



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: C 07 D 205/08
// C 07 D 501/08

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ PATENTSCHRIFT A5

621 337

②① Gesuchsnummer: 168/80

⑥② Teilgesuch von: 2157/75

②② Anmeldungsdatum: 20.02.1975

②④ Patent erteilt: 30.01.1981

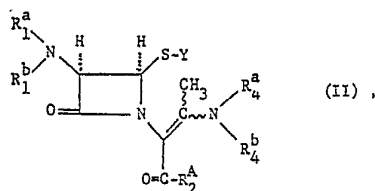
④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 30.01.1981

⑦③ Inhaber:
CIBA-GEIGY AG, Basel

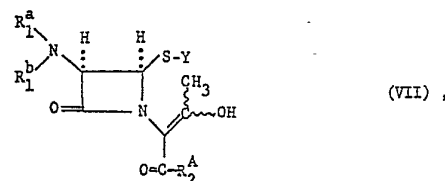
⑦② Erfinder:
Prof. Dr. Robert Burns Woodward,
Cambridge/MA (US)
Dr. Hans Bickel, Binningen

⑤④ Verfahren zur Herstellung von 3-Amino-crotonsäure-azetidinonderivaten.

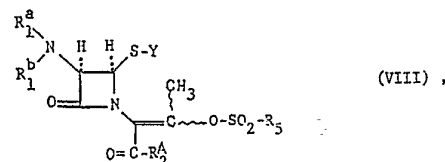
⑤⑦ Verfahren zur Herstellung von 3-Amino-croton-säure-azetidinon-verbindungen der Formel



worin R_1^a Wasserstoff oder eine Aminoschutzgruppe R_1^A darstellt, R_1^b für Wasserstoff oder eine Acylgruppe Ac steht, oder R_1^a und R_1^b zusammen eine bivalente Aminoschutzgruppe darstellen, R_2^a für einen, zusammen mit der Carbonylgruppierung $-C(=O)-$ eine geschützte Carboxylgruppe bildenden Rest steht, die Gruppe $-N(R_4^a)$ (R_4^b) für eine sekundäre oder tertiäre Aminogruppe steht, und Y eine Abgangsgruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



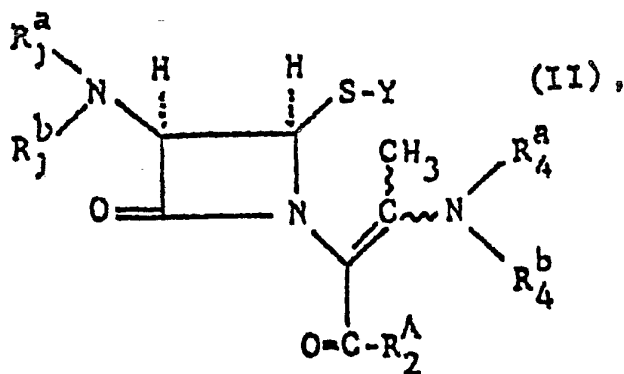
worin R_1^a , R_1^b , R_1^A und Y die obige Bedeutung haben oder einen Sulfonsäureester davon der Formel



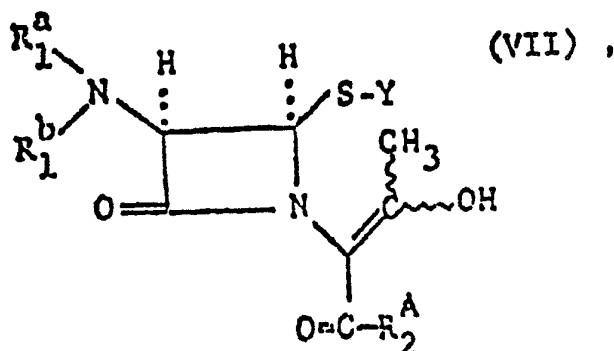
worin R_1^a , R_1^b , R_1^A und Y die obige Bedeutung haben, und R_5 einen gegebenenfalls substituierten, insbesondere aliphatischen, cycloaliphatischen, araliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen darstellt, mit einem primären oder sekundären Amin der Formel $HN(R_4^a)$ (R_4^b) bzw. einem Salz davon behandelt. Diese neuen Verbindungen können als Zwischenprodukte zur Herstellung von 3-Cephem-Verbindungen verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

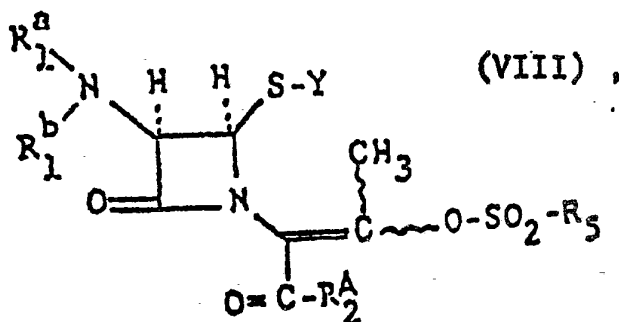
1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



worin R_1 Wasserstoff oder eine Aminoschutzgruppe R_1^a darstellt, R_1^b für Wasserstoff oder eine Acylgruppe Ac steht, oder R_1^a und R_1^b zusammen eine bivalente Aminoschutzgruppe darstellen, R_2^a für einen, zusammen mit der Carbonylgruppierung $-C(=O)-$ eine geschützte Carboxylgruppe bildenden Rest steht, die Gruppe $-N(R_4^a)(R_4^b)$ für eine sekundäre oder tertiäre Aminogruppe steht, und Y eine Abgangsgruppe $-S-R_4$, eine mit dem Schwefelatom an die Thiogruppe $-S-$ gebundene Gruppe $-SO_2-R_5$ oder eine Gruppe $-S-SO_2-R_5$ bedeutet, worin R_4 ein gegebenenfalls substituierter aromatischer heterocyclischer Rest mit bis zu 15 Kohlenstoffatomen, und mindestens einem Ringstickstoffatom und gegebenenfalls einem weiteren Ringheteroatom, welcher Rest mit einem seiner Ringkohlenstoffatome, das mit einem Ringstickstoffatom durch eine Doppelbindung verbunden ist, an die Thiogruppe $-S-$ gebunden ist, oder eine gegebenenfalls substituierte aliphatische, cycloaliphatische, araliphatische oder aromatische Acyl- oder Thioacylgruppe mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, und R_5 ein gegebenenfalls substituierter, aliphatischer, cycloaliphatischer, araliphatischer oder aromatischer Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen ist, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



worin R_1^a , R_1^b , R_2^a und Y die obige Bedeutung haben oder einen Sulfonsäureester davon der Formel



worin R_1^a , R_1^b , R_2^a , R_5 und Y die obige Bedeutung haben, mit einem primären oder sekundären Amin der Formel $HN(R_3^a)(R_3^b)$ bzw. einem Salz davon behandelt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Ausgangsstoffe der Formel VII oder VIII, worin R_1^a eine Aminoschutzgruppe R_1^a darstellt, welche für eine Acylgruppe Ac steht, worin gegebenenfalls vorhandene freie funktionelle Gruppen geschützt sein können, R_1^b Wasserstoff bedeutet, R_2^a eine mit der $-C(=O)-$ Gruppierung eine veresterte Carboxylgruppe bildende Gruppe darstellt, wobei gegebenenfalls vorhandene funktionelle Gruppen in einer veresterten Carboxylgruppe der Formel $-C(=O)-R_2^a$ geschützt sein können, und ein Amin der Formel $HN(R_3^a)(R_3^b)$, worin die Gruppe $-N(R_3^a)(R_3^b)$ eine sekundäre Aminogruppe bedeutet, worin einer der Substituenten R_3^a und R_3^b Wasserstoff und der andere einen aliphatischen oder cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest, der etwa bis zu 18, insbesondere bis zu 12 und bevorzugt bis zu 7 Kohlenstoffatome enthält, darstellt, oder eine tertiäre Aminogruppe bedeutet, worin jeder der Substituenten R_3^a und R_3^b einen der angegebenen aliphatischen oder cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffreste, wobei R_3^a und R_3^b gleich oder verschieden sein können, und wobei beide Substituenten R_3^a und R_3^b durch eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder über ein Sauerstoff-, Schwefel- oder gegebenenfalls substituiertes, wie niederalkyliertes, z.B. methyliertes Stickstoffatom miteinander verbunden sein können, darstellt, verwendet.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man Ausgangsstoffe der Formel VII oder VIII verwendet, worin R_2^a eine gegebenenfalls substituierte 1-Phenylniederalkoxy-, wie Benzyl-, p-Nitrobenzyl-, oder Diphenylmethoxygruppe, oder eine gegebenenfalls Halogensubstituierte Niederalkoxygruppe, wie Methoxy, α -polyverzweigtes Niederalkoxy, z.B. tert.-Butyloxy, oder 2-Halogen-niederalkoxy, wie 2,2,2-Trichloräthoxy, darstellt.

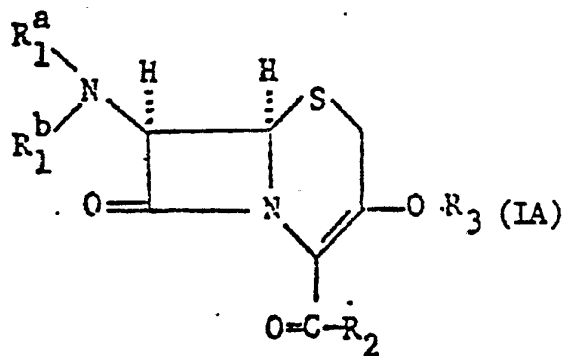
4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man Ausgangsstoffe der Formel $HN(R_3^a)(R_3^b)$ verwendet, worin einer der Reste R_3^a oder R_3^b Wasserstoff und der andere eine gegebenenfalls durch Niederalkoxy, wie Methoxy, Niederalkylthio, wie Methylthio, Cycloalkyl, wie Cyclohexyl, Aryl, wie Phenyl oder Heterocycl, wie Thienyl, substituierte Alkyl-, insbesondere Niederalkylgruppe, z.B. Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Hexyl, 2-Äthoxyäthyl, 2-Methylthioäthyl, Cyclohexylmethyl, Benzyl oder Thienylmethyl, oder eine gegebenenfalls durch Niederalkyl, wie Methyl, Niederalkoxy, wie Methoxy, Niederalkylthio, wie Methylthio, Cycloalkyl, wie Cyclohexyl, Aryl, wie Phenyl oder Heterocycl, wie Furyl, substituierte Cycloalkylgruppe, wie gegebenenfalls wie angegeben substituiertes Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, oder worin $-N(R_3^a)(R_3^b)$ Dimethylamino, Diäthylamino, N-Methyl-äthylamino, Di-isopropylamino, N-Methyl-isopropylamino, Dibutylamino, N-Methyl-isobutylamino, Dicyclopropylamino, N-Methyl-cyclopropylamino, Dicyclopentylamino, N-Methyl-cyclopentylamino, Dicyclohexylamino, N-Methyl-cyclohexylamino, Dibenzylamino, N-Methyl-benzylamino, N-Cyclopropylbenzylamino, 1-Aziridinyl, 1-Pyrrolidinyl, 1-Piperidyl, 1H-2,3,4,5,6,7-Hexahydroazepinyl, 4-Morpholinyl, 4-Thiomorpholinyl, 1-Piperazinyl oder 4-Methyl-1-piperazinyl, bedeutet.

5. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man Ausgangsstoffe der Formel VII oder VIII verwendet, worin Y eine Gruppe $-S-R_4$ ist, worin R_4 1-Methyl-imidazol-2-yl, 1,3-Thiazol-2-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2-yl, 1,3,4,5-Thiatriazol-2-yl, 1,3-Oxazol-2-yl, 1,3,4-Oxadiazol-2-yl, 1,3,4,5-Oxatriazol-2-yl, 2-Chinoly, 1-Methyl-benzimidazol-2-yl, Benzoxazol-2-yl und insbesondere Benzthiazol-2-yl bedeutet.

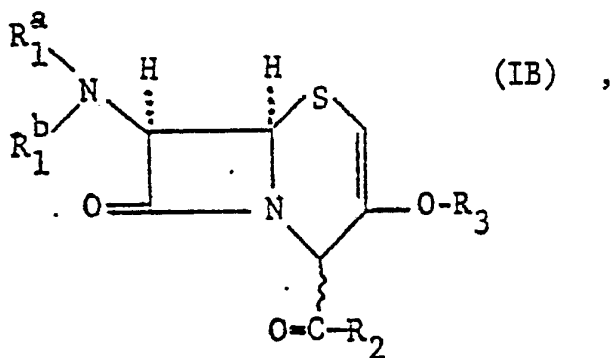
6. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,

worin R_1^a Wasserstoff oder eine Aminoschutzgruppe R_1^a darstellt, R_1^b für Wasserstoff oder eine Acylgruppe Ac steht, oder R_1^a und R_1^b zusammen eine bivalente Aminoschutzgruppe darstellen, R_2^a für einen, zusammen mit der Carbonylgruppierung $-C(=O)-$ eine geschützte Carboxylgruppe bildenden Rest steht, die Gruppe $-N(R_1^a)(R_1^b)$ für eine sekundäre oder tertiäre Aminogruppe steht, und Y eine Abgangsgruppe $-S-R_4$, eine mit dem Schwefelatom an die Thiogruppe $-S-$ gebundene Gruppe $-SO_2-R_5$ oder eine Gruppe $-S-SO_2-R_5$ darstellt, worin R_4 ein gegebenenfalls substituierter aromatischer, heterocyclischer Rest mit bis zu 15 Kohlenstoffatomen, und mindestens einem Ringstickstoffatom und gegebenenfalls einem weiteren Ringheteroatom ist, welcher Rest mit einem seiner Ringkohlenstoffatome, das mit einem Ringstickstoffatom durch eine Doppelbindung verbunden ist, an die Thiogruppe $-S-$ gebunden ist oder eine gegebenenfalls substituierte aliphatische, cycloaliphatische, araliphatische oder aromatische Acyl- oder Thioacylgruppe mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen bedeutet und R_5 ein gegebenenfalls substituierter, aliphatischer, cycloaliphatischer, araliphatischer oder aromatischer Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen ist.

Diese neuen Verbindungen der Formel II können als Zwischenprodukte zur Herstellung von Enolderivaten, insbesondere von β -Amino-3-cephem-3-ol-4-carbonsäureverbindungen der Formel



worin R_1^a und R_1^b die oben angegebenen Bedeutungen haben, R_2 für Hydroxy oder einen, zusammen mit der Carbonylgruppierung $-C(=O)-$ eine geschützte Carboxylgruppe bildenden Rest R_2^a steht, R_3 für Wasserstoff, Niederalkyl oder für gegebenenfalls substituiertes α -Phenylniederalkyl steht, sowie 1-Oxyden von 3-Cephemverbindungen der Formel IA, und den entsprechenden 2-Cephemverbindungen der Formel



worin R_1^a , R_1^b , R_2 und R_3 die oben gegebenen Bedeutungen haben, oder Salzen von solchen Verbindungen mit salzbildenden Gruppen, verwendet werden, wie im Patentgesuch Nr. 2157/75 beschrieben ist.

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

Eine durch die Reste R_1^a und R_1^b zusammen gebildete bivalente Aminoschutzgruppe ist insbesondere der bivalente Acylrest einer organischen Dicarbonsäure, vorzugsweise mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, in erster Linie der Diacylrest einer aliphatischen oder aromatischen Dicarbonsäure, ferner der Acylrest einer, in α -Stellung vorzugsweise substituierten, z.B. einen aromatischen oder heterocyclischen Rest enthaltenden, α -Aminoessigsäure, worin die Aminogruppe über einen, vorzugsweise substituierten, z.B. zwei Niederalkyl-, wie Methylgruppen enthaltenden Methylenrest mit dem Stickstoffatom verbunden ist. Die Reste R_2^a und R_2^b können zusammen auch einen organischen, wie einen aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen oder araliphatischen Ylidenrest, vorzugsweise mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, darstellen.

Eine geschützte Carboxylgruppe der Formel $-C(=O)-R_2^a$ ist in erster Linie eine veresterte Carboxylgruppe, kann aber auch eine, üblicherweise gemischte Anhydridgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Carbamoyl- oder Hydrazinocarboxylgruppe darstellen.

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

Die Gruppe R_2^a kann auch für einen organischen Silyloxyrest, sowie einen durch einen organometallischen Rest verätherte Hydroxygruppe, wie eine entsprechende organische Stannyloxygruppe, insbesondere eine durch 1 bis 3 gegebenenfalls substituierte Kohlenwasserstoffreste, vorzugsweise mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, wie aliphatische Kohlenwasserstoffreste, und gegebenenfalls durch Halogen, wie Chlor-substituierten Silyloxy- oder Stannyloxygruppe, stehen.

Ein mit einer $-C(=O)-$ Gruppierung eine, in erster Linie gemischte, Anhydridgruppe bildender Rest R_2^a ist beispielsweise Halogen, wie Chlor oder ein Acyloxyrest, worin Acyl den entsprechenden Rest einer organischen Carbonsäure, vorzugsweise mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, wie einer aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen, aromatischen oder araliphatischen Carbonsäure oder eines Kohlensäurehalbderivates, wie eines Kohlensäurehalbesters darstellt.

Ein mit einer $-C(=O)-$ Gruppierung eine Carbamoylgruppe bildender Rest R_2^a ist eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe, worin Substituenten gegebenenfalls substituierte monovalente oder bivalente Kohlenwasserstoffreste, vorzugsweise mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, wie gegebenenfalls substituierte monovalente oder bivalente aliphatische, cycloaliphatische, cycloaliphatisch-aliphatische, aromatische oder araliphatische Kohlenwasserstoffreste mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, ferner entsprechende heterocyclische oder heterocyclisch-aliphatische Reste mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen und/oder funktionelle Gruppen, wie gegebenenfalls funktionell

abgewandeltes, insbesondere freies Hydroxy, ferner veräther-
tes oder verestertes Hydroxy, worin die veräthernden bzw.
veresternden Reste z.B. die oben gegebenen Bedeutungen
haben und vorzugsweise bis zu 18 Kohlenstoffatome enthalten,
sowie Acylreste, in erster Linie von organischen Carbonsäuren
und von Kohlensäurehalbderivaten, vorzugsweise mit bis zu 18
Kohlenstoffatomen, darstellen.

In einer substituierten Hydrazinocarbonylgruppe der Formel
-C(=O)-R₂ kann eines oder beide Stickstoffatome substitu-
iert sein, wobei als Substituenten in erster Linie gegebenenfalls
substituierte monovalente oder bivalente Kohlenwasserstoffre-
ste, vorzugsweise mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, wie ge-
gebenenfalls substituierte, monovalente oder bivalente aliphati-
sche, cycloaliphatische, cycloaliphatisch-aliphatische, aromati-
sche oder araliphatische Kohlenwasserstoffreste mit bis zu 18
Kohlenstoffatomen, ferner entsprechende heterocyclische oder
heterocyclisch-aliphatische Reste mit bis zu 18 Kohlenstoffato-
men, und/oder funktionelle Gruppen, wie Acylreste, in erster
Linie von organischen Carbonsäuren oder von Kohlensäure-
halbderivaten, vorzugsweise mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen,
in Frage kommen.

Die in der vorstehenden und nachfolgenden Beschreibung
verwendeten Allgemeinbegriffe haben z.B. folgende Bedeu-
tungen:

Ein aliphatischer Rest, inklusive der aliphatische Rest einer
entsprechenden organischen Carbonsäure, sowie ein entspre-
chender Ylidenrest, ist ein gegebenenfalls substituierter ein-
wertiger oder zweiwertiger aliphatischer Kohlenwasserstoff-
rest, insbesondere Niederalkyl, sowie Niederalkenyl oder
Niederalkinyl, ferner Niederalkyliden, das z.B. bis zu 7, vor-
zugsweise bis zu 4 Kohlenstoffatome enthalten kann. Solche
Reste können gegebenenfalls durch funktionelle Gruppen, z.B.
durch freie, verätherte oder veresterte Hydroxy- oder Mercap-
togruppen,
wie Niederalkoxy, Niederalkenyl-
Niederalkyldioxy, gegebenenfalls substituiertes
Phenyl- oder Phenylniederalkoxy, Niederalkylthio
oder gegebenenfalls substituiertes Phenylthio,
Phenylniederalkylthio, Heterocycl-
thio oder Heterocyclniederalkylthio, gegebenenfalls substi-
tuites Niederalkoxy-carbonyloxy oder Nieder-
alkanoyloxy, oder Halogen, ferner durch Oxo, Nitro,
gegebenenfalls substituiertes Amino, z.B. Niederalkyl-
amino, Diniederalkylamino, Niederalkylenamino,
Oxaniederalkylenamino oder Azaniederalkylenamino,
sowie Acylamino, wie Niederalkanoylamino,
Niederalkoxy-carbonylamino,
Halogenniederalkoxy-carbonylamino,
gegebenenfalls substituiertes
Phenylniederalkoxy-carbonylamino,
gegebenenfalls substituiertes Carbamoylamino,
Ureidocarbonylamino oder Guanidinocarbonylamino,
ferner gegebenenfalls in Salz-
wie Alkalimetallsalzform vorliegendes Sulfoamino,
Azido, Acyl, wie Niederalkanoyl oder Benzoyl,
gegebenenfalls funktionell abgewandeltes Carboxyl,
wie in Salzform vorliegendes Carboxyl,
verestertes Carboxyl, wie Niederalkoxy-carbonyl,
gegebenenfalls substituiertes Carbamoyl,
wie N-Niederalkyl- oder N,N-Diniederalkylcarbamoyl,
ferner gegebenenfalls substituiertes Ureidocarbonyl oder
Guanidinocarbonyl, oder Cyan, gegebenenfalls funktionell
abgewandeltes Sulfo, wie Sulfamoyl oder in Salzform vorlie-
gendes Sulfo, oder gegebenenfalls O-Mono- oder O,O-disubsti-
tuites Phosphono, worin Substituenten z.B. gegebenenfalls
substituiertes Niederalkyl, Phenyl oder Phenylniederalkyl
darstellen, wobei O-unsubstituiertes oder O-monosubstituiertes

Phosphono auch in Salz- wie Alkalimetallsalzform vorliegen
kann, mono-, di- oder polysubstituiert sein.

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

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

Ein aromatischer Rest, inklusive der aromatische Rest einer
entsprechenden Carbonsäure, ist ein gegebenenfalls substitu-
ierter aromatischer Kohlenwasserstoffrest, z.B. ein mono-, bi-
oder polycyclischer aromatischer Kohlenwasserstoffrest, insbe-
sondere Phenyl, sowie Biphenyl oder Naphthyl, das gegeb-
enenfalls, z.B. wie die obgenannten aliphatischen und cycloali-
phatischen Kohlenwasserstoffreste, mono-, di- oder polysubsti-
tuiert sein kann.

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

Ein aliphatischer Rest, inklusive der araliphatische Rest in
einer entsprechenden Carbonsäure, ferner ein araliphatischer
Ylidenrest, ist z.B. ein gegebenenfalls substituierter araliphati-
scher Kohlenwasserstoffrest, wie ein gegebenenfalls substitu-
ierter, z.B. bis zu drei, gegebenenfalls substituierte mono- bi-
oder polycyclische, aromatische Kohlenwasserstoffreste auf-
weisender aliphatischer Kohlenwasserstoffrest und stellt in
erster Linie Phenyl-niederalkyl oder Phenyl-niederalkenyl,
sowie Phenyl-niederalkinyl, ferner Phenylniederalkyliden dar,
wobei solche Reste z.B. 1-3 Phenylgruppen enthalten und
gegebenenfalls, z.B. wie die obgenannten aliphatischen und
cycloaliphatischen Reste, im aromatischen und/oder aliphati-
schen Teil mono-, di- oder polysubstituiert sein können.

Heterocyclische Gruppen, eingeschlossen solche in hetero-
cyclisch-aliphatischen Resten, inklusive heterocyclische oder
heterocyclisch-aliphatische Gruppen in entsprechenden Car-
bonsäuren, sind insbesondere monocyclische, sowie bi- oder
polycyclische aza-, thia-, oxa-, thiaza-, thiadiaza-, oxaza-,
diaza-, triaza- oder tetrazacyclische Reste aromatischen Cha-
racters, ferner entsprechende partiell oder ganz gesättigte
heterocyclische Reste dieser Art, wobei solche Reste gegeb-
enenfalls, z.B. wie die obgenannten cycloaliphatischen Reste,
mono-, di- oder polysubstituiert sein können. Der aliphatische

Teil in heterocyclisch-aliphatischen Resten hat z.B. die für die entsprechenden cycloaliphatisch-aliphatischen oder araliphatischen Reste gegebene Bedeutung.

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

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

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

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

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

Niederalkylen ist z.B. 1,2-Äthylen, 1,2- oder 1,3-Propylen, 1,4-Butylen, 1,5-Pentylen oder 1,6-Hexylen, während Niederalkenylen z.B. 1,2-Äthylen oder 2-Buten-1,4-ylen ist. Durch Heteroatom unterbrochenes Niederalkylen ist z.B. Oxaniederalkylen, wie 3-Oxa-1,5-pentylen, Thianiederalkylen, wie 3-Thia-1,5-pentylen, oder Azaniederalkylen, wie 3-Niederalkyl-3-aza-1,5-pentylen, z.B. 3-Methyl-3-aza-1,5-pentylen.

Cycloalkyl ist z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, sowie Adamantyl, Cycloalkenyl z.B. Cyclopropenyl, 1-, 2- oder 3-Cyclopentenyl, 1-, 2- oder 3-Cyclohexenyl, 3-Cycloheptenyl oder 1,4-Cyclohexadienyl, und Cycloalkyliden z.B. Cyclopentyliden oder Cyclohexyliden. Cycloalkyl-niederalkyl oder -niederalkenyl ist z.B. Cyclopropyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder Cycloheptylmethyl-, -1,1- oder -1,2-äthyl-, -1,1-, -1,2- oder -1,3-propyl-, -vinyl oder -allyl, während Cycloalkenylniederalkyl oder -niederalkenyl z.B. 1-, 2- oder 3-Cyclopentenyl-, 1-, 2- oder 3-Cyclohexenyl- oder 1-, 2- oder 3-Cycloheptenylmethyl-, -1,1- oder -1,2-äthyl-, -1,1-, -1,2- oder -1,3-propyl-, -vinyl oder -allyl darstellt.

Cycloalkyl-niederalkyliden ist z.B. 3-Cyclohexenylmethyl.

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

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

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

Niederalkoxy ist z.B. Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butyloxy, Isobutyloxy, sek.-Butyloxy, tert.-Butyloxy, n-Pentyloxy oder tert.-Pentyloxy. Diese Gruppen können substituiert sein, z.B. wie in Halogen-niederalkoxy, insbesondere 2-Halogen-niederalkoxy, z.B. 2,2,2-Trichlor-, 2-Chlor-, 2-Brom- oder 2-Jodäthoxy. Niederalkenyl- oder -oxy ist z.B. Vinyl-, Allyl-, Niederalkylen-, z.B. Methyl-, Äthyl-, Isopropyl-, Cycloalkoxy, z.B. Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder Adamantyl-, Phenyl-, z.B. Benzyl-, 1- oder 2-Phenyläthoxy, Diphenyl-, z.B. 4,4'-Dimethoxy-diphenyl-, oder Heterocycloxy oder Heterocycliniederalkoxy, z.B. Pyridyl-, z.B. 2-Pyridyl-, Furyl-, z.B. 2-Furyl-, Thienyl-, z.B. 2-Thienyl-, oder 2-Thienyloxy.

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

Veresterte Hydroxygruppen sind in erster Linie Halogen, z.B. Fluor, Chlor, Brom oder Jod, sowie Niederalkoxycarbonyloxy, z.B. Methoxycarbonyloxy,

Äthoxycarbonyloxy oder tert.-Butyloxycarbonyloxy, 2-Halogenniederalkoxycarbonyloxy, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyloxy, 2-Bromäthoxycarbonyloxy oder 2-Jodäthoxycarbonyloxy, oder Arylcarbonylmethoxycarbonyloxy, z.B. Phenacyloxycarbonyloxy.

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

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

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

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

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

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

Niederalkenyloxycarbonyl ist z.B. Vinyloxycarbonyl, während Cycloalkoxycarbonyl und Phenylniederalkoxycarbonyl, z.B. Adamantyloxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, Diphenylmethoxycarbonyl, oder α -4-Diphenyl- α -methyl-äthoxycarbonyl darstellt. Niederalkoxycarbonyl, worin Niederalkyl z.B. eine monocyclische, monoaza-, monooxa- oder monothiacyclische Gruppe enthält, ist z.B.

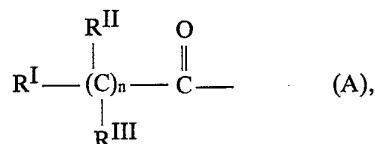
Furylniederalkoxycarbonyl, wie Furfuryloxycarbonyl, oder Thienylniederalkoxycarbonyl, wie 2-Thenyloxycarbonyl.

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

und Niederalkanoylhydrazino z.B. 2-Acetylhydrazino.

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

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



worin n für 0 steht und R^I Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten cycloaliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffrest, oder einen gegebenenfalls substituierten heterocyclischen Rest, vorzugsweise aromatischen Charakters, eine funktionell abgewandelte, z.B. veresterte oder verätherte Hydroxy- oder Mercapto- oder eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe bedeutet, oder worin n für 1 steht, R^I Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen, aromatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen gegebenenfalls substituierten heterocyclischen oder heterocyclisch-aliphatischen Rest, worin der heterocyclische Rest vorzugsweise aromatischen Charakter und/oder ein quaternäres Stickstoffatom aufweist, eine gegebenenfalls funktionell abgewandelte, vorzugsweise verätherte oder veresterte Hydroxy- oder Mercapto- oder eine gegebenenfalls funktionell abgewandelte Carboxylgruppe, eine Acylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe oder eine Azidogruppe darstellt, und jeder der Reste R^{II} und R^{III} Wasserstoff bedeutet, oder worin n für 1 steht, R^I einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen, aromatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen gegebenenfalls substituierten heterocyclischen oder heterocyclisch-aliphatischen Rest bedeutet, worin der heterocyclische Rest vorzugsweise aromatischen Charakter aufweist, R^{II} eine gegebenenfalls funktionell abgewandelte, z.B. veresterte oder verätherte Hydroxy- oder Mercapto- oder eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe, eine gegebenenfalls funktionell abgewandelte Carboxyl- oder Sulfogruppe, eine gegebenenfalls O-mono- oder O,O'-disubstituierte Phosphonogruppe, oder eine Azidogruppe bedeutet, und R^{III} für Wasserstoff steht, oder worin n für 1 steht, jeder der Reste R^I und R^{II} eine funktionell abgewandelte, vorzugsweise verätherte oder veresterte Hydroxygruppe oder eine gegebenenfalls funktionell abgewandelte Carboxylgruppe bedeutet, und R^{III} Wasserstoff darstellt, oder worin n für 1 steht, R^I Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen, aromatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet und R^{II} und R^{III} zusammen einen gegebenenfalls substituierten, durch eine Doppelbindung mit dem Kohlenstoffatom verbundenen aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest darstellen, oder worin n für 1 steht, und R^I einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen, aromatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen gegebenenfalls substituierten heterocyclischen oder heterocyclisch-aliphatischen

tischen Rest, worin heterocyclische Reste vorzugsweise aromatischen Charakter aufweisen, R^{II} einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen, aromatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest und R^{III} Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen, aromatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeuten.

In den obgenannten Acylgruppen der Formel A stehen z.B. n für 0 und R^I für Wasserstoff oder eine gegebenenfalls, vorzugsweise in 1-Stellung durch gegebenenfalls geschütztes Amino, Acylamino, worin Acyl in erster Linie für den Acylrest eines Kohlensäurehalbesters, wie einen Niederkalkoxycarbonyl-, 2-Halogenniederkalkoxycarbonyl- oder Phenylniederkalkoxycarbonylrest steht, oder eine, gegebenenfalls in Salz-, z.B. Alkalimetallsalzform vorliegende Sulfoaminogruppe, substituierte Cycloalkylgruppe mit 5–7 Ringkohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls, vorzugsweise durch Hydroxy, Niederkalkoxy, z.B. Methoxy, Acyloxy, worin Acyl in erster Linie für den Acylrest eines Kohlensäurehalbesters, wie einen Niederkalkoxycarbonyl-, 2-Halogenniederkalkoxycarbonyl- oder Phenylniederkalkoxycarbonylrest steht, und/oder Halogen, z.B. Chlor, substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder Tetrahydronaphthylgruppe, eine gegebenenfalls, z.B. durch Niederkalkyl, z.B. Methyl, und/oder Phenyl, das seinerseits Substituenten, wie Halogen, z.B. Chlor, tragen kann, substituierte heterocyclische Gruppe, wie eine 4-Isloxazolylgruppe, oder eine vorzugsweise, z.B. durch einen gegebenenfalls substituierten, wie Halogen, z.B. Chlor, enthaltenen Niederkalkylrest N-substituierte Aminogruppe, oder n für 1, R^I für eine gegebenenfalls, vorzugsweise durch Halogen, wie Chlor, durch gegebenenfalls substituiertes, wie Hydroxy, Acyloxy, worin Acyl die oben gegebene Bedeutung hat, und/oder Halogen, z.B. Chlor, enthaltendes Phenyl- oder durch gegebenenfalls geschütztes Amino und/oder Carboxy substituierte Niederkalkylgruppe, z.B. für einen 3-Amino-3-carboxy-propylrest mit gegebenenfalls geschützter Amino- und/oder Carboxygruppe, z.B. silylierte, wie triniederkalkylsilylierter, z.B. trimethylsilylierter, Amino- oder Acylamino-, wie Niederkalkanoylamino-, Halogenniederkalkanoylamino-, oder Phthaloylaminogruppe, und/oder silylierter, wie triniederkalkylsilylierter, z.B. trimethylsilylierter, oder veresterter, wie durch Niederkalkyl-, 2-Halogenniederkalkyl oder Phenylniederkalkyl, z.B. Diphenylmethyl, veresterter Carboxygruppe, für eine Niederkalkenylgruppe, für eine gegebenenfalls substituierte, wie gegebenenfalls, z.B. wie oben angegeben, acyliertes Hydroxy und/oder Halogen, z.B. Chlor, ferner gegebenenfalls geschütztes, z.B. wie oben angegeben, acyliertes Aminoniederkalkyl, wie Aminomethyl, oder gegebenenfalls, z.B. wie oben angegeben, acyliertes Hydroxy und/oder Halogen, z.B. Chlor, aufweisendes Phenyl- oder durch Niederkalkyl, wie Methyl, oder gegebenenfalls geschütztes, z.B. wie oben angegeben, acyliertes, Amino oder Aminomethyl, substituiertes Pyridyl-, z.B. 4-Pyridyl-, Pyridinium-, z.B. 4-Pyridinium, Thienyl, z.B. 2-Thienyl, Furyl, z.B. 2-Furyl, Imidazolyl, z.B. 1-Imidazolyl-, oder Tetrazolyl, z.B. 1-Tetrazolylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Niederkalkoxy-, z.B. Methoxygruppe, eine gegebenenfalls substituierte, wie gegebenenfalls geschütztes, z.B. wie oben angegeben, acyliertes, Hydroxy und/oder Halogen, wie Chlor, enthaltende Phenyl- oder durch Niederkalkylthio-, z.B. n-Butylthio-, oder Niederkalkenylthio-, z.B. Allylthio-, eine gegebenenfalls, z.B. durch Niederkalkyl, wie Methyl, substituierte Phenylthio-, Pyridylthio-, z.B. 4-Pyridylthio-, 2-Imidazolylthio-, 1,2,4-Triazol-3-ylthio-, 1,3,4-Triazol-2-ylthio-, 1,2,4-Thiadiazol-3-ylthio-, wie 5-Methyl-1,2,4-thiadiazol-3-ylthio-, 1,3,4-Thiadiazol-2-ylthio-, wie Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio-, oder 5-Tetrazolylthio-, wie 1-Methyl-5-tetrazolylthio-, eine Halogen-, insbesondere

Chlor- oder Bromatom, eine gegebenenfalls funktionell abgewandelte Carboxylgruppe, wie Niederkalkoxycarbonyl, z.B. Methoxycarbonyl- oder Äthoxycarbonyl, Cyan oder gegebenenfalls, z.B. durch Niederkalkyl, wie Methyl, oder Phenyl, N-substituiertes Carbamoyl, eine gegebenenfalls substituierte Niederkalkanoyl-, z.B. Acetyl- oder Propionyl-, oder Benzoylgruppe, oder eine Azidogruppe, und R^{II} und R^{III} für Wasserstoff, oder n für 1, R^I für Niederkalkyl oder eine gegebenenfalls, wie durch gegebenenfalls, z.B. wie oben angegeben, acyliertes Hydroxy und/oder Halogen, z.B. Chlor, substituierte Phenyl-, Furyl-, z.B. 2-Furyl-, Thienyl-, z.B. 2- oder 3-Thienyl-, oder Isothiazolyl, z.B. 4-Isothiazolylgruppe, ferner für eine 1,4-Cyclohexadienylgruppe, R^{II} für gegebenenfalls geschütztes oder substituiertes Amino, z.B. Amino, Acylamino, wie Niederkalkoxycarbonylamino, 2-Halogenniederkalkoxycarbonylamino oder gegebenenfalls substituiertes, wie Niederkalkoxy, z.B. Methoxy, oder Nitro enthaltendes Phenylniederkalkoxycarbonylamino, z.B. tert.-Butyloxycarbonylamino, 2,2,2-Trichloräthoxycarbonylamino, 4-Methoxybenzyloxycarbonylamino oder Diphenylmethyloxycarbonylamino, Arylsulfonylamino, z.B. 4-Methylphenylsulfonylamino, Tritylamino, Arylthioamino, wie Nitrophenylthioamino, z.B. 2-Nitrophenylthioamino, oder Tritylthioamino oder gegebenenfalls substituiertes, wie Niederkalkoxycarbonyl, z.B. Äthoxycarbonyl, oder Niederkalkanoyl, z.B. Acetyl, enthaltendes 2-Propylidenamino, wie 1-Äthoxycarbonyl-2-propylidenamino, oder gegebenenfalls substituiertes Carbamoylamino, wie Guanindinocarbonylamino, oder eine, gegebenenfalls in Salz-, z.B. Alkalimetallsalzform vorliegende Sulfoaminogruppe, eine Azidogruppe, eine gegebenenfalls in Salz-, z.B. Alkalimetallsalzform oder in geschützter, wie veresterter Form, z.B. als Niederkalkoxycarbonyl-, z.B. Methoxycarbonyl- oder Äthoxycarbonyl-, oder als Phenyl- oder durch gegebenenfalls, z.B. Diphenylmethoxycarbonylgruppe vorliegende Carboxylgruppe, eine Cyangruppe, eine Sulfogruppe, eine gegebenenfalls funktionell abgewandelte Hydroxygruppe, wobei funktionell abgewandeltes Hydroxy insbesondere Acyloxy, wie Formyloxy, sowie Niederkalkoxycarbonyloxy, 2-Halogenniederkalkoxycarbonyloxy oder gegebenenfalls substituiertes, wie Niederkalkoxy, z.B. Methoxy, oder Nitro enthaltendes Phenylniederkalkoxycarbonyloxy, z.B. tert.-Butyloxycarbonyloxy, 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyloxy, 4-Methoxybenzyloxycarbonyloxy oder Diphenylmethoxycarbonyloxy, oder gegebenenfalls substituiertes Niederkalkoxy, z.B. Methoxy, oder Phenyl- oder durch Niederkalkyl-, oder O-, O'-Diniederkalkyl-phosphonogruppe, z.B. O-Methyl-phosphono oder O,O'-Dimethylphosphono, oder ein Halogenatom, z.B. Chlor oder Brom, und R^{III} für Wasserstoff, oder n für 1, R^I und R^{II} je für Halogen, z.B. Brom, oder Niederkalkoxycarbonyl, z.B. Methoxycarbonyl, und R^{III} für Wasserstoff, oder n für 1, R^I für eine gegebenenfalls, z.B. durch gegebenenfalls, z.B. wie oben angegeben, acyliertes Hydroxy und/oder Halogen, z.B. Chlor, substituiertes Phenyl, Furyl-, z.B. 2-Furyl-, oder Thienyl-, z.B. 2- oder 3-Thienyl- oder Isothiazolyl-, z.B. 4-Isothiazolylgruppe, ferner für eine 1,4-Cyclohexadienylgruppe, R^{II} für gegebenenfalls, z.B. wie oben angegeben, geschütztes Aminomethyl, und R^{III} für Wasserstoff, oder n für 1 und jede der Gruppe R^I , R^{II} und R^{III} für Niederkalkyl, z.B. Methyl stehen.

Solche Acylreste Ac sind z.B. Formyl, Cyclopentylcarbonyl, α -Aminocyclopentylcarbonyl oder α -Amino-cyclohexylcarbonyl

yl (mit gegebenenfalls substituierter Aminogruppe, z.B. gegebenenfalls in Salzform vorliegender Sulfoaminogruppe, oder einer, durch einen, vorzugsweise leicht, z.B. beim Behandeln mit einem sauren Mittel, wie Trifluoressigsäure, reduktiv, z.B. beim Behandeln mit einem chemischen Reduktionsmittel, wie Zink in Gegenwart von wässriger Essigsäure, oder katalytischem Wasserstoff, oder hydrolytisch abspaltbaren oder einen, in einen solchen überführbaren Acylrest, vorzugsweise einen geeigneten Acylrest eines Kohlensäurehalbesters, wie Niederalkoxycarbonyl, z.B. tert.-Butyloxycarbonyl, 2-Halogen-niederalkylcarbonyl, z.B. 2,2,2-Trichloräthylloxycarbonyl, 2-Bromäthoxycarbonyl oder 2-Jodäthoxycarbonyl, Arylcarbonylmethoxycarbonyl, z.B. Phenacyloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes, wie Niederalkoxy, z.B. Methoxy, oder Nitro enthaltendes Phenylniederalkoxycarbonyl, z.B. 4-Methoxybenzyloxycarbonyl oder Diphenylmethoxycarbonyl, oder eines Kohlensäurehalbamids, wie Carbamoyl oder N-substituiertes, wie N-Niederalkyl-, z.B. N-Methylcarbamoyl, sowie durch Trityl, ferner durch Arylthio, z.B. 2-Nitrophenylthio, Arylsulfonyl, z.B. 4-Methylphenylsulfonyl oder 1-Niederalkoxycarbonyl-2-propyliden, z.B. 1-Äthoxycarbonyl-2-propyliden, substituierten Aminogruppe), 2,6-Dimethoxybenzoyl, 5,6,7,8-Tetrahydro-naphthoyl, 2-Methoxy-1-naphthoyl, 2-Äthoxy-1-naphthoyl, Benzyloxycarbonyl, Hexahydrobenzyloxycarbonyl, 5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolylcarbonyl, 3-(2-Chlorphenyl)-5-methyl-4-isoxazolylcarbonyl-, 3-(2,6-Dichlorphenyl)-5-methyl-4-isoxazolylcarbonyl, 2-Chloräthylaminocarbonyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Pivaloyl, Hexanoyl, Octanoyl, Acrylyl, Crotonoyl, 3-Butenoyl, 2-Pentenoyl, Methoxyacetyl, Butylthioacetyl, Allylthioacetyl, Methylthioacetyl, Chloracetyl, Bromacetyl, Dibromacetyl, 3-Chlorpropionyl, 3-Brompropionyl, Aminoacetyl oder 5-Amino-5-carboxy-valeryl (mit gegebenenfalls, z.B. wie angegeben, wie durch einen Monoacyl- oder Diacylrest, z.B. einen gegebenenfalls halogenierten Niederalkanoylrest, wie Acetyl oder Dichloracetyl, oder Phthaloyl, substituierter Aminogruppe und/oder gegebenenfalls funktionell abgewandelter, z.B. in Salz-, wie Natriumsalz-, oder in Ester-, wie Niederalkyl-, z.B. Methyl- oder Äthyl-, oder Arylniederalkyl-, z.B. Diphenylmethylesterform, vorliegender Carboxylgruppe), Azidoacetyl, Carboxyacetyl, Methoxycarbonylacetyl, Äthoxycarbonylacetyl, Bis-methoxy-carbonylacetyl, N-Phenylcarbamoylacetyl, Cyanacetyl, α -Cyanpropionyl, 2-Cyan-3,3-dimethyl-acrylyl, Phenylacetyl, α -Bromphenylacetyl, α -Azidophenylacetyl, 3-Chlorphenylacetyl, 2- oder 4-Aminomethylphenyl-acetyl (mit gegebenenfalls, z.B. wie angegeben, substituierter Aminogruppe), Phenacylcarbonyl, Phenylloxyacetyl, 4-Trifluormethylphenylloxyacetyl, Benzyloxyacetyl, Phenylthioacetyl, Bromphenylthioacetyl, 2-Phenylloxypropionyl, α -Phenylloxyphenylacetyl, α -Methoxyphenylacetyl, α -Äthoxy-phenylacetyl, α -Methoxy-3,4-dichlorphenylacetyl, α -Cyan-phenylacetyl, insbesondere Phenylglycyl, 4-Hydroxyphenylglycyl, 3-Chlor-4-hydroxy-phenylglycyl, 3,5-Dichlor-4-hydroxy-phenylglycyl, α -Amino- α -(1,4-cyclohexadienyl)-acetyl, α -Amino- α -(1-cyclohexenyl)-acetyl, α -Aminomethyl- α -phenylacetyl oder α -Hydroxyphenylacetyl, wobei in diesen Resten eine vorhandene

Aminogruppe gegebenenfalls, z.B. wie oben angegeben, substituiert sein kann und/oder eine vorhandene, aliphatische und/oder phenolisch gebundene Hydroxygruppe gegebenenfalls, analog der Aminogruppe, z.B. durch einen geeigneten Acylrest, insbesondere durch Formyl oder einen Acylrest eines Kohlensäurehalbesters, geschützt sein kann), oder α -O-Methyl-phosphono-phenylacetyl oder α -O,O-Dimethylphosphono-phenylacetyl, ferner Benzylthioacetyl, Benzylthiopropionyl, α -Carboxyphenylacetyl (mit gegebenenfalls, z.B. wie oben angegeben, funktionell abgewandelter Carboxygruppe), 3-Phenylpropionyl, 3-(3-Cyanphenyl)-propionyl, 4-(3-Methoxyphenyl)-butyryl, 2-Pyridylacetyl, 4-Amino-pyridiniumacetyl (gegebenenfalls mit, z.B. wie oben angegeben, substituierter Aminogruppe), 2-Thienylacetyl, 3-Thienylacetyl, 2-Tetrahydrothienylacetyl, 2-Furylacetyl, 1-Imidazolylacetyl, 1-Tetrazolylacetyl, α -Carboxy-2-thienylacetyl oder α -Carboxy-3-thienylacetyl (gegebenenfalls mit funktionell, z.B. wie oben angegeben, abgewandelter Carboxylgruppe), α -Cyan-2-thienylacetyl, α -Amino- α -(2-thienyl)-acetyl, α -Amino- α -(2-furyl)-acetyl oder α -Amino- α -(4-isothiazolyl)-acetyl (gegebenenfalls mit, z.B. wie oben angegeben, substituierter Aminogruppe), α -Sulfophenylacetyl (gegebenenfalls mit, z.B. wie die Carboxylgruppe, funktionell abgewandelter Sulfogruppe), 3-Methyl-2-imidazolyl-thioacetyl, 1,2,4-Triazol-3-ylthioacetyl, 1,3,4-Triazol-2-ylthioacetyl, 5-Methyl-1,2,4-thiadiazol-3-ylthioacetyl, 5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthioacetyl oder 1-Methyl-5-tetrazolylthioacetyl.

Ein leicht abspaltbarer Acylrest Ac, insbesondere eines Kohlensäurehalbesters, ist in erster Linie ein durch Reduktion, z.B. beim Behandeln mit einem chemischen Reduktionsmittel, oder durch Säurebehandlung, z.B. mit Trifluoressigsäure, abspaltbarer Acylrest eines Halbesters der Kohlensäure, wie eine, vorzugsweise am Kohlenstoffatom in α -Stellung zur Oxygruppe mehrfach verzweigte und/oder aromatisch substituierte Niederalkoxycarbonylgruppe oder eine durch Arylcarbonyl-, insbesondere Benzoylreste substituierte Methoxycarbonylgruppe, oder in β -Stellung durch Halogenatome substituierter Niederalkoxycarbonylrest, z.B. tert.-Butyloxycarbonyl, tert.-Pentyloxycarbonyl, Phenacyloxycarbonyl, 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl oder 2-Jodäthoxycarbonyl oder ein in letzteren überführbarer Rest, wie 2-Chlor- oder 2-Bromäthoxycarbonyl, ferner, vorzugsweise polycyclisches Cycloalkoxycarbonyl, z.B. Adamantylloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes Phenylniederalkoxycarbonyl, in erster Linie α -Phenylniederalkoxycarbonyl, worin die α -Stellung vorzugsweise mehrfach substituiert ist, z.B. Diphenylmethoxycarbonyl oder α -4-Biphenyl- α -methyl-äthylloxycarbonyl, oder Furylniederalkoxycarbonyl, in erster Linie α -Furylniederalkoxycarbonyl, z.B. Furfuryloxycarbonyl.

Eine durch die beiden Reste R_A^1 und R_B^1 gebildete bivalente Acylgruppe ist z.B. der Acylrest einer Niederalkan- oder Niederalkendicarbonsäure, wie Succinyl, oder einer o-Arylendicarbonsäure, wie Phthaloyl.

Ein weiterer, durch die Gruppen R_A^1 und R_B^1 gebildeter bivalenter Rest ist z.B. ein, insbesondere in 2-Stellung, substituierter, z.B. gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Thienyl, enthaltender, und in 4-Stellung gegebenenfalls durch Niederalkyl, wie Methyl, mono- oder disubstituierter 1-Oxo-3-aza-1,4-butylenrest, z.B. 4,4-Dimethyl-2-phenyl-1-oxo-3-aza-1,4-butylen.

Eine verätherte Hydroxygruppe R_A^2 bildet zusammen mit der Carbonylgruppierung eine, vorzugsweise leicht spaltbare oder leicht in eine andere funktionell abgewandelte Carboxylgruppe, wie in eine Carbamoyl- oder Hydrazinocarbonylgruppe umwandelbare, veresterte Carboxylgruppe. Eine solche Gruppe R_A^2 ist z.B. Niederalkoxy, wie Methoxy, Äthoxy, n-Propyloxy oder Isopropyloxy, das zusammen mit der Carbo-

nylgruppierung eine veresterte Carbonylgruppe bildet, die insbesondere in 2-Cephemverbindung leicht in eine freie Carboxylgruppe oder in eine andere funktionell abgewandelte Carboxylgruppe übergeführt werden kann.

Eine verätherte Hydroxygruppe R_2^A , welche zusammen mit einer $-C(=O)$ -Gruppierung eine besonders leicht spaltbare veresterte Carboxylgruppe bildet, steht z.B. für 2-Halogenniederalkoxy, worin Halogen vorzugsweise ein Atomgewicht von über 19 hat. Ein solcher Rest bildet zusammen mit der $-C(=O)$ -Gruppierung eine, beim Behandeln mit chemischen Reduktionsmitteln unter neutralen oder schwach-sauren Bedingungen, z.B. mit Zink in Gegenwart von wässriger Essigsäure, leicht spaltbare veresterte Carboxylgruppe oder eine, in eine solche leicht überführbare veresterte Carboxylgruppe und ist z.B. 2,2,2-Trichloräthoxy oder 2-Jodäthoxy, ferner 2-Chloräthoxy oder 2-Bromäthoxy, das sich leicht in letzteres überführen lässt.

Eine verätherte Hydroxygruppe R_2^A , die zusammen mit der $-C(=O)$ -Gruppierung eine ebenfalls beim Behandeln mit chemischen Reduktionsmitteln unter neutralen oder schwach-sauren Bedingungen, z.B. beim Behandeln mit Zink in Gegenwart von wässriger Essigsäure, ferner beim Behandeln mit einem geeigneten nucleophilen Reagens, z.B. Natriumthiophenolat, leicht spaltbare veresterte Carboxylgruppe darstellt, ist eine Arylcarbonylmethoxygruppe, worin Aryl insbesondere für eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe steht, und vorzugsweise Phenacyloxy.

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

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

Bevorzugte polysubstituierte Methoxygruppen dieser Art sind tert.-Niederalkoxy, z.B. tert.-Butyloxy oder tert.-Pentyloxy, gegebenenfalls substituiertes Diphenylmethoxy, z.B. Diphenylmethoxy oder 4,4'-Dimethoxy-diphenylmethoxy, ferner 2-(4-Biphenyl)-2-propyloxy, während ein die obgenannte substituierte Arylgruppe oder die heterocyclische Gruppe enthaltende Methoxygruppe z.B. α -Niederalkoxyphenylniederalkoxy, wie 4-Methoxybenzyloxy oder 3,4-Dimethoxybenzyloxy, bzw. Furfuryloxy, wie 2-Furfuryloxy ist.

Ein polycycloaliphatischer Kohlenwasserstoffrest, in welchem Methyl der Methoxygruppe ein, vorzugsweise dreifach, verzweigtes Ringglied darstellt, ist z.B. Adamantyl, wie 1-Adamantyl, und ein obgenannter oxa- oder thiacycloaliphatischer Rest, worin Methyl der Methoxygruppe das die α -Stellung zum Sauerstoff- oder Schwefelatom darstellende Ringglied ist, bedeutet z.B. 2-Oxa- oder 2-Thianiederalkylen oder -niederalkylen mit 5–7 Ringatomen, wie 2-Tetrahydrofuryl, 2-Tetrahydropyranlyl oder 2,3-Dihydro-2-pyranlyl oder entsprechende Schwefelanaloge.

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

Die Gruppe R_2^A kann auch eine, zusammen mit der Carbonylgruppierung der Formel $-C(=O)-$ eine unter hydrogenolytischen Bedingungen spaltbare veresterte Carboxylgruppe bildende Gruppe darstellen, und ist z.B. gegebenenfalls, z.B. durch Niederalkoxy oder Nitro, substituiertes α -Phenylniederalkoxy, wie Benzyloxy, 4-Methoxybenzyloxy oder 4-Nitrobenzyloxy.

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

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

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

Ein, zusammen mit einer $-C(=O)$ -Gruppierung eine gegebenenfalls substituierte Carbamoyl- oder Hydrazinocarbonylgruppe bildender Rest R_2^A ist z.B. Amino, Niederalkylamino oder Diniederalkylamino, wie Methylamino, Äthylamino, Dimethylamino oder Diäthylamino, Niederalkylenamino, z.B.

Pyrrolidino oder Piperidino, Oxaniederalkylenamino, z.B. Morpholino, Hydroxyamino, Hydrazino, 2-Niederalkylhydrazino oder 2,2-Diniederalkylhydrazino, z.B. 2-Methylhydrazino oder 2,2-Dimethylhydrazino.

In einer Verbindung der Formel II kann die Aminogruppe $-N(R_3)(R_4)$ in trans- (Crotonsäurekonfiguration) oder in cis-Stellung (Isocrotonsäurekonfiguration) zur Carboxylgruppe stehen.

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

Solche Reste R_4 sind z.B. monocyclische fünfgliedrige thiadiazacyclische, thiatriazacyclische, oxadiazacyclische oder oxatriazacyclische Reste aromatischen Charakters, insbesondere aber monocyclische fünfgliedrige diazacyclische, oxazacyclische und thiazacyclische Reste aromatischen Charakters, und/oder in erster Linie die entsprechenden benzodiazacyclischen, benzoxazacyclischen oder benzthiazacyclischen Reste, worin der heterocyclische Teil fünfgliedrig ist und aromatischen Charakter aufweist, wobei in Resten R_4 ein substituierbares Ringstickstoffatom z.B. durch Niederalkyl substituiert sein kann. Repräsentativ für solche Gruppen R_4 sind 1-Methyl-imidazol-2-yl, 1,3-Thiazol-2-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2-yl, 1,3,4,5-Thiatriazol-2-yl, 1,3-Oxazol-2-yl, 1,3,4-Oxadiazol-2-yl, 1,3,4,5-Oxatriazol-2-yl, 2-Chinolyl, 1-Methyl-benzimidazol-2-yl, Benzoxazol-2-yl und insbesondere Benzthiazol-2-yl. Weitere Gruppen R_4 sind Acylreste organischer Carbon- oder Thiocarbonsäuren, wie gegebenenfalls substituierte, aliphatische, cycloaliphatische, araliphatische oder aromatische, Acyl- oder Thioacylgruppen mit bis zu 18, vorzugsweise bis zu 10 Kohlenstoffatomen, wie Niederalkanoyl, z.B. Acetyl oder Propionyl, Niederthioalkanoyl, z.B. Thioacetyl oder Thiopropionyl, Cycloalkancarbonyl, z.B. Cyclohexancarbonyl, Cycloalkanthiocarbonyl, z.B. Cyclohexanthiocarbonyl, Benzoyl, Thio-benzoyl, Naphthylcarbonyl, Naphthylthiocarbonyl, heterocyclisches Carbonyl oder Thiocarbonyl, wie 2-, 3- oder 4-Pyridylcarbonyl, 2- oder 3-Thenoyl, 2- oder 3-Furoyl, 2-, 3- oder 4-Pyridylthiocarbonyl, 2- oder 3-Thiothenoyl, 2- oder 3-Thiofuroyl, oder entsprechende substituierte beispielsweise durch Niederalkyl, wie Methyl, Halogen, wie Fluor oder Chlor, Niederalkoxy, wie Methoxy, Aryl, wie Phenyl, Aryloxy, wie Phenylloxy, mono- oder polysubstituierte Acyl- oder Thioacylgruppen.

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

p-Biphenyl, p-Phenoxyphenyl, p-Nitrophenyl oder 1- oder 2-Naphthyl.

In einer Verbindung der Formel II steht R_5 vorzugsweise für eine, mit der $-C(=O)-$ Gruppierung eine, insbesondere unter milden Bedingungen, spaltbare, veresterte Carboxylgruppe bildende Gruppe, wobei gegebenenfalls vorhandene funktionelle Gruppen in einer Carboxylschutzgruppe R_5 in an sich bekannter Weise, z.B. wie oben angegeben, geschützt sein können. Eine Gruppe R_5 ist z.B. insbesondere eine gegebenenfalls Halogen-substituierte Niederalkoxygruppe, wie Methoxy, α -polyverzweigtes Niederalkoxy, z.B. tert.-Butyloxy, oder 2-Halogen-niederalkoxy, worin Halogen z.B. Chlor, Brom oder Jod darstellt, in erster Linie 2,2,2-Trichloräthoxy, 2-Bromäthoxy, oder 2-Jodäthoxy, oder eine gegebenenfalls substituierte, wie Niederalkoxy, z.B. Methoxy, oder Nitro enthaltende 1-Phenylniederalkoxygruppe, wie gegebenenfalls, z.B. wie angegeben, substituiertes Benzyloxy oder Diphenylmethoxy, z.B. Benzyloxy, 4-Methoxybenzyloxy, 4-Nitrobenzyloxy, Diphenylmethoxy oder 4,4'-Dimethoxy-diphenylmethoxy, ferner eine organische Silyloxy- oder Stannyloxygruppe, wie Triniederalkylsilyloxy, z.B. Trimethylsilyloxy oder auch Halogen, z.B. Chlor. Vorzugsweise bedeuten in einer Verbindung der Formel II der Rest R_5 eine Aminoschutzgruppe R_5 , wie eine Acylgruppe Ac, worin gegebenenfalls vorhandene freie funktionelle Gruppen, z.B. Amino-, Hydroxy-, Carboxyl- oder Phosphonogruppen, in an sich bekannter Weise, Amino-

gruppen z.B. durch die obgenannten Acyl-, Trityl-, Silyl- oder Stannyl-, sowie substituierten Thio- oder Sulfonylreste, und Hydroxy-, Carboxy- oder Phosphonogruppen z.B. durch die obgenannten Äther- oder Estergruppen, inkl. Silyl- oder Stannylgruppen, geschützt sein können, und R_5 Wasserstoff.

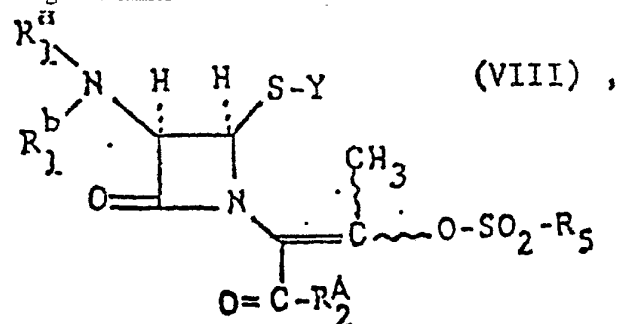
In einer sekundären Aminogruppe $-N(R_3)(R_4)$ bedeutet einer der Substituenten R_3 und R_4 Wasserstoff und der andere einen aliphatischen oder cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest, der etwa bis zu 18, insbesondere bis zu 12 und bevorzugt bis zu 7 Kohlenstoffatome enthält. Aliphatische Kohlenwasserstoffreste R_3 oder R_4 sind beispielsweise gegebenenfalls substituierte, z.B. durch Niederalkoxy, wie Methoxy, Niederalkylthio, wie Methylthio, Cycloalkyl, wie Cyclohexyl, Aryl, wie Phenyl oder Heterocycl, wie Thienyl, substituierte Alkyl, insbesondere Niederalkylgruppen, z.B. Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Hexyl, 2-Äthoxyäthyl, 2-Methylthioäthyl, Cyclohexylmethyl, Benzyl oder Thienylmethyl. Cycloaliphatische Kohlenwasserstoffreste R_3 oder R_4 sind beispielsweise gegebenenfalls substituierte, z.B. durch Niederalkyl, wie Methyl, Niederalkoxy, wie Methoxy, Niederalkylthio, wie Methylthio, Cycloalkyl, wie Cyclohexyl, Aryl, wie Phenyl oder Heterocycl, wie Furyl, substituierte Cycloalkylgruppen, wie gegebenenfalls wie angegeben substituiertes Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

In tertiären Aminogruppen $-N(R_3)(R_4)$ bedeutet jeder der Substituenten R_3 und R_4 einen der angegebenen aliphatischen oder cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffreste, wobei R_3 und R_4 gleich oder verschieden sein können, und wobei beide Substituenten R_3 und R_4 durch eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder über ein Sauerstoff-, Schwefel- oder gegebenenfalls substituiertes, wie niederalkyliertes, z.B. methyliertes Stickstoffatom miteinander verbunden sein können.

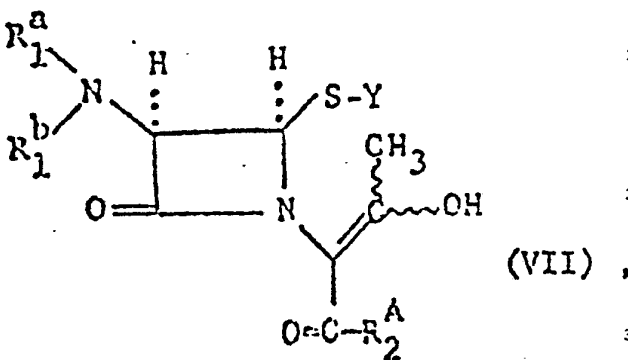
Geeignete tertiäre Aminogruppen $N(R_3)(R_4)$ sind beispielsweise Dimethylamino, Diäthylamino, N-Methyl-äthylamino, Di-isopropylamino, N-Methyl-isopropylamino, Dibutylamino, N-Methyl-isobutylamino, Dicyclopropylamino, N-Methyl-cyclopentylamino, Dicyclohexylamino, N-Methyl-cyclohexylamino, N-Methyl-cyclopentylamino, N-Methyl-cyclopropylamino, Dicyclopentylamino, N-Methyl-cyclohexylamino, N-Methyl-cyclopentylamino, N-Methyl-cyclohexylmethylamino, Dibenzylamino,

N-Methyl-benzylamino, N-Cyclopropyl-benzylamino, 1-Aziridinyl, 1-Pyrrolidinyl, 1-Piperidyl, 1H-2,3,4,5-, 6,7-Hexahydroazepinyl, 4-Morpholinyl, 4-Thiomorpholinyl, 1-Piperazinyl oder 4-Methyl-1-piperazinyl.

Nach dem erfindungsgemässen Verfahren werden die Verbindungen der Formel II hergestellt, indem man eine Verbindung der Formel



worin R_1^a , R_1^b , R_2^A und Y die obige Bedeutung haben oder einen Sulfonsäureester davon der Formel



worin R_1^a , R_1^b , R_2^A , R_5 und Y die obige Bedeutung haben, mit einem primären oder sekundären Amin der Formel $\text{HN}(R_3)(R_4)$ bzw. einem Salz davon, worin R_3 und R_4 die oben angegebenen Bedeutungen haben, behandelt.

Enolverbindungen der Formel VII können auch in der tautomeren Ketenform vorliegen.

Die Aminierung erfolgt in einem geeigneten inerten organischen Lösungsmittel, wie einem aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff, wie Hexan, Cyclohexan, Benzol oder Toluol, einem halogenierten aliphatischen Kohlenwasserstoff, wie Methylchlorid oder einem Äther, wie Diniederalkyläther, z.B. Diäthyläther, oder einem cyclischen Äther, z.B. Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder eines Lösungsmittelgemisches und je nach Reaktionsfähigkeit der Gruppe $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{R}_5$ und des verwendetenamins, bei Temperaturen zwischen etwa -10°C und etwa 50°C , bevorzugt bei etwa 0°C bis etwa 20°C , wenn notwendig in einem geschlossenen Gefäss und/oder unter einer Inertgas-, z.B. Stickstoffatmosphäre.

Eine Verbindung der Formel II kann auch durch Behandeln einer Verbindung der Formel VII mit einem Salz eines primären oder sekundärenamins der Formel $\text{H}-\text{N}(R_3)(R_4)$, z.B. einem Halogenwasserstoffadditionssalz, wie einem Hydrochlorid, in Gegenwart einer tertiären Base, wie Pyridin, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie einem niederen Alkohol, z.B. absolutem Äthanol, bei Temperaturen von etwa 20°C bis etwa 100°C , bevorzugt auf etwa 40°C bis etwa 60°C erhalten werden.

Eine Verbindung der Formel II, worin Y eine $-\text{S}-\text{R}_4$ -Gruppe darstellt, kann durch Umsatz mit einem Schwermetallsulfinat der Formel $\text{M}^{n+}(-\text{SO}_2-\text{R}_5)_n$ bzw. -thiosulfat der Formel $\text{M}^{n+}(-\text{S}-\text{SO}_2-\text{R}_5)_n$, in eine Verbindung der Formel II,

worin Y eine $-\text{SO}_2-\text{R}_5$ - bzw. $-\text{S}-\text{SO}_2-\text{R}_5$ Gruppe darstellt, übergeführt werden, indem man diese Verbindung mit einem Schwermetallsulfinat der Formel $\text{M}^{n+}(-\text{SO}_2-\text{R}_5)_n$ bzw. mit einem Schwermetallthiosulfonat der Formel $\text{M}^{n+}(-\text{S}-\text{SO}_2-\text{R}_5)_n$ umsetzt, worin M ein Schwermetallkation darstellt und n die Wertigkeit dieses Kations bedeutet. Geeignete Schwermetallsulfinate bzw. -thiosulfonate sind insbesondere solche, die in dem verwendeten Reaktionsmedium ein grösseres Löslichkeitsprodukt besitzen als die während der Reaktion entstehenden Schwermetallverbindungen der Formel $\text{M}^{n+}(-\text{S}-\text{R}_4)_n$. Geeignete Schwermetallkationen M^{n+} sind insbesondere diejenigen, die besonders schwerlösliche Sulfide bilden. Hierunter fallen beispielsweise die ein- oder zweiwertigen Kationen von Kupfer, Quecksilber, Silber und Zinn, wobei Kupfer- $^{++}$ und Silber- $^{+}$ -kationen bevorzugt sind.

Das Schwermetallsulfinat bzw. -thiosulfonat kann entweder als solches eingesetzt oder in situ während der Reaktion gebildet werden, beispielsweise aus einer Sulfinsäure der Formel HSO_2-R_5 bzw. einer Thiosulfonsäure der Formel $\text{H}-\text{S}-\text{SO}_2-\text{R}_5$ oder einem löslichen Salz davon, z.B. einem Alkalimetall-, wie Natriumsalz, und einem Schwermetallsalz, dessen Löslichkeitsprodukt grösser ist als dasjenige des entstehenden Schwermetallsulfins bzw. -thiosulfons, beispielsweise einem Schwermetallnitrat, -acetat oder -sulfat, z.B. Silbernitrat, Quecksilber-II-diacetat oder Kupfer-II-sulfat oder auch einem löslichen Chlorid, wie Zinn-II-chlorid-dihydrat.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel II, worin Y eine $-\text{S}-\text{R}_4$ -Gruppe bedeutet, mit dem Schwermetallsulfinat der Formel $\text{M}^{n+}(-\text{SO}_2-\text{R}_5)_n$ bzw. -thiosulfonat der Formel $\text{M}^{n+}(-\text{S}-\text{SO}_2-\text{R}_5)_n$ kann in einem inerten organischen Lösungsmittel, in Wasser oder in einem Lösungsmittelgemisch bestehend aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel erfolgen. Geeignete inerte organische Lösungsmittel sind beispielsweise aliphatische, cycloaliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Pentan, Hexan, Cyclohexan, Benzol, Toluol, Xylol, oder aliphatische, cycloaliphatische oder aromatische Alkohole, wie Niederalkane, z.B. Methanol, Äthanol, Cyclohexanol oder Phenol, Polyhydroxyverbindungen, wie Polyhydroxyalkane, z.B. Dihydroxyniederalkane, wie Äthylen- oder Propylenglykol, Carbonsäureester, z.B. Niedercarbonsäureniederalkylester, wie Äthylacetat, niedere Ketone, wie Aceton oder Methyläthylketon, ätherartige Lösungsmittel, wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder Polyäther, wie Dimethoxyäthan, niedere Carbonsäureamide, wie Dimethylformamid, niedere Alkylnitrile, wie Acetonitril oder niedere Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid. In Wasser oder insbesondere in Mischungen von Wasser und einem der genannten Lösungsmittel, inkl. in Emulsionen, verläuft die Reaktion gewöhnlich wesentlich schneller als in den organischen Lösungsmitteln allein.

In einer erhaltenen Verbindung der Formel II kann unter Berücksichtigung der Enaminfunktion eine Gruppe R_1^a , R_1^b oder R_2^A in eine andere Gruppe R_1^a , R_1^b oder R_2^A in an sich bekannter Weise überführt werden.

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

Das Verfahren umfasst auch diejenigen Ausführungsformen,

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

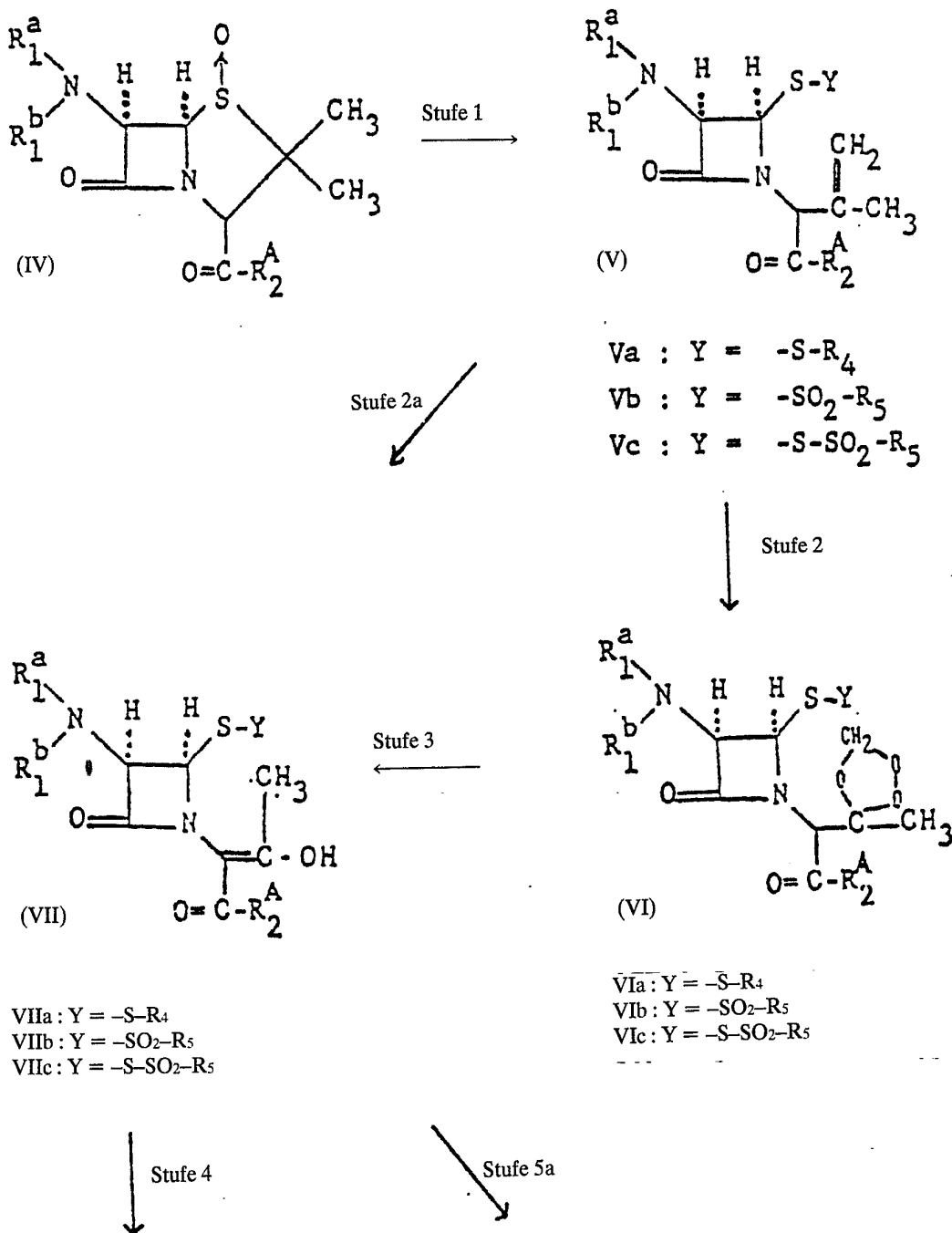
Vorzugsweise werden solche Ausgangsstoffe verwendet und die Reaktionsbedingungen so gewählt, dass man zu den eingangs als besonders bevorzugt aufgeführten Verbindungen gelangt.

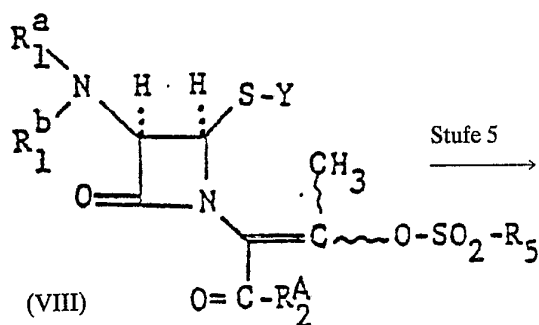
In den Verbindungen der Formel II ist die Abgangsgruppe Y bevorzugt eine Gruppe $-\text{SO}_2-\text{R}_5$, worin R_5 die angegebene, insbesondere aber die angegebene bevorzugte Bedeutung hat.

Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen der Formel II sind wertvolle Zwischenprodukte, die beispielsweise nach dem folgenden Reaktionsschema in pharmakologisch

wertvolle 7 β -Amino-3-cephem-3-ol-4-carbonsäure-Verbindungen der Formel IA übergeführt werden können.

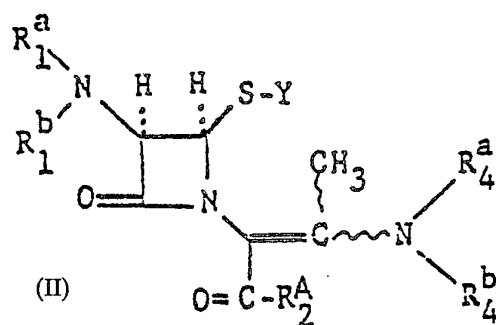
Das in dem Reaktionsschema, das auch die Herstellung der erfindungsgemäss benutzten Ausgangsstoffe der Formel VII und VIII umfasst, dargestellte Verfahren zeichnet sich gegenüber bisher bekannten Verfahren dadurch aus, dass es von billigen, leicht zugänglichen Ausgangsmaterialien, wie insbesondere den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



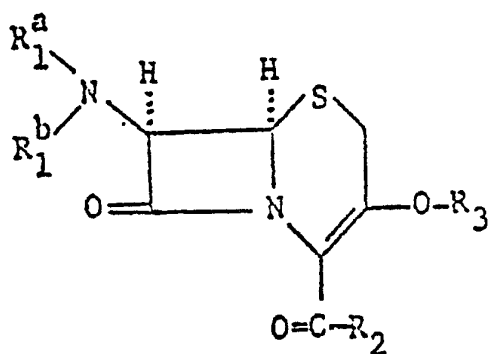
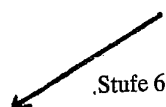


(VIII)

VIIIa: Y = -S-R₄
 VIIIb: Y = -SO₂-R₅
 VIIIc: Y = -S-SO₂-R₅



IIa: Y = -S-R₄
 IIb: Y = -SO₂-R₅
 IIc: Y = -S-SO₂-R₅



Ausgangsverbindungen der Formel IV sind bekannt oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden.

Verbindungen der Formel Va sind ebenfalls bekannt oder können gemäss der niederländischen Patentschrift 72.08671 hergestellt werden.

Verbindungen der Formel Vb können aus Verbindungen der Formel IV durch Umsatz mit einer Sulfinsäure der Formel HSO₂-R₅ oder einem Sulfonylcyanid der Formel N≡C-SO₂-R₅ erhalten werden. Verbindungen der Formel IVc können aus Verbindungen der Formel IV durch Umsatz mit einer Thiosulfonsäure der Formel H-S-SO₂-R₅ erhalten werden. Die Umsetzung erfolgt in einem inerten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, beispielsweise einem gegebenenfalls halogenierten, wie chlorierten, aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff, wie Pentan, Hexan, Cyclohexan, Benzol, Toluol, Methylenchlorid, Chloroform oder Chlorbenzol, einem aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatischen Alkohol, wie Niederalkanol, z.B. Methanol, Äthanol, Cyclohexanol oder Phenol, einer Polyhydroxyverbindung, z. B. einem Polyhydroxyalkan, wie Dihydroxyniederalkan, z. B. Äthylen- oder Propylenglykol, einem einen, vorzugsweise leicht, z. B. beim Behandeln mit einem ätherartigen Lösungsmittel, wie Diäthyläther, Dioxan oder Tetrahydrofuran, einem niederen Carbonsäureamid, wie Dimethylform- oder Dimethylacetamid, einem niederen Dialkylsulfoxid, wie Dimethylsulfoxid und dergleichen oder Mischungen davon.

Die Reaktion erfolgt bei Raumtemperatur oder bevorzugt

bei erhöhter Temperatur, z.B. bei der Siedetemperatur des eingesetzten Lösungsmittels, gewünschtenfalls in einer Inertgas-, wie Stickstoffatmosphäre.

Die Reaktion mit dem Sulfonylcyanid der Formel N≡C-SO₂-R₅ wird durch Zusatz von Halogenanionen liefernden Verbindungen beschleunigt. Geeignete Halogenanionen liefernde Verbindungen sind beispielsweise quartäre Ammoniumhalogenide, insbesondere -chloride und -bromide, wie gegebenenfalls an den Niederalkylgruppen substituierte, z.B. durch Aryl, wie Phenyl, mono- oder polysubstituierte Tetra-
 50 niederalalkylammoniumhalogenide, wie Tetraäthyl- oder Benzyl-triäthylammoniumchlorid oder -bromid. Die Halogenanionen liefernde Verbindungen werden in Mengen von etwa 1 bis etwa 50 Molprozenten, bevorzugt von etwa 2 bis etwa 5 Mol-
 55 prozenten, zugefügt.

Verbindungen der Formel Vb und Vc können ebenfalls erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel Va mit einem Schwermetallsulfat der Formel Mⁿ⁺(-SO₂-R₅)_n bzw. mit einem Schwermetallthiosulfonat der Formel Mⁿ⁺(-S-SO₂-R₅)_n, analog dem Umsatz von Verbindungen der Formel
 60 IIa zu IIb bzw. IIc durchführt.

In einer erhaltenen Verbindung der Formel V kann eine Gruppe R₁^a, R₁^b oder R₁^c in eine andere Gruppe R₁^f, R₁^g oder R₂^f in an sich bekannter Weise übergeführt werden.

65 In Stufe 2 und 3 oder 2a kann eine Verbindung der Formel V durch oxidativen Abbau der Methylengruppe zu einer Oxo-
 gruppe in eine Verbindung der Formel VII übergeführt werden.

Die oxydative Abspaltung der Methylengruppe in Verbindungen der Formel V unter Ausbildung einer Oxogruppe kann unter Bildung einer Ozonidverbindung der Formel VI durch Behandeln mit Ozon vorgenommen werden. Dabei verwendet man Ozon üblicherweise in Anwesenheit eines Lösungsmittels, wie eines Alkohols, z.B. eines Niederalkanols, wie Methanol oder Äthanol, eines Ketons, z.B. eines Niederalkanons, wie Aceton, eines gegebenenfalls halogenierten aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffs, z.B. eines Halogenniederalkans, wie Methylenchlorid oder Tetrachlorkohlenstoff, oder eines Lösungsmittelgemisches, inkl. eines wässrigen Gemisches, sowie unter Kühlen oder leichtem Erwärmen, z.B. bei Temperaturen von etwa -90°C bis etwa $+40^{\circ}\text{C}$.

Ein als Zwischenprodukt erhaltenes Ozonid der Formel VIa kann, gegebenenfalls ohne Isolierung durch Umsatz mit einem Schwermetallsulfat der Formel $\text{M}^{n+}(-\text{SO}_2-\text{R}_5)_n$ bzw. einem -thiosulfonat der Formel $\text{M}^{n+}(-\text{S}-\text{SO}_2-\text{R}_5)_n$, analog dem Umsatz von Verbindungen der Formel IIa zu Verbindungen der Formel IIb bzw. IIc, in eine Verbindung der Formel VIIb bzw. VIIc übergeführt werden.

Ein Ozonid der Formel V kann in Stufe 3 reduktiv zu einer Verbindung der Formel VII gespalten werden, wobei man katalytisch aktivierten Wasserstoff, z.B. Wasserstoff in Gegenwart eines Schwermetallhydrierkatalysators, wie Nickel-, ferner Palladiumkatalysators, vorzugsweise auf einem geeigneten Trägermaterial, wie Calciumcarbonat oder Kohle oder chemische Reduktionsmittel, wie reduzierende Schwermetalle inkl. Schwermetalllegierungen oder -amalgame, z.B. Zink, in Gegenwart eines Wasserstoffdonators, wie einer Säure, z.B. Essigsäure, oder eines Alkohols, z.B. Niederalkanols, reduzierende anorganische Salze, wie Alkalimetalljodide, z.B. Natriumjodid, in Gegenwart eines Wasserstoffdonators, wie einer Säure, z.B. Essigsäure, oder reduzierende Sulfidverbindung, wie ein Diniederalkylsulfid, z.B. Dimethylsulfid, eine reduzierende organische Phosphorverbindung, wie ein Phosphin, das gegebenenfalls substituierte aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffreste als Substituenten enthalten kann, wie Triniederalkyl-phosphine, z.B. Tri-n-butyl-phosphin, oder Triarylphosphine, z.B. Triphenylphosphin, ferner Phosphite, welche gegebenenfalls substituierte aliphatische Kohlenwasserstoffreste als Substituenten enthalten, wie Triniederalkylphosphite, üblicherweise in der Form von entsprechenden Alkoholadduktverbindungen, wie Trimethylphosphit, oder Phosphorigsäure-triamide, welche gegebenenfalls substituierte aliphatische Kohlenwasserstoffreste als Substituenten enthalten, wie Hexaniederalkyl-phosphorigsäuretriamide, z.B. Hexamethylphosphorigsäuretriamid, letzteres vorzugsweise in der Form eines Methanoladdukts, oder Tetracyanäthylen verwenden kann. Die Spaltung des üblicherweise nicht isolierten Ozonids erfolgt normalerweise unter Bedingungen, die man zu seiner Herstellung anwendet, d.h. in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches, sowie unter Kühlen oder leichtem Erwärmen.

Enolverbindungen der Formel VII können auch in der tautomeren Ketoform vorliegen.

Eine Enolverbindung der Formel VIIa kann durch Umsatz mit einem Schwermetallsulfat der Formel $\text{M}^{n+}(-\text{SO}_2-\text{R}_5)_n$, bzw. -thiosulfonat der Formel $\text{M}^{n+}(-\text{S}-\text{SO}_2-\text{R}_5)_n$, analog dem Umsatz von Verbindungen der Formel IIa zu Verbindungen der Formel IIb bzw. IIc, in eine Verbindung der Formel VIIb bzw. VIIc übergeführt werden.

In einer erhaltenen Verbindung der Formel VII kann eine Gruppe R_1^a , R_1^b oder R_2^a in eine andere Gruppe R_1^a , R_1^b oder R_2^a in an sich bekannter Weise übergeführt werden.

In der 4. Stufe wird eine erhaltene Enolverbindung der Formel VII durch Veresterung in eine Verbindung der Formel VIII übergeführt.

Zur Herstellung von Sulfonsäureestern der Formel VIII wird eine Verbindung der Formel VII mit einem reaktionsfähigen funktionellen Derivat einer Sulfonsäure der Formel $\text{HO}-\text{SO}_2-\text{R}_5$, worin R_5 die unter Y für R_5 angegebene Bedeutung hat, verestert.

Im Rahmen der Bedeutungen von R_5 können diese beiden Gruppen in einer Verbindung der Formel VIII entweder gleich oder verschieden sein.

Als reaktionsfähige funktionelle Derivate einer Sulfonsäure der Formel $\text{HO}-\text{SO}_2-\text{R}_5$ dienen beispielsweise ihre reaktionsfähigen Anhydride, insbesondere die gemischten Anhydride mit Halogenwasserstoffsäuren, beispielsweise ihre Chloride, wie Mesylchlorid und p-Toluolsulfonsäurechlorid.

Die Veresterung wird, bevorzugt in Gegenwart einer organischen tertiären Stickstoffbase, wie Pyridin, Triäthylamin oder Methyl-diisopropylamin, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, wie einem aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff, wie Hexan, Cyclohexan, Benzol oder Toluol, einem halogenierten aliphatischen Kohlenwasserstoff, z.B. Methylenchlorid, oder einem Äther, wie einem Diniederalkyläther, z.B. Diäthyläther, oder einem cyclischen Äther, z.B. Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder einem Lösungsmittelgemisch, und je nach Reaktionsfähigkeit des veresterten Reagenzes unter Kühlen, bei Raumtemperatur oder unter leichtem Erwärmen, also bei Temperaturen von etwa -10°C bis etwa $+50^{\circ}\text{C}$, ferner, wenn notwendig, in einem geschlossenen Gefäß und/oder unter einer Inertgas-, z.B. Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

Der erhaltene Sulfonsäureester der Formel VIII kann entweder isoliert werden oder in der gleichen Reaktionsmischung weiter verarbeitet werden.

Eine Verbindung der Formel VIIIa, kann durch Umsatz mit einem Schwermetallsulfat der Formel $\text{M}^{n+}(-\text{SO}_2-\text{R}_5)_n$ bzw. -thiosulfonat der Formel $\text{M}^{n+}(-\text{S}-\text{SO}_2-\text{R}_5)_n$, analog dem Umsatz von Verbindungen der Formel IIa zu IIb bzw. IIc, in eine Verbindung der Formel VIIIb bzw. VIIIc übergeführt werden.

In einer erhaltenen Verbindung der Formel VIII kann eine Gruppe R_1^a , R_1^b oder R_2^a in eine andere Gruppe R_1^a , R_1^b oder R_2^a in an sich bekannter Weise übergeführt werden.

Gemäss Stufe 6 können die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen der Formel II zur Herstellung von 7 β -Amino-3-cephem-3-ol-4-carbonsäureverbindungen der Formel IA, worin R_1^a Wasserstoff oder eine Aminoschutzgruppe R_1^a darstellt, R_1^b für Wasserstoff oder eine Acylgruppe Ac steht, oder R_1^a und R_1^b zusammen eine bivalente Aminoschutzgruppe darstellen, R_2 für Hydroxy oder einen, zusammen mit der Carbonylgruppierung $-\text{C}(=\text{O})-$ eine geschützte Carboxylgruppe bildenden Rest R_2^a steht, und R_3 für Wasserstoff, Niederalkyl oder für gegebenenfalls substituiertes α -Phenylniederalkyl steht, oder Salzen von solchen Verbindungen mit salzbildenden Gruppen, verwendet werden.

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

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

Die Verbindungen der Formel II, hergestellt gemäss der vorliegenden Erfindung, können zur Herstellung von Verbindungen verwendet werden, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen oder können als Zwischenprodukte zur Herstellung von solchen verwendet werden. Verbindungen der Formel IA, worin z.B. R_1^a für einen in pharmakologisch wirksamen N-Acylderivaten von 6 β -Amino-penam-3-carbonsäure- oder 7 β -Amino-3-cephem-4-carbonsäureverbindungen

vorkommenden Acylrest Ac und R_1^f für Wasserstoff stehen, oder worin R_1^f und R_2^f zusammen einen in 2-Stellung vorzugsweise, z.B. durch einen aromatischen oder heterocyclischen Rest, und in 4-Stellung vorzugsweise, z.B. durch 2-Niederalkyl, wie Methyl, substituierten 1-Oxo-3-aza-1,4-butylenrest darstellen, R_2 Hydroxy oder eine zusammen mit der Carbonylgruppe eine unter physiologischen Bedingungen leicht spaltbare veresterte Carboxylgruppe bildende verätherte Hydroxygruppe R_2^f bedeutet, und R_3 Niederalkyl bedeutet, wobei in einem Acylrest R_3^f gegebenenfalls vorhandene funktionelle Gruppen, wie Amino, Carboxy, Hydroxy und/oder Sulfo, üblicherweise in freier Form vorliegen, oder Salz von solchen Verbindungen mit salzbildenden Gruppen, sind bei parenteraler und/oder oraler Verabreichung gegen Mikroorganismen, wie gram-positive Bakterien, z.B. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* und *Diplococcus pneumoniae*, (z.B. in Mäusen in Dosen von etwa 0,001 bis etwa 0,02 g/kg s.c. oder p.o.), und gram-negative Bakterien, z.B. *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus vulgaris*, *Proteus rettgeri* und *Proteus mirabilis* (z.B. in Mäusen in Dosen von etwa 0,001 bis etwa 0,15 g/kg s.c. oder p.o.), insbesondere auch gegen Penicillin-resistente Bakterien, bei geringer Toxizität wirksam. Diese neuen Verbindungen können deshalb z.B. in Form von antibiotisch wirksamen Präparaten, zur Behandlung von entsprechenden Infektionen Verwendung finden.

Verbindungen der Formel IB oder 1-Oxyde von Verbindungen der Formel IA, worin R_1^f , R_2^f , R_2 und R_3 die im Zusammenhang mit der Formel IA gegebenen Bedeutungen haben, oder Verbindungen der Formel IA, worin R_3 die oben gegebene Bedeutung hat, die Reste R_1^f und R_2^f für Wasserstoff stehen, oder R_1^f eine, von einem in pharmakologisch wirksamen N-Acylderivaten von 6 β -Amino-penam-3-carbonsäure- oder 7 β -Amino-3-cephem-4-carbonsäureverbindungen vorkommenden Acylrest verschiedene Aminoschutzgruppe und R_2^f Wasserstoff bedeuten, oder R_1^f und R_2^f zusammen eine, von einem in 2-Stellung vorzugsweise, z.B. durch einen aromatischen oder heterocyclischen Rest, und in 4-Stellung vorzugsweise, z.B. durch 2 Niederalkyl, wie Methyl, substituierten 1-Oxo-3-aza-1,4-butylenrest verschiedene bivalente Aminoschutzgruppen darstellen, und R_2 für Hydroxy steht, oder R_1^f und R_2^f die oben gegebenen Bedeutungen haben, R_2 für einen, zusammen mit der $-C(=O)-$ Gruppierung eine, vorzugsweise leicht spaltbare, geschützte Carboxylgruppe bildenden Rest R_2^f darstellt, wobei eine so geschützte Carboxylgruppe von einer physiologisch spaltbaren Carboxylgruppe verschieden ist, und R_3 die oben gegebenen Bedeutungen hat, sind wertvolle Zwischenprodukte, die in einfacher Weise, z.B. wie unten beschrieben wird, in die obgenannten, pharmakologisch wirksamen Verbindungen übergeführt werden können.

Die Erfindung betrifft insbesondere ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel II, geeignet zur Herstellung von 3-Cephem-Verbindungen der Formel IA, worin R_1^f Wasserstoff oder vorzugsweise einen, in einem fermentativ (d.h. natürlich vorkommenden) oder bio-, halb- oder totalsynthetisch herstellbaren, insbesondere pharmakologisch aktiven, wie hochaktiven N-Acylderivat einer 6 β -Amino-penam-3-carbonsäure- oder 7 β -Amino-3-cephem-4-carbonsäureverbindung enthaltenen Acylrest, wie einer der obgenannten Acylreste der Formel A bedeutet, wobei in dieser R^I , R^{II} , R^{III} und n in erster Linie die bevorzugten Bedeutungen haben, R_2^f für Wasserstoff steht, oder worin R_1^f und R_2^f zusammen einen in 2-Stellung vorzugsweise, z.B. durch einen aromatischen oder heterocyclischen Rest, wie Phenyl, und in 4-Stellung vorzugsweise, z.B. durch zwei Niederalkyl, wie Methyl, substituierten 1-Oxo-3-aza-1,4-butylenrest darstellen, R_2 für Hydroxy, für

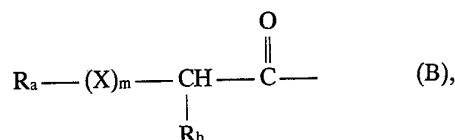
gegebenenfalls substituiertes Aryloxy, wie Niederalkoxyphenyloxy, z.B. 4-Methoxyphenyloxy, Niederalkanoyloxy, z.B. Acetyloxy oder Pivaloyloxy, α -Aminoniederalkanoyloxy, z.B. Glycyloxy, L-Valyloxy oder L-Leucyloxy, Arylcarbonyl, z.B. Benzoyl, oder gegebenenfalls substituiertes Aryl, wie Phenyl, Niederalkoxyphenyl, z.B. 4-Methoxyphenyl, Nitrophenyl, z.B. 4-Nitrophenyl, oder Biphenyl, z.B. 4-Biphenyl, oder in β -Stellung durch Halogen, z.B. Chlor, Brom oder Jod, mono- oder polysubstituiertes Niederalkoxy, wie Niederalkoxy, z.B. Methoxy, Äthoxy, n-Propyloxy, Isopropyloxy, n-Butyloxy, tert.-Butyloxy oder tert.-Pentyloxy, gegebenenfalls durch Niederalkoxy substituiertes Bis-phenyloxy-methoxy, z.B. Bis-4-methoxyphenyloxy-methoxy, Niederalkanoyloxy-methoxy, z.B. Acetyloxy-methoxy oder Pivaloyloxy-methoxy, α -Aminoniederalkanoyloxy-methoxy, z.B. Glycycloxy-methoxy, Phenacyloxy, gegebenenfalls substituiertes Phenylniederalkoxy, insbesondere 1-Phenylniederalkoxy, wie Phenylmethoxy, wobei solche Reste 1-3 gegebenenfalls, z.B. durch Niederalkoxy, wie Methoxy, Nitro oder Phenyl, substituierte Phenylreste enthalten können, z.B. Benzyloxy, 4-Methoxy-benzyloxy, 2-Biphenyl-2-propyloxy, 4-Nitro-benzyloxy, Diphenylmethoxy, 4,4'-Dimethoxy-diphenylmethoxy, oder Trityloxy, oder 2-Halogenniederalkoxy, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxy, 2-Chloräthoxy, 2-Bromäthoxy oder 2-Jodäthoxy, ferner für 2-Phthalidylloxy, sowie für Acyloxy, wie Niederalkoxycarbonyloxy, z.B. Methoxycarbonyloxy oder Äthoxycarbonyloxy, oder Niederalkanoyloxy, z.B. Acetyloxy oder Pivaloyloxy, für Triniederalkylsilyloxy, z.B. Trimethylsilyloxy, oder für gegebenenfalls, z.B. durch Niederalkyl, wie Methyl, oder Hydroxy substituiertes Amino oder Hydrazino, z.B. Amino, Niederalkyl- oder Diniederalkyl-amino, wie Methylamino oder Dimethylamino, Hydrazino, 2-Niederalkyl- oder 2,2-Diniederalkylhydrazino, z.B. 2-Methylhydrazino oder 2,2-Dimethylhydrazino, oder Hydroxyamino steht, und R_3 Wasserstoff, Niederalkyl, insbesondere Methyl, oder gegebenenfalls, z.B. durch Halogen oder Niederalkoxy, substituiertes Benzyl oder Diphenylmethyl darstellt, sowie die 1-Oxyde davon, ferner die entsprechenden 2-Cephem-Verbindungen der Formel IB, oder Salze von solchen Verbindungen mit salzbildenden Gruppen.

In erster Linie steht in einer Verbindung der Formel II, bzw. in einer entsprechenden 3-Cephem-Verbindung der Formel IA, oder in einem Salz einer solchen Verbindung mit salzbildenden Gruppen R_1^f für Wasserstoff oder einen in fermentativ (d.h. natürlich vorkommenden) oder biosynthetisch herstellbaren N-Acylderivaten von 6 β -Amino-penam-3-carbonsäure- oder 7 β -Amino-3-cephem-4-carbonsäure-Verbindungen enthaltenen Acylrest, insbesondere der Formel A, worin R^I , R^{II} , R^{III} und n in erster Linie die bevorzugten Bedeutungen haben, wie einen gegebenenfalls, z.B. durch Hydroxy, substituierten Phenylacetyl- oder Phenylloxyacetylrest, ferner einen gegebenenfalls, z.B. durch Niederalkylthio, oder Niederalkenylthio, sowie gegebenenfalls substituiertes, wie acyliertes Amino und/oder funktionell abgewandeltes, wie verestertes Carboxyl, substituiertes Niederalkanoyl- oder Niederalkenoylrest, z.B. 4-Hydroxyphenylacetyl, Hexanoyl, Octanoyl oder n-Butylthioacetyl, und insbesondere 5-Amino-5-carboxy-valeryl, worin die Amino- und/oder die Carboxylgruppen gegebenenfalls geschützt sind und z.B. als Acylamino bzw. verestertes Carboxyl vorliegen, Phenylacetyl oder Phenylloxyacetyl, oder einen in hochwirksamen N-Acylderivaten von 6 β -Amino-penam-3-carbonsäure- oder 7 β -Amino-3-cephem-4-carbonsäureverbindungen vorkommenden Acylrest, insbesondere der Formel A, worin R^I ,

R^{II}, R^{III} und n in erster Linie die bevorzugten Bedeutungen haben, wie Formyl, 2-Halogenäthylcarbamoyl, z.B. 2-Chlor-äthylcarbamoyl, Cyanacetyl, Phenylacetyl, Thienylacetyl, z.B. 2-Thienylacetyl, oder Tetrazolylacetyl, z.B. 1-Tetrazolylacetyl, besonders aber in α -Stellung durch einen cyclischen, wie einen cycloaliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen, in erster Linie monocyclischen Rest und durch eine funktionelle Gruppe, in erster Linie Amino, Carboxy, Sulfo oder Hydroxygruppen substituiertes Acetyl, insbesondere Phenylglycyl, worin Phenyl gegebenenfalls, z.B. durch gegebenenfalls geschütztes Hydroxy, wie Acyloxy, z.B. gegebenenfalls Halogen-substituiertes Niederalcoxycarbonyloxy oder Niederalkanoyloxy, und/oder durch Halogen, z.B. Chlor, substituiertes Phenyl, z.B. Phenyl, oder 3- oder 4-Hydroxy-, 3-Chlor-4-hydroxy- oder 3,5-Dichlor-4-hydroxy-phenyl (gegebenenfalls auch mit geschützter, wie acylierter Hydroxygruppe) darstellt, und worin die Aminogruppe gegebenenfalls auch substituiert sein kann und z.B. eine gegebenenfalls in Salzform vorliegende Sulfoaminogruppe oder eine Aminogruppe darstellt, die als Substituenten eine hydrolytisch abspaltbare Tritylgruppe oder in erster Linie eine Acylgruppe, wie eine gegebenenfalls substituierte Carbamoyl-, wie eine gegebenenfalls substituierte Ureidocarbonylgruppe, z.B. Ureidocarbonyl oder N'-Trichlor-methylureidocarbonyl, oder eine gegebenenfalls substituierte Guanidinocarbonylgruppe, z.B. Guanidinocarbonyl, oder einen vorzugsweise leicht, z.B. beim Behandeln mit einem sauren Mittel, wie Trifluoressigsäure, ferner reduktiv, wie beim Behandeln mit einem chemischen Reduktionsmittel, wie Zink in Gegenwart von wässriger Essigsäure, oder mit katalytischem Wasserstoff, oder hydrolytisch abspaltbaren oder einen in einen solchen überführbaren Acylrest, vorzugsweise einen geeigneten Acylrest eines Kohlensäurehalbesters, wie einen der obgenannten, z.B. gegebenenfalls Halogen- oder Benzoyl-substituierten Niederalcoxycarbonylreste, z.B. tert.-Butyloxycarbonyl, 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl, 2-Chloräthoxycarbonyl, 2-Bromäthoxycarbonyl, 2-Jodäthoxycarbonyl, oder Phenacyloxycarbonyl, gegebenenfalls Niederalkoxy- oder Nitrosubstituiertes Phenylniederalcoxycarbonyl, z.B. 4-Methoxybenzyloxy-carbonyl oder Diphenylmethoxycarbonyl, oder eines Kohlensäurehalbamids, wie Carbamoyl oder N-Methylcarbamoyl, ferner einen mit einem nucleophilen Reagenz, wie Cyanwasserstoffsäure, schwefliger Säure oder Thioessigsäureamid, abspaltbaren Arylthio- oder Arylniederalkylthiorest, z.B. 2-Nitrophenylthio oder Tritylthio, einen mittels elektrolytischer Reduktion abspaltbaren Arylsulfonylrest, z.B. 4-Methylphenylsulfonyl, oder einen, mit einem sauren Mittel, wie Ameisensäure oder wässriger Mineralsäure, z.B. Chlorwasserstoff- oder Phosphorsäure, abspaltbaren 1-Niederalcoxycarbonyl- oder 1-Niederalkanoyl-2-propylenrest, z.B. 1-Äthoxycarbonyl-2-propylen, enthält, ferner α -(1,4-Cyclohexadienyl)-glycyl, α -(1-Cyclohexenyl)-glycyl, α -Thienylglycyl, wie α -2- oder α -3-Thienylglycyl, α -Furylglycyl, wie α -2-Furylglycyl, α -Isothiazolylglycyl, wie α -4-Isothiazolyl-glycyl, wobei in solchen Resten die Aminogruppe, z.B. wie für einen Phenylglycylrest angegeben, substituiert oder geschützt sein kann, ferner α -Carboxy-phenylacetyl oder α -Carboxy-thienylacetyl, z.B. α -Carboxy-2-thienylacetyl (gegebenenfalls mit funktionell abgewandelter, z.B. in Salz-, wie Natriumsalzform, oder in Ester-, wie Niederalkyl-, z.B. Methyl- oder Äthyl-, oder Phenylniederalkyl-, z.B. Diphenylmethylesterform, vorliegender Carboxylgruppe), α -Sulfo-phenylacetyl (gegebenenfalls auch mit, z.B. wie die Carboxylgruppe, funktionell abgewandelter Sulfogruppe), α -Phosphono, α -O-Methylphosphono- oder α -O,O/-Dimethylphosphono-phenylacetyl, oder α -Hydroxyphenyl-acetyl (gegebenenfalls mit funktionell abgewandelter Hydroxygruppe, insbesondere mit einer

Acyloxygruppe, worin Acyl einem vorzugsweise leicht, z.B. beim Behandeln mit einem sauren Mittel, wie Trifluoressigsäure, oder mit einem chemischen Reduktionsmittel, wie Zink in Gegenwart von wässriger Essigsäure, abspaltbaren oder einen in einen solchen überführbaren Acylrest, vorzugsweise einen geeigneten Acylrest eines Kohlensäurehalbesters, wie einen der obgenannten, z.B. gegebenenfalls durch Halogen oder Benzoyl substituierten Niederalcoxycarbonylrest, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl, 2-Chloräthoxycarbonyl, 2-Bromäthoxycarbonyl, 2-Jodäthoxycarbonyl, tert.-Butyloxycarbonyl oder Phenacyloxycarbonyl, ferner Formyl bedeutet), sowie 1-Amino-cyclohexylcarbonyl, Aminomethylphenylacetyl, wie 2- oder 4-Aminomethylphenylacetyl, oder Aminopyridiniumacetyl, z.B. 4-Aminopyridiniumacetyl (gegebenenfalls auch mit, z.B. wie oben angegeben, substituiert Amino-Gruppe), oder Pyridylthioacetyl, z.B. 4-Pyridylthioacetyl, und R₁ für Wasserstoff, oder R₁ und R₂ zusammen für einen, in 2-Stellung vorzugsweise, gegebenenfalls durch geschütztes Hydroxy, wie Acyloxy, z.B. gegebenenfalls Halogen-substituiertes Niederalkoxy-carbonyloxy oder Niederalkanoyloxy, und/oder durch Halogen, z.B. Chlor, substituiertes Phenyl, z.B. Phenyl, oder 3- oder 4-Hydroxy-, 3-Chlor-4-hydroxy- oder 3,5-Dichlor-4-hydroxy-phenyl (gegebenenfalls auch mit geschützter, z.B. wie oben angegeben, acylierter Hydroxygruppe) substituierten 1-Oxo-3-aza-1,4-butylrest stehen, der in 4-Stellung gegebenenfalls zwei Niederalkyl, wie Methyl enthält, und R₂ stellt Hydroxy, Niederalkoxy, insbesondere α -polyverzweigtes Niederalkoxy, z.B. tert.-Butyloxy, ferner Methoxy oder Äthoxy, 2-Halogen-niederalkoxy, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxy, 2-Jodäthoxy oder das leicht in dieses überführbare 2-Chloräthoxy oder 2-Bromäthoxy, Phenacyloxy, 1-Phenylniederalkoxy mit 1-3, gegebenenfalls durch Niederalkoxy oder Nitro substituierten Phenylresten, z.B. 4-Methoxybenzyloxy, 4-Nitrobenzyloxy, 35 Diphenylmethoxy, 4,4'-Dimethoxy-diphenylmethoxy oder Trityloxy, Niederalkanoyloxymethoxy, z.B. Acetyloxymethoxy oder Pivaloyloxymethoxy, α -Aminoniederalkanoyloxymethoxy, z.B. Glycylomethoxy, 2-Phthalidylloxymethoxy, 40 Niederalcoxycarbonyloxy, z.B. Äthoxycarbonyloxy, oder Niederalkanoyloxy, z.B. Acetyloxy, ferner Triniederalkylsilyloxy, z.B. Trimethylsilyloxy, dar, und R₃ steht für Wasserstoff, Niederalkyl, insbesondere Methyl, oder gegebenenfalls z.B. durch Halogen, wie Chlor oder Brom, oder Niederalkoxy, wie Methoxy, substituiertes Benzyl oder Diphenylmethyl.

Die Erfindung betrifft in erster Linie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel II, geeignet zur Herstellung von 3-Cephem-Verbindungen der Formel IA, 50 worin R₁ Wasserstoff oder eine Acylgruppe der Formel



worin R_a Phenyl oder Hydroxyphenyl, z.B. 3- oder 4-Hydroxyphenyl, ferner Hydroxy-chlorphenyl, z.B. 3-Chlor-4-hydroxyphenyl- oder 3,5-Dichlor-4-hydroxy-phenyl, wobei in solchen Resten Hydroxysubstituenten durch Acylreste, wie gegebenenfalls halogenierte Niederalcoxycarbonylreste, z.B. tert.-Butyloxycarbonyl oder 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl, geschützt sein können, sowie Thienyl, z.B. 2- oder 3-Thienyl, ferner Pyridyl, z.B. 4-Pyridyl, Aminopyridinium, z.B. 4-Aminopyridinium, Furyl, z.B. 2-Furyl, Isothiazolyl, z.B. 4-Isothiazolyl, oder Tetrazolyl, z.B. 1-Tetrazolyl, oder auch 1,4-Cyclohexadienyl oder 1-Cyclohexenyl bedeutet, X Sauerstoff oder Schwefel darstellt, m für 0 oder 1 steht, und R_b für Wasserstoff

oder, wenn m 0 darstellt, für Amino, sowie geschütztes Amino, wie Acylamino, z.B. α -polyverzweigtes Niederalcoxycarbonylamino, wie tert.-Butyloxycarbonylamino, oder 2-Halogenniederalcoxycarbonylamino, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxycarbonylamino, 2-Jodäthoxycarbonylamino oder 2-Bromäthoxycarbonylamino, oder gegebenenfalls Niederalkoxy- oder nitrosubstituiertes Phenylniederalcoxycarbonylamino, z.B. 4-Methoxybenzyloxycarbonylamino oder Diphenylmethoxycarbonylamino, oder 3-Guanyureido, ferner Sulfoamino oder Tritylamino, sowie Arylthioamino, z.B. 2-Nitrophenylthioamino, Arylsulfonylamino, z.B. 4-Methylphenylsulfonylamino, oder 1-Niederalcoxycarbonyl-2-propyridenamino, z.B. 1-Äthoxycarbonyl-2-propyridenamino, Carboxy oder in Salz-, z.B. Alkalimetall-, wie Natriumsalzform vorliegendes Carboxy, sowie geschütztes Carboxy, z.B. verestertes Carboxy, wie Phenylniederalcoxycarbonyl, z.B. Diphenylmethoxycarbonyl, Sulfo oder in Salz-, z.B. Alkalimetall-, wie Natriumsalzform vorliegendes Sulfo, sowie geschütztes Sulfo, Hydroxy, sowie geschütztes Hydroxy, wie Acyloxy, z.B. α -polyverzweigtes Niederalcoxycarbonyloxy, wie tert.-Butyloxycarbonyloxy, oder 2-Halogenniederalcoxycarbonyloxy, wie 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyloxy, 2-Jodäthoxycarbonyloxy oder 2-Bromäthoxycarbonyloxy, ferner Formyloxy, oder O-Niederalkylphosphono oder O,O'-Diniederalkylphosphono, z.B. O-Methylphosphono oder O,O'-Dimethylphosphono, steht, oder einen 5-Amino-5-carboxyvalerylrest bedeutet, worin die Amino- und/oder Carboxygruppen auch geschützt sein können und z.B. als Acylamino, z.B. Niederalkanoylamino, wie Acetylamino, Halogenniederalkanoylamino, wie Dichloroacetylamino, Benzoylamino oder Phthaloylamino, bzw. als verestertes Carboxy, wie Phenylniederalcoxycarbonyl, z.B. Diphenylmethoxycarbonyl, vorliegen, wobei vorzugsweise m 1 bedeutet, wenn R_a für Phenyl, Hydroxyphenyl, Hydroxychlorphenyl oder Pyridyl steht, und m 0 bedeutet und R_b von Wasserstoff verschieden ist, wenn R_a Phenyl, Hydroxyphenyl, Hydroxychlorphenyl, Thienyl, Furyl, Isothiazolyl, 1,4-Cyclohexadienyl oder 1-Cyclohexenyl darstellt, R₁ Wasserstoff bedeutet, R₂ in erster Linie für Hydroxy, ferner für Niederalkoxy, insbesondere α -polyverzweigtes Niederalkoxy, z.B. tert.-Butyloxy, 2-Halogenniederalkoxy, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxy, 2-Jodäthoxy oder 2-Bromäthoxy, oder gegebenenfalls, z.B. durch Niederalkoxy, z.B. Methoxy, substituiertes Diphenylmethoxy, z.B. Diphenylmethoxy oder 4,4'-Dimethoxydiphenylmethoxy, ferner Triniederalkylsilyloxy, z.B. Trimethylsilyloxy, steht, und R₃ Wasserstoff, Niederalkyl, z.B. Methyl, Äthyl oder n-Butyl, sowie gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, wie Chlor oder Brom, oder Niederalkoxy, wie Methoxy, substituiertes Benzyl oder Diphenylmethyl, bedeutet, sowie die 1-Oxyde von solchen 3-Cephem-Verbindungen der Formel IA, ferner die entsprechenden 2-Cephem-Verbindungen der Formel IB, oder Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbare, nicht-toxische Salze von solchen Verbindungen mit salzbildenden Gruppen, wie Alkalimetall-, z.B. Natrium-, oder Erdalkalimetall, z.B. Calciumsalze, oder Ammoniumsalze, inkl. solche mit Aminen, von Verbindungen, worin R₂ für Hydroxy steht, und die im Acylrest der Formel B eine freie Aminogruppe enthalten.

In erster Linie steht Verbindungen der Formel II, bzw. in 3-Cephem-Verbindungen der Formel IA, ferner in entsprechenden 2-Cephem-Verbindungen der Formel IB, sowie in Salzen, insbesondere in pharmazeutisch verwendbaren, nicht-toxischen Salzen von solchen Verbindungen mit salzbildenden Gruppen, wie in den im vorstehenden Abschnitt genannten Salzen R₁ für Wasserstoff, für den Acylrest der Formel B, worin R_a Phenyl, sowie Hydroxyphenyl, z.B. 4-Hydroxyphenyl, Thienyl, z.B. 2- oder 3-Thienyl, 4-Isothiazolyl, 1,4-Cyclohexadienyl oder 1-Cyclohexenyl, X Sauerstoff, m 0 oder 1, und R_b Wasserstoff

oder, wenn m 0 darstellt, Amino, sowie geschütztes Amino, wie Acylamino, z.B. α -polyverzweigtes Niederalcoxycarbonylamino, wie tert.-Butyloxycarbonylamino, oder 2-Halogenniederalcoxycarbonylamino, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxycarbonylamino, 2-Jodäthoxycarbonylamino oder 2-Bromäthoxycarbonylamino, oder gegebenenfalls Niederalkoxy- oder Nitrosubstituiertes Phenylniederalcoxycarbonylamino, z.B. 4-Methoxybenzyloxycarbonylamino, oder Hydroxy, sowie geschütztes Hydroxy, wie Acyloxy, z.B. α -polyverzweigtes Niederalcoxycarbonyloxy, wie tert.-Butyloxycarbonyloxy, oder 2-Halogenniederalcoxycarbonyloxy, wie 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyloxy, 2-Jodäthoxycarbonyloxy oder 2-Bromäthoxycarbonyloxy, ferner Formyloxy bedeuten, oder für einen 5-Amino-5-carboxyvalerylrest, worin die Amino- und Carboxygruppe auch geschützt sein können und z.B. als Acylamino, z.B. Niederalkanoylamino, wie Acetylamino, Halogenniederalkanoylamino, wie Dichloroacetylamino, Benzoylamino, oder Phthaloylamino, bzw. als verestertes Carboxy, wie Phenylniederalcoxycarbonyl, z.B. Diphenylmethoxycarbonyl, vorliegen, wobei vorzugsweise m 1 bedeutet, wenn R_a Phenyl oder Hydroxyphenyl ist, R₁ stellt Wasserstoff dar, R₂ bedeutet in erster Linie Hydroxy, ferner gegebenenfalls in 2-Stellung Halogen-, z.B. Chlor-, Brom- oder Jod-substituiertes Niederalkoxy, insbesondere α -polyverzweigtes Niederalkoxy, z.B. tert.-Butyloxy, oder 2-Halogenniederalkoxy, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxy-, wie Methoxy-substituiertes Diphenylmethoxy, z.B. Diphenylmethoxy oder 4,4'-Dimethoxydiphenylmethoxy, oder p-Nitrobenzyloxy, ferner Triniederalkylsilyloxy, z.B. Trimethylsilyloxy, und R₃ bedeutet Wasserstoff, Niederalkyl, insbesondere Methyl, oder eine gegebenenfalls durch Halogen, z.B. Chlor oder Brom, oder Niederalkoxy, z.B. Methoxy, substituiertes Benzyl- oder Diphenylmethylgruppe.

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

Die Herstellung der Verbindungen der Formel IA bzw. IB ist im schweizerischen Patentgesuch Nr. 2157/75 beschrieben.

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

Die folgenden Beispiele dienen zur Illustration der Erfindung; Temperaturen werden in Celsiusgraden angegeben. Die in den Beispielen genannten Cephemverbindungen besitzen in 6- und 7-Stellung und die genannten Azetidinonverbindungen in 3- und 4-Stellung die R-Konfiguration.

Beispiel 1

e) Eine Lösung von 641 mg (1 mMol) 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxacetidin-yl]-3-hydroxy-crotonsäure-p-nitrobenzylester in 5 ml trockenem Pyridin wird in einem Aceton-Eis-Bad auf -10°C gekühlt, mit 285 mg (1,5 mMol) p-Toluolsulfonylchlorid versetzt und unter einer Stick-

stoffatmosphäre etwa 5 Stunden gerührt, bis dünnschichtchromatographisch (Silikagel: Toluol/Äthylacetat 1:1) kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar ist. Die Reaktionslösung wird mit 50 ml Benzol verdünnt, mit Wasser, eiskalter 10%iger wässriger Zitronensäurelösung und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält den 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-p-toluolsulfonyloxy-crotonsäure-p-nitrobenzylester von schwach gelber Farbe, der für die Weiterverarbeitung genügend rein ist. IR-Spektrum (Methylenchlorid): charakteristische Banden bei 5.6; 5.8; 5.9; 6.55; 7.45; 8.55 und 8.75 μ ; NMR-Spektrum (Deuteriochloroform): δ in ppm: 2.4 (6H, s); 2.45 (3H, s); 4.4 (2H, q, J = 15 Hz); 5.3 (2H, s); 5.3 (1H, dd, J = 5.10 Hz); 5.8 (1H d; 1 = 5 Hz) 6.6–8.4 (18H, c).

f) Eine Lösung von 80 mg (0.1 mMol) 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-p-toluolsulfonyloxy-crotonsäure-p-nitrobenzylester und 0.0175 ml Pyrrolidin (0.21 mMol) in 2 ml trockenem Tetrahydrofuran wird während etwa 1 Stunde unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt, bis dünnschichtchromatographisch (Silikagel: Toluol:Äthylacetat 1:1) kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar ist. Die Reaktionsmischung wird mit 10 ml Benzol verdünnt, mit zweimal 5 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an Silikagel-Dickschichtplatten mit Toluol/Äthylacetat 1:1 chromatographiert und ergibt ein Gemisch bestehend aus dem farblosen 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-(1-pyrrolidyl)-crotonsäure-p-nitrobenzylester und dem entsprechenden Isocrotonsäureester. IR-Spektrum (Methylenchlorid): charakteristische Banden bei 5.6; 5.95; 6.55; 7.45 und 8.75 μ ; NMR-Spektrum (Deuteriochloroform): δ in ppm: 1.6–2.2 und 3.0–3.8 (8H, c); 2.08 und 2.27 (3H, s); 2.38 und 2.39 (3H, s); 4.42 (2H q, J = 15 Hz) 4.8–6.0 (4H, c); 6.6–8.4 (14H, c).

Die gleichen Verbindungen können auch wie folgt erhalten werden:

fi) Eine auf -10°C gekühlte Lösung von 256 mg (0.4 mMol) 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-hydroxycrotonsäure-p-nitrobenzylester in 5 ml trockenem Methylenchlorid wird unter Stickstoff mit 0,1115 ml (0,8 mMol) Triäthylamin und anschliessend mit 0,062 ml (0,8 mMol) Methansulfonylchlorid versetzt. Nach einer Stunde wird 0,104 ml (1,24 mMol) frisch destilliertes Pyrrolidin zugefügt und weitere 2 Stunden bei -10°C gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 20 ml Methylenchlorid verdünnt, mit dreimal 15 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Diäthyläther trituriert und ergibt eine Mischung bestehend aus dem leicht gelben 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-(1-pyrrolidyl)-crotonsäure-p-nitrobenzylester und dem entsprechenden Isocrotonsäure-p-nitrobenzylester, die in dieser Form in der nächsten Stufe eingesetzt werden kann.

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

fii) Eine auf -10°C gekühlte Lösung von 128 mg (0,2 mMol) 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-hydroxy-crotonsäure-p-nitrobenzylester in 1 ml trockenem Methylenchlorid wird unter Stickstoff mit 0,042 ml (0,3 mMol) Triäthylamin und 0,017 ml (0,22 mMol) Methansulfonylchlorid versetzt und 30 Minuten bei der gleichen Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 10 ml Methylenchlorid verdünnt, mit 3mal 10 ml gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand enthaltend den 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-methansulfonyloxy-crotonsäure-p-

nitrobenzylester und den entsprechenden Isocrotonsäureester lässt sich chromatographisch wegen Instabilität nicht gut reinigen, ist aber rein genug, um (z.B. gemäss Beispiel I fi) weiterverarbeitet werden zu können.

IR-Spektrum (Methylenchlorid): charakteristische Banden bei 5.55; 5.7; 5.8; 6.55; 7.45; 8.55; 8.75 μ ; NMR-Spektrum (Deuteriochloroform): δ in ppm: 2.37 (3H, s); 2.39 und 2.5 (3H, s); 3.12 und 3.27 (3H, s); 4.39 und 4.41 (2H, s); 5.2 (1H dd, J = 5.10 Hz); 5.25 (2H, s); 5.88 und 5.95 (1H, d, J = 5 Hz); 6.6–8.4 (15H, c).

Die erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen können wie folgt weiterverarbeitet werden:

Eine Lösung von 160 mg (0,23 mMol) eines Gemisches, bestehend aus dem 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-(1-pyrrolidyl)-crotonsäure-p-nitrobenzylester und dem entsprechenden Isocrotonsäureester in 3 ml trockenem Acetonitril wird unter Stickstoff etwa 4 Stunden bei 80°C erhitzt, bis dünnschichtchromatographisch (Silikagel; Toluol/Äthylacetat 1:1) kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar ist. Das Heizbad wird entfernt, die Reaktionsmischung, enthaltend den 7 β -Phenoxyacetamido-3-pyrrolidinocephem-4-carbonsäure-p-nitrobenzylester, mit p-Toluolsulfonsäure (ca. 0,23 mMol) und 0,2 ml Wasser versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Benzol verdünnt, mit Wasser gewaschen über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird bei 0°C mit Diäthyläther trituriert und ergibt den schwach gelben 7 β -Phenoxyacetamido-3-hydroxy-3-cephem-4-carbonsäure-p-nitrobenzylester. IR-Spektrum (Methylenchlorid): charakteristische Banden bei 2.95; 3.3; 5.6; 5.75 (sh); 5.9; 5.95 (sh); 6.55; 7.45; 8.15 und 8.3 μ ; NMR-Spektrum (Deuteriochloroform): δ in ppm: 3.4 (2H, q, J = 17 Hz); 4.57 (2H, s); 5.06 (1H, d; J = 5 Hz); 5.35 (2H, q, J = 14 Hz); 5.7 (1H, dd, J = 5.10 Hz); 6.8–8.4 (10H, c) und 11.4 (1H, br. s.).

Die Ausgangsstoffe können wie folgt erhalten werden:

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

b) Eine Lösung von 5,01 g (10 mM) 6-Phenoxyacetamidopenicillansäure-p-nitrobenzylester-1 β -oxid und 1,67 g (10 mM) 2-Mercaptobenzthiazol in 110 ml trockenem Toluol wird während 4 Stunden unter Rückfluss in Stickstoffatmosphäre gekocht. Die Lösung wird durch Abdestillieren auf ca. 25 ml eingeeengt und mit ca. 100 ml Äther verdünnt. Das ausgeschiedene Produkt wird aus Methylenchlorid-Äther umkristallisiert und man erhält den 2-[4-(Benzthiazol-2-ylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-methylenbuttersäure-p-nitrobenzylester vom Schmelzpunkt $138-141^{\circ}\text{C}$.

c) Zu einer Lösung von 3,25 g (5,0 mM) 2-[4-(Benzthiazol-2-ylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-methylenbuttersäure-p-nitrobenzylester in 200 ml Aceton/Wasser 9:1 (v/v) wird 1,06 g fein gepulvertes Silbernitrat gegeben.

Gleich anschliessend wird die Lösung von 890 mg (5 mM) Natrium-p-toluolsulfonat in 100 ml desselben Lösungsmittelgemisches eingetragen (innerhalb von zehn Minuten). Ein hellgelber Niederschlag bildet sich sofort. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird unter Zusatz von Celite filtriert. Das Filtrat wird mit Wasser verdünnt und zweimal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und liefern nach dem Einengen den blassgelben festen 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacet-

amido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-methylenbuttersäure-p-nitrobenzylester. Dünnschichtchromatogramm auf Silicagel (Toluol/Äthylacetat 2:1): Rf-Wert = 0.24; IR-Spektrum (in CH₂Cl₂): charakteristische Banden bei 3.90, 5.56, 5.70, 5.87, 6.23, 6.53, 6.66, 7.40, 7.50, 8.10, 8.72, 9.25, 10.95 μ . Das Produkt kann ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingesetzt werden.

Die gleiche Verbindung kann auch nach folgenden Methoden erhalten werden:

ci) Zu einer Lösung von 3,25 g (5.0 mM) 2-[4-(Benzthiazol-2-ylidithio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-methylenbuttersäure-p-nitrobenzylester in 200 ml Aceton/Wasser 9:1 (v/v) wird 1,58 g (1,2 Äquivalente) Silber-p-toluolsulfonat in Portionen während 10 Minuten zugegeben. Die Suspension wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und weiter verarbeitet wie in Beispiel 1c) beschrieben. Der 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-methylenbuttersäure-p-nitrobenzylester wird in quantitativer Ausbeute erhalten.

Silber-p-toluolsulfonat wird durch Vereinigen wässriger Lösungen äquimolarer Mengen Silbernitrat und Natrium-p-toluolsulfonat als farbloser Niederschlag erhalten. Das Produkt wird im Vakuum während 24 Stunden getrocknet.

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

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

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

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

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

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

cv) Eine Lösung von 517 mg (1,02 mMol) 6-Phenoxyacetamidopenicillansäure-p-nitrobenzylester-1 β -oxid und 187 mg (1,2 mM) p-Toluolsulfonsäure in 10 ml 1,2-Dimethoxyäthan (oder Dioxan) wird 4,5 Stunden in Gegenwart von 3,5 g eines Molekularsiebes 3A und in einer Stickstoffatmosphäre am Rückfluss erhitzt, worauf weitere 308 mg (1,98 mM) p-Toluolsulfonsäure gelöst in 2 ml 1,2-Dimethoxyäthan in fünf Portionen in 45minütigen Intervallen zugegeben werden. Nach 4,5 Stunden wird die Reaktionsmischung in 100 ml 5%ige wässrige Natriumbicarbonatlösung gegossen und mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewa-

schen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Silicagel-Dickschichtplatten mit Toluol/Äthylacetat 2:1 chromatographiert und ergibt den 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-methylenbuttersäure-p-nitrobenzylester.

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

cvi) Eine Mischung von 110 mg (0,61 mM) p-Toluolsulfonylcyanid und 4,5 mg (0,021 mM) Tetraäthylammoniumbromid in 1 ml reinem Dioxan wird bei 110°C unter Argon für 30 Minuten gerührt. Hierauf wird eine Suspension von 250 mg (0,5 mM) 6-Phenoxyacetamidopenicillansäure-p-nitrobenzylester-1 β -oxid in 1 ml Dioxan zugefügt und die resultierende Lösung 4 Stunden bei 110°C unter Argon gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, das Rohprodukt in Äthylacetat gelöst und mit Wasser und gesättigter wässriger Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und ergibt rohen 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-methylenbuttersäure-p-nitrobenzylester.

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

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

Beispiel 2

Eine Lösung von 160 mg (0,2 mMol) 2-[4-(p-Toluolsulfo-

nylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-p-toluolsulfonyloxy-crotonsäure-p-nitrobenzylester in 2 ml trockenem Tetrahydrofuran wird in einer Stickstoffatmosphäre und unter Rühren mit 0,056 ml (0,42 mMol) N-Methyl-N-cyclohexylamin versetzt und während etwa 2 Stunden bei Raumtemperatur weitergeführt, bis dünnschichtchromatographisch (Silicagel; Toluol/Äthylacetat 1:1) kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar ist. Die Reaktionslösung wird mit Benzol verdünnt, einige Male mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an 10 g säuregewaschenem Silicagel mit Benzol/Äthylacetat 3:1 chromatographiert. Man erhält ein Gemisch bestehend aus dem 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-(N-methyl-cyclohexylamino)-crotonsäure-p-nitrobenzylester und dem entsprechenden Isocrotonsäureester als schwach gelbes Öl. IR-Spektrum (Methylenchlorid): charakteristische Banden bei 2.95; 3.4; 5.6; 5.8; 6.55; 7.4 und 8.75 μ .

Die erhaltenen Verbindungen können wie folgt weiterverarbeitet werden:

Eine Lösung von 148 mg (0,2 mMol) eines Gemisches bestehend aus dem 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-(N-methyl-cyclohexylamino)-crotonsäure-p-nitrobenzylester und dem entsprechenden Isocrotonsäureester, in 3 ml trockenem Acetonitril wird unter Stickstoff etwa 4 Stunden bei 80°C erhitzt, bis dünnschichtchromatographisch (Silicagel; Toluol/Äthylacetat 1:1) kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar ist. Das Heizbad wird entfernt, die Reaktionsmischung mit 38 mg (0,2 mMol) p-Toluolsulfonsäure und etwa 0,2 ml Wasser versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Benzol verdünnt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird bei 0°C mit Diäthyläther trituriert und ergibt den schwach gelben 7 β -Phenoxyacetamido-3-hydroxy-3-cephem-4-carbonsäure-p-nitrobenzylester. IR-Spektrum (Methylenchlorid): charakteristische Banden bei 2.95; 3.3; 5.6; 5.75 (sh); 5.9; 5.95 (sh); 6.55; 7.45; 8.15 und 8.3 μ ; NMR-Spektrum (Deuteriochloroform): δ in ppm: 3.4 (zH, q, J = 17 Hz); 4.57 (2H, s); 5.06 (1H, d; J = 5 Hz); 5.35 (2H, q, J = 14 Hz); 5.7 (1H dd, J = 5, 10 Hz); 6.8–8.4 (10H, c) und 11.4 (1H, br. s.).

Beispiel 3

a) Eine Lösung von 160 mg (0,2 mMol) 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido]-2-oxoazetidin-1-yl]-3-p-toluolsulfonyloxy-crotonsäure-p-nitrobenzylester in 2 ml trockenem Tetrahydrofuran wird unter Stickstoff mit 0,0577 ml (0,5 mMol) Cyclohexylamin versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Benzol verdünnt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, enthaltend ein Gemisch bestehend aus dem 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido]-2-oxoazetidin-1-yl]-3-cyclohexylamino-crotonsäure-p-nitrobenzylester und dem entsprechenden Isocrotonsäureester, kann ohne Reinigung weiterverarbeitet werden. IR-Spektrum (Methylenchlorid): charakteristische Banden bei 2.9; 3.4; 5.6; 5.9; 6.0; 6.25; 6.55; 7.45; 8.10 und 8.75 μ ; NMR-Spektrum (Deuteriochloroform): δ in ppm: 1.8–2.0 (11H, c) 2.02 (3H, s); 2.35 (3H, s); 4.43 (2H, s); 4.95 (1H dd, J = 5.10 Hz); 5.17 (2H, s); 5.80 (1H, d, J = 5 Hz); 6.6–9.2 (15 H, c).

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

hydroxy-3-cephem-4-carbonsäure-p-nitrobenzylester hergestellt werden.

Beispiel 4

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

Die erhaltenen Verbindungen können wie folgt weiterverarbeitet werden:

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

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

Das erhaltene Produkt kann wie folgt weiterverarbeitet werden:

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

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

iii) Eine Lösung von 2,0 g (3,78 mMol) 7 β -Phenoxyacetamido-3-methoxy-ceph-3-em-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 5 ml Methylenchlorid wird mit 0,87 ml Anisol versetzt, auf 0°C gekühlt und nach Zugabe von 1,2 ml Trifluoressigsäure während 1 Stunde stehengelassen. Das Reaktionsge-

misch wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand aus Aceton/Äther kristallisiert. Man erhält die 7 β -Phenoxyacetamido-3-methoxy-ceph-3-em-4-carbonsäure vom Schmelzpunkt 170°C (Zers.).

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

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

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

c) Analog Beispiel 1c) wird aus 10 g (14,7 mM) 2-[4-(Benzthiazol-2-ylidithio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-methylenbuttersäure-diphenylmethylester in 50 ml Äthylacetat und 4,92 g (24,98 mM) fein gepulvertem Silver-p-toluolsulfonat nach 7-stündigem Rühren bei Raumtemperatur der 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-methylenbuttersäure-diphenylmethylester erhalten. Rf-Wert = 0,28 (Silicagel, Toluol/Äthylacetat 3:1); IR-Spektrum (CHCl₃): 1782, 1740, 1695, 1340, 1150 cm⁻¹.

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

Beispiel 5

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

Die erhaltenen Verbindungen können wie folgt weiterverarbeitet werden:

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

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

Schaum von sehr reinem 3-Hydroxy-7 β -phenoxyacetamido-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester vom Schmelzpunkt 87–79°C.

Beispiel 6

Analog Beispiel 5 lässt sich durch Umsatz mit Piperidin ein kristallines Gemisch bestehend aus dem 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-(1-piperidinyl)-crotonsäure-diphenylmethylester und dem entsprechenden Isocrotonsäurederivat vom Schmelzpunkt 116–123°C (Zers.) herstellen.

Die erhaltenen Verbindungen können wie folgt weiterverarbeitet werden:

Man erhitzt eine Lösung von 11,1 g (15 mMol) 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-(1-piperidinyl)-crotonsäure-diphenylmethylester in 100 ml trockenem Acetonitril 5½ Stunden unter Rückfluss. Die Lösung wird eingeengt und mit 100 ml kaltem, trockenem Methanol versetzt, worauf reiner 3-Piperidino-7 β -phenoxyacetamido-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester vom Schmelzpunkt 184–188°C (Zers.) auskristallisiert.

Analog Beispiel 5 lässt sich auch aus dem kristallinen 3-Piperidino-7 β -phenoxyacetamido-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester der 3-Hydroxy-7 β -phenoxyacetamido-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester herstellen.

Beispiel 7

Analog Beispiel 5 lässt sich durch Umsetzung mit Pyrrolidin der 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-(1-pyrrolidinyl)-crotonsäure-diphenylmethylester herstellen.

Die erhaltene Verbindung kann wie folgt weiterverarbeitet werden:

Man erhitzt eine Lösung von 14,5 g (20 mMol) 2-[4-(p-Toluolsulfonylthio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-(1-pyrrolidinyl)-crotonsäure-diphenylmethylester in 150 ml trockenem Acetonitril auf 80°C, bis dünnschicht-chromatographisch kein Ausgangsprodukt mehr nachweisbar ist. Das Lösungsmittel wird im Vakuum weitgehend entfernt und durch 100 ml kaltes, trockenes Methanol ersetzt, worauf der 3-Pyrrolidino-7 β -phenoxyacetamido-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester vom Schmelzpunkt 190–194°C auskristallisiert.

Analog Beispiel 5 lässt sich auch aus dem kristallinen 3-Pyrrolidino-7 β -phenoxyacetamido-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester der 3-Hydroxy-7 β -phenoxyacetamido-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester herstellen.

Beispiel 8

a) Eine auf –20°C gekühlte Lösung von 6,83 g (10 mMol) 2-[4-(Benzthiazol-2-yl-dithio)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-hydroxycrotonsäure-diphenylmethylester in 25 ml Methylenchlorid wird mit 0,971 ml (12,5 mMol) Methansulfonylchlorid und anschliessend mit 1,74 ml (12,5 mMol) Triäthylamin versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1½ Stunden bei –20°C gerührt, worauf 2,39 ml (27,5 mMol) Morpholin zugefügt werden. Die Reaktionsmischung wird eine weitere Stunde bei –15°C gerührt und dann auf Zimmertemperatur erwärmt. Die Mischung wird mit 50 ml Methylenchlorid verdünnt, mit 40 ml 2N HCl einmal und mit gesättigter Salzlösung dreimal gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird an 400 g Silicagel (Merck) mit Toluol/Äthylacetat (9:1, 3:1, 1:1) chromatographiert und ergibt den 2-[4-(Benzthiazol-2-yl)-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]-3-(1-morpholinyl)-crotonsäure-diphenylmethylester.

Die erhaltene Verbindung kann wie folgt weiterverarbeitet werden:

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

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

Beispiel 9

Analog den Beispielen 1 bis 8 können aus geeigneten erfindungsgemäss erhältlichen Zwischenprodukten die folgenden Verbindungen hergestellt werden:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10 6,67 μ;

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

15 7β-(4-Pyridylthio)-acetylaminol-3-hydroxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, Ultraviolettabsorptionsspektrum (in 95%-igem wässrigem Äthanol): λ_{max} = 283 mμ; Infrarotabsorptionsspektrum (in Methylenchlorid): charakteristische Banden bei 5,59; 5,83 (sh); 5,88; 6,18; 6,67 μ;

20 7β-(4-Aminopyridinium-acetylaminol)-3-hydroxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, Ultraviolettabsorptionsspektrum (in 95%-igem wässrigem Äthanol): λ_{max} = 282 mμ; Infrarotabsorptionsspektrum (in Methylenchlorid):

25 charakteristische Banden bei 5,59; 5,87; 6,19; 6,66 μ;

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

30 6,19; 6,66 μ; und analog den Beispielen 4, 5 und 6 entsprechende, an der 3-Hydroxygruppe verätherte Verbindungen, z.B.:

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

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

40 3-Methoxy-7β-phenylacetylaminol-3-cephem-4-carbonsäure (oder Salze davon); IR-Spektrum (in CH₂Cl₂): Banden bei 3,03; 5,60; 5,74; 5,92; 6,24; 6,67 μ;

3-Methoxy-7β-(D-α-tert. butyloxycarbonylamino-α-phenyl-acetylaminol)-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester,

45 Fp. 162–163°C (Diäthyläther); 3-Methoxy-7β-(D-α-phenylglycyl-amino)-3-cephem-4-carbonsäure (oder Salze davon); Fp. 174–176°C (unter Zersetzung); 3-n-Butyloxy-7β-phenylacetylaminol-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, Fp. 168–170°C (aus CH₂Cl₂/Di-

50 äthyläther);

3-n-Butyloxy-7β-(D-α-tert. butyloxycarbonylamino-α-phenyl-acetylaminol)-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, IR-Spektrum (in CH₂Cl₂): Banden bei 2,88; 5,63; 5,84 (Schul-

55 ter); 5,88; 6,26; 6,71 μ;

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

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

60 3-Äthoxy-7β-(D-α-tert. butyloxycarbonylamino-α-phenyl-acetylaminol)-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, IR-Spektrum (in CH₂Cl₂): Banden bei 2,96; 5,64; 5,90; 6,28;

65 6,73 μ; 3-Äthoxy-7β-(D-α-phenylglycyl-amino)-3-cephem-4-carbonsäure (oder Salze davon); UV-Spektrum (in 0,1 m NaHCO₃-Lösung): λ_{max} = 263 mμ (ε = 5.500); 3-Benzoyloxy-7β-(D-α-tert. butyloxycarbonylamino-α-phenyl-acetylaminol)-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester,

IR-Spektrum (in CH₂Cl₂): Banden bei 2,96; 5,63; 5,88; 6,26; 6,72 μ ;

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

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

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

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

7 β -[D- α -tert. Butyloxycarbonylamino- α -(4-hydroxyphenyl)-acethylamino]-3-methoxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenyl-

methylester, IR-Spektrum (in CH₂Cl₂): Banden bei 2,83; 2,96; 5,64; 5,86; 5,90 (Schulter); 6,27; 6,73 μ ;

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

5 7 β -[D- α -tert. Butyloxycarbonylamino- α -(4-hydroxyphenyl)-acetalamino]-3-methoxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, IR-Spektrum (in CH₂Cl₂): Banden bei 2,83; 2,96; 5,64; 5,86; 5,91 (Schulter); 6,23; 6,28; 6,65; 6,72 μ ;

10 7 β -[D- α -Amino- α -(4-hydroxyphenyl)-acetyl-amino]-3-methoxy-3-cephem-4-carbonsäure (oder Salze davon), Fp. 180°C (mit Zersetzung);

7 β -[D- α -tert. Butyloxycarbonylamino- α -(4-isothiazolyl)-acetyl-amino]-3-methoxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, IR-Spektrum (in CH₂Cl₂): Banden bei 2,94; 5,65; 5,71 (Schulter); 5,88; 6,28; 6,73 μ ;

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