



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäÙ § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

203 053

Int.Cl.³

3(51) C 07 D499/72

C 07 D501/20

MT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(1) AP C 07 D/ 2401 196

(22) 24.05.82

(44) 12.10.83

(1) siehe (73)

(2) BOGNÁR, REZSO, DR.; JÁSZBERÉNYI, CSABA, DR.; FARKAS, ERZSEBET, DR.; PUNYICZKI, MARIA, DR., HU;
HERNADI, FERENC, DR.; EKE, KATALIN; PETRIKOVICS, ILONA; HU;

(3) CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT., BUDAPEST, HU

(4) PAB (PATENTANWALTSBUERO BERLIN) 1504255 1130 BERLIN FRANKFURTER ALLEE 286

4) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON BETA-LACTAM-VERBINDUNGEN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen β -Lactam-Verbindungen, die sich durch eine antibakterielle und β -lactamasehemmende Wirkung auszeichnen. Zur Herstellung von Karbamiden, Thioharnstoffen und Selenoharnstoffen wird eine Amino- β -Lactam-Verbindung, die in einem Gemisch aus Azetonitril und Triäthylamin gelöst ist, mit einem entsprechenden Isozyanat bzw. Isoselenozyanat umgesetzt. Andere mögliche Verbindungen sind die 7-[α -(1-methylthio-ethylthio-ethylthio)]-phenyl-acetamido-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure-triäthylammoniumsalze.

Verfahren zur Herstellung von neuen β -Lactam-Verbindungen

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I. Die neuen Verbindungen weisen eine antibakterielle und β -Lactamase-hemmende Wirkung auf.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

Es sind zahlreiche β -Lactamase-hemmende β -Lactam-Verbindungen bekannt (Beta-Lactamases) J.M.T. Hamilton-Miller, J.T. Smith (Academie Press, London, 1979). Im Falle der Iloxazolyl-Penicillingruppe (Oxacillin, Flucloxacillin) ist die β -Lactamase-hindernde Wirkung mit einem bedeutenden antibakteriellen Effekt verbunden, was auch die Herstellung von wirksamen Kombinationen ermöglicht (z.B. Ampiclox). Diese Verbindungen üben aber in erster Reihe ihre

Wirkung auf die β -Lactamase von Gram-positivem Ursprung aus (Greenwook D. und O'Grady, F.: Chemotherapy, 21, 330, 1975).

Eine ähnliche Wirkung ist auch im Fall von Nafcillin und Quinacillin bekannt, in beiden Fällen ist der β -Lactamase verhindernde Effekt mit einer bedeutenden, eigenen antibakteriellen Wirkung verbunden. Es sind auch andere β -Lactame bekannt, z.B. unter den monozyklischen β -Lactamen, die nur über eine β -Lactamase hindernde Wirkung verfügen und keine antibakterielle Wirkung aufweisen (BE-PS 766 534).

Es sind ferner Verfahren zur Herstellung von Ureid-, Azylureid- und anderen typischen Derivaten, ausgehend von 6-Amino-Penicillinsäure oder aus Ampicillin, bekannt [z.B. Naito T. et. al.: J. Antibiotics (A) 18, 145 (1965); Nayler, J.H. C.: Adv. Drug Res., 7 1 (1973); DE-OS 1904 851; DE-OS 1770 620; DE-OS 1929 997; US-PS 3 479 339; Bodey, G. et. al.: Antimicrob. Ag. Chemother. 13, 14 (1978)]

Diese Derivate wurden nur bezüglich der antibakteriellen Wirkung untersucht, und es wurden in einzelnen Fällen Untersuchungen in Gram-negativer Richtung durchgeführt, jedoch erwies sich keine der Verbindungen wirksamer als Ampicillin.

Die Herstellung von verschiedenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) ist in der DE-OS 26 34 431 beschrieben, jedoch erstreckt sich dieses Verfahren nicht auf alle Verbindungen. Es bestehen folgende Unterschiede:

- a) das Verfahren erstreckt sich nicht auf Verbindungen mit einer Penam-Struktur,
- b) die Bedeutung von R^6 und R^7 erstreckt sich nicht auf substituiertes Alkyl, Aryl, heteroaryl, Phenyl und substituiertes Phenyl bzw. auf heterozyklische Ringverbindungen,
- c) man schützt nur Thiokarbamide,

- d) die Bedeutung von X ist auf die Gruppe $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_2\text{SHet}) =$ beschränkt,
- e) es wurde keine β -Lactamase-hindernde und synergistische Wirkung der hergestellten Verbindungen bemerkt,
- f) t ist in jedem Fall = 0

Der gemeinsame Nachteil der erwähnten Verbindungen dieses Typs liegt darin, daß trotz ihres guten antibakteriellen Spektrums (Breite und Wirkungskraft) in den meisten der Fälle die β -Lactamase-Empfindlichkeit der Grundmoleküle beibehalten bleibt. Man kann sie daher auch nicht zur Bekämpfung von resistenten Stämmen anwenden, es sei denn, daß man irgendeine β -Lactamase-hindernde Verbindung (z.B. Klevulansäure) bei ihrem Gebrauch zusätzlich einsetzt.

Ziel der Erfindung:

Mit der Erfindung soll ein Verfahren zur Herstellung von neuen β -Lactam-Verbindungen mit verbesserten pharmakologischen Eigenschaften bereitgestellt werden.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Es wurde gefunden, daß die neuen Cef-3-em-4-carbonsäure-Derivate bzw. 2,2-Dimethyl-penam-3-carbonsäure-Derivate der allgemeinen Formel I, und deren nichttoxische, pharmakologisch verträgliche organische oder anorganische Salze oder ihre bioaktiven Ester über starke antimikrobische und enzymhemmende, insbesondere über antibakterielle und Lactamase hindernde Wirkungen verfügen.

In der allgemeinen Formel (I) bedeuten:

A: eine Gruppe der allgemeinen Formel (a) oder (b),

- X: eine Gruppe der allgemeinen Formel
 $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-C(CH_3)=$, $-CH_2-C(CH_2OAc)=$,
 $-CH_2-C(CH_2SH_2SHet)=$, worin Het ein 1-4 Stickstoffatome und ein ein oder mehrere andere Heteroatome enthaltender fünf-, sechs- oder siebengliedriger, heteroaromatischer, heterozyklischer, mit einer oder mehreren Phenylgruppen kondensierter, bzw. mit Alkyl, Aralkyl oder Aryl oder mit entsprechend substituierten Aryl oder Aralkyl substituierter Heteroring ist,
- R₁: Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Phenyl oder mit einem Halogenatom, einer Hydroxy-, Alkoxy- oder Alkylgruppe substituiertes Phenyl,
- R₂: Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Phenyl oder mit einem Halogenatom oder mit einer Hydroxy-, Alkoxy- oder Alkylgruppe substituiertes Phenyl,
- R₃ und R₈: Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Phenyl oder mit einem Halogenatom oder mit einer Hydroxy-, Alkoxy- oder Alkylgruppe substituiertes Phenyl,
- Q: O, S oder Se,
- R⁴: Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder eine COOR⁵-Gruppe,
- R⁵: Alkyl mit 1-8 Kohlenstoffatomen, Benzyl, Benzylhydryl oder gegebenenfalls eine durch ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Alkylgruppe substituierte Phenylgruppe,

R⁶: eine gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatomen, einer Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen, eine Nitro-, Alkoxy-carbonyl-, Trifluormethyl-, Dialkylamino-Hydroxy-, Carboxyl oder Sulfonsäuregruppe substituierte Phenylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Alkoxy-carbonyl-, Hydroxy, Dialkylamino- oder Alkoxygruppe substituierte Alkylgruppe mit 1-8 Kohlenstoffatomen, Cykloalkyl mit 3-8 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2-6 Kohlenstoffatomen, Naphthyl, Heteroaryl oder ein 3-8 gliedriger Heterozyklischer Ring und die Derivate des letzterwähnten, die mit einer oder mehreren Phenylgruppen kondensiert und/oder substituiert sind oder eine Adamanthylgruppe,

R⁷: Wasserstoff oder R⁶ und R⁷, die mit dem Stickstoffatom einen 4-8 gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, einen oder mehrere weitere N,O,S oder Atome enthaltenden Ring bilden, welcher mit einer Phenylgruppe oder mit mehreren Phenylgruppen kondensiert sein kann,

Z: OH,

n: 0 oder 1,

T: 0, 1 oder 2.

Bei der Definition von X bedeutet Het vorzugsweise eine Pyrazolyl-, Imidazolyl, Thiazolyl-, 1,2,3-Triazolyl-, 1,2,4-Triazolyl-, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl-, Tetrazolyl-, Pyridyl-, Pyrimidyl-, Pyridazyl- oder Triazinylgruppe.

Der biologisch aktive Ester ist vorzugsweise eine Gruppe der Formel (e), (f), (g), (h), (i), (k), (l), (m), (n), (o), (p) oder (r).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden erfindungsgemäß wie folgt hergestellt:

- a) durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel (II) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III) oder
- b) durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V) oder
- c) durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel (II) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI).

Wenn man Cefalexin und 4-Flavonyl-Isothiozyanat als Ausgangsmaterial verwendet, kann der Ablauf der Reaktion durch die Verfahrensvariante (a) beschrieben werden.

Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (II) oder ihres Salzes oder ihres bioaktiven Esters, wobei R^1 , R^2 , R^3 , R^8 , X, Z, t und n wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III) wird bei 0-100 °C, zweckmäßig bei Zimmertemperatur, unter Rühren oder ohne Rühren in einem aprotischen Lösungsmittel oder in einer Mischung aprotischer Lösungsmittel durchgeführt, wobei B für eine Gruppe der allgemeinen Formel (c) oder (d) steht und R^6 für Trimethylsilyl steht oder identisch mit der Bedeutung von R^6 ist, während R^7 Trimethylsilyl bedeutet oder identisch mit R^7 ist.

Mit der Verfahrensvariante a) können Verbindungen der allgemeinen Formel (I) hergestellt werden, in denen R^4 Wasserstoff bedeutet.

Als aprotisches Lösungsmittel können je nach der Art der Verbindungen der Formel (II) und (III) chlorierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, insbesondere Dichlormethan, Dichloräthan, Chloroform, bzw. aliphatische Äther, z.B. Di-n-butyläther, Tetrahydro-furan, Dioxan, bzw. andere aprotische Lösungsmittel, z.B. vorzugsweise Azetonitril, Äthylazetat oder Mischungen obiger Lösungsmittel verwendet werden.

Für die Reaktion wird eine solche Menge des Lösungsmittels eingesetzt, daß die Lösung hinsichtlich der Verbindung der allgemeinen Formel (II) 3-30%ig ist.

Je nach der Reaktivität der Verbindung der allgemeinen Formel (III) wird die Reaktion während einer Zeitdauer von 5 Minuten bis 48 Stunden durchgeführt.

Nach einer vorteilhaften Ausführungsform der Verfahrensvariante a) werden für jedes Gramm des β -Lactam-Ausgangsmaterials 2-10 ml trockenes Azetonitril, Dimethylformamid, Dioxan Dimethylazetamid, Äthylazetat, Butylazetat, Dioxan, Tetrahydrofuran, Diglym oder deren zweckmäßig gewähltes Gemisch als Lösungsmittel verwendet. Falls die Ausgangsverbindung die freie Säure ist, wird zu der Mischung die 1-5-fache Menge der äquimolaren Menge der pharmakologisch verträglichen tertiären organischen Base, z.B. Triäthylamin, Äthyl-diisopropylamin, N,N-Dialkylaminosäureester usw., verwendet. Die entstandene Lösung wird notfalls filtriert, dann wird zu der Lösung (Filtrat) die Verbindung der Formel (III) in einer 1-3 äquivalenten Menge ohne Lösungsmittel oder in einer 3-50 %igen Lösung bei einer Temperatur von 0-100 °C, zweckmäßig bei Zimmertemperatur zugesetzt.

Die Verbindung der allgemeinen Formel (I) scheidet sich, je nach den Eigenschaften der Ausgangsverbindungen (II) bzw. (III) oder in Abhängigkeit vom Lösungsmittel, meistens in

kristalliner Form ab oder trennt sich eventuell als Öl ab. In einzelnen Fällen kann ein Eindampfen des Reaktionsgemisches erforderlich sein. Das in Kristallform ausgeschiedene Produkt wird durch Filtrieren abgetrennt, notfalls mit einem Gemisch der obigen Lösungsmittel und aliphatischen Estern gewaschen und bei Zimmertemperatur (eventuell im Vakuum) getrocknet. Das ölige Produkt wird abgetrennt und aus einem den Eigenschaften der Verbindung der Formel (I) entsprechenden Lösungsmittel auskristallisiert. Bei einer eventuellen weiteren Reinigung des nach der Verfahrensvariante a) gewonnenen Produktes kann man so verfahren, daß man die entstandene Verbindung der Formel (I) in einer möglichst kleinen Menge Wasser auflöst und die wässrige Lösung mit einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, wie Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Äthylazetat, Butylazetat usw., extrahiert. Danach säuert man die wässrige Phase mit einer entsprechenden Menge einer anorganischen Säure, wie Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Phosphorsäure usw. an, woraufhin man die wässrige Phase mit einem der vorhererwähnten Lösungsmittel extrahiert. Zu der organischen Phase gibt man eine bestimmte Menge eines pharmakologisch verträglichen salzbildenden Mittels, dämpft das Gemisch ein und trocknet das feste, gereinigte Produkt der Formel (I).

Die weitere Reinigung ist bei der Verfahrensvariante a) in den meisten Fällen unnötig, aber man kann mit ihr gewünschtenfalls ein hochgradig reines Produkt mit guter Ausbeute gewinnen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden bei der Verfahrensvariante b) aus Ausgangsstoffen der allgemeinen Formel (V) oder ihren Salzen oder bioaktiven Estern (wo die Bedeutung der Substituenten die gleiche wie oben ist, mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV), wo R^{13} eine durch ein oder mehreren Halogenatomen substituierte Phenylgruppe,

oder eine gegebenenfalls substituierte Chinolyl- oder Amidgruppe ist, und Y für O oder S steht und Q, A, R, R², R³, R⁸ und n wie oben definiert sind, hergestellt. Die Reaktion wird unter den bei der Verfahrensvariante a) angegebenen Reaktionsbedingungen durchgeführt.

Die Verfahrensvariante c) der Erfindung wird dann gewählt, wenn die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (II) mit Verbindungen der Formel (VI) hergestellt werden sollen. Die Bedeutung der Substituenten ist die gleiche wie bei der Verfahrensvariante a).

Als Lösungsmittel können aliphatische Äther, Ketone oder chlorierte Kohlenwasserstoffe verwendet werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) stellen einerseits an sich selbst wertvolle, ein breites Spektrum aufweisende antibakterielle Wirkstoffe dar, andererseits ermöglichen sie die Herstellung von sehr günstigen Kombinationen, die die Verbindungen der Erfindung als -Lactamase-hemmende Mittel neben über ein breites antibakterielles Spektrum verfügende, aber auf β -Lactamase empfindliche halbsynthetischen Penicilline oder Cephalosporine enthalten. In einer Kombination von 3 : 1 - 1 : 8 können hochwirksame antibakterielle Mittel mit Ampycillin, Amoxycillin, Carbenicillin, Ticarcillin, Azlocillin, Cefalexin, Cephaloglyzin, Cefradyn, Cephalchlor, Cephadroxyl usw. hergestellt werden. Diese Kombinationen ermöglichen eine Verstärkung des Effektes der obigen Mittel auch bei schweren, durch resistente Erreger hervorgerufenen Infektionen.

Vorzugsweise, aber nicht ausschließlich, können die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit Aminoglykosiden-Antibiotika, so z.B. auch mit Tobramycin, Gentamycin und Kanamycin kombiniert werden.

Die gemäß der Erfindung hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind in einzelnen Fällen auch als Fungizide bzw. als günstig verwendbare Zwischenprodukte mit Vorteil einsetzbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in einigen Fällen auch als Komponente von ertragsverbessernden Futtermittelzuschlägen für Haustiere, sowie als Papier-, Holz-, Leder- und Textilkonservierungsmittel verwendet werden.

Als Futtermittelzuschlag angewendet, können die neuen erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen in üblicher Weise mit dem Trinkwasser, Futter oder Futtermittelpräparat in den Organismus der Tiere eingebracht werden. Dadurch ist es möglich, bakterielle Infektionen zu vermeiden und eine bessere Futtermittelverwertung zu erreichen.

Ausführungsbeispiele:

Weitere Einzelheiten der Erfindung sind aus den nachfolgenden Beispielen ersichtlich, ohne die Erfindung nur auf diese Beispiele zu beschränken.

Beispiele 1-53.

Verfahrensvariante a)

Herstellung von Kabamiden, Thioharnstoffen und Selenoharnstoffen:

Man löst 10 mM einer Amino β -Lactam-Verbindung in einem Gemisch aus 25 ml absolutem Azetonitril und 3 ml Triäthylamin und fügt 10 mM entsprechendes Isozyanat bzw. Isosele-
nozyanat in einer oder in mehreren Portionen zu. Je nach der Reaktivität dieser letzten Komponente scheidet sich das

entstandene Produkt innerhalb einer Zeitspanne von 5 Minuten bis 24-28 Stunden, unter oder ohne Rühren, meistens kristallin, gegebenenfalls in Form von Öl aus. Das kristalline Produkt wird filtriert, mit trockenem Azetonitril bzw. mit trockenen aliphatischen Estern gewaschen und getrocknet. Das sich als Öl abgeschiedene Produkt behandelt man mit trockenen aliphatischen Estern, mit Toluol, mit Petroläther, Hexan, Heptan, Leichtbenzin oder mit einer zweckmäßig gewählten Mischung derselben und filtriert und trocknet es dann.

Falls das so erhaltene Produkt gemäß Dünnschicht-Chromatographie nicht ausreichend ist, kann es wie folgt gereinigt werden: Man löst den Stoff in einer möglichst kleinen Menge Wasser und wäscht die wässrige Lösung mit Chloroform zwecks Entfernung eventueller Isozyanat-, Isothiozyanat- oder Isoselenozyanat-Spuren. Dann säuert man die wässrige Phase mit verdünnter Salzsäure mit Schwefelsäure oder mit Phosphorsäure an und extrahiert das ganze nochmals mit irgendeinem mit Wasser nicht mischbaren aliphatischen Ester oder mit einem chlorierten Lösungsmittel. Man trocknet die organische Phase und scheidet die freie Säure mit 2-Äthylkapronsäure K-, oder Na-Salz bzw. mit irgendeiner organischen Base in Form von Salz aus, bzw. führt sie in ihr Salz über und trennt sie durch Eindampfen ab. Die charakteristischen Daten der so gewonnenen Stoffe sind in der Tabelle zusammengefaßt.

Man kann mit den Alfa- bzw. β -Sulfoxyden der vorher erwähnten β -Lactam-Verbindungen und den entsprechenden Sulfonen oder Estern in ähnlicher Weise verfahren, obwohl die Löslichkeit der oxydierten Derivate schlechter ist, so kann die Anwendung irgendeines dipolaren aprotischen Lösungsmittels anstelle oder neben der erwähnten aliphatischen Ester oder chlorierten Kohlenwasserstoffe erforderlich sein.

Angaben von cefalexin-Karbamiden:

I. Allgemeine Formel: $R^1 = H$, $R^2 = \text{Phenyl}$, $R^3 = R^7 = H$, $n = 0$, $x = -CH_2-C(Me)=$, $Q=O$,
 $Z=O^-HNEt_3^+$ A = Gruppe der allgemeinen Formel (a).

R^6	Summenformel	Molgewicht	Ausbeute %	Fp. $^{\circ}C$	Analyse(%)berechnet gefunden				Infrarot Spectrum- Lactam $C=O \text{ cm}^{-1}$
					C	H	N	S	
1. Methyl	$C_{24}H_{35}N_5O_5S$	505,66	92,5	203- 204	57,0 56,15 56,77	6,98 6,82 6,88	13,86 13,72 13,69	6,34 6,39 6,30	1765
2. 3-Methyl- phenyl	$C_{30}H_{39}N_5O_5S$	581,75	94,3	202 204	61,93 61,82 56,85	6,75 6,47 6,63	12,04 12,01 21,11	5,51 5,41 5,47	1765
3. 1-Naphthyl	$C_{33}H_{39}N_5O_5S$	617,76	89,1	207 209	64,16 63,87 63,94	6,36 6,22 6,28	11,34 11,21 11,37	5,19 5,07 5,12	1763

Gefalexin Karbamide (Fortsetzung)

R ⁶	Summenformel	Molgewicht	Ausbeute %	Fp. Analyse(%) (°C)	Analyse(%) berechnet / gefunden			Infrarot Spectrum Lactam C=O cm ⁻¹
					C	H	N S	
4. t-Butyl	C ₂₇ H ₄₁ N ₅ O ₅ S	547,74	96,2	amorph	12,77/	12,72		1765
5. Methoxy-methyl	C ₂₅ H ₃₇ N ₅ O ₆ S	535,69	92,4	203	13,1/	13,0		1765
6. Äthoxy-carbonyl- methyl	C ₂₇ H ₃₉ N ₅ O ₇ S	577,72	94,2	231-2	11,6/	11,75		1770

Angaben von Cefalexin Thioharnstoffen: $R^1=H$, $R^2=Phenyl$
 $R^3 = R^7=H$, $n=0$, $t=0$, $x=-CH_2-C/Me=$, $Q=S$, $Z=O^- NHEt_3^+$

A = Gruppe der allgemeinen Formel (a)

(allgemeine Formel I.)

R^6	Summenformel	Molgewicht	Ausbeute %	$F_p(^{\circ}C)$	R_f
7. Methyl	$C_{24}H_{35}N_5O_4S_2$	521,69	34,61	128-30	0,22
8. Äthyl	$C_{25}H_{37}N_5O_4S_2$	535,72	93,82	110-11	0,26
9. Isopropyl	$C_{26}H_{39}N_5O_4S_2$	549,75	80,00	127-28	0,25
10. n-Butyl	$C_{27}H_{41}N_5O_4S_2$	563,78	81,59	130-31	0,29
11. t-Butyl	$C_{27}H_{41}N_5O_4S_2$	563,78	92,85	123-24	0,31
12. $-CH_2CH_2OH$	$C_{25}H_{37}N_5O_5S_2$	551,72	88,22	174-75	
13. Allyl	$C_{26}H_{37}N_5O_4S_2$	547,74	84,15	154-55	
14. Cyclohexyl	$C_{29}H_{43}N_5O_4S_2$	589,83	95,63	126-27	0,40
15. $-CH(M) (CH_2)_3NMe_2$	$C_{30}H_{48}N_6O_4S_2$	620,86	92,17	amorph	
16. Phenyl	$C_{29}H_{37}N_5O_4S_2$	583,78	95,74	185-86	0,39
17. Benzyl	$C_{30}H_{39}N_5O_4S_2$	597,81	45,22	171-72	0,44
18. Benzoyl	$C_{30}H_{37}N_4O_5S_2$	611,79	91,20	142-43	
19. Phenoxy-acetyl	$C_{31}H_{39}N_5O_6S_2$	641,82	95,60	116-17	0,43
20. 1-Naphthyl	$C_{33}H_{39}N_5O_4S_2$	633,84	75,70	182-83	0,40
21. 3-F-Phenyl	$C_{29}H_{36}N_5O_4S_2F$	601,77	94,85	180-82	
22. 4-F-Phenyl	$C_{29}H_{36}N_5O_4S_2F$	601,77	87,74	138-40	
23. 2-Cl-Phenyl	$C_{29}H_{36}N_5O_4S_2Cl$	618,23	64,10	137-38	0,38
24. 3-Cl-Phenyl	" "	618,23	78,62	168-70	0,38
25. 4-Cl-Phenyl	" "	618,23	100,00	142-43	0,40

Cefalexin Thioharnstoffe (Fortsetzung)

R ⁶	Summenformel	Molgewicht	Ausbeute %	F _p (°C)	R _f
26. 2,5-Dichlor-phenyl	C ₂₉ H ₃₅ N ₅ O ₄ S ₂ Cl ₂	652,68	84,16	189-90	0,43
27. 2,6-Dichlor-phenyl	"-	652,68	67,48	182-83	0,41
28. 3,4-Dichlor-phenyl	"-	652,68	92,55	amorph	
29. 3,5-Dichlor-phenyl	"-	652,68	87,15	177-78	
30. 2,4,6-Trichlor-phenyl	C ₂₉ H ₃₄ N ₅ O ₄ S ₂ Cl ₃	687,14	88,23	182-83	
31. 3-Br-phenyl	C ₂₉ H ₃₆ N ₅ O ₄ S ₂ Br	662,69	92,17	199-200	
32. 4-Br-phenyl	"-	662,69	84,44	amorph	
33. 3-I-phenyl	C ₂₉ H ₃₆ N ₅ O ₄ S ₂ I	709,68	76,28	161-63	
34. 4-I-phenyl	"-	709,68	92,16	amorph	
35. 2-Me-phenyl	C ₃₀ H ₃₉ N ₅ O ₄ S ₂	597,80	84,25	amorph	
36. 3-Me-phenyl	"-	597,80	76,95	179	
37. 4-Me-phenyl	"-	597,80	85,42	167-68	
38. 2,4,6-Trime-thyl-phenyl	C ₃₂ H ₄₃ N ₅ O ₄ S ₂	625,86	38,33	163-64	0,47
39. 2-Me-6Et-phenyl	"-	625,86	81,46	103-104	0,38
40. 2,6-di-Et-phenyl	C ₃₃ H ₄₅ N ₅ O ₄ S ₂	639,87	85,93	113-14	0,38
41. 4Et ₂ NP ⁿ	C ₃₃ H ₄₆ N ₆ O ₄ S ₂	654,89	77,25	165-67	
42. 2-Me-4Et ₂ NP ²	C ₃₄ H ₄₈ N ₆ O ₄ S ₂	668,91	80,13	amorph	

Cefalexin Thioharnstoffe (Fortsetzung)

R ⁶	Summenformel	Molgewicht	Ausbeute %	F _p (°C)	R _f
43. 4-Karboxy- phenyl	C ₃₀ H ₃₇ N ₅ O ₆ S ₂	627,80	91,96	161	
44. 3-OH-4-Karboxy- phenyl	C ₃₀ H ₃₇ N ₅ O ₇ S ₂	643,80	78,83	143	
45. 2-Me-4-SO ₃ H- phenyl	C ₃₀ H ₃₉ N ₅ O ₇ S ₃	677,88	85,18	195-98	
46. 2-CF ₃ - phenyl	C ₃₀ H ₃₆ N ₅ O ₄ S ₂ F ₃	651,79	95,26		
47. 3-CF ₃ - phenyl	C ₃₀ H ₃₆ N ₅ O ₄ S ₂ F ₃	651,79	87,45	146	
48. 3-Nitro- phenyl	C ₂₉ H ₃₆ N ₆ O ₆ S ₂	628,76	83,06	132-33	
49. 4-Nitro- phenyl	C ₂₉ H ₃₆ N ₆ O ₆ S ₂	628,76	83,06	153-53	
50. 4-Pyridyl	C ₂₈ H ₃₆ N ₆ O ₄ S ₂	584,75	27,30	184-85	
51. 4-Flavanyl	C ₃₈ H ₄₅ N ₅ O ₅ S ₂	715,94	94,25	175-76	
52. Flavan-4- on-3-yl	C ₃₈ H ₄₃ N ₅ O ₆ S ₂	729,92	82,12	182-84	
53. Flavon- 3-yl	C ₃₈ H ₄₁ N ₅ O ₆ S ₂	727,90	82,88	175-76	

Analyse-Daten: Die Analyse-Daten von C, H, N, S und Halogenen der hergestellten Verbindungen entsprechen im allgemeinen mit einer Abweichung < 0,4 % (max. 1 %) den auf Grund der oben angegebenen Summenformeln berechneten Werten.

IR-Untersuchung: Auf Grund des IR-Spektrums der hergestellten Thioharnstoffe ist das Ausgangs-Isothiocyanat nicht einmal in Spuren vorhanden, und der β -Lactam Ring ist intakt, dies beweist und bestätigt das Allerintensivster-Maximum (Lactam-Karbonyl-Wertigkeitsvibration zwischen 1765 und 1772 cm^{-1}).

Einige Stoffe wurden auch einer massenspektrometriellen Untersuchung unterworfen, aber die massenspektrometrische Analyse war infolge der geringen Flüchtigkeit und der thermischen Zersetzung der Muster nicht aussagekräftig. Jedoch bestätigte die Fragmentation der mit Silillierung flüchtiger gemachten Muster bereits die gewünschte Struktur.

Die NMR (^1H) spektralanalytische Untersuchung bestätigte die gewünschte Struktur und schloß sowohl die Möglichkeit der C-7-Epimerisation als auch die bei Cephalosporinen bekannte 3-Cefem-2-Cefem-Isomerisation aus.

Beispiel 54.

Reaktion von Ampicillin mit 4-Flavanyl-isothiocyanat:

Man löst 1007 mg ($2,5\text{ mM}$) Ampicillin-trihydrat in einer Mischung aus $0,8\text{ ml}$ Triäthylamin und 5 ml trockenem Acetonitril; dann fügt man 670 mg ($2,5\text{ mM}$) 4-Flavanyl-isothiocyanat der Lösung zu und läßt es bei Zimmertemperatur stehen. Während des Stehens scheidet sich ein weißer kristalliner Niederschlag aus. Diesen filtriert man ab, wäscht ihn mit einer geringen Menge einer Mischung aus trockenem Acetonitril und absolutem Äther und trocknet ihn in Vakuum.

Gewicht: $1,55\text{ g}$, Ausbeute: $86,47\%$

Fp: $171-172\text{ }^\circ\text{C}$ (Zersetzung), R_f : $0,45$ Benzol : Äthylacetat:

Eisessig = $7:3:1$

IR: (KBr) 1770 cm^{-1} (Lactam C=O)

Analyse: Berechnet %

Gefunden %

N = $9,8$

N = $9,68, 9,75$

Beispiel 55.

Die Reaktion von Cefalexin mit Phenyl-isoselenozyanat

Die Verbindung wird gemäß Verfahrensvariante (a) hergestellt.

R_f : 0,36 (Toluol: EtOAc: HCO₂H = 7:3:1)

Analyse: C₂₉H₃₇N₅O₄SSe (630,69)

Berechnet: C % = 55,22 %, H % = 5,91 %, N % = 11,11 %

Gefunden: C % = 55,15 %, H % = 5,84 %, N % = 11,27 %

IR (KBr): 3350, 3010, 2960, 1765, 1720, 1680, 1660, 1520, 1500, 1310, 705 cm⁻¹

Beispiel 56.

7- α (1-Methyl-thioureido)7-phenyl-acetamido-3chlor-3-cefem-4-Carbonsäure-triäthylammoniumsalz

Die Verbindung wird gemäß Verfahrensvariante (a) hergestellt.

Fp.: 127-129 °C (Zersetzung)

Ausbeute: 88,2 %

IR: (KBr) 3270, 1773, 1680, 1617, 1558, 1540, 1345, 695 cm⁻¹

Analyse: C₂₃H₃₂ClN₅O₄S₂, Molgewicht 542, 147.

Berechnet:(%)

Gefunden:(%)

N = 12,92

12,80, 12,85

S = 11,83

11,88, 12,02

Cl = 6,54

6,43 6,45

Verfahrensvariante b)

Beispiel 57.

6 β -D-2-[3-(2-Phenyl-5,6-benzo-pyran-4-yl)-2-thio-ureido]-
-2-(4-hydroxy-phenyl)-acetamido]-2,2-dimethyl-7-oxo-4-
thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure-triäthylammo-
niumsalz

Man rührt 0,8 g D-2-[3-(2-Phenyl-5,6-benzo-pyran-4-yl)-2-thio-ureido]-2-(4-hydroxy-phenyl)-essigsäure-pentachlor-phenyl-ester in 10 ml Äthyl-acetat bei Zimmertemperatur 12 Stunden lang mit einem Gemisch aus 0,23 g 6-Aminopenicillansäure und 0,1 ml Triäthylamin. Nach Beendigung der Reaktion dampft man das Gemisch ein und kristallisiert die Zielverbindung.

Ausbeute: 82 %

IR: 3400, 1770, 1730, 1680, 1520 cm⁻¹.

Analyse: C₃₈H₄₇N₅O₆S₂ Molgewicht 727,96

Berechnet: (%) Gefunden: (%)

N = 9,63 9,55, 9,74

S = 8,81 8,87, 8,84

Verfahrensvariante b)

Beispiel 58.

Man löst bei 20 °C 0,4 g 7-ADCA in 10 ml N,N-Dimethylformamid und fügt unter Rühren in mehreren Portionen 1,04 g (2mM) N-Phenylkarmamoyl-D-phenylglycin-pentachlorphenyl-ester zu. Man rührt das Gemisch 12 Stunden lang bei 20 °C, dann gießt man es in 100 ml Eiswasser. Den ausgeschiedenen weißen festen Stoff filtriert und wäscht man mit Wasser,

dann kristallisiert man ihn aus Dimethylformamid-Wasser. Die Kristalle entfernt man durch Filtration und setzt sie mit Hilfe der üblichen, bekannten Verfahren in Na-, K- oder Triäthylammoniumsalz um.

Triäthylammoniumsalz:

Ausbeute: 84 %

FP.: 211-213 °C

IR: 3400, 1765, 1710, 1680, 1520 cm⁻¹

Analyse: C₂₉H₃₇N₅O₅S Molgewicht: 567,73

	C	H	N	S
Berechnet: (%)	61,35	6,57	12,34	5,65
Gefunden: (%)	61,05	6,55	12,23	5,49
	61,11	6,60	12,19	5,52

Verfahrenvariante c)

Beispiel 59.

Man löst 1,0 g (2,48mM) Ampicillin in einem Gemisch aus 24,8 ml trockenem Acetonitril und 2,48 ml Triäthylamin. Zur Lösung werden unter Kühlen und Rühren 0,678 g 3-Ätoxycarbonyl-4-chlorkarbonyl-perhydro-1,4-thiazin in 3 ml Toluol und 1 ml Triäthylamin tropfenweise zugefügt. Nach 1-stündigem Rühren wird das Gemisch mit Wasser vermischt, auf einen P_H=2 eingestellt (ansäuern) und mit Dichlormethan extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und auf Na₂SO₄ eingedampft. Das Produkt wird aus absolutem Äther kristallisiert.

Gewicht: 0,82 g

Ausbeute: 60,1 %

IR: 3400, 1770, 1735, 1720, 1672, 1525 cm^{-1}

Analyse: $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_2$

Molgewicht: 651,86

Berechnet: (%)

Gefunden: (%)

N = 10,75

10,82, 10,86

S = 9,83

9,89, 9,85

Beispiel 60.

7- β - { 2-[1,2,4(4H)-Triazol-4-yl]-2-phenyl } -acetamido-
-3-methyl-3-cefem-4-carbonsäure

Man suspendiert 10 mM (0,56 g) 4-Amino-1,2,4-(4H)-Triazol in 20 ml absolutem Dichlormethan, dann fügt man 5,2 ml absolutes Amin und 10 mM (1,27 ml Trimethylchlorsilan zu.

Die Mischung wird 15 Minuten lang bei 20 °C gerührt, dann fügt man 10 mM (0,76 ml) Thiophosgen zu und rührt die Mischung weitere 30 Minuten lang. Danach filtriert man das erhaltene Gemisch unter trockenem N_2 und löst das Filtrat in 10 mM (4,46 g) Cefalexin-pivaloyloxymethyl-ester und 40 ml Dichlormethan. Man setzt das Rühren eine weitere Stunde lang fort, dann verarbeitet man das Reaktionsgemisch in bekannter Weise.

Ausbeute: 88 %

IR (KBr): 3360, 3280, 3030, 2980, 1774, 1735, 1710, 1680,
 1625, 1520, 1490, 1210, 1045, 715 cm^{-1}

Analyse: $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}_2$

Molgewicht: 587,69

Berechnet: (%)

Gefunden: (%)

N = 16,68

16,55

S = 10,91

11,12

Beispiel 61.6 β - [2-Phenyl-2-(phenylthioureido)]-acetamido-penicillin-
säure-triäthylammoniumsalz

Man löst bei 0 °C 10 mM Ampicillin-trihydrat in einem Gemisch aus (~4g) 7 ml Triäthylamin und 50 ml Dimethyl-formamid und fügt eine äquimolare Menge Phenyl-senföl zu.

Während der Verarbeitung werden als Primärprodukt 3,7 g der Titelverbindung gewonnen, die völlig rein (t.l.c.) sind. Durch Verarbeitung der Mutterlauge ist eine weitere Menge zu gewinnen.

R_f : 0,27 (Toluol EtOA/Ameisensäure = 7:3:1)

Fp.: 134-136 °C

IR (KBr): 1788 cm^{-1} (β -Lactam)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), 1,25 (t, 9H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1,54 (s, 3H, 2 β Me), 1,16 (s, 3H, 2 α Me), 3,08 (6H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 4,12 (s, 1H, C-(3) H), 5,4-5,6 (d, +dd, 2H, C-(5) und C-(6)-H), 6,45 (d, J = 10Hz, Ph- $\text{CH}-\text{CO}-$), 7,15-7,8 (m, 10H, 2 phenyl) 8,07 (s, 1H), 8,84 (d, 1H, J = 9Hz, NH), 9.3 (d, 1H, Ph- $\text{CH}-\text{NH}-$, J = 10Hz), 10,46 (s, 1H).

 β -Lactamase Hemmungsdaten:

Stoff	IC_{50}	10^{-6} M
	E.coli J53 RP4	B.cereus I.
Phenylthioureido- benzylpen, TEA-Salz	320	5000
Methycillin-sulphon	-	1000

In gleicher Weise wurden hergestellt:

- a.) 6β -[2-Phenyl-2-(phenylthioureido)]-7-acetamido-penicillin-säure-1-(S)-oxyd-triäthylammoniumsalz
- b.) 6β -[2-Phenyl-2-(phenylthioureido)]-7-acetamido-penicillin-säure-1,1-dioxyd-triäthylammoniumsalz
- c.) 7β -[2-Phenyl-2-(phenylthioureido)]-7-acetamido-3-methyl-3-cefem-4-carbonsäure-1 (S)-oxyd-dicyclohexylammoniumsalz
- d.) 7β -[2-Phenyl-2-(phenylthioureido)]-7-acetamido-3-methyl-3-cefem-4-carbonsäure-1,1-dioxyd-dicyclohexylammoniumsalz
- e.) 7β -[2-Phenyl-2-(phenylthioureido)]-7-acetamido-3-methyl-3-cefem-4-carbonsäure-acetoxy-methylester-1 (S)-oxyd
- f.) 6β -[2-Phenyl-2-(phenylthioureido)]-7-acetamido-penicillansäure-benzoyloxymethyl-ester-1,1-dioxyd.

β -Lactamase-Hemmungspunkt von Phenylthioureido-benzylpenicillin-TEA-Salz in einigen isolierten Enzymen (mg/l)

Verbindung	B.cereus	Ärobacter cloacae 53	E.coli J-53 R46	S.aureus + PC1
Phenylthioureido-benzylpenicillin TEA-Salz	< 1000 > 200	1000	> 1000	< 1000 > 200
6 -Chlor-penicillansäure-sulphon	> 1000	> 1000	> 1000	> 200
6 -Brom-penicillansäure-sulphon	< 5000	5000	< 5000	> 1000

Die Messungen wurden unter Verwendung von Nitrocefin-Substrat durchgeführt.

Nachfolgend wird die Herstellung verschiedener pharmazeutischer Präparate beschrieben.

Beispiel 62. Oral dosierbare Kapseln

Man vermischt 250 mg Ampicillin-trihydrat und 250 mg 7 β - { /D-(-Phenylthioureido) } -3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure-Na-Salz mit 10 mg Mg-Stearat und füllt dies in eine feste Gelatinkapsel von entsprechender Größe. Man füllt die Kapseln in Gläser, die mit einem Luft- und Nässeschutz-Deckel aus Kunststoff verschlossen werden.

Beispiel 63. Pulvermischung zur Getränkeherstellung

Ampicillin-trihydrat	5 g
7 β - { $\overline{D}$ - -m-Chlorphenyl-thioureido } - 3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure-Na-Salz	
	2,5 g
Sacharin Na	0,2 g
wasserfreies Na-Zitrat	1,0 g
wasserfreies Zitronensäure	0,15 g
Orangen-Geschmacksstoff	1,0 g
Traubenzucker	ad 60,0 g

Die Pulvermischung wird unmittelbar vor dem Verbrauch mit reinem Leitungswasser oder reinem Trinkwasser auf 100 ml aufgefüllt. 5 ml des Getränks enthalten 375 mg Antibiotikum.

Beispiel 64. Pulverampulle für Injektionen

Es werden in je eine Pulverampulle 500 mg Cefazolin-Na-Salz und 250 mg bzw. 500 mg 6 β - { $\overline{D}$ -(4-Flavanyl)-thioureido } - (4-hydroxi-phenyl)-acetamido } -2,2-dimethyl-penam-3-carbonsäure-Na-Salz unter Stickstoff-Atmosphäre und aseptischen Bedingungen eingefüllt.

Die Ampullen werden durch mit Aluminiumbefestigungsringen versehene Gummischeiben verschlossen. Das Produkt kann vor dem Verbrauch mit einem zur Injektion geeignetem Lösungsmittel vermischt verwendet werden.

Wirkungsangaben:

Unter den hergestellten Verbindungen befinden sich viele, die verglichen mit den beiden bekannten β -Lactamase hemmenden Mitteln, mit der Klevulansäure und dem Dikloxacillin, gleich stark oder stärker den im Handelsverkehr erhältlichen Bacillus cereus 569/H β -Lactamase hemmen, ebenso wie die aus den Stämmen E.coli und S.aureus isolierten und nur teilweise gereinigten β -Lactamasen.

Die Hemmung kann photometrisch in den in vitro Züchten
nebst Nitrocefin-Substrat Anwendung bestätigt werden.
(Punyiczki, M., Jászberényi, J. Cs., Hernádi, F.: MFT
Publikation 1977/1 71-81, 1978).

Mit bekannten β -Lactamase empfindlichen β -Lactam-Antibio-
tika ist ein in vitro Synergismus zu erkennen.

Die hergestellten Verbindungen sind auch in sich selbst in
den in vivo Züchtungen effektive antibakterielle Mittel,
wie Untersuchungen an Mäusen gezeigt haben.

In einigen Fällen weisen die Verbindungen der allgemeinen
Formel (I) in vitro neben dem antibakteriellen auch einen
antifungalen Effekt auf.

Hemmungsendpunkte von β -Lactamase-Hinderern auf isolierten Enzymen

Verbindung	Hemmungsendpunkt (μ M Inhibitor Konzentration)				
	B.cereus	S.aureus PC1	E.coli J53RP4	E.coli J53 R46 ⁺	Ärobacter cloacae 53
11	200	1000	5000	> 5000	5000
2	> 5000	1000	1000	40	200
12	40	-	-	1000	-
1	< 0,32	200	1000	> 5000	1000
Dicloxacillin	200	1000	1000	> 5000	5000
Sulbactam	200	200	40	1,6	8

I_{50} Werte von β -Lactamase-Hinderern auf verschiedenen

β -Lactamase Enzymen

(I_{50} / μ M)

Verbindung	<i>Aerobacter</i> <i>cloacae</i> 53	<i>E.coli</i> J53 RP4	<i>B.cereus</i>
1	261,6	92,5	17,8
2	381,7	76,3	4894,1
3	255,4	226,8	2385,3
4	241,2	74,5	13,3
5	591,7	180,9	-
6	548,8	76,3	82,2
7	352,5	145,4	20,5
8	408,2	179,2	23,3
9	101,2	43,19	8,9
10	146,8	187,8	20,5
Cloxacillin	2773,3	165,8	1762,7
Sulbactam	2718,9	312,1	-

Unter den Verbindungen 1 bis 10 ist folgendes zu verstehen:

Verbindung:

1:	Produkt des Beispiels	16
2:	" " "	54
3:	" " "	60
4:	" " "	33
5:	" " "	47
6:	" " "	41
7:	" " "	27
8:	" " "	14
9:	" " "	37
10:	" " "	35
11:	" " "	4
12:	" " "	51

Wirksamkeit der Verbindungen

in vivo p.o. an Mäusen

Infektion: Staph. aureus Smith, 20 x LD₁₀₀ i.p.

Beobachtung: 72 Stunden lang

Gruppenweise 10 Stck. weiße Mäuse 19-24 g. wiegend

<u>Verbindung</u>	<u>Dosis(mg/kg)</u>	<u>Überlebensquote</u> (behandelt/lebend)
Cefalexin	1	10/4
	5	10/9
	10	10/10
Ceporin	0,25	10/0
	1,0	10/0
	5,0	10/10
Beispiel 51.	10	10/10
	40	10/10
	100	10/10

Wirksamkeit der Verbindungen im Falle von s.c.Dosierung
bei Mäusen

Infektion: Staph. aureus Smith, 20xLD₁₀₀ i.p.

Beobachtung: 72 Stunden, Gruppenweise 10 Stck. weiße Mäuse
19-24 g. wiegend

<u>Verbindung</u>	<u>Dosis (mg/kg)</u>	<u>Überlebensquote</u> (behandelt/lebend)
Ceporin	0,1	10/1
	1,0	10/9
	<u>10,0</u>	<u>10/0</u>
Beispiel 51.	10	10/2
	40	10/10
	100	10/10

Erfindungsanspruch:

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin A eine Gruppe der allgemeinen Formel a oder b bedeutet,

X eine Gruppe der Formel $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-C(CH_3)=$, $-CH_2-C(CH_2OAc)=$, $-CH_2-C(CH_2SHet)=$ ist, wo Het für einen 1-4 Stickstoffatome und ein oder mehrere andere Heteroatome enthaltenden 5-, 6- oder 7-gliedrigen, heteroaromatischen, heterozyklischen, mit einer oder mehreren Phenylgruppen kondensierten bzw. mit Alkyl-, Aralkyl- oder mit entsprechend substituiertem Aryl oder Aralkyl substituierter Heteroring steht,

R¹ für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Phenyl oder mit einem Halogenatom, einer Hydroxy-, Alkoxy- oder Alkylgruppe substituiertes Phenyl steht,

R² Wasserstoff, C₃-C₄-Alkyl, Phenyl oder mit einem Halogenatom oder mit einer Hydroxy-, Alkoxy oder Alkylgruppe substituiertes Phenyl ist,

R³ und R⁸ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Phenyl oder mit einem Halogenatom oder mit einer Hydroxy-, Alkoxy- oder Alkylgruppe substituiertes Phenyl bedeutet,

Q O, S oder Se ist,

R⁴ für Wasserstoff steht oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder für eine COOR⁵ Gruppe steht,

R⁵ Alkyl mit 1-8 Kohlenstoffatomen, Benzyl, Benzylhydryl oder gegebenenfalls eine durch ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Alkylgruppe substituierte Phenylgruppe ist,

R^6 eine gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatomen, einer Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen, eine Nitro-, Alkoxycarbonyl-, Trifluormethyl-, Dialkylamino-, Hydroxy-, Carboxyl oder Sulfonsäuregruppe substituierte Phenylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Alkoxycarbonyl-, Hydroxy-, Dialkylamino-, oder Alkoxygruppe substituierte Alkylgruppe mit 1-8 Kohlenstoffatomen, Cykloalkyl mit 3-8 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2-6 Kohlenstoffatomen, Naphthyl, Heteroaryl oder ein 3-8 gliedriger heterocyclischer Ring und die Derivate des letzterwähnten, die mit einer oder mehreren Phenylgruppen kondensiert und/oder substituiert sind oder eine Adamanthylgruppe bedeutet.

R^7 Wasserstoff oder R^6 und R^7 , die mit dem Stickstoffatom einen 4-8 gliedrigen, gegebenenfalls substituierten, einen oder mehrere weitere N, O oder S Atome enthaltenden Ring bilden, welcher mit einer Phenylgruppe oder mit mehreren Phenylgruppen kondensiert sein kann, ist,

Z OH ist

n 0 oder 1 bedeutet und

t 0, 1 oder 2 ist,

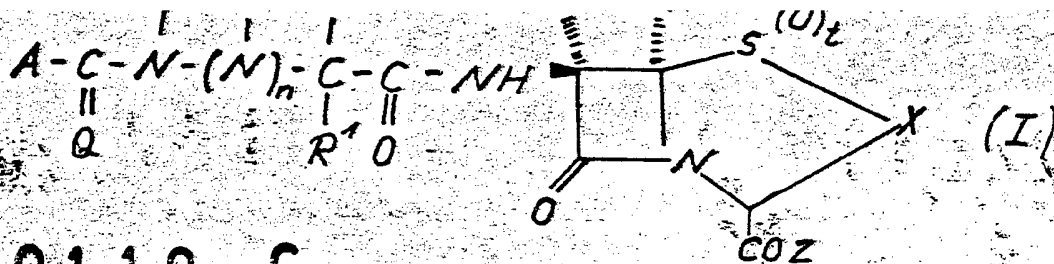
sowie von deren pharmakologisch verträglichen organischen oder anorganischen Salzen oder bioaktiven Estern,

gekennzeichnet dadurch, daß man

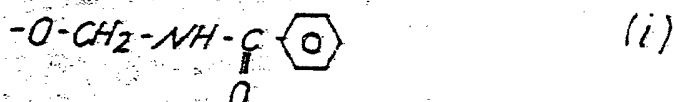
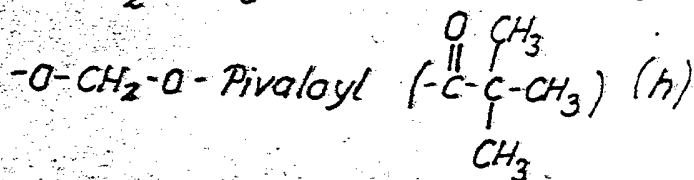
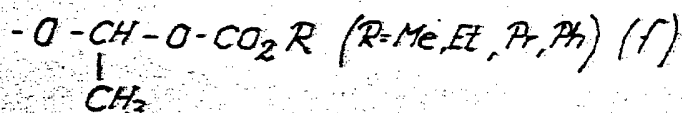
a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II oder deren Salz oder bioaktiven Ester, worin R^1 , R^2 , R^3 , R^8 , X, Z, n und t wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III, worin B eine Gruppe der allgemeinen Formel c oder d ist, R^6 eine Trimethylsilylgruppe bedeutet oder mit R^6 identisch ist, R^7 eine Trimethylsilylgruppe bedeutet oder mit R^7 identisch ist und Q wie oben definiert ist, umsetzt oder

- b) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV, worin A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , Q und n wie oben definiert sind,
- Y Sauerstoff oder Schwefel bedeutet und R^{13} eine mit einem oder mehreren Halogenatomen substituierte Phenylgruppe oder gegebenenfalls eine durch eine Alkylgruppe, Acylgruppe oder ein Halogenatom substituierte Chinolylgruppe oder gegebenenfalls eine mit einer Alkylgruppe oder einer Cykloalkylgruppe substituierte Amidgruppe bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V oder deren Salz oder biologisch aktivem Ester, worin X, Z und t wie oben definiert sind, umgesetzt, oder
- c) eine Verbindung der allgemeinen Formel II oder deren Salz oder deren biologisch aktiven Ester mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI, worin Q wie oben definiert ist, $R^{4'}$ mit Ausnahme von Wasserstoff mit der Bedeutung von R^4 identisch ist, m 0 oder 1 bedeutet und R^6 und R^7 wie in der Verfahrensvariante a) definiert sind, umgesetzt.

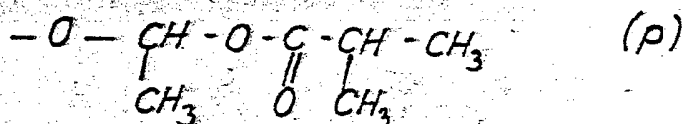
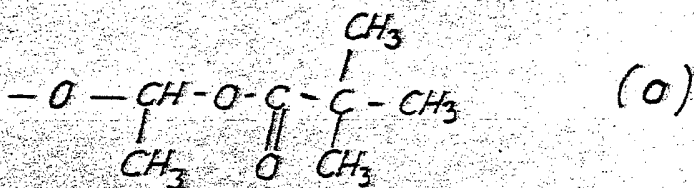
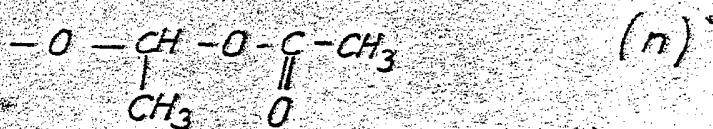
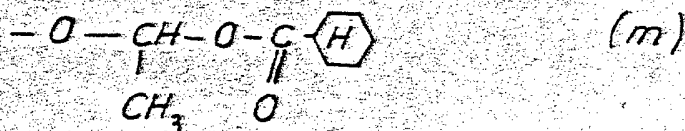
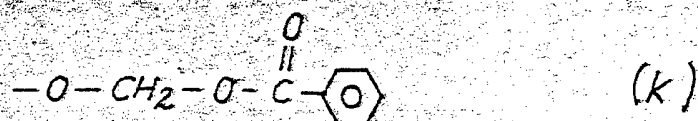
- Hierzu .4. Blatt Formeln -



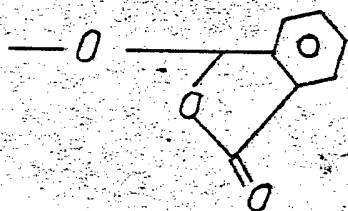
240119 6



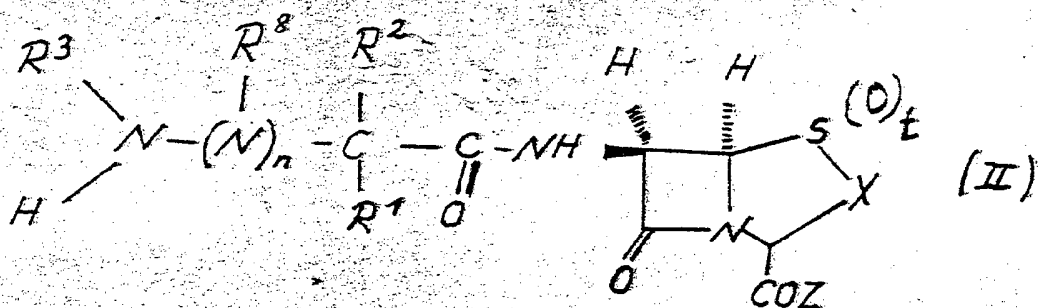
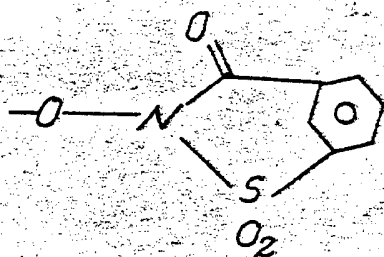
240119 6



240119 6



(I)



(II)

$R^6 - B = C = Q$

(III)

