgeführt. Wasser und Amine werden vorzugsweise in Gegenwart eines sauren wasser- bzw. aminabspaltenden Mittels, z.B. einer Säure, vorzugsweise einer starken organischen Carbon- oder Sulfonsäure, wie einer Halogen-niederalkancarbonsäure, z.B. Trifluoressigsäure, oder einer Arylsulfonsäure, z.B. p-Toluolsulfonsäure, eines geeigneten Säurederivats,

wie eines Anhydrids oder insbesondere eines Halogenids, wie Chlorids, in erster Linie einer anorganischen, z.B. Phosphor- oder Schwefel-haltigen, Säure, z.B. Phosphoroxychlorid oder Thionylchlorid, wobei man ein solches Derivat, wenn Wasser abgespalten werden soll, üblicherweise in Gegenwart einer Base, wie einer tertiären organischen Base, z.B. Pyridin, verwendet, oder eines geeigneten sauren Ionenaustauschers, wie eines Ionenaustauschers auf der Sulfonsäure-Basis, z.B. eines sulfonierten Polystyrol-ionenaustauschers, abgespalten. Zur Abspaltung von Wasser kann man auch dehydratisierende Carbodiimidverbindungen, z.B. Dicyclohexylcarbodiimid, oder dehydratisierende, über Stickstoffatome disubstituierte Carbonylverbindungen, z.B. Carbodiimidazol, verwenden. Dabei verwendet man diese Mittel üblicherweise in Gegenwart eines Lösungsmittels, wie eines gegebenenfalls halogenierten aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffs, z.B. Benzol oder Toluol, oder eines Lösungsmittelgemisches, wobei man geeignete saure Mittel, wie Trifluoressigsäure gleichzeitig auch als Lösungsmittel verwenden kann. Wenn notwendig, verwendet man zusätzlich ein wasser-adsorbierendes Mittel oder einen Wasserabscheider und arbeitet unter Kühlen oder Erwärmen und/oder in einer Inertgas-, z.B. Stickstoffatmosphäre.

Vorzugsweise bedeutet R_0 in einem Ausgangsmaterial der Formel VII eine veresterte Hydroxygruppe und man spaltet erfindungsgemäss eine Säure der Formel $H-R_0$ ab. Ueblicherweise verwendet man zu diesem Zweck basische Säure-abspaltende und/oder -neutralisierende Mittel, wie z.B. anorganische Basen, wie verdünnte Alkalimetallhydroxide, z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid, wobei man neben Wasser auch organische Lösungsmittel, wie geeignete Ketone, z.B. Aceton, oder Aether, z.B. Dioxan, oder wässrige Gemische davon verwenden und bei einem pH-Wert von höchstens

etwa 9, wenn notwendig, unter Kühlen oder Erwärmen und/oder in einer Inertgas-, z.B. Stickstoffatmosphäre arbeiten kann. Vorzugsweise verwendet man als Säure-abspaltende Mittel tert.-Amine, insbesondere gute Protonenakzeptoren, die den Lactamring nicht angreifen, in erster Linie tert.-aliphatische oder tert.-cycloaliphatische Mono- und Diamine, wie Triniederalkylamine, z.B. Trimethylamin, Triäthylamin oder Aethyl-diisopropylamin, oder bicyclische Diazaverbindungen mit einer Amidin-artigen Anordnung der Ringstickstoffatome, z.B. 1,5-Diazabicyclo[4,3,0]non-5-en oder 1,5-Diazabicyclo[5,4,0]undec-5-en. Ferner kann man basische Ionenaustauscher, z.B. auf der Ammoniumhydroxid-Basis, ebenfalls als Säure-abspaltende Mittel einsetzen. Gewisse veresterte Hydroxygruppen R_O , insbesondere Sulfonyloxy, z.B. Methylsulfonyloxygruppen lassen sich in Form einer Säure der Formel R_O-H auch durch Adsorption, z.B. an Silikagel, Aluminiumoxyd, etc., und Elution (Chromatographie), aus Verbindungen der Formel VII abspalten.

Die oben beschriebenen Säureabspaltungen werden in Abwesenheit, üblicherweise aber in Gegenwart eines Lösungsmittels, wie eines gegebenenfalls halogenierten Kohlenwasserstoffs aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatischen Charakters, wie Methylenchlorid, eines Niederalkanons, z.B. Aceton, oder Aethers, z.B. Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder eines Lösungsmittelgemisches, inkl. eines wässrigen Gemisches, wenn notwendig unter Kühlen oder Erwärmen und/oder in einer Inertgas, z.B. Stickstoffatmosphäre vorgenommen.

Verfahren f): In einem 2-Cephem-Ausgangsmaterial der Formel (VIII) weist die gegebenenfalls geschützte Carboxylgruppe in 4-Stellung vorzugsweise die α -Konfiguration auf.

2-Cephem-Verbindungen der Formel (VIII) werden

isomerisiert, indem man sie mit einem schwach-basischen Mittel behandelt und die entsprechende 3-Cephem-Verbindung isoliert. Geeignete Isomerisierungsmittel sind z.B. organische stickstoffhaltige Basen, insbesondere tertiäre heterocyclische Basen aromatischen Charakters, in erster Linie Basen des Pyridin-Typs, wie Pyridin selber, sowie Collidine oder Lutidine, ferner Chinolin, tertiäre aromatische Basen, z.B. solche des Anilin-Typs, wie N,N-Diniederalkylaniline, z.B. N,N-Dimethylanilin oder N,N-Diäthylanilin, oder tertiäre aliphatische, azacycloaliphatische oder araliphatische Basen, wie N,N,N-Triniederalkylamine, z.B. N,N,N-Trimethylamin, N,N-Dimethyl-N-äthylamin, N,N,N-Triäthylamin oder N,N,N-Diisopropyl-N-äthylamin, N-Niederalkyl-azacycloalkane, z.B. N-Methyl-piperidin, oder N-Phenyl-niederalkyl-N,N-diniederalkyl-amine, z.B. N-Benzyl-N,N-dimethylamin, sowie Gemische davon, wie das Gemisch einer Base vom Pyridintyp und eines N,N,N-Tri-niederalkylamins, z.B. Pyridin und Triäthylamin. Ferner können auch anorganische oder organische Salze von Basen, insbesondere von mittelstarken bis starken Basen mit schwachen Säuren, wie Alkalimetall- oder Ammoniumsalze von Niederalkancarbonsäuren, z.B. Natriumacetat, Triäthylammoniumacetat oder N-Methyl-piperidinacetat, sowie andere analoge Basen oder Gemische von solchen basischen Mitteln verwendet werden.

Bei Isomerisierung mit basischen Mitteln arbeitet man vorzugsweise in wasserfreiem Medium, in An- oder Abwesenheit eines Lösungsmittels, wie eines gegebenenfalls halogenierten, z.B. chlorierten, aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffs, oder eines Lösungsmittelgemisches, wobei als Reaktionsmittel verwendete, unter den Reaktionsbedingungen flüssige Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, unter Kühlen, bei Zimmertemperatur oder unter Erhitzen, vorzugs-

weise in einem Temperaturbereich von etwa -30°C bis etwa $+100^{\circ}\text{C}$, in einer Inertgas-, z.B. Stickstoffatmosphäre, und/oder in einem geschlossenen Gefäss.

Die so erhältlichen 3-Cephem-Verbindungen lassen sich in an sich bekannter Weise, z.B. durch Adsorption und/oder Kristallisation, von gegebenenfalls noch vorhandenen 2-Cephem-Verbindungen abtrennen.

Die Isomerisierung von 2-Cephem-Verbindungen der Formel (VIII) kann ebenfalls durchgeführt werden, wenn man diese in 1-Stellung oxidiert, wenn erwünscht, ein erhältliches Isomerengemisch der 1-Oxide trennt, und die so erhältlichen 1-Oxide der entsprechenden 3-Cephem-Verbindungen reduziert.

Als geeignete Oxidationsmittel für die Oxidation in 1-Stellung von 2-Cephem-Verbindungen kommen anorganische Persäuren, die ein Reduktionspotential von wenigstens $+1,5$ Volt aufweisen und aus nicht-metallischen Elementen bestehen, organische Persäuren oder Gemische aus Wasserstoffperoxid und Säuren, insbesondere organische Carbonsäuren, mit einer Dissoziationskonstante von wenigstens 10^{-5} in Frage. Geeignete anorganische Persäuren sind Perjod- und Perschwefelsäure. Organische Persäuren sind entsprechende Percarbon- und Persulfonsäuren, die als solche zugesetzt oder durch Verwendung von wenigstens einem Äquivalent Wasserstoffperoxyd und einer Carbonsäure in situ gebildet werden können. Dabei ist es zweckmässig, einen grossen Ueberschuss der Carbonsäure zu verwenden, wenn z.B. Essigsäure als Lösungsmittel verwendet wird. Geeignete Persäuren sind z.B. Perameisensäure, Peressigsäure, Trifluorperessigsäure, Permaleinsäure, Perbenzoesäure, 3-Chlorperbenzoesäure, Monoperphthalsäure oder p-Toluolpersulfonsäure.

Die Oxidation kann ebenfalls unter Verwendung von Wasserstoffperoxid mit katalytischen Mengen einer

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

Die obige Oxidation kann in Gegenwart von geeigneten Katalysatoren durchgeführt werden. So kann z.B. die Oxidation mit Percarbonsäuren durch die Anwesenheit einer Säure mit einer Dissoziationskonstante von wenigstens 10^{-5} katalysiert werden, wobei ihre Wirksamkeit von ihrer Stärke abhängt. Als Katalysatoren geeignete Säuren sind z.B. Essigsäure, Perchlorsäure und Trifluoressigsäure. Üblicherweise verwendet man mindestens äquimolare Mengen des Oxidationsmittels, vorzugsweise einen geringen Ueberschuss von etwa 10% bis etwa 20%, wobei man auch grössere Ueberschüsse, d.h. bis zur 10-fachen Menge des Oxidationsmittels oder darüber, verwenden kann. Die Oxidation wird unter milden Bedingungen, z.B. bei Temperaturen von etwa -50°C bis etwa $+100^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise von etwa -10°C bis etwa $+40^{\circ}\text{C}$ durchgeführt.

Die Reduktion der 1-Oxide von 3-Cephem-Verbindungen kann in an sich bekannter Weise durch Behandeln mit einem Reduktionsmittel, wenn notwendig, in Anwesenheit eines aktivierenden Mittels, durchgeführt werden. Als Reduktionsmittel kommen beispielsweise in Betracht: Katalytisch aktivierter Wasserstoff, wobei Edelmetallkatalysatoren verwendet werden, welche Palladium, Platin oder Rhodium enthalten, und die man gegebenenfalls zusammen mit einem geeigneten Trägermaterial, wie Kohle oder Bariumsulfat, einsetzt; reduzierende Zinn-, Eisen-, Kupfer- oder Mangankationen, welche in Form von entspre-

chenden Verbindungen oder Komplexen anorganischer oder organischer Art, z.B. als Zinn-II-chlorid, -fluorid, -acetat oder -formiat, Eisen-II-chlorid, -sulfat, -oxalat oder -succinat, Kupfer-I-chlorid, -benzoat oder -oxyd, oder Mangan-II-chlorid, -sulfat, -acetat oder -oxyd, oder als Komplexe, z.B. mit Aethylendiamintetraessigsäure oder Nitrilotriessigsäure, verwendet werden; reduzierende Dithionit-, Jodid- oder Eisen-II-cyanid-anionen, welche in Form von entsprechenden anorganischen oder organischen Salzen, wie Alkalimetall-, z.B. Natrium- oder Kaliumdithionit, Natrium- oder Kaliumjodid oder -eisen-II-cyanid, oder in Form der entsprechenden Säuren, wie Jodwasserstoffsäure, verwendet werden; reduzierende trivalente anorganische oder organische Phosphorverbindungen, wie Phosphine, ferner Ester, Amide und Halogenide der phosphinigen, phosphonigen oder phosphorigen Säure, sowie diesen Phosphorsauerstoffverbindungen entsprechenden Phosphor-Schwefelverbindungen, worin organische Reste in erster Linie aliphatische, aromatische oder araliphatische Reste, z.B. gegebenenfalls substituierte Niederalkyl-, Phenyl oder Phenylniederalkylgruppen darstellen, wie z.B. Triphenylphosphin, Tri-n-butylphosphin, Diphenylphosphinigsäuremethylester, Diphenylchlorphosphin, Phenyl-dichlorphosphin, Benzolphosphonigsäuredimethylester, Butanphosphonigsäuremethylester, Phosphorigsäuretriphenylester, Phosphorigsäuretrimethylester, Phosphortrichlorid, Phosphortribromid, etc.; reduzierende Halogensilanverbindungen, die mindestens ein an das Siliciumatom gebundenes Wasserstoffatom aufweisen, und die ausser Halogen, wie Chlor, Brom oder Jod, auch organische Reste, wie aliphatische oder aromatische Gruppen, z.B. gegebenenfalls substituierte Niederalkyl- oder Phenylgruppen aufweisen können, wie Chlorsilan, Bromsilan, Di- oder Trichlorsilan, Di- oder Tribromsilan, Diphenylchlorsilan, Di-

methylchlorsilan, etc.; reduzierende quaternäre Chlor-methylen-iminiumsalze, insbesondere -chloride oder -bromide, worin die Iminiumgruppe durch einen bivalenten oder zwei monovalente organische Reste, wie gegebenenfalls substituierte Niederalkylen- oder Niederalkylgruppen substituiert ist, wie N-Chlormethylen-N,N-dimethyliminiumchlorid oder N-Chlormethylen-pyrrolidiniumchlorid; und komplexe Metallhydride, wie Natriumborhydrid, in Gegenwart von geeigneten Aktivierungsmitteln, wie Cobalt-II-chlorid, sowie Borandichlorid.

Als aktivierende Mittel, die zusammen mit denjenigen der obgenannten Reduktionsmittel verwendet werden, welche selber nicht Lewissäure-Eigenschaften aufweisen, d.h. die in erster Linie zusammen mit den Dithionit-, Jodid- oder Eisen-II-cyanid- und den nicht-halogenhaltigen trivalenten Phosphor-Reduktionsmitteln oder bei der katalytischen Reduktion eingesetzt werden, sind insbesondere organische Carbon- und Sulfonsäurehalogenide, ferner Schwefel-, Phosphor- oder Siliciumhalogenide mit gleicher oder grösserer Hydrolysenkonstante zweiter Ordnung als Benzoylchlorid, z.B. Phosgen, Oxalylchlorid, Essigsäurechlorid oder -bromid, Chloressigsäurechlorid; Pivalinsäurechlorid, 4-Methoxybenzoesäurechlorid, 4-Cyanbenzoesäurechlorid, p-Toluolsulfonsäurechlorid, Methansulfonsäurechlorid, Thionylchlorid, Phosphoroxychlorid, Phosphortrichlorid, Phosphortribromid, Phenylchlorphosphin, Benzolphosphonigsäuredichlorid, Dimethylchlorsilan oder Trichlorsilan, ferner geeignete Säureanhydride, wie Trifluoressigsäureanhydrid, oder cyclische Sultone, wie Aethansulton, 1,3-Propansulton, 1,4-Butansulton oder 1,3-Hexansulton zu erwähnen.

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

Verfahren g): In einem Ausgangsmaterial der Formel IX hat R_O^a die gleiche Bedeutung wie die veresterte Hydroxygruppe oder gegebenenfalls substituierte Aminogruppe R_O . Als veresterte Hydroxygruppe ist R_O^a insbesondere Halogen, wie Chlor, Brom oder Jod, oder eine Niederalkylsulfonyloxy- oder Arylsulfonyloxygruppe, wie Methansulfonyloxy, Aethansulfonyloxy, Benzolsulfonyloxy oder p-Toluolsulfonyloxy. Als gegebenenfalls substituierte Aminogruppe ist R_O^a insbesondere Amino, Mono- oder Diniederalkylamino, wie Methyl-, Aethyl-, Propyl-, Dimethyl-, Diäthyl-, Dipropyl-, Methyl-äthyl-, oder Methyl-propylamino, Mono- oder Dicyclohexylamino, Diphenylamino, Benzyl-, Dibenzyl- oder Phenyläthyl- oder Diphenyläthylamino, Aziridino, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Thiomorpholino oder 4-Niederalkylpiperazino.

Die reduktive Eliminierung von R_O^a erfolgt auf an sich bekannte Weise z.B. analog U.S.P. 4,065,618, U.S.P. 4,081,595 oder DT-OS 2,824,004, mit Hilfe eines Reduktionsmittels, das R_O^a durch Wasserstoff ersetzen kann.

Eine veresterte Hydroxylgruppe R_O^a wird durch Behandeln mit einem reduzierenden Metall oder Amalgam in Gegenwart eines Protonen-liefernden Lösungsmittels durch Wasserstoff ersetzt. Geeignete Metalle sind Alkalimetalle, wie Natrium oder Kalium, Erdalkalimetalle, wie Calcium oder Magnesium, oder auch Zink, Zinn oder Eisen und dergleichen oder Amalgame davon. Protonen-liefernde Lösungsmittel sind beispielsweise Wasser, Alkohole, wie Niederalkanole, z.B. Methanol oder Aethanol, organische oder anorganische Säuren, wie Niederalkancarbonsäuren, z.B. Ameisensäure oder Essigsäure, oder Mineralsäuren, wie Salzsäure oder

Schwefelsäure, oder auch Alkalihydroxide, wie Natriumhydroxid. Ein bevorzugtes Reduktionsmittel dieser Art ist Zink in Gegenwart von Essigsäure oder Ameisensäure. Die Reduktion wird in dem genannten Protonen-liefernden Lösungsmittel allein oder gegebenenfalls unter Zusatz eines neutralen organischen Lösungsmittels, wie eines halogenierten Kohlenwasserstoffes, wie Methylenchlorid, eines Aethers, wie Tetrahydrofuran, oder eines Amids, wie Dimethylformamid, und dergleichen, unter Kühlen oder Erhitzen bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels, vorzugsweise bei etwa Raumtemperatur, d.h. bei etwa 15° bis 25°, durchgeführt.

Eine Aminogruppe R_O^a wird durch Behandeln mit Diboran in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels eliminiert und durch Wasserstoff ersetzt. Geeignete inerte Lösungsmittel sind beispielsweise wasserfreie Aether, wie Diäthyläther, Aethylenglycoldimethyläther, Dioxan oder insbesondere Tetrahydrofuran. Die Reaktion wird unter leichtem Kühlen oder Erwärmen, bei etwa 5° bis 35°, bevorzugt bei Raumtemperatur ausgeführt.

Verfahren h): In einer erhaltenen Verbindung der Formel I, worin R_3 Wasserstoff oder eine durch Methoxy ersetzbare Gruppe ist, und alle funktionellen Gruppen in geschützter Form vorliegen, kann die 7 α -Methoxygruppe R_3 auf an sich bekannte Weise eingeführt werden.

Beispielsweise kann man die genannte Verbindung, worin R_3 Wasserstoff ist, nacheinander mit einem Anionenbildenden Mittel, einem N-Halogenierungsmittel und Methanol behandeln und auf diese Weise Methoxy einführen.

Ein geeignetes Anion-bildendes Mittel ist in erster Linie eine metallorganische Base, insbesondere eine Alkalimetall-, in erster Linie eine Lithium-organische Base. Solche Verbindungen sind insbesondere entsprechende Alkoholate, wie geeignete Lithium-niederalkanolate, in erster Linie Lithiummethylat, oder entsprechende Metall-Kohlenwasserstoffbasen, wie Lithium-niederalkane und Lithiumphenyl. Die Umsetzung mit der Anion-bildenden metallorganischen Base wird üblicherweise unter Kühlen, z.B. von etwa 0° C bis etwa -80° C, und in Gegenwart eines geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittels, z.B. eines Aethers, wie Tetrahydrofuran, bei Verwendung von Lithiummethylat auch in Gegenwart von Methanol, und, wenn erwünscht, in einem geschlossenen Gefäß und/oder in einer Inertgas-, z.B. Stickstoffatmosphäre, vorgenommen.

Als N-halogenierendes Mittel verwendet man üblicherweise ein sterisch gehindert, organische Hypohalogenit, insbesondere -chlorit, und in erster Linie ein entsprechendes aliphatisches Hypohalogenit, z.B. -chlorit, wie ein tert.-Niederalkyl-hypohalogenit, z.B. -chlorit. In erster Linie wendet man das tert.-Butylhypochlorit an, das man mit dem nichtisolierten Produkt der Anionisierungsreaktion umsetzt.

Die N-halogenierte Zwischenverbindung wird bei Anwesenheit eines Ueberschusses der Anion-bildenden Base, insbesondere von Lithiummethylat, unter den Reaktionsbedingungen und ohne isoliert zu werden in eine 7-Acyliminocephemverbindung umgewandelt, und diese durch Zugabe von Methanol in eine 7 α -Methoxy-cephem-Verbindung übergeführt. Falls notwendig, müssen aus dem N-halogenierten Zwischenprodukt die Elemente der Halogenwasserstoff-, insbesondere der Chlorwasserstoffsäure, abgespalten werden; dies

geschieht unter Zugabe einer Halogenwasserstoff-abspaltenden Base, wie eines geeigneten Alkalimetall-niederalkano-lats, z.B. Lithium-tert.-butylat, wobei diese Reaktion üblicherweise unter den Bedingungen der Anion- und N-Halogenverbindung-bildenden Reaktion stattfindet, wobei man in Gegenwart von Methanol arbeiten und anstelle der Acyliminoverbindung direkt die 7 α -Methoxy-cephem-Verbindung erhalten kann. Man geht üblicherweise aus von einer Verbindung der Formel I, worin R₃ Wasserstoff ist und funktionelle Gruppen in geschützter Form vorliegen, setzt diese mit einem Ueberschuss des Anion-bildenden Mittels, z.B. Lithiummetholat oder Phenyllithium, in Gegenwart von Methanol um, behandelt dann mit dem N-Halogenierungsmittel, z.B. tert.-Butylhypochlorit, und erhält so direkt die gewünschte Verbindung der Formel I, worin R₃ Methoxy ist und funktionelle Gruppen geschützt sind. Man kann auch das Methanol nachträglich zugeben, wobei man die Dehydrohalogenierung und die Zugabe von Methanol bei etwas höheren Temperaturen als die Anion- und N-Halogenverbindung-bildenden Reaktionen, z.B. bei etwa 0°C bis etwa -20°C, wenn notwendig, in einem geschlossenen Gefäß und/oder in eine Inertgas-, z.B. Stickstoffatmosphäre durchführen kann.

Nach einem weiteren Verfahren kann man in einer Verbindung der Formel I, worin R₃ eine durch Methoxy ersetzbare Gruppe ist, diese Gruppe durch Methoxy ersetzen.

So kann eine verätherte Mercaptogruppe R₃, insbesondere Methylthio, auf an sich bekannte Weise durch Behandeln mit Methanol in Gegenwart eines Quecksilber(II)-, Thallium(III)-, Wismuth (V)- oder Blei(IV)-salzes durch die Methoxygruppe ersetzt werden. Geeignete Salze sind

beispielsweise die entsprechenden Acetate, Trifluoracetate, Nitrate, Fluoride, Chloride oder Bromide, oder auch andere von organischen oder anorganischen Säuren abgeleitete Salze. Bevorzugt sind Quecksilber(II)-acetat und Thalliumtrinitrat. Die Salze werden in zur Ausgangsverbindung der Formel I äquimolarer Menge oder auch im Ueberschuss, bis zum etwa zweifachen der äquimolaren Menge, verwendet.

Die Reaktion findet in einem Ueberschuss von Methanol statt, wobei zur Lösungsverbesserung auch andere inerte Lösungsmittel, beispielsweise Tetrahydrofuran, Methylenchlorid oder Chloroform beigemischt werden können. Die Reaktionstemperatur liegt im allgemeinen bei Raumtemperatur, d.h. bei etwa 15 bis 25°, wobei zur Verlangsamung oder Beschleunigung der Reaktion gekühlt oder erwärmt werden kann.

Verfahren i): Die Carbamoylierung oder Methylierung einer Hydroxyiminomethylengruppe A in einer Verbindung der Formel I erfolgt auf an sich bekannte Weise durch Behandeln mit einem Carbamoylierungs- bzw. Methylierungsmittel. Im Ausgangsmaterial sind ausser der Hydroxyimino-Gruppe alle gegebenenfalls vorhandenen weiteren funktionellen Gruppen vorzugsweise geschützt.

Geeignete Carbamoylierungsmittel sind beispielsweise Isocyanate der Formel $R_4\text{-NCO}$, worin R_4 die oben angegebene Bedeutung hat. Die Carbamoylierung wird in An- oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels und gegebenenfalls in Anwesenheit eines Katalysators durchgeführt. Geeignete inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ketone, wie Aceton, Diäthylketon oder Methyläthylketon, Nitrile, wie Acetonitril, Aether, wie Diäthyläther, Dioxan oder Tetrahydrofuran, Amide, wie Dimethylformamid,

Dimethylacetamid, Ester, wie Aethylacetat, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Chlorbenzol oder Methylenchlorid, und ähnliche inerte Lösungsmittel. Geeignete Katalysatoren sind tertiäre Amine, wie Triniederalkylamine, z.B. Triäthylamin, Niederalkylniedercycloalkyl-amine, wie N,N-Dimethyl-cyclohexylamin, N,N-Diäthyl-cyclohexylamin, N-Methyl-dicyclohexylamin, oder cyclische Amine, wie N-Methylmorpholin, N-Aethylmorpholin, N-Methylpiperidin oder Pyridin, oder tertiäre Diamine, wie N,N,N',N'-Tetramethyl-1,3-propandiamin oder N,N,N',N'-Tetramethyl-1,4-butandiamin, und dergleichen. Die Carbamoylierungsreaktion wird unter Kühlen oder Erwärmen bei Temperaturen zwischen etwa -30° bis etwa $+100^{\circ}$, vorzugsweise bei etwa 10° bis 50° durchgeführt.

Geeignete Methylierungsmittel sind beispielsweise Diazomethan, reaktionsfähige Ester von Methanol, wie Methylhalogenide, z.B. Methyljodid, Sulfonsäureester, z.B. Methansulfonsäure-, Trifluormethansulfonsäure- oder p-Toluolsulfonsäuremethylester, oder Schwefelsäureester, z.B. Dimethylsulfat, Dimethylacetale, z.B. 2,2-Dimethoxypropan, Orthoester, z.B. Orthoameisensäuretrimethylester, Trimethyloxoniumsalze, z.B. Trimethyloxoniumfluorantimonat, -hexachlorantimonat, -hexafluorphosphat oder -tetrafluorborat, Dimethoxycarboniumsalze, z.B. Dimethoxycarbonium-hexafluorphosphat, oder Dimethylhaloniumsalze, z.B. Dimethylbromonium-hexafluorantimonat, oder 3-Aryl-1-methyltriazenverbindungen, z.B. 3-p-Tosyl-1-methyltriazen. Die Methylierung wird auf an sich bekannte Weise, üblicherweise in einem inerten Lösungsmittel, wie einem

Aether, z.B. Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder einem gegebenenfalls halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Benzol, Chlorbenzoyl, Methylenchlorid, oder dergleichen, gegebenenfalls in Gegenwart geeigneter Kondensationsmittel, wie Basen oder Säuren, unter Kühlen oder Erwärmen, z.B. bei Temperaturen zwischen etwa -20° bis etwa 100° , durchgeführt.

Verfahren j): Die Abspaltung einer Aminoschutzgruppe R_1 aus einer Verbindung der Formel I, erfolgt, gegebenenfalls selektiv, auf an sich bekannte und, je nach Art der Schutzgruppe, verschiedenartige Weise, z.B. mittels Solvolyse oder Reduktion. Eine 2-Halogen-niederalkoxycarbonylgruppe (gegebenenfalls nach Umwandlung einer 2-Brom-niederalkoxycarbonylgruppe in eine 2-Jod-niederalkoxycarbonylgruppe), eine Acylmethoxycarbonylgruppe oder eine 4-Nitrobenzyloxycarbonylgruppe R_1 kann z.B. durch Behandeln mit einem geeigneten chemischen Reduktionsmittel, wie Zink in Gegenwart von wässriger Essigsäure, eine Aroylmethoxycarbonylgruppe auch durch Behandeln mit einem nucleophilen, vorzugsweise salzbildenden Reagens, wie Natriumthiophenolat, und eine 4-Nitro-benzyloxycarbonylgruppe auch durch Behandeln mit einem Alkalimetall-, z.B. Natriumdithionit, eine Diphenylmethoxycarbonyl-, tert.-Niederalkoxycarbonyl- oder Polycycloalkoxycarbonylgruppe durch Behandeln z.B. mit Ameisen- oder Trifluoressigsäure, eine gegebenenfalls substituierte Benzyloxycarbonylgruppe z.B. mittels Hydrogenolyse durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierkatalysators, wie eines Palladiumkatalysators, eine Trialkylmethylgruppe z.B.

durch Behandeln mit wässriger Mineralsäure, und eine organische Silyl- oder Stannylgruppe R_1 z.B. mittels Hydrolyse oder Alkoholyse abgespalten und durch Wasserstoff ersetzt werden. Eine 2-Halogenacetyl-, wie 2-Chloracetylgruppe R_1 kann durch Behandeln mit Thioharnstoff in Gegenwart einer Base, oder mit einem Thiolatsalz, wie einem Alkalimetallthiolat des Thioharnstoffs und anschließende Solvolyse, wie Alkoholyse oder Hydrolyse, des entstandenen Kondensationsproduktes abgespalten werden.

Diese Solvolyse- oder Reduktionsreaktionen erfolgen gegebenenfalls in Gegenwart eines an der Reaktion beteiligten oder auch eines inerten Lösungsmittels unter Kühlen oder Erwärmen, z.B. bei Temperaturen von etwa -20° bis etwa 100° .

Verfahren k): Die Veresterung einer freien Carboxylgruppe, oder eines reaktionsfähigen funktionellen Derivates davon, in 4-Stellung des Cephemringes in einer Verbindung der Formel I erfolgt, gegebenenfalls unter Schutz anderer funktioneller Gruppen, auf an sich bekannte Weise.

So erhält man Ester z.B. durch Behandeln einer freien Carboxylgruppe $-COOR_2$ mit einer geeigneten Diazoverbindung, wie einem Diazoniederalkan, z.B. Diazomethan oder Diazobutan, oder einem Phenyldiazoniederalkan, z.B. Diphenyldiazomethan, wenn notwendig, in Gegenwart einer Lewissäure, wie z.B. Bortrifluorid, oder auch Umsetzen mit einem zur Veresterung geeigneten Alkohol R_2-OH in Gegenwart eines Veresterungsmittels, wie eines Carbodiimids, z.B. Dicyclohexylcarbodiimid, sowie Carbonyldiimidazol, ferner mit einem N,N' -disubstituierten O- bzw. S-substituierten Isoharnstoff oder Isothio-

harnstoff, 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 der Formel R_2-OH und einer starken anorganischen Säure oder 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-Hydroxysuccinimid) oder gemischte Anhydride (erhalten z.B. mit Halogenameisensäure-niederalkylestern, wie Chlorameisensäureäthyl- oder Chlorameisensäureisobutylester, oder mit Halogenessigsäurehalogeniden, wie Trichloressigsäurechlorid) durch Umsetzen mit Alkoholen der Formel R_2-OH , gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, wie Pyridin, in eine veresterte Carboxylgruppe $-COOR_2$ übergeführt werden.

In einer erhaltenen Verbindung mit einer veresterten Gruppierung der Formel $-COOR_2$ kann diese in eine andere veresterte Carboxygruppe 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 I mit einer freien Carboxylgruppe der Formel $-COOR_2$, 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, umgesetzt.

Bevorzugt werden auf eine der vorgenannten Weise die physiologisch spaltbaren Estergruppen $-COOR_2$ gebildet.

Eine durch eine organische Silyl- oder Stannylgruppe geschützte Carboxylgruppe kann in an sich bekannter Weise gebildet werden, z.B. indem man Verbindungen der Formel I, worin R_2 für Wasserstoff steht, oder Salze, wie Alkalimetall-, z.B. Natriumsalze davon, mit einem geeigneten Silylierungs- oder Stannylierungsmittel behandelt; siehe z.B. britisches Patent Nr. 1.073.530 bzw. holländische Auslegeschrift Nr. 67/17107.

Die Veresterungsreaktion kann in An- oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels, wie eines gegebenenfalls halogenierten Kohlenwasserstoffes, z.B. Methylenchlorid, Benzol, Chlorbenzol, eines Amides, z.B. Dimethylformamid, eines Sulfoxids, z.B. Dimethylsulfoxid, eines Nitriles z.B. Acetonitril, oder dergleichen, oder gegebenenfalls auch in einem Ueberschuss des Alkoholes R_2-OH unter Kühlen oder Erwärmen, z.B. je nach Methode zwischen etwa -50° und 100° , durchgeführt werden.

Verfahren 1): Die Ueberführung einer veresterten Carboxylgruppe $-COOR_2$, unter Abspaltung des veresternden Restes R_2 , in eine freie oder eine in Salzform vorliegende Carboxylgruppe, d.h. worin R_2 Wasserstoff oder ein Kation ist, in einer Verbindung der Formel I, erfolgt auf an sich bekannte Weise, insbesondere durch Solvolyse, wie Hydrolyse, Alkoholyse oder Acidolyse, oder durch Reduktion, wie Hydrogenolyse oder chemische Reduktion.

So kann man z.B. eine tert.-Niederalkoxycarbonyl-, Polycycloalkoxycarbonyl- oder Diphenylmethoxycarbonylgruppe durch Behandeln mit einem geeigneten sauren Mittel, wie Ameisensäure oder Trifluoressigsäure, gegebenenfalls unter Zugabe einer nucleophilen Verbindung, wie Phenol oder Anisol, in die freie Carboxylgruppe überführen. Eine gegebenenfalls substituierte Benzyloxycarbonylgruppe kann z.B. mittels Hydrogenolyse durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierkatalysators, wie eines Palladiumkatalysators freigesetzt werden. Ferner kann man bestimmt substituierte Benzyloxycarbonylgruppen, wie 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, auch mittels chemischer Reduktion, z.B. durch Behandeln mit einem Alkalimetall-, z.B. Natriumdithionit, oder mit einem reduzierenden Metall, z.B. Zink, oder Metallsalz, wie einem Chrom-II-salz, z.B. Chrom-II-chlorid, üblicherweise in Gegenwart eines Wasserstoffabgebenden 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, in die freie Carboxylgruppe überführen. Durch Behandeln mit einem reduzierenden Metall oder Metallsalz, wie oben beschrieben, kann man auch eine 2-Halogen-niederalkoxycarbonylgruppe (gegebenenfalls nach Umwandlung einer 2-Brom-niederalkoxycarbonylgruppe in eine 2-Iodniederalkoxycarbonylgruppe) oder eine Acylmethoxycarbonylgruppe in die freie Carboxylgruppe umwandeln, wobei eine Aroylmethoxycarbonylgruppe ebenfalls durch Behandeln mit einem nucleophilen, vorzugsweise salzbildenden Reagens, wie Natriumthiophenolat oder Natriumjodid gespalten werden kann. Eine Polyhalogenaryloxycarbonylgruppe, wie die Pentachlorphenyloxycarbonylgruppe wird unter milden basischen Bedingungen, wie durch verdünnte Natronlauge oder organische Basen in Gegenwart

von Wasser, zur freien Carboxylgruppe verseift.

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

Bei der basischen Hydrolyse oder Alkoholyse kann das Salz der Carbonsäure anfallen.

Die Reaktion erfolgt in dem Solvolysierungsmittel allein, falls es sich um ein Lösungsmittel handelt, oder gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel, oder in einem Gemisch davon, je nach Methode bei erniedrigter oder erhöhter Temperatur, beispielsweise zwischen etwa -50° und 100° .

Nachoperationen:

Eine erhaltene Verbindung der Formel I kann in eine andere Verbindung der Formel I umgewandelt werden, wobei die Reste R_1 , R_2 oder A innerhalb des Rahmens ihrer Bedeutungen in andere Reste R_1 , R_2 oder A übergeführt werden. Das betrifft in erster Linie die Abspaltung von Schutzgruppen, sofern diese nicht bereits durch Anwendung eines der Verfahren i) bis l) vorweggenommen sind, z.B. von Schutzgruppen im Rest A, aber auch die nachträgliche Abänderung von A.

In den erhaltenen Verbindungen der Formel I, worin funktionelle Gruppen geschützt sind, werden diese, z.B. geschützte Carboxyl-, Amino-, Hydroxy-, Mercapto- und/oder Sulfogruppen, in an sich bekannter Weise, wie mittels Solvolyse, insbesondere Hydrolyse, Alkoholyse oder Acidolyse, oder mittels Reduktion, insbesondere Hydrogenolyse oder chemische Reduktion, gegebenenfalls stufenweise oder gleichzeitig freigesetzt.

So kann man z.B. eine tert.-Niederalkoxycarbonyl-, Polycycloalkoxycarbonyl- oder Diphenylmethoxycarbonylgruppe durch Behandeln mit einem geeigneten sauren Mittel, wie Ameisensäure oder Trifluoressigsäure, gegebenenfalls unter Zugabe einer nucleophilen Verbindung, wie Phenol oder Anisol, in die freie Carboxylgruppe überführen. Eine gegebenenfalls substituierte Benzyloxycarbonylgruppe kann z.B. mittels Hydrogenolyse durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierkatalysators, wie eines Palladiumkatalysators freigesetzt werden. Ferner kann man bestimmt substituierte Benzyloxycarbonylgruppen, wie 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, auch mittels chemischer Reduktion, z.B. durch Behandeln mit einem Alkalimetall-, z.B. Natriumdithionit, oder mit einem reduzierenden Metall, z.B. Zink, oder Metallsalz, wie einem Chrom-II-salz, z.B. Chrom-II-chlorid, üblicherweise in Gegenwart eines Wasserstoffabgebenden Mittels, das zusammen mit dem Metall nascierenden Wasserstoff zu erzeugen vermag, wie einer Säure, in erster Linie Essig-, sowie Ameisensäure, oder eines Alkohols, wobei man vorzugsweise Wasser zugibt, in die freie Carboxylgruppe überführen. Durch Behandeln mit einem reduzierenden Metall oder Metallsalz, wie oben beschrieben, kann man auch eine 2-Halogen-niederalkoxycarbonylgruppe (gegebenenfalls nach Umwandlung einer 2-Brom-niederalkoxycarbonylgruppe

in eine 2-Iodniederalkoxycarbonylgruppe) oder eine Acylmethoxycarbonylgruppe in die freie Carboxylgruppe umwandeln, wobei eine Aroylmethoxycarbonylgruppe ebenfalls durch Behandeln mit einem nucleophilen, vorzugsweise salzbildenden Reagens, wie Natriumthiophenolat oder Natriumjodid gespalten werden kann. Eine Polyhalogenaryloxycarbonylgruppe, wie die Pentachlorphenyloxycarbonylgruppe wird unter milden basischen Bedingungen, wie durch verdünnte Natronlauge oder organische Basen in Gegenwart von Wasser, zur freien Carboxylgruppe verseift.

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

Eine geschützte Aminogruppe wird in an sich bekannter und je nach Art der Schutzgruppe in verschiedenartiger Weise, z.B. mittels Solvolyse oder Reduktion, freigesetzt. Eine 2-Halogen-niederalkoxycarbonylaminogruppe (gegebenenfalls nach Umwandlung einer 2-Brom-niederalkoxycarbonylgruppe in eine 2-Jod-niederalkoxycarbonylgruppe), eine Acylmethoxycarbonylaminogruppe oder eine 4-Nitrobenzyloxycarbonylaminogruppe kann z.B. durch Behandeln mit einem geeigneten chemischen Reduktionsmittel, wie Zink in Gegenwart von wässriger Essigsäure, eine Aroylmethoxycarbonylaminogruppe auch durch Behandeln mit einem nucleophilen, vorzugsweise salzbildenden Reagens, wie Natriumthiophenolat, und eine 4-Nitrobenzyloxycarbonylaminogruppe auch durch Behandeln mit einem Alkalimetall-, z.B. Natriumdithionit, eine Diphenylmethoxycarbonyl-

amino-, tert.-Niederalkoxycarbonylamino- oder Polycycloalkoxycarbonylamino-Gruppe durch Behandeln z.B. mit Ameisensäure- oder Trifluoressigsäure, eine gegebenenfalls substituierte Benzyloxycarbonylamino-Gruppe z.B. mittels Hydrogenolyse durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierkatalysators, wie eines Palladiumkatalysators, eine Triarylmethyl-Gruppe z.B. durch Behandeln mit wässriger Mineralsäure, und eine mit einer organischen Silyl- oder Stannyl-Gruppe geschützte Amino-Gruppe z.B. mittels Hydrolyse oder Alkoholyse freigesetzt werden. Eine durch 2-Halogenacetyl-, wie 2-Chloracetyl-, geschützte Amino-Gruppe kann durch Behandeln mit Thioharnstoff in Gegenwart einer Base, oder mit einem Thiolatsalz, wie einem Alkalimetallthiolat des Thioharnstoffs und anschließende Solvolyse, wie Alkoholyse oder Hydrolyse, des entstandenen Kondensationsproduktes freigesetzt werden.

Eine durch eine Acyl-Gruppe, eine Silyl- oder Stannyl-Gruppe oder durch einen gegebenenfalls substituierten α -Phenylniederalkylrest geschützte Hydroxy-Gruppe wird wie eine entsprechend geschützte Amino-Gruppe freigesetzt. Eine durch einen 2-oxa- oder 2-thia-aliphatischen oder -cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest geschützte Hydroxy-Gruppe wird durch Acidolyse freigesetzt.

Eine geschützte Sulfogruppe wird analog einer geschützten Carboxyl-Gruppe freigesetzt.

Die Schutzgruppen können so gewählt werden, dass sie alle gleichzeitig abgespalten werden können, beispielsweise acidolytisch, wie durch Behandeln mit Trifluoressigsäure oder Ameisensäure, oder reduktiv, wie durch Behandeln mit Zink und Eisessig, oder mit Wasserstoff und einem Hydrierkatalysator, wie einem Palladium/Kohle-Katalysator.

Durch Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen können die Schutzgruppen auch selektiv abgespalten werden. Beispielsweise kann eine Diphenylmethoxycarbonylgruppe mit Trifluoressigsäure bei 0° in die freie Carboxylgruppe übergeführt werden, während eine gleichzeitig vorhandene tert.-Butoxycarbonylaminogruppe mit dem gleichen Reagens erst bei höherer Temperatur, z.B. bei Raumtemperatur, und gegebenenfalls auch längerer Reaktionszeit in eine freie Aminogruppe übergeführt werden kann.

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

Die Ueberführung einer freien Carboxylgruppe in einer erhaltenen Verbindung der Formel (I) in eine veresterte Carboxylgruppe, die unter physiologischen Bedingungen spaltbar ist, erfolgt nach an sich bekannten Veresterungsmethoden, beispielsweise indem man eine Ver-

bindung der Formel (I), worin andere funktionelle Gruppen, wie Amino-, Hydroxy- oder Sulfogruppen, gegebenenfalls in geschützter Form vorliegen, oder ein bezüglich der zu veresternden Carboxylgruppe reaktionsfähiges funktionelles Derivat davon, oder ein Salz davon, mit einem entsprechenden Alkohol, oder einem reaktionsfähigen funktionellen Derivat, beispielsweise einem Halogenid, wie Chlorid davon, verestert.

In einer erhaltenen Verbindung der Formel (I), kann eine Hydroxymethylengruppe A zu einer Oxomethylengruppe oxidiert werden. Die Oxidation kann, gegebenenfalls unter Schutz einer freien Amino- und Carboxylgruppe, auf an sich bekannte, d.h. wie für die Oxidation von Hydroxy- zu Oxogruppen bekannte Weise durchgeführt werden. Als Oxidationsmittel kommen oxidierende Oxide, wie solche des Mangans, Chroms, Stickstoffs oder Schwefels, wie Mangandioxid, Chromtrioxid, z.B. Jones Reagens oder Chromtrioxid in Gegenwart von Essigsäure, Schwefelsäure oder Pyridin, Distickstofftetroxid, Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid oder Sauerstoff, und Peroxide, wie Wasserstoffperoxid, sauerstoffhaltige Säuren, wie Permangansäure, Chromsäure oder Hypochlorsäure oder Salze davon, wie Kaliumpermanganat, Natrium- oder Kaliumdichromat oder Kaliumhypochlorit, in Frage. Die Hydroxymethylengruppe kann auch durch die Oppenauer-Oxidation in die Oxomethylengruppe übergeführt werden, d.h. durch Behandeln mit

dem Salz eines sterisch gehinderten Alkohols, wie Aluminium- oder Kalium-tert.-butoxid, -isopropoxid oder -phenoxid in Gegenwart eines Ketons, wie Aceton, Cyclohexanon oder Fluorenon. Eine weitere Möglichkeit die Hydroxymethylengruppe in die Oxomethylengruppe überzuführen besteht in der Dehydrierung, z.B. mit Raney-Nickel.

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

In einer erhaltenen Verbindung der Formel (I), worin A eine Oxomethylengruppe bedeutet, kann diese, gegebenenfalls unter Schutz funktioneller Gruppen, durch Behandeln mit Hydroxylamin, O-geschütztem oder O-carbamoyliertem Hydroxylamin oder O-Methylhydroxylamin in eine Hydroxyiminomethylengruppe, worin Hydroxy gegebenenfalls in geschützter oder carbamoylierter Form vorliegt, bzw. in eine Methoxyiminomethylengruppe übergeführt werden.

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

214140 - 55 -

wie Triäthylamin oder Äthyl-diisopropylamin, oder einer heterocyclischen tertiären Base, wie Pyridin, in Freiheit gesetzt werden.

In einer erhaltenen Verbindung der Formel (I), worin A Methylene bedeutet, kann die Methylengruppe z. B. analog BE-PS 855 953, durch Nitrosierung in eine Hydroxyiminogruppe übergeführt werden, worin die Hydroxygruppe anschließend, falls erwünscht, auf an sich bekannte Weise geschützt, carbamoyliert oder durch Methylierung in eine Methoxygruppe übergeführt werden kann. Ferner kann eine Methylengruppe A zu einer Sulfomethylengruppe sulfonyliert werden, z. B. durch Behandeln mit dem SO_3 /Dioxan Komplex, z. B. analog der DE-OS 2 638 028.

Salze von Verbindungen der Formel (I) können in an sich bekannter Weise hergestellt werden. So kann man Salze von Verbindungen der Formel I mit sauren Gruppen, z. B. durch Behandeln mit Metallverbindungen, wie Alkalimetallsalzen von geeigneten Carbonsäuren, z. B. dem Natriumsalz der α -Aethylcapronsäure oder Natriumbicarbonat, 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 Formel I erhält man in üblicher Weise, z. B. durch Behandeln mit einer Säure oder einem geeigneten Anionenaustauschreagens. Innere Salze von Verbindungen der Formel (I), welche eine freie Carboxylgruppe enthalten, können z. B. durch Neutralisieren von Salzen, wie Säureadditionssalzen, auf den isoelektrischen Punkt, z. B.

214140

- 56 -

mit schwachen Basen, oder durch Behandeln mit flüssigen Ionenaustauschern gebildet werden.

Die Verfahren umfassen 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 in situ, gegebenenfalls unter den Reaktionsbedingungen, gebildet werden.

Die Ausgangsverbindungen der Formeln II bis VIII sind bekannt oder können analog bekannten Verfahren hergestellt werden.

So sind Ausgangsverbindungen der Formel II, worin R_3 Wasserstoff ist, aus der DE-OS 2 151 567 bekannt. Ausgangsverbindungen der Formel II, worin R_3 Methoxy oder eine in Methoxy überführbare Gruppe ist, können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden, beispielsweise durch Einführung von veräthertem Mercapto in Verbindungen der Formel II, worin R_3 Wasserstoff ist, und Austausch von veräthertem Mercapto gegen Methoxy.

Ausgangsverbindungen der Formel III sind z. B. aus BE-PS 852 971, BE-PS 853 545, DE-OS 2 556 736 und DE-OS 2 638 028 bekannt.

Ausgangsverbindungen der Formel IV können durch Acylierung von Verbindungen der Formel II mit einer Säure

214148 - 57 -

der Formel $X-CH_2-CO-A-COOH$ oder einem reaktionsfähigen funktionellen Derivat davon, z. B. analog dem Verfahren a), hergestellt werden.

Ausgangsverbindungen der Formel V bzw. Va können analog der DE-OS 2 151 567 und Ausgangsverbindungen der Formel VI analog der NL-AS 68 15631 oder den AT-PS 263 768 und 264 537 hergestellt werden.

Ausgangsverbindungen der Formel VII, worin R_O Hydroxy oder verestertes Hydroxy ist, können analog dem DD-PS 10 6652 hergestellt werden.

Ausgangsverbindungen der Formel VII, worin R_O gegebenenfalls substituiertes Amino ist, können analog der DE-OS 2 606 192 durch Behandeln mit Aminen von entsprechenden 3-Hydroxy-3-cephemverbindungen oder gemäß DE-OS 2 606 196 z. B. durch Ringschluß von entsprechenden 2-(4-Tosylthio-3-acylamido-2-oxoazetidin-1-yl)-3-subst. amino-crotonsäureestern erhalten werden.

Ausgangsverbindungen der Formel VIII können bei der schonenden Decarbonylierung von 3-Formyl-2-cephemverbindungen der Formel VI erhalten werden.

Ausgangsverbindungen der Formel IX können analog dem Verfahren a) durch Acylierung von Verbindungen der Formel II, worin R_O eine Gruppe R_O^a ist, hergestellt werden. Weitere Möglichkeiten der Herstellung solcher Verbindungen betreffen den Austausch einer Gruppe R_O^a gegen eine andere Gruppe R_O^a , z. B. von p-Toluolsulfonyloxy gegen Amino (siehe US-PS 4 065 618).

214148 - 58 -

Die im Verfahren h) benötigten Ausgangsverbindungen der Formel I, worin R_3 eine durch Methoxy ersetzbare Gruppe, insbesondere eine verätherte Mercaptogruppe, wie Methylthio, ist, werden zweckmäßig aus entsprechenden Verbindungen der Formel IV nach dem Verfahren b) hergestellt.

Die neuen Ausgangsstoffe und Verfahren zu ihrer Herstellung sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Pharmakologisch besonders wertvolle Verbindungen, die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt werden können, sind die folgenden:

7B- $\left[\begin{array}{c} \text{2} \\ \text{2} \end{array} \right]$ -(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

7B- $\left[\begin{array}{c} \text{2} \\ \text{2} \end{array} \right]$ -(2-Chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

7B- $\left[\begin{array}{c} \text{2} \\ \text{2} \end{array} \right]$ -(2-tert. Butoxycarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäure-pivaloyloxymethylester.

7B- $\left[\begin{array}{c} \text{2} \\ \text{2} \end{array} \right]$ -(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäure-pivaloyloxymethylester .

7B- $\left[\begin{array}{c} \text{D,L} \\ \text{2} \end{array} \right]$ -2-tert. Butoxycarbonylamino-2-(2-amino-4-thiazolyl)acetamido]-3-cephem-4-carbonsäurediphenylmethylester.

214140 - 59 -

7B- \overline{D} ,L-2-Amino-2-(2-amino-4-thiazolyl)-acetamido $\overline{7}$ -3-cephem-4-carbonsäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

7B- \overline{Z} -(2-tert.Butoxycarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminacetamido $\overline{7}$ -7 α -methoxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester.

7B- \overline{Z} -(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido $\overline{7}$ -7 α -methoxy-3-cephem-4-carbonsäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

7B- \overline{Z} -(2-Amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido $\overline{7}$ -3-cephem-4-carbonsäurediphenylmethylester.

7B- \overline{Z} -(2-Amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido $\overline{7}$ -3-cephem-4-carbonsäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

7B- \overline{Z} -(2-Amino-4-thiazolyl)-acetamido $\overline{7}$ -3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester.

7B- \overline{Z} -(2-Amino-4-thiazolyl)-acetamido $\overline{7}$ -3-cephem-4-carbonsäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

7B- \overline{Z} -(2-Amino-4-thiazolyl)-2-N-methylcarbamoyloxyiminoacetamido $\overline{7}$ -3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester.

7B- \overline{Z} -(2-Amino-4-thiazolyl)-2-N-methylcarbamoyloxyiminoacetamido $\overline{7}$ -3-cephem-4-carbonsäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

214140

- 60 -

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 parenteralen Verabreichung eignen. Zur enteralen Verabreichung verwendet man Tabletten oder Gelatine kapseln, welche den Wirkstoff zusammen mit Verdünnungsmitteln, z. B. Laktose, Dextrose, Sukrose, Mannitol, Sorbitol, Cellulose und/oder Glycin, und Schmiermitteln, z. B. Kieselerde, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyäthylenglykol, aufweisen; Tabletten enthalten ebenfalls Bindemittel, z. B. Magnesiumaluminiumsilikat, Stärken, wie Mais-, Weizen-, Reis- oder Pfeilwurzstärke, Gelatine, Traganth, 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, Geschmackstoffe und Süßmittel. Suppositorien sind in erster Linie Fetteulsionen oder -suspensionen.

214148 - 61 -

Vorzugsweise verwendet man die pharmakologisch wirksamen Verbindungen der vorliegenden Erfindung in Form von injizierbaren, z.B. intravenös oder subcutan, verabreichbaren Präparaten oder von Infusionslösungen. 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 Mischungs-, 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. Je nach Art der Infektion, Zustand des infizierten Organismus verwendet man tägliche Dosen von etwa 0,5 g bis etwa 5 g s. c. zur Behandlung von Warmblütern von etwa 70 kg Gewicht.

Ausführungsbeispiel

Die folgenden Beispiele dienen zur Illustration der Erfindung; Temperaturen werden in Celsiusgraden angegeben.

Rf-Angaben für Dünnschichtchromatographie:

DS: Auf Silicagel-Fertigplatten SL 254 der Fa.

Antec, Birsfelden.

214140 -62-

Die Zusammensetzung der Laufmittel ist wie folgt:

52 A : n-Butanol/Eisessig/Wasser 67:10:23
67 : n-Butanol/Aethanol/Wasser 40:10:50 (obere Phase)
101 : n-Butanol/Pyridin/Eisessig/Wasser 38:24:8:30
101 A: n-Butanol/Pyridin/Eisessig/Wasser 42:24: 4:30

In den Aminothiazol-2-methoxyiminoessigsäure-
verbindungen hat die 2-Methoxyiminogruppe die syn-
Konfiguration.

Beispiel 1

a) Eine Lösung von 1,14 g 2-(2-Chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoessigsäure in 15 ml Tetrahydrofuran wird bei -10° mit 0,85 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und 0,56 g 1-Hydroxybenztriazol versetzt und bei ca. -5° bis -10° unter Stickstoff 1 1/2 Stunden gerührt. Nach Zugabe einer Lösung von 1,0 g 7 β -Amino-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 15 ml Tetrahydrofuran wird zunächst 1 Stunde bei der gleichen Temperatur und dann 4 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Eindampf-Rückstand wird in Aethylacetat aufgenommen, mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Dieser Rückstand wird in Aethylacetat aufgenommen und nach Abfiltration des unlöslichen Materials wiederum eingedampft. Durch Chromatographie an Silikagel mit Toluol und steigenden Anteilen Aethylacetat (bis zu 30 %) wird daraus der 7 β -[2-(2-Chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester gewonnen.

DS: $R_f \approx 0,57$ (Aethylacetat); IR-Spektrum (CH_2Cl_2):

Absorptionsbanden bei 3350, 3200, 1782, 1770sh, 1724, 1705, 1684, 1540 cm^{-1} .

b) Eine Mischung von 1,25 g 7 β -[2-(2-Chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, 12 ml Methylenchlorid, 0,68 ml Anisol und 3,4 ml Trifluoressigsäure wird 30 Minuten unter Eiskühlung gerührt. Nach Zutropfen von 100 ml Diäthyläther wird 45 Minuten bei der gleichen Temperatur weiter gerührt. Die ausgefallene 7 β -[2-(2-Chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäure wird abfiltriert, mit Diäthyläther gewaschen und getrocknet.

DS: Rf 0,37 (n-Butanol:Eisessig:Wasser 67:10:23).

c) Eine Lösung von 700 mg 7 β -[2-(2-Chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäure in 17 ml N,N'-Dimethylacetamid wird mit 260 mg Thioharnstoff versetzt und 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der durch Zugabe von 200 ml Diäthyläther und Dekantieren des Lösungsmittels erhaltene Niederschlag wird mit 100 ml Diäthyläther gewaschen und in 25 ml Wasser gelöst. Die trübe Lösung wird eisgekühlt und mit Natriumhydrogencarbonat auf pH 7 gestellt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und Filtrat und Waschflüssigkeit auf eine Säule von 180 ml Amberlite XAD-2 gegeben. Die Säule wird mit Wasser und anschliessend mit Wasser:Isopropanol 85:15 durchgewaschen. Die das 7 β -[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäure-natriumsalz enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft. Das Natriumsalz wird mit Aceton verrieben, abfiltriert und getrocknet.

DS: Rf \sim 0,19 (n-Butanol:Eisessig:Wasser 67:10:23);

UV-Spektrum (Aethanol): $\lambda_{\max} = 233 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 15'500$) und $290 \text{ m}\mu$ sh ($\epsilon = 5'500$).

Beispiel 2:

a) Eine Lösung von 3,31 g 2-(2-tert. Butoxycarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoessigsäure in 35 ml Tetrahydrofuran wird mit 1,50 g 1-Hydroxybenztriazol und 2,27 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 2 Stunden bei 0° gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit einer Lösung von 3,66 g 7 β -Amino-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 45 ml Tetrahydrofuran versetzt und 1 Stunde bei 0° und 4 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Vom ausgefallenen Harnstoff wird abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingengt und der Rückstand mit Essigsäureäthylester, Citratpuffer, gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung aufgearbeitet. Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat, Eindampfen im Vakuum, Säulenchromatographie des erhaltenen Rohproduktes an Kieselgel mit Toluol/Aethylacetat 4 : 1 als Elutionsmittel und Kristallisation des gereinigten Produktes aus Methylenchlorid/Diäthyläther ergibt den 7 β -[2-(2-tert. Butoxycarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester vom Schmelzpunkt 154-157°; DS : Rf ~ 0.37 (Toluol/Aethylacetat 1:1); UV-Spektrum (in Aethanol): $\lambda_{\max} = 234 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 15\,500$), 295 m μ (Schulter); IR-Spektrum (in CH₂Cl₂): Absorptionsbanden bei 3400; 1792; 1775 sh; 1728; 1680; 1640; 1545 cm⁻¹.

Beispiel 3:

Eine Lösung von 840 mg 2-(2-tert. Butoxycarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoessigsäure in 9 ml Methylenchlorid und 0,26 ml Pyridin wird bei -15° unter Stickstoff mit 0,5 ml Diäthylphosphorobromidat versetzt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von 1,00 g 7 β -Amino-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester bei -15° wird die Reaktionslösung bei Raumtemperatur während 2 Stunden

gerührt, dann mit Chloroform verdünnt, nacheinander mit verdünnter Schwefelsäure, Wasser, wässriger Natriumbicarbonatlösung und wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird durch präparative Dickschichtchromatographie an Silicagel mit Toluol/Aethylacetat 1:1 gereinigt. Man erhält die im Beispiel 2 beschriebene Verbindung.

Beispiel 4:

Eine Lösung von 15,0 g 7β -[2-(2-tert. Butoxycarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 75 ml Methylenchlorid und 75 ml Trifluoressigsäure wird 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt, mit kaltem Toluol versetzt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Diäthyläther digeriert, abfiltriert und getrocknet. Das erhaltene hellbeige, pulverförmige Trifluoracetat der 7β -[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäure wird in 90 ml Wasser suspendiert. Der pH-Wert der Suspension wird mit 2N NaOH auf 7,1 gestellt. Die Lösung wird klarfiltriert und an 1200 ml Amberlite XAD-2 chromatographiert. Elution mit Wasser/15 % Isopropanol und Lyophilisation der vereinigten, das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen ergibt das schwach gelbliche 7β -[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäure-natriumsalz. IR-Spektrum(Nujol): Charakteristische Absorptionsbanden bei 3300 b; 1770; 1670 b; 1600; 1532; 1460 cm^{-1} .

Eine Lösung von 100 mg des erhaltenen Natriumsalzes in 5 ml Wasser werden mit 0,5N Salzsäure auf pH 3,5 eingestellt. Die ausgefallene 7β -[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäure wird abfiltriert, mit Wasser und Aceton gründlich gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Beispiel 5:

Eine Lösung von 3,3 g 7 β -[2-(2-tert.Butoxycarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 35 ml Methylenchlorid wird mit 15,4 ml Trifluoressigsäure 30 Min. bei 0° gerührt, mit kaltem Toluol versetzt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Diäthyläther digeriert, filtriert und getrocknet. Das erhaltene gelbe Pulver wird in 10 ml Methanol gelöst, mit einer methanolischen Lösung von Natriumäthylhexanoat und, zur Vervollständigung der Fällung, mit Diäthyläther versetzt und 1,5 Std. bei Eiskühlung gerührt. Das erhaltene Natriumsalz der 7 β -[2-(2-tert. Butoxycarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäure wird abfiltriert, mit Diäthyläther gut gewaschen und getrocknet. DS: Rf ~ 0,47 (n-Butanol: Essigsäure: Wasser 67: 10: 23); UV-Spektrum (Wasser): $\lambda_{\max} = 233 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 15500$), 290 m μ (Schulter).

Zur Ueberführung in die freie Säure werden 1,5 g des erhaltenen Natriumsalzes in Aethylacetat suspendiert und mit 2N Salzsäure angesäuert. Die organische Phase wird mit Wasser und wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an Silikagel (desaktiviert mit 5% Wasser) mit Methylenchlorid, Methylenchlorid/Aethylacetat (von 10 bis 50% steigend) und schliesslich reinem Aethylacetat chromatographiert. Die erhaltene 7 β -[2-tert.Butoxycarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäure wird aus Methanol/Diäthyläther/Hexan umkristallisiert. Schmelzpunkt: um 210° (Zersetzung); DS: Rf_{52A} ~ 0.42; UV-Spektrum (Aethanol): $\lambda_{\max} = 260 \text{ nm}$ ($\epsilon = 16880$); 232 nm ($\epsilon = 19900$); 224 nm ($\epsilon = 20000$); IR-Spektrum (Nujol); Absorptionsbanden bei 3270; 3180; 1782; 1718; 1654 cm^{-1} .

Beispiel 6:

Eine Mischung von 2,25 ml Chlormethylpivalat und 9,0 g Natriumjodid in 30 ml Aceton wird 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird mit einer Lösung von 2,6 g 7 β -[2-(2-tert. Butoxycarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäure-natriumsalz in 50 ml Dimethylformamid versetzt und 1 Std. bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach Einengen im Vakuum wird der Rückstand in Aethylacetat gelöst und die Lösung mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das nach Eindampfen im Vakuum erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Elution mit Toluol enthaltend 20 - 30 % Aethylacetat ergibt den 7 β -[2-(2-tert. Butoxycarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäure-pivaloyloxymethylester. DS: Rf ~ 0,61 (Aethylacetat); UV-Spektrum (Aethanol): $\lambda_{\max} = 234 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 1600$), 293 m μ (Schulter); IR-Spektrum (in CH₂Cl₂): Absorptionsbanden bei 3380; 1789; 1773 sh; 1725; 1680; 1638; 1545 cm⁻¹.

Beispiel 7:

Eine Lösung von 1,7 g 7 β -[2-(2-tert. Butoxycarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäure-pivaloyloxymethylester in 8,7 ml Methylenchlorid wird mit 8,7 ml Trifluoressigsäure versetzt und 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von kaltem Toluol wird im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Diäthyläther-hexan 1:1 verrührt, abfiltriert und getrocknet. Das erhaltene braune Pulver wird in Aethylacetat aufgenommen, mit kalter gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Diäthyläther digeriert, abfiltriert

und im Hochvakuum getrocknet. Der erhaltene 7 β -[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäure-pivaloyloxymethylester zersetzt sich ab etwa 130°C. DS: Rf = 0,28 (Aethylacetat); UV-Spektrum (Aethylacetat): $\lambda_{\text{max}} = 235 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 16320$); 295 m μ (Schulter); IR-Spektrum (in CH₂Cl₂): Charakteristische Absorptionsbanden bei 3480; 3390; 3330; 1782; 1753; 1680; 1620; 1530 cm⁻¹.

Beispiel 8:

Eine Mischung von 0,11 ml Chlormethylpivalat und 0,45 g Natriumjodid in 1,5 ml Aceton wird 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird anschliessend mit 0,202 g 7 β -[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäure-natriumsalz in 3 ml Dimethylformamid versetzt und 3 Std. bei Raumtemperatur weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Aethylacetat verdünnt, mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an Silicagel mit Toluol-Aethylacetat 1:1 und Aethylacetat chromatographiert und ergibt den 7 β -[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäure-pivaloyloxymethylester.

Beispiel 9:

a) Eine Lösung von 2,0 g (3,2 m Mol) 7 β -[D,L-2-tert. Butoxycarbonylamino-2-(2-amino-4-thiazolylacetamido)-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester und 2 ml Anisol in 10 ml Methylenchlorid wird mit 10 ml Trifluoressigsäure versetzt und eine Stunde bei 20-25° unter Feuchtigkeitsausschluss in einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Nach Zugabe von 200 ml Diäthyläther zu der auf 0° gekühlten Lösung wird das in kristalliner Form anfallende Trifluoressigsäure der 7 β -[D,L-2-Amino-2-(2-amino-

4-thiazolyl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure abfiltriert, mit Diäthyläther gewaschen und getrocknet. Die wässrige Lösung (25 ml) des rohen Trifluoracetats wird mit Essigsäureäthylester (3x15 ml) extrahiert, bei 0° mit 2N Natriumhydroxidlösung auf pH = 5.5 gestellt, auf ca. 10 ml konzentriert und tropfenweise mit Isopropanol (40 ml) versetzt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert,

nochmals aus Wasser-Aceton 1:4 umgefällt und schliesslich zur Entfernung organischer Lösungsmittel zweimal in wenig Wasser gelöst und am Rotationsverdampfer eingengt, woraus nach Trocknung am Hochvakuum 7 β -[D,L-2-Amino-2-(2-amino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure Dihydrat in Form eines amorphen Pulvers erhalten wird. DS: Rf = 0.12 (n-Butanol: Eisessig: Wasser 67:10:23); $[\alpha]_D^{20} = + 76 \pm 1^\circ$ (0,1N HCl: 0,33%); UV-Spektrum (in 0,1N HCl): $\lambda_{\max} = 250 \text{ nm}$ (ϵ 12400);

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden:

b) Eine auf -20° gekühlte Lösung von 2,24 g (5 m Mol) D,L-2-tert.Butoxycarbonylamino-2-(2-trichloräthoxycarbonylamino-4-thiazolyl)-essigsäure und 0,56 ml N-Methylmorpholin in 50 ml absolutem Methylenchlorid wird unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss mit 0,65 ml Chlorameisensäure-isobutylester versetzt und eine Stunde reagieren gelassen. Zum so erhältlichen gemischten Anhydrid werden bei -15° 1,83 g (5 m Mol) 7 β -Amino-3-cephem-4-carbonsäurediphenylmethylester in einer Portion gegeben. Nach einer Reaktionszeit von 30 Minuten bei -15° und 2 1/2 Stunden bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit Essigsäureäthylester (200 ml) verdünnt, je zweimal mit Eiswasser und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotations-

214140

-71-

verdampfer vom Lösungsmittel befreit, woraus 7 β -[D,L-2-tert.Butoxycarbonylamino-2-(2-trichloräthoxycarbonylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester als amorphes gelbes Pulver erhalten wird. DS: Rf = 0.59 (Silikagel; Fließmittel: Essigsäureäthylester).

c) Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 3,0 g (3,76 m Mol) 7 β -[D,L-2-tert.Butoxycarbonylamino-2-(2-trichloräthoxycarbonylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 30 ml Acetonitril-Essigsäure 1:1 werden innert ca. 10 Minuten unter starkem Rühren portionenweise 3 g Zinkstaub gegeben. Nach einer Stunde wird das Reaktionsgemisch mit Essigsäureäthylester (200 ml) verdünnt, vom Zinkstaub durch Filtration abgetrennt, je zweimal mit Eiswasser und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit, woraus 7 β -[D,L-2-tert.Butoxycarbonylamino-2-(2-amino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester von genügender Reinheit für den nächsten Syntheseschritt erhalten wird. DS: Rf = 0.47 (Silikagel; Fließmittel: Essigsäureäthylester).

Beispiel 10: Eine Lösung von 2,40 g 7 β -[2-(2-tert.Butoxycarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminacetamido]-7 α -methoxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 10 ml Methylenchlorid wird mit 15 ml Trifluoressigsäure versetzt und unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Darauf wird das Reaktionsgemisch auf ein eiskaltes Gemisch von Petroläther (400 ml) und Diäthyläther (200 ml) gegossen, das anfallende

90 AUG 1979 * 80872

214140 -72-

Trifluoracetat abgenutscht, mit Petroläther gewaschen und im Hochvakuum bei Raumtemperatur getrocknet. Das rohe 7 β -[2-(2-Amino-4-thiazoly)-2-methoxyiminoacetamido]-7 α -methoxy-3-cephem-4-carbonsäure-trifluoracetat wird in 20 ml Wasser aufgeschlämmt, durch Zusatz von 1N Natriumbicarbonatlösung ein pH-Wert von 6,5 eingestellt, die Suspension 15 Min. bei Raumtemperatur gerührt, dann das ungelöste Produkt (wenig) durch Behandlung mit Aktivkohle und Filtrieren durch Celite abgetrennt. Das klare Filtrat wird mit viel Aethanol versetzt, der pH-Wert auf 6,0 korrigiert und die Lösung am Rotationsverdampfer (Hochvakuum) bei 45° eingeengt. Die wässrige Lösung wird mehrmals mit Aethanol eingedampft, schliesslich das 7 β -[2-(2-Amino-4-thiazoly)-2-methoxyiminoacetamido]-7 α -methoxy-3-cephem-4-carbonsäure-natriumsalz durch Zugabe von Aethanol gefällt, abgenutscht und sukzessive mit Aethanol, Aethanol-Diäthyläther (1:1) und Diäthyläther gewaschen. Das Produkt kann durch Lösen in Wasser und Eindampfen bzw. Fällern mit Aethanol weiter gereinigt werden. F. ab 199° (Zersetzung). DS:Rf = 0,33; Rf₆₇ = 0,20, Rf₁₀₁ = 0,46; Rf_{101A} = 0,45.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

Die folgende Reaktion wird in einer Stickstoff-Atmosphäre ausgeführt. Eine Lösung von 4,90 g 7 β -[2-(2-tert.Butoxycarbonylamino-4-thiazoly)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 500 ml absolutem Tetrahydrofuran wird auf -75° (Trockeneis-Aceton-Bad) gekühlt und eine vorgekühlte Lösung von Lithiummethoxid in Methanol (210 mg Lithium in 20 ml Methanol gelöst) innert 2 Minuten zugetropft, wobei die Temperatur auf -70° steigt

und eine orangegefärbte Lösung entsteht. Das Reaktionsgemisch wird weitere 2 Minuten bei -75° gerührt, dann 0,10 ml tert.-Butylhypochlorit zugegeben und bei -75° weitergerührt. Nach 8 Minuten wird die Lösung mit weiteren 0,60 ml tert.-Butylhypochlorit versetzt. Nach 30 Minuten werden sukzessive 10 ml Eisessig und eine Lösung von 4,00 g Natriumthiosulfat in 5 ml Wasser in das Reaktionsgemisch getropft. Das Kühlbad wird entfernt und die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt. Das Gemisch wird mit Aethylacetat verdünnt, das Tetrahydrofuran am Rotationsverdampfer bei 45° abgedampft, die Aethylacetatlösung sukzessive mit Wasser, 1N Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Das Rohprodukt wird an der 20-fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Die Fraktionen mit Methylenchlorid und 1% Methylacetat als Eluiermittel werden vereinigt. Das Produkt wird in wenig Aethylacetat gelöst, mit einem Gemisch von Petroläther (500 ml) und Diäthyläther (200 ml) gefällt, abgenutscht und mit Petroläther gewaschen.

Man erhält den 7β -[2-(2-tert.-Butoxycarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminacetamido]- 7α -methoxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester. DS (Fließmittel: Toluol-Aethylacetat(3:2)): $R_f = 0,40$.

Beispiel 11:

a) Eine Lösung von 1,60 g 7 β -[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 15 ml Methylenchlorid wird mit 0,50 ml Anisol und 2,35 ml Trifluoressigsäure 30 Minuten im Eisbad gerührt, mit 100 ml kaltem Toluol versetzt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Diäthyläther digeriert, abfiltriert und getrocknet. Das erhaltene Trifluoracetat der 7 β -[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäure wird in 10 ml Wasser/Methanol 1:2 suspendiert und der pH-Wert der Suspension mit 10%iger methanolischer Triäthylaminlösung auf 4.1 gestellt. Nach 30 minütigem Rühren bei 0° wird die ausgefallene 7 β -[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäure abfiltriert, mit Aceton und Diäthyläther gewaschen und getrocknet. Schmelzpunkt um 170° (Zersetzung); DS : Rf_{52A} ~ 0.03.

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt erhalten:

b) Eine Lösung von 3,25 ml (~ 42.5 m Mol) Diketen in 15 ml Methylenchlorid wird bei -25° mit einer Lösung von 2,20 ml (~ 42,5 m Mol) Brom in 15 ml Methylenchlorid versetzt und 30 Minuten bei -25° weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wird innert 20 Minuten zu einer auf die gleiche Temperatur gekühlten Lösung von 13,0 g (~ 35,5 m Mol) 7 β -Amino-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 3,45 ml Pyridin und 90 ml Methylenchlorid getropft und 30 Minuten bei -25° weitergerührt. Nach Zugabe von Aethylacetat wird die organische Phase nacheinander mit Wasser, gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natrium-

sulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an 400 g Silikagel chromatographiert. Mit Toluol/Aethylacetat 9:1 erhält man den 7 β -(4-Bromacetoacetamido)-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester als gelblichen Schaum. DS: Rf \sim 0,53 (Toluol/Aethylacetat 1:1); IR-Spektrum (in CH₂Cl₂): Absorptionsbanden bei 3400, 3320, 1790, 1728, 1686, 1621, 1520 cm⁻¹.

c) Eine Lösung von 2,65 g (5 m Mol) 7 β -(4-Bromacetoacetamido)-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 27 ml Eisessig wird bei 15° tropfenweise mit einer Lösung von 380 mg (5.5 m Mol) Natriumnitrit in 4 ml Wasser versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 100 ml eisgekühlte, gesättigte wässrige Natriumchloridlösung gegossen und mit Aethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Diäthyläther/Hexan 2:1 digeriert, abfiltriert und getrocknet. Man erhält den 7 β -(4-Brom-2-hydroxyiminoacetoacetamido)-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester vom Rf = 0,50 (Toluol/Aethylacetat (1:3)); IR-Spektrum (in CH₂Cl₂): Absorptionsbanden bei 3250 b, 1795, 1724 sh, 1712, 1640, 1540 cm⁻¹.

d) Eine Lösung von 2,45 g (4,38 m Mol) 7 β -(4-Brom-2-hydroxyimino-acetoacetamido)-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 25 ml Dioxan wird mit einer Lösung von 0,37 g (4.5 m Mol) Thioharnstoff in 4 ml Wasser versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Aethylacetat versetzt, nacheinander mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum

214140 -76-

eingedampft. Der Rückstand wird mit Diäthyläther digeriert, abfiltriert und getrocknet. Man erhält den 7 β -[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester als hellbeiges Pulver vom $Rf_{52A} \sim 0,54$. Zersetzungspunkt um 150°; UV-Spektrum (Aethanol): $\lambda_{max} = 251 \text{ nm}$ ($\epsilon = 12900$); IR-Spektrum (CH_2Cl_2); Absorptionsbanden bei 3450, 3360, 3190 sh, 1792, 1728, 1680, 1640, 1607, 1540, 1512 cm^{-1} .

Beispiel 12:

a) Eine Lösung von 1,2 g 7 β -[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 12 ml Methylenchlorid wird mit 0,39 ml Anisol und 1,83 ml Trifluoressigsäure 30 Minuten im Eisbad gerührt, mit 100 ml kaltem Toluol versetzt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Diäthyläther digeriert und abfiltriert. Das erhaltene Trifluoracetat der 7 β -[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure wird in 10 ml Wasser/Methanol 1:1 suspendiert und der pH-Wert der Suspension mit 10%iger methanolischer Triäthylaminlösung auf ca. 4 eingestellt. Nach einer Stunde Rühren unter Eiskühlung wird der Niederschlag abfiltriert, mit Aceton und Diäthyläther gewaschen und getrocknet. Man erhält die 7 β -[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure vom Schmelzpunkt um 210° (Zersetzung). DS: $Rf_{52A} \sim 0,05$; IR-Spektrum (Nujol): Absorptionsbanden bei 3480 b, 3280, 1745 sh, 1720, 1670, 1545 cm^{-1} .

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt hergestellt:

b) Eine Lösung von 2,65 g 7 β -(4-Bromacetoacetamido)-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 30 ml Dioxan wird mit einer Lösung von 0,42 g Thioharnstoff in 5 ml Wasser versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird mit Aethylacetat verdünnt, nacheinander mit Wasser, gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an 50 g Silikagel chromatographiert. Mit Toluol/Aethylacetat 1:1 wird der 7 β -[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester eluiert. Das Rohprodukt wird noch mit Diäthyläther digeriert. DS: Rf ~ 0,29 (Aethylacetat); Schmelzpunkt 105-115° (Zersetzung); UV-Spektrum (Aethanol): $\lambda_{\text{max}} = 256 \text{ nm}$ ($\epsilon = 11100$); IR-Spektrum (CH₂Cl₂): Absorptionsbanden bei 3496; 3396; 1791; 1728, 1685, 1640, 1603, 1515 cm⁻¹.

Beispiel 13:

a) Eine Lösung von 760 mg 7 β -[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-N-methylcarbamoyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 7 ml Methylenchlorid wird mit 0,21 ml Anisol und 1 ml Trifluoressigsäure 30 Minuten im Eisbad gerührt, mit 50 ml kaltem Toluol versetzt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Diäthyläther digeriert, eisgekühlt, abfiltriert und getrocknet. Das erhaltene Trifluoracetat der 7 β -[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-N-methylcarbamoyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäure wird in ca. 6 ml Wasser/Methanol 1:4 suspendiert und der pH-Wert der Suspension mit 10%iger methanolischer Triäthylaminlösung auf ca. 4 gestellt. Nach 30 minütigem Rühren bei 0° wird die ausgefallene 7 β -[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-N-methylcarbamoyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäure abfiltriert, mit Wasser

214140 -78

und Diäthyläther gewaschen und über Phosphorpentoxid getrocknet. Zersetzungspunkt um 215° ; DS : Rf_{52A} ~ 0.24 ; IR-Spektrum (Nujol); Absorptionsbanden bei 1775 sh; 1757; 1664; 1625 cm^{-1} .

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt erhalten:

b) Eine Lösung von 4,3 g 7 β -(4-Brom-2-hydroxyiminoacetoacetamido)-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 19 ml Acetonitril wird unter Eiskühlung mit 7,7 ml Methylisocyanat versetzt und 15 Minuten unter Eiskühlung und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Aethylacetat verdünnt und am Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mit Diäthyläther digeriert, abfiltriert, getrocknet und an 150 g Silikagel mit Toluol/Aethylacetat 3:1 chromatographiert. Der erhaltene 7 β -(4-Brom-2-N-methylcarbamoyloxyiminoacetoacetamido)-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester wird mit Diäthyläther digeriert, abfiltriert und getrocknet. Schmelzpunkt $112-117^{\circ}$; DS: Rf $\sim 0,3$ (Toluol/Aethylacetat 1:1); IR-Spektrum (CH_2Cl_2): Absorptionsbanden bei 3400; 1788; 1727; 1698; 1640; 1520 cm^{-1} .

c) Eine Lösung von 1,2 g 7 β -(4-Brom-2-N-methylcarbamoyloxyimino-acetoacetamido)-3-cephem-4-carbonsäurediphenylmethylester in 12 ml Dioxan wird mit einer Lösung von 163 g Thioharnstoff in 2 ml Wasser versetzt und 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Aethylacetat versetzt, nacheinander

mit Wasser, gesättigter wässriger Natriumhydrogen-carbonatlösung, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an 40 g Silikagel mit Aethylacetat und Aethylacetat enthaltend 10% Aceton chromatographiert. Man erhält den 7 β -[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-N-methylcarbamoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in Form bräunlicher Kristalle vom Schmelzpunkt \sim 150° (Zersetzung). DS: Rf \sim 0.45 (Chloroform/Methanol 8:2); IR-Spektrum (CH₂Cl₂): Absorptionsbanden bei 3360; 1782 b; 1731; 1684; 1620; 1528 cm⁻¹.

Beispiel 14:

Kapseln, enthaltend 0,250 g 7 β -[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäure-natriumsalz werden wie folgt hergestellt:

Zusammensetzung (für 100'000 Kapseln):

7 β -[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäure-natriumsalz	25'000 g
Weizenstärke	2'500 g
Magnesiumstearat	1'000 g

Das 7 β -[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäure-natriumsalz, die Weizenstärke und die Magnesiumstearat werden gut miteinander vermischt und in Kapseln Nr. 1 abgefüllt.

214140 -80-

Beispiel 15:

Kapseln enthaltend 0,5 g 7β -[2-(2-Amino-4-thiazolyloxy)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäurenatriumsalz werden wie folgt hergestellt:

Zusammensetzung (für 2000 Kapseln):

7β -[2-(2-Amino-4-thiazolyloxy)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäurenatriumsalz	1000'00 g
Polyvinylpyrrolidon	15'00 g
Maisstärke	115'00 g
Magnesiumstearat	20'00 g

Man befeuchtet das 7β -[2-(2-Amino-4-thiazolyloxy)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäurenatriumsalz mit 300 ml einer Lösung des Polyvinylpyrrolidons in 95%-igem Aethanol, treibt das Gemisch durch ein Sieb mit 3 mm Maschenweite und trocknet das Granulat unter vermindertem Druck bei 40-50°. Man siebt durch ein Sieb mit 0,8 mm Maschenweite, gibt die Maisstärke und das Magnesiumstearat zu, vermischt und füllt das Gemisch in Stekkapseln (Grösse 0) ab.

Beispiel 16:

Trockenampullen oder Vials, enthaltend 0,5 g 7β -[2-(2-Amino-4-thiazolyloxy)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäurenatriumsalz werden wie folgt hergestellt:

Zusammensetzung (für 1 Ampulle oder Vial)

7 β -[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäurenatriumsalz 0,5 g

Mannit 0,05 g

Eine sterile wässrige Lösung des 7 β -[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäurenatriumsalzes und des Mannits wird unter aseptischen Bedingungen in 5 ml.-Ampullen oder 5 ml.-Vials verschlossen und geprüft.

Beispiel 17:

Trockenampullen oder Vials, enthaltend 0,25g 7 β -[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäurenatriumsalz werden wie folgt hergestellt:

Zusammensetzung (für 1 Ampulle oder Vial)

7 β -[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäurenatriumsalz 0,25g

Mannit 0,05 g

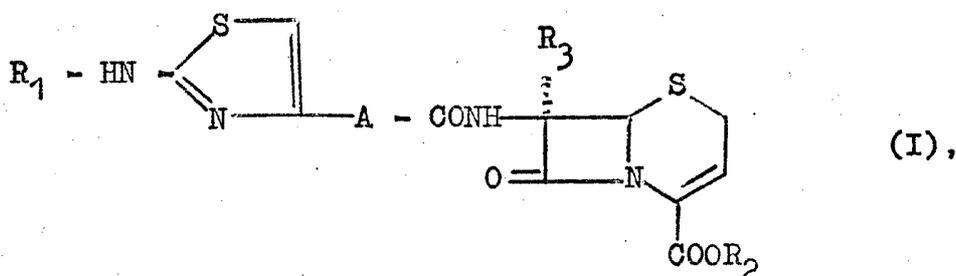
Eine sterile wässrige Lösung des 7 β -[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carbonsäurenatriumsalzes und des Mannits wird unter aseptischen Bedingungen in 5 ml.-Ampullen oder 5 ml.-Vials verschlossen und geprüft.

214148

- 82 -

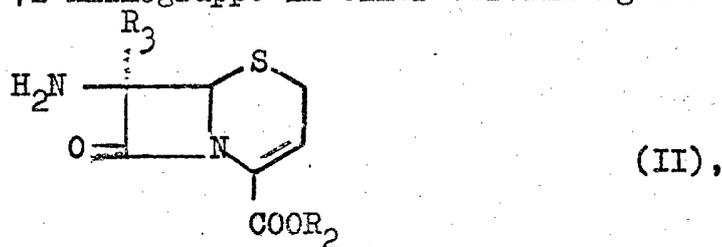
Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von 7B-Aminothiazolyl-acetamido-3-cephem-4-carbonsäure-verbindungen der Formel



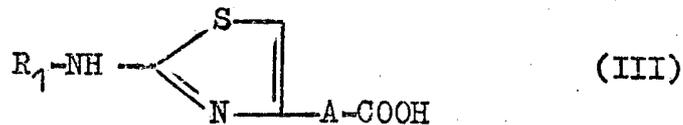
worin R_1 Wasserstoff, Niederalkyl oder eine Aminogruppe, A Methylen oder durch gegebenenfalls geschütztes Amino, Hydroxy oder Sulfo, durch Oxo, gegebenenfalls geschütztes oder carbamoyliertes Hydroxyimino substituiertes Methylen, R_3 Wasserstoff, Methoxy oder eine durch Methoxy ersetzbare Gruppe und R_2 Wasserstoff oder einen die Carboxylgruppe verestern- den Rest darstellt, und Salze von solchen Verbindungen mit salzbildenden Gruppen, gekennzeichnet dadurch, daß man

- a) die 7B-Aminogruppe in einer Verbindung der Formel



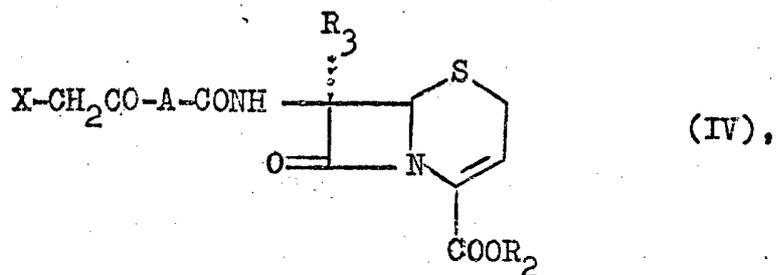
214148 - 83 -

worin die Aminogruppe gegebenenfalls durch eine die Acylierung erlaubende Gruppe substituiert ist und worin R_2 und R_3 die unter Formel I gegebenen Bedeutungen haben, durch Behandeln mit einem den Acylrest einer Carbonsäure der Formel



einführenden Acylierungsmittel, worin R_1 und A die unter Formel I angegebenen Bedeutungen haben und worin gegebenenfalls vorhandene funktionelle Gruppe in geschützter Form vorliegen, acyliert, oder

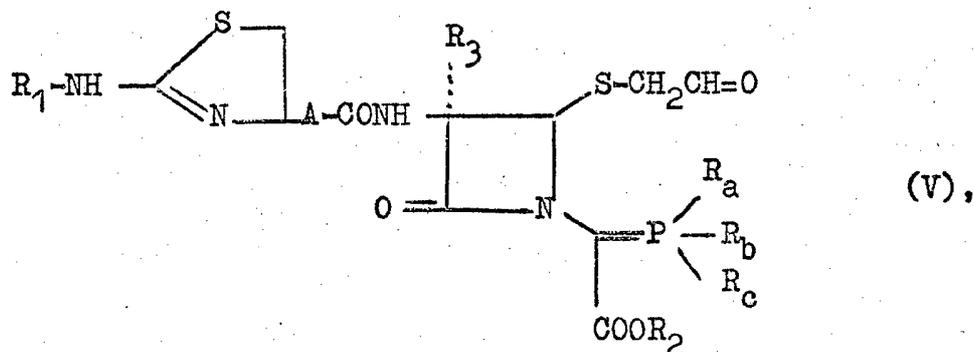
b) eine Verbindung der Formel



worin X Halogen bedeutet, R_2 , R_3 und A die unter Formel I genannten Bedeutungen haben und worin funktionelle Gruppen gegebenenfalls geschützt sind, oder ein Salz davon, mit einem Thioharnstoff der Formel $R_1-NH-CS-NH_2$ oder einem Salz davon kondensiert, oder

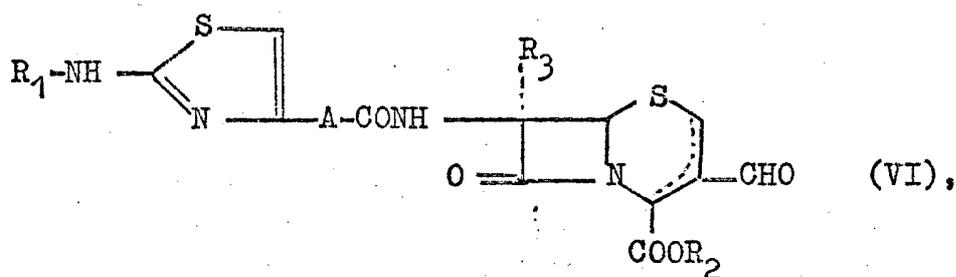
c) aus einer Verbindung der Formel

214148 - 14 -



worin R_a , R_b und R_c gegebenenfalls substituierte Kohlenwasserstoffreste sind und R_1 , R_2 , R_3 und A die unter Formel I angegebenen Bedeutungen haben, und worin funktionelle Gruppen gegebenenfalls geschützt sind, unter Ringschluß das Phosphinoxid $(R_a)(R_b)(R_c)P=O$ abspaltet, oder

d) eine Verbindung der Formel

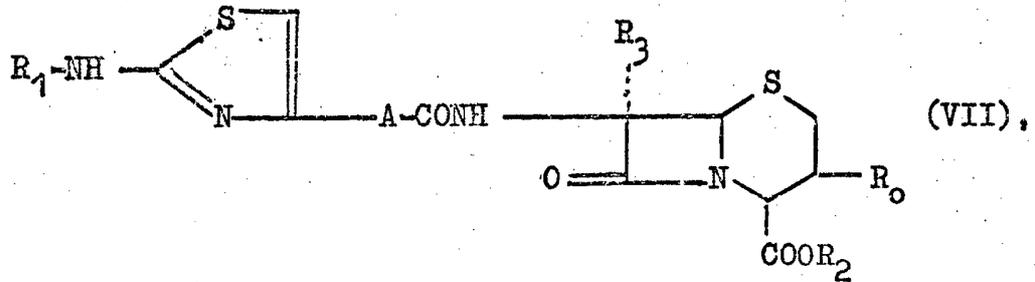


worin R_1 , R_2 , R_3 und A die unter Formel I gegebenen Bedeutungen haben, worin sich die Doppelbindung in 2,3- oder 3,4-Stellung befindet und funktionelle Gruppen gegebenenfalls geschützt sind, mit einem Decarbonylierungsmittel behandelt, oder

e) aus einer Verbindung der Formel

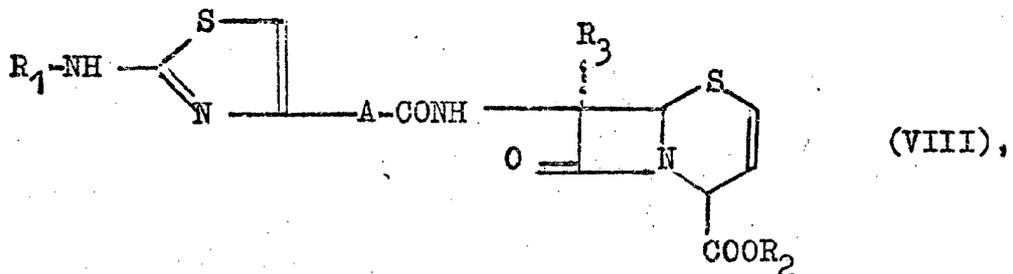
214148

- 85 -



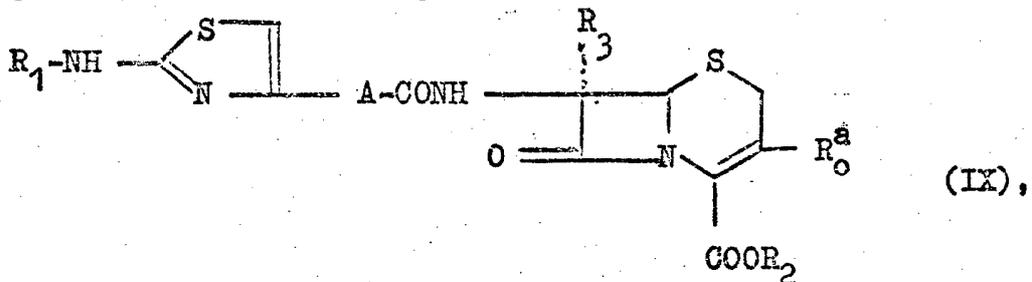
worin R_1 , R_2 , R_3 und A die unter Formel I angegebenen Bedeutungen haben und R_0 Hydroxy, verestertes Hydroxy oder gegebenenfalls substituiertes Amino ist, eine Gruppe $H-R_0$ abspaltet, oder

f) eine Verbindung der Formel



worin R_1 , R_2 , R_3 und A die unter Formel I genannten Bedeutungen haben, isomerisiert, oder

g) aus einer Verbindung der Formel



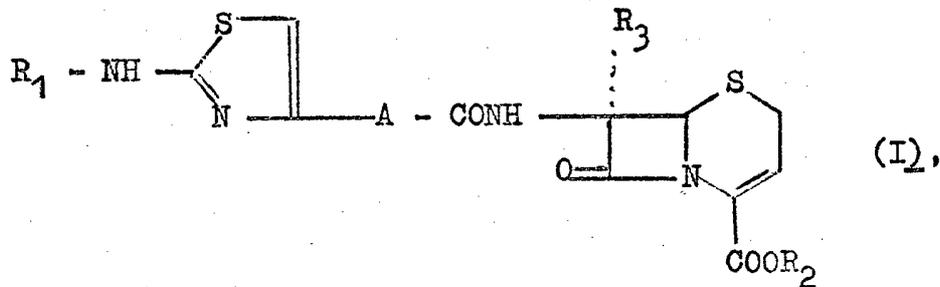
worin R_0^a verestertes Hydroxy oder gegebenenfalls sub-

214140

- 86 -

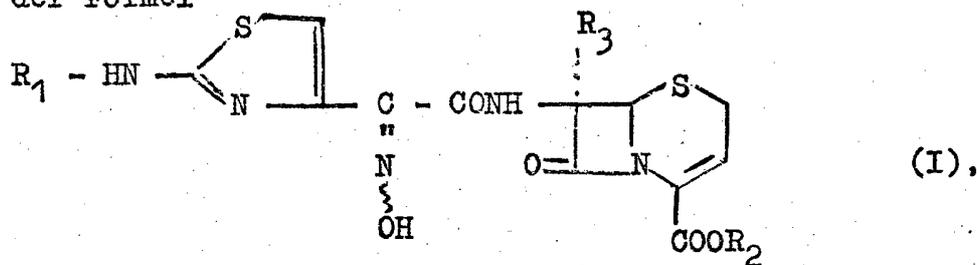
stituiertes Amino ist, und worin R_1 , A, R_2 und R_3 die unter Formel I gegebenen Bedeutungen haben, die Gruppe R_0^a reaktiv entfernt und durch Wasserstoff ersetzt, oder

b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R_3 Methoxy bedeutet, in einer Verbindung der Formel



worin R_3 Wasserstoff oder eine durch Methoxy ersetzbare Gruppe bedeutet, R_1 , R_2 und A die unter Formel I gegebenen Bedeutungen haben und worin alle funktionellen Gruppen in geschützter Form vorliegen, R_3 in 7- Stellung durch Methoxy ersetzt, oder

i) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A carbamoyliertes Hydroxyiminomethylen oder Methoxyiminomethylen ist, und worin R_1 , R_2 und R_3 die unter Formel I gegebenen Bedeutungen haben, in einer Verbindung der Formel



worin R_1 , R_2 und R_3 die unter Formel I gegebenen Bedeu-

214140

- 87 -

tungen haben, die Hydroxyiminogruppe carbamoyliert bzw. methyliert, oder

j) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R_1 Wasserstoff ist, und worin A, R_2 und R_3 die unter Formel I gegebenen Bedeutungen haben, aus einer Verbindung der Formel I, worin R_1 eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und A, R_2 und R_3 die unter Formel I gegebenen Bedeutungen haben, die Aminoschutzgruppe R_1 abspaltet und durch Wasserstoff ersetzt, oder

k) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R_2 einen die Carboxylgruppe veresternden Rest darstellt, und R_1 , A und R_3 die unter der Formel I genannten Bedeutungen haben, in einer Verbindung der Formel I, worin R_2 Wasserstoff ist, und worin R_1 , A und R_3 die unter Formel I gegebenen Bedeutungen haben, die freie Carboxylgruppe in 4-Stellung des Cephemringes, oder ein reaktionsfähiges funktionelles Derivat davon, durch Behandlung mit einem Veresterungsmittel in eine veresterte Carboxylgruppe überführt, oder

l) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R_2 Wasserstoff ist, und R_1 , A und R_3 die unter Formel I genannten Bedeutungen haben, in einer Verbindung der Formel I, worin R_2 einen die Carboxylgruppe veresternden Rest darstellt, und R_1 , A und R_3 die unter Formel I genannten Bedeutungen haben, diesen Rest R_2 abspaltet und durch Wasserstoff oder ein Kation ersetzt, und wenn erwünscht, in einer erhaltenen Verbindung einen Rest R_1 , R_2 oder A in einen

214148

- 88 -

- anderen Rest R_1 , R_2 oder A überführt, und/oder, wenn erwünscht, eine erhaltene Verbindung in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in eine freie Verbindung oder in ein anderes Salz überführt.
2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man von einem entsprechenden Ausgangsmaterial ausgehend eine Verbindung der Formel (I), worin R_1 Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkanoyl oder 2-Halogenniederalkanoyl bedeutet, A Methylen, Aminomethylen, Hydroxymethylen, Sulfomethylen, Hydroxyiminomethylen, carbamoyliertes Hydroxyiminomethylen, oder Methoxyiminomethylen darstellt, R_3 Wasserstoff oder Methoxy bedeutet und R_2 Wasserstoff oder einen unter physiologischen Bedingungen abspaltbaren Rest bedeutet, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon herstellt.
 3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man von einem entsprechenden Ausgangsmaterial ausgehend eine Verbindung der Formel (I), worin R_1 Wasserstoff oder 2-Halogenniederalkanoyl bedeutet, A Hydroxyiminomethylen, N-Methylcarbamoyloxyiminomethylen oder Methoxyiminomethylen darstellt, R_3 Wasserstoff oder Methoxy bedeutet und R_2 Wasserstoff oder unter physiologischen Bedingungen abspaltbares Acetyloxymethyl, Pivaloyloxymethyl, 1-Aethyloxycarbonyloxyäthyl oder Phthalidyl bedeutet, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon herstellt.
 4. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß

214140 - 89 -

man von einem entsprechenden Ausgangsmaterial ausgehend die 7B- $\overline{2}$ -(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido $\overline{7}$ -3-cephem-4-carbonsäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon herstellt.

5. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man von einem entsprechenden Ausgangsmaterial ausgehend die 7B- $\overline{2}$ -(2-Chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido $\overline{7}$ -3-cephem-4-carbonsäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon herstellt.
6. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man von einem entsprechenden Ausgangsmaterial ausgehend den 7B- $\overline{2}$ -(2-tert.Butoxycarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido $\overline{7}$ -3-cephem-4-carbonsäure-pivaloyloxymethylester herstellt.
7. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man von einem entsprechenden Ausgangsmaterial ausgehend den 7B- $\overline{2}$ -(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido $\overline{7}$ -3-cephem-4-carbonsäure-pivaloyloxymethylester herstellt.
8. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man von einem entsprechenden Ausgangsmaterial ausgehend den 7B- $\overline{D,L}$ -2-tert.Butoxycarbonylamino-2-(2-amino-4-thiazolyl)acetamido $\overline{7}$ -3-cephem-4-carbonsäurediphenylmethylester herstellt.
9. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man von einem entsprechenden Ausgangsmaterial aus-

214148 - 90 -

- gehend die 7B- \overline{D} ,L-2-Amino-2-(2-amino-4-thiazolyl)-acetamido $\overline{7}$ -3-cephem-4-carbonsäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon herstellt.
10. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man von einem entsprechenden Ausgangsmaterial ausgehend den 7B- $\overline{2}$ -(2-tert.Butoxycarbonylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminacetamido $\overline{7}$ -7 α -methoxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester herstellt.
11. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man von einem entsprechenden Ausgangsmaterial ausgehend die 7B- $\overline{2}$ -(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido $\overline{7}$ -7 α -methoxy-3-cephem-4-carbonsäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon herstellt.
12. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man von einem entsprechenden Ausgangsmaterial ausgehend den 7B- $\overline{2}$ -(2-Amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido $\overline{7}$ -3-cephem-4-carbonsäurediphenylmethylester herstellt.
13. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man von einem entsprechenden Ausgangsmaterial ausgehend die 7B- $\overline{2}$ -(2-Amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido $\overline{7}$ -3-cephem-4-carbonsäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon herstellt.
14. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man von einem entsprechenden Ausgangsmaterial aus-

214140

- 91 -

- gehend den 7B- $\overline{2}$ -(2-Amino-4-thiazolyl)-acetamido $\overline{7}$ -3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester herstellt.
15. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man von einem entsprechenden Ausgangsmaterial ausgehend die 7B- $\overline{2}$ -(2-Amino-4-thiazolyl)-acetamido $\overline{7}$ -3-cephem-4-carbonsäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon herstellt.
16. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man von einem entsprechenden Ausgangsmaterial ausgehend den 7B- $\overline{2}$ -(2-Amino-4-thiazolyl)-2-N-methyl-carbamoyloxyiminoacetamido $\overline{7}$ -3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester herstellt.
17. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man von einem entsprechenden Ausgangsmaterial ausgehend die 7B- $\overline{2}$ -(2-Amino-4-thiazolyl)-2-N-methylcarbamoyloxyiminoacetamido $\overline{7}$ -3-cephem-4-carbonsäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon herstellt.
18. Verfahren nach einem der Punkte 1 - 5, 9, 11, 13, 15 oder 17, gekennzeichnet dadurch, daß man eine erhaltene 4-Carbonsäureverbindung in das entsprechende Natriumsalz überführt.