



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

51 Int. Cl.³: C 07 D 501/22
C 07 D 501/34
C 07 D 501/36
C 07 D 501/46



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

12 PATENTSCHRIFT A5

11

625 529

21 Gesuchsnummer: 8913/76

22 Anmeldungsdatum: 12.07.1976

30 Priorität(en): 22.07.1975 US 598152

24 Patent erteilt: 30.09.1981

45 Patentschrift
veröffentlicht: 30.09.1981

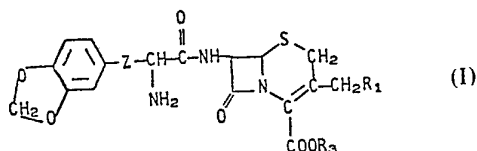
73 Inhaber:
Richardson-Merrell Inc., Wilton/CT (US)

72 Erfinder:
Raymond Curry Erickson, Cincinnati/OH (US)
Ronald Edward Bambury, Cincinnati/OH (US)

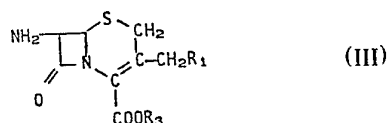
74 Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

54 Verfahren zur Herstellung der neuen 7-(alpha-Amino-omega-(3,4-methylenedioxyphenyl)acylamido)-2-cephem-2-carbonsäure oder deren Ester.

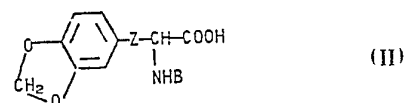
57 Es werden neue 7-[alpha-Amino-omega-(3,4-methylen-dioxy-phenyl)acylamido]-2-cephem-2-carbonsäuren oder deren Ester der Formel



bzw. deren pharmazeutisch zulässige Salze hergestellt. Die Substituenten in der Formel I sowie in den nachfolgenden Formeln II und III sind im Anspruch 1 definiert. Die neuen Verbindungen werden erhalten, indem man in Lösung eine entsprechende 7-Aminocephalosporinverbindung der Formel III



oder ein Salz davon oder die intermediär geschützte Säure mit einer alpha-Amino-omega-(3,4-methylen-dioxyphenyl)alkancarbonsäure der Formel



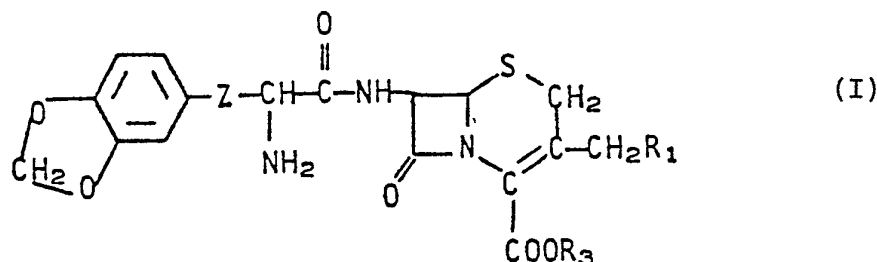
oder deren reaktivem funktionellen Derivat kondensiert. Die Kondensation wird bei -30 bis 100°C 15 Minuten bis 36 Stunden lang durchgeführt. Die Schutzgruppe bzw. Schutzgruppen werden anschliessend entfernt.

Die neuen Verbindungen können als Antibiotika verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung der neuen 7-[α -Amino- ω -

(3,4-methylenedioxyphenyl)acylamido]-2-cephem-2-carbonsäure oder deren Ester der Formel

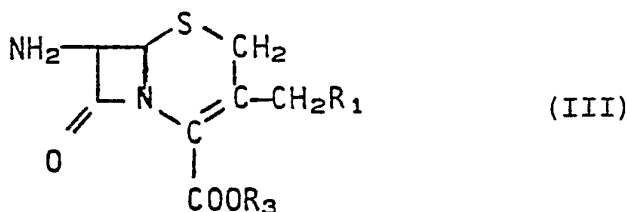


worin

Z eine Sigma-Bindung, die Methylene- oder Äthylengruppe, 15
 R₁ Wasserstoff, die Hydroxyl- oder Acetoxygruppe, den Pyridiniumrest oder einen Rest -S-R₂,

R₂ einen durch Methyl oder Äthyl unsubstituierten oder
 mono- oder disubstituierten Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-,
 Tetrazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Thiadiazolyl-, Oxazolyl-,
 Isoxazolyl-, Oxadiazolyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyri-
 dazinylrest,

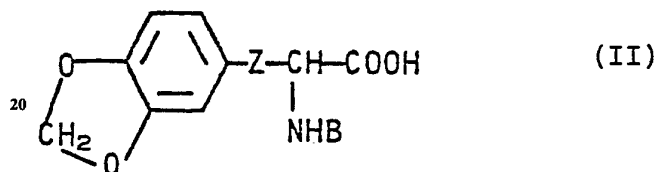
R₃ Wasserstoff oder einen Alkanoyloxymethylrest, dessen
 Alkanoylanteil 1 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, darstellen,
 und deren pharmazeutisch zulässige Salze, und, falls R₁ den
 Pyridiniumrest bedeutet, R₃ eine negative Ladung ist, dadurch
 gekennzeichnet, dass man in Lösung eine 7-Amino-cephalo-
 sporinverbindung der Formel



oder ein Salz davon, worin

R₁ und R₃ die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, mit 40

einer α -Amino- ω -(3,4-methylenedioxyphenyl)alkancarbonsäure der Formel

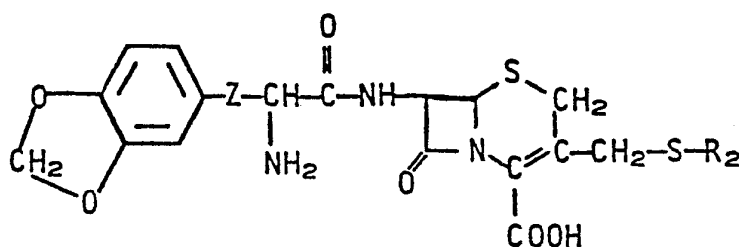


25 worin

Z die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt und B als
 Schutzgruppe den t-Butyloxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-,
 Carbomethoxypropen-2-yl-, Trifluoracetyl-, Trichloräthoxy-
 carbonyl-, p-Methoxycarbobenzyloxy-, p-Nitrocarbobenzyloxyrest
 30 oder das Hydrochloridsalz darstellt, oder deren reaktivem
 funktionellem Derivat als Acylierungsmittel für eine primäre
 Aminogruppe bei einer Temperatur von -30 bis 100°C wäh-
 rend 15 Min. bis 36 Stunden kondensiert, die Schutzgruppe
 entfernt und das Produkt isoliert und erhaltene Verbindungen
 35 gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
 dass R₃ den Formyloxymethylrest bedeutet.

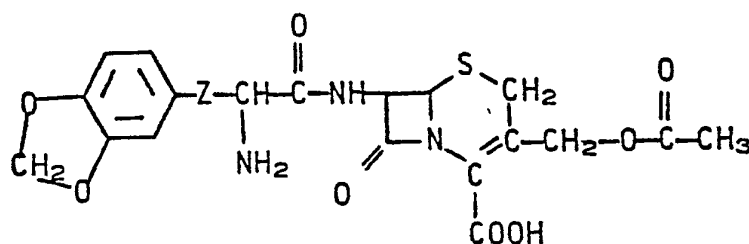
3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung einer 7-[α -
 Amino- ω -(3,4-methylenedioxyphenyl)acylamido]-2-cephem-2-
 carbonsäure der Formel



worin

Z eine Sigma-Bindung, die Methylene- oder Äthylengruppe
 und R₂ einen durch Methyl oder Äthyl unsubstituierten oder
 mono- oder disubstituierten Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-,
 Tetrazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Thiadiazolyl-, Isothia- 55

zolyl-, Thiadiazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Oxadiazolyl, Pyri-
 midinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylrest darstellen, oder eines
 pharmazeutisch zulässigen Salzes davon, dadurch gekennzeich-
 net, dass man eine erhaltene 7-[α -Amino- ω -(3,4-methylen-
 dioxyphenyl)acylamido]cephalosporansäure der Formel



worin

Z die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt, und ein durch

Methyl- oder Äthylmono- oder disubstituiertes oder unsubsti-
 tuirtes heterocyclisches Thiol der Formel R₂SH, worin R₂ die

vorstehend angegebene Bedeutung besitzt, in einem wässrigen Lösungsmittel aus Wasser oder Wasser/Aceton, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dimethylformamid löst und die Lösung 15 Min. bis 24 Std. bei einer Temperatur von 25 bis 150°C hält und anschliessend das Produkt isoliert und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 7-[2-Amino-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-acetamido]desacetoxycephalosporansäure herstellt.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 7-[2-Amino-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-acetamido]cephalosporansäure herstellt.

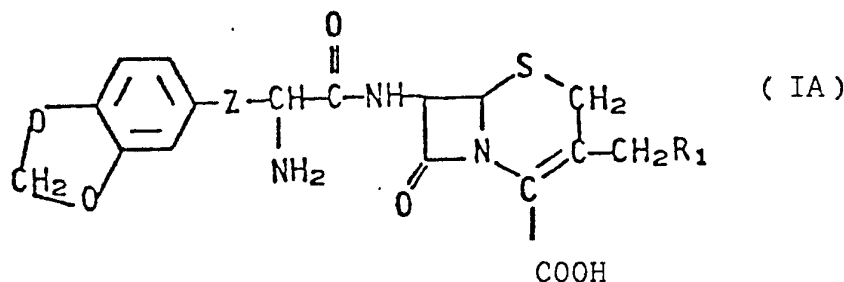
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,

dass man 7-[2-Amino-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-acetamido]-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)methyl]-decephalosporansäure herstellt.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 7-[2-Amino-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-acetamido]-3-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-ylthio)methyl]-decephalosporansäure herstellt.

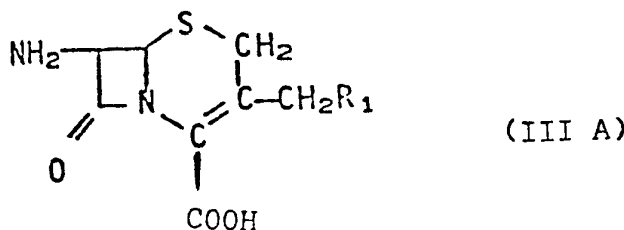
8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 7-[2-Amino-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-acetamido]-3-[(1,2,3-triazol-5-ylthio)methyl]decephalosporansäure herstellt.

9. Verfahren zur Herstellung der neuen 7-[α -Amino- ω -(3,4-methylenedioxyphenyl)acylamido]-2-cephem-2-carbonsäure der Formel



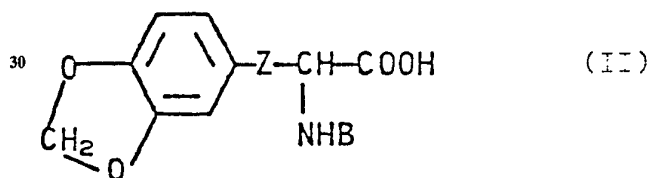
worin

Z eine Sigma-Bindung, die Methylen- oder Äthylengruppe, R₁ Wasserstoff, die Hydroxyl- oder Acetoxygruppe, den Pyridiniumrest oder einen Rest -S-R₂ und R₂ einen durch Methyl oder Äthyl unsubstituierten oder mono- oder disubstituierten Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Thiadiazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Oxadiazolyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylrest darstellen und deren pharmazeutisch zulässige Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man in Lösung eine 7-Aminocephalosporinverbindung der Formel



worin der Säurerest geschützt ist, mit einer α -Amino- ω -(3,4-

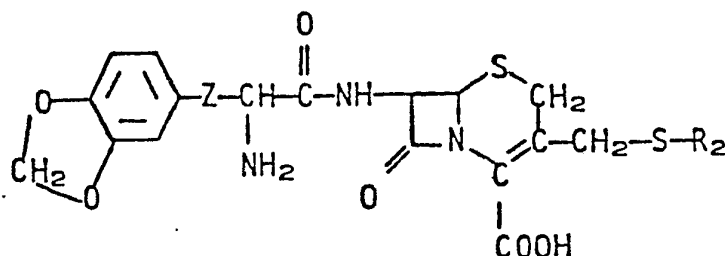
methylenedioxyphenyl)alkancarbonsäure der Formel



worin

Z die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt und B als Schutzgruppe den t-Butyloxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Carbomethoxypropen-2-yl-, Trifluoracetyl-, Trichloräthoxycarbonyl-, p-Methoxycarbobenzyloxy-, p-Nitrocarbobenzyloxyrest oder das Hydrochloridsalz darstellt, oder deren reaktivem funktionellem Derivat als Acylierungsmittel für eine primäre Aminogruppe bei einer Temperatur von -30 bis 100°C während 15 Min. bis 36 Stunden kondensiert, die Schutzgruppen entfernt und das Produkt isoliert und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

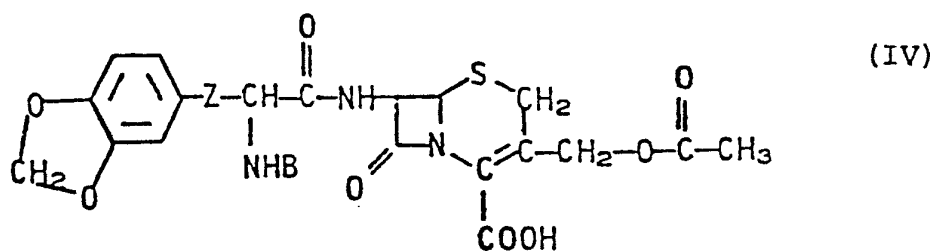
10. Verfahren nach Anspruch 9 zur Herstellung einer 7-[α -Amino- ω -(3,4-methylenedioxyphenyl)acylamido]-2-cephem-2-carbonsäure der Formel



worin

Z eine Sigma-Bindung, die Methylen- oder Äthylengruppe und R₂ einen durch Methyl oder Äthyl unsubstituierten oder mono- oder disubstituierten Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Thiadiazolyl-, Isothiazolyl-, Thiadiazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Oxadiazolyl-, Pyri-

midinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylrest darstellen, oder eines pharmazeutisch zulässigen Salzes davon, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene geschützte 7-[α -Amino- ω -(3,4-methylenedioxyphenyl)-acylamido]cephalosporansäure der Formel



worin

Z die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt und B als Schutzgruppe den t-Butyloxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Carbomethoxypropen-2-yl-, Trifluoracetyl-, Trichloräthoxycarbonyl-, p-Methoxycarbobenzyloxy-, p-Nitrocarbobenzyloxyrest oder das Hydrochloridsalz darstellt, zusammen mit einem durch Methyl- oder Äthyl mono- oder disubstituierten oder unsubstituierten heterocyclischen Thiol der Formel R₂SH, worin

R₂ die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt, in einem wässrigen Lösungsmittel aus Wasser, Wasser/Aceton, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dimethylformamid löst und die Lösung 15 Min. bis 24 Std. bei einer Temperatur von 25 bis 150°C hält, die Schutzgruppen entfernt und das Produkt isoliert und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung der neuen 7-[α-Amino-ω-(3,4-methylenedioxyphenyl)acylamido]-2-cephem-2-carbonsäure oder deren Ester, die als antibakterielle Mittel brauchbar sind, insbesondere bei oraler Verabreichung.

Cephalosporin-artige Verbindungen gehören zu einer bekannten Klasse von Antibiotika, die in den letzten Jahren in grossem Umfang zur Behandlung von Infektionskrankheiten eingesetzt wurden. Zahlreiche Cephalosporine konnten erhalten werden, indem man die Substituenten in 3- und 7-Stellung des Cephalosporingerüsts veränderte. Die Forschung richtet sich weiterhin auf die Herstellung neuer Verbindungen mit hoher Aktivität und guter Stabilität.

Beim Versuch, die Eigenschaften dieser Verbindungen zu verbessern und auszudehnen, richteten sich die Bemühungen auf eine Verbesserung der Substituenten in 7-Stellung des Cephalosporingerüsts. Es wurde gefunden, dass das Vorhandensein eines α-Amino-ω-(3,4-methylenedioxyphenyl)acylamidorests in 7-Stellung eines Cephalosporingerüsts zu bestimm-

ten neuen Cephalosporinderivaten mit erhöhter Wirkung gegen ein oder mehrere gram-positive oder gram-negative Mikroorganismen führt. Als antibakterielle Mittel sind die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen therapeutisch wirksam zur Behandlung von Infektionskrankheiten durch gram-positive und gram-negative Bakterien bei Geflügel und Säugetieren sowie beim Menschen. Diese Verbindungen sind auch als Futterergänzung brauchbar und als Wirkstoff in keimtötenden Präparaten, die zur Oberflächendesinfektion verwendet werden.

Die halbsynthetische Produktion von 7-Acyamidodesacetoxycephalosporin-Antibiotika aus Penicillin-Ausgangsmaterialien erhielt Bedeutung durch das Verfahren der US-PS

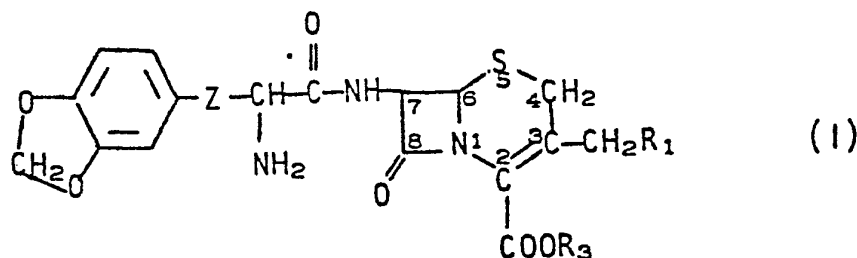
3 275 626, die die Umwandlung von Penicillinsulfoxidestern in Desacetoxycephalosporansäureester beschreibt. Die Herstellung verschiedener 7-(α-Amino-α-arylacetamido)cephalosporansäuren und der entsprechenden Desacetoxyverbindungen, bei welchen der Arylrest ein substituierter Phenylrest sein kann, wird zum Beispiel in den US-PSS 3 489 750, 3 489 751, 3 489 752 und 3 641 021 beschrieben.

Die JA-PS 24428/67 (Farmdoc 29 840 T) beschreibt bestimmte 7-[(substituiert)Phenylacylamido]cephalosporansäuren, deren Phenylrest durch einen Alkylendioxyrest substituiert ist.

Die BE-PS 769 609 (Farmdoc 04557 T) und NL-PS 7 206 931 (Farmdoc 79349 T) beschreiben in allgemeiner Form 7-[α-substituiert-α-Arylacylamido]cephalosporansäuren.

Die BE-PS 776 222 beschreibt 7-(α-Amino-α-phenylacetamido)cephalosporansäuren und 7-(α-Hydroxy-α-phenylacetamido)cephalosporansäuren, deren Phenylrest durch verschiedene Reste substituiert sein kann wie z.B. die Hydroxylgruppe, Halogen, die Nitro- oder Aminogruppe, den Trifluormethylrest, niedere Alkyl- und niedere Alkoxyreste.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung der neuen 7-[α-Amino-ω-(3,4-methylenedioxyphenyl)acylamido]-2-cephem-2-carbonsäure oder deren Estern, die als antibakterielle Mittel brauchbar sind und die folgende Formel aufweisen



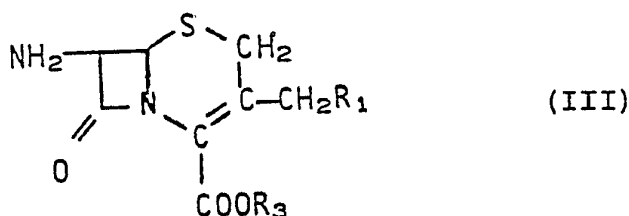
in der

Z eine Sigma-Bindung, der Methylene- oder Äthylenrest, R₁ Wasserstoff, die Hydroxyl- oder Acetoxygruppe, den Pyridiniumrest oder einen Rest -S-R₂,

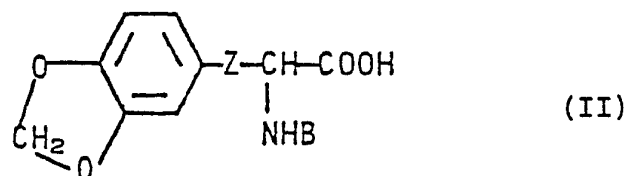
R₂ einen durch Methyl oder Äthyl unsubstituierten oder mono- oder disubstituierten Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Thiadiazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Oxadiazolyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylrest und

R₃ Wasserstoff oder einen Alkanoyloxymethylrest mit einem Alkanoylanteil mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Formyloxymethyl, darstellen, und deren pharmazeutisch zulässige Salze, und, falls R₁ den Pyridiniumrest bedeutet, R₃ eine negative Ladung ist.

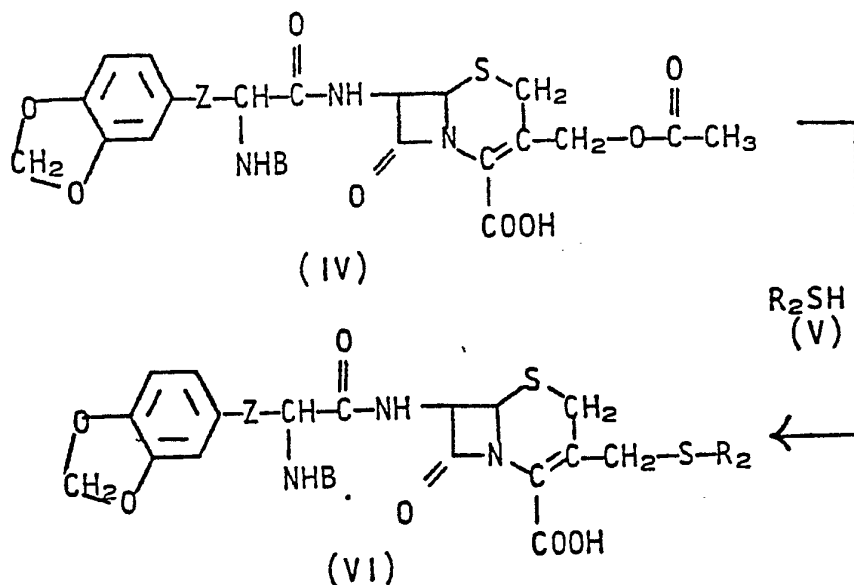
Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, dass man in Lösung eine 7-Amino-cephalosporinverbindung der Formel



oder ein Salz davon, worin
 R₁ und R₃ die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, mit
 einer α -Amino- ω -(3,4-methylenedioxyphenyl)alkancarbonsäure der Formel



worin
 Z die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt und B als



worin Z, R₂ und B die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen. Die Entfernung der Schutzgruppen führt zu Verbindungen der Formel I.

Wie aus der obigen Formel I ersichtlich, weisen sämtliche erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen einen 1,3-Benzodioxolring in Endstellung der 7ständigen Acylamidoseitenketten des Cephalosporingerüsts auf. Aus Gründen der einheitlichen Nomenklatur werden jedoch sämtliche vorliegend beschriebenen Verbindungen als 3,4-Methylenedioxyphenylderivate bezeichnet. Ferner enthalten sämtliche Verbindungen obligatorisch einen Amino-Substituenten α -ständig zur Carbonylfunktion der Amidgruppe.

Die Acylamido-Seitenkette kann entsprechend dem Symbol Z eine Länge von 2 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweisen. Ist Z eine Sigma-Bindung, so sind die betreffenden Verbindungen 7-[2-Amino-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-acetamido]-2-cephem-2-carbonsäuren. Unter einer Sigma-Bindung wird eine gewöhnliche Einfachbindung zwischen zwei benachbarten Kohlenstoffatomen, die aus der Überlappung ihrer Orbitale resultiert, verstanden. Ist Z die Methylengruppe, so handelt es sich um die 7-[2-Amino-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)propionamido]-2-cephem-2-carbonsäure, und wenn Z ein Äthylenrest ist, um die 7-[2-Amino-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)butyramido]-2-cephem-2-carbonsäure und die Ester dieser Säuren.

Schutzgruppe den t-Butyloxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Carbomethoxypropen-2-yl-, Trifluoracetyl-, Trichloräthoxycarbonyl-, p-Methoxycarbobenzyloxy-, p-Nitrocarbobenzyloxyrest oder das Hydrochloridsalz darstellt, oder deren reaktivem funktionellem Derivat als Acylierungsmittel für eine primäre Aminogruppe bei einer Temperatur von -30 bis 100°C während 15 Min. bis 36 Stunden kondensiert, die Schutzgruppe entfernt und das Produkt isoliert und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

Ein weiteres erfindungsgemässes Verfahren bezieht sich ebenfalls auf die Herstellung der freien Säure beziehungsweise der Salze davon, aber hier geht man nun von einer Säure aus, die intermediär geschützt ist.

Die Schutzgruppen werden nach der Kondensation zweckmässig in bekannter Weise entfernt.

Gemäss einer bevorzugten Alternative werden die erfindungsgemässen Verbindungen, bei welchen die 3-Stellung des Cephalosporingerüsts durch eine heterocyclische Thiomethylgruppe substituiert ist, hergestellt durch Ersatz der 3-Acetoxygruppe der 7-Aminocephalosporansäure durch ein heterocyclisches Thio gemäss folgendem Reaktionsschema:

Die Erfindung betrifft im wesentlichen die Herstellung und Beschreibung von verschiedenen Cephalosporansäuren mit 7-[α -Amino- ω -(3,4-methylenedioxyphenyl)-acylamido]-Seitenkette.

R₁ bezeichnet den Substituenten an der 3-Methylgruppe des Cephalosporingerüsts. Verbindungen, in denen R₁ Wasserstoff bedeutet, werden als Desacetoxycephalosporansäuren bezeichnet. Bedeutet R₁ die Hydroxylgruppe, so gehören die entsprechenden Verbindungen zu den Desacetylcephalosporansäuren. Ist R₁ die Acetoxygruppe, so handelt es sich um Cephalosporansäurederivate. Bedeutet R₁ den Pyridiniumrest, so ist die 3-Stellung durch eine Pyridiniummethylgruppe substituiert, d.h. die Bindung zum Pyridinring verläuft über den heterocyclischen Stickstoff. Ist die 3-Stellung durch Wasserstoff substituiert, so gehören die entsprechenden Verbindungen zu den Decephalosporansäuren.

Die bevorzugte Substitution in 3-Methyl-Stellung ist ein heterocyclischer Thioäther der Formel -SR₂. Zu den verschiedenen heterocyclischen Resten, die unter das Symbol R₂ fallen, gehören der Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Thiadiazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Oxadiazolyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl und Pyridazinylrest und deren verschiedene Isomere. All diese Heterocyclen sind als Thioäther an die 3-Methyl-Stellung gebunden. Sie sind somit

über ein heterocyclisches Kohlenstoffatom an den Thioäther-Schwefel der 3-Stellung gebunden. Die heterocyclischen Reste R_2 können einen oder zwei Methylsubstituenten aufweisen.

Die 2-Stellung des Cephalosporingerüsts ist durch eine Carboxylgruppe oder eine veresterte Carboxylgruppe substituiert, die als Alkanoyloxymethylreste bezeichnet werden, der Formyloxymethylrest ist bevorzugt. Die Alkanoyloxymethylreste besitzen insgesamt 1 bis 5 Kohlenstoffatome im Alkanoylteil, Beispiele sind der Acetyloxy-, Propionyloxy-, Butyryloxy-, Isobutyryloxy-, 2-Methylbutyryloxy-, 3-Methylbutyryloxy- und 2,2-Dimethylpropionyloxymethylrest. Die Ester verleihen dem Molekül verbesserte Absorbtionseigenschaften und sind gleichzeitig physiologisch labil. Diese Ester werden daher vom Magen/Darmtrakt leicht absorbiert und enzymatisch zu den entsprechenden Cephalosporansäuren hydrolysiert, wodurch man eine ausgezeichnete orale Wirksamkeit erzielt.

Zu den pharmazeutisch zulässigen Salzen der Verbindungen der Formel I gehören vor allem die nicht-toxischen Carbonsäuresalze, die mit geeigneten anorganischen oder organischen Basen erhalten werden können. Beispielsweise gehören zu diesen Salzen die Salze der Alkalimetalle wie Natrium und Kalium, der Erdalkalimetalle wie Calcium und Magnesium, der Leichtmetalle der Gruppe IIIA des periodischen Systems wie Aluminium, ferner die Salze mit organischen primären, sekundären und tertiären Aminen wie z.B. Trialkylaminen wie Triäthylamin, Procain, Dibenzylamin, Vinylamin, N,N'-Dibenzyläthylendiamin, Dihydroabietylamin, N-(niedrig)Alkylpiperidin und weiteren Aminen, die zur Herstellung nicht-toxischer Salze des Benzylpenicillins bereits verwendet wurden. Diese Salze können in konventioneller Weise hergestellt werden, indem man z.B. eine Lösung der Carbonsäure in einem polaren Lösungsmittel mit einer stöchiometrischen Menge einer Base neutralisiert.

Zu den pharmazeutisch zulässigen Säureadditionssalzen gehören insbesondere die nicht-toxischen organischen oder anorganischen Säureadditionssalze der basischen Verbindungen der Formel I. Beispiele für anorganische Säuren, die geeignete Salze bilden, sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure sowie saure Metallsalze wie Natriummonohydrogenorthophosphat und Kaliumhydrogensulfat. Beispiele für organische Säure, die geeignete Salze bilden, sind Mono-, Di- und Tricarbonsäuren wie z.B. Essigsäure, Glycolsäure, Milchsäure, Brenztraubensäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Glutarsäure, Fumarsäure, Apfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Hydroxymaleinsäure, Benzoesäure, p-Hydroxybenzoesäure, Phenyllessigsäure, Zimtsäure, Salicylsäure, 2-Phenoxybenzoesäure und Sulfonsäuren wie Methansulfonsäure und 2-Hydroxyäthansulfonsäure. Die Salze können in hydratisierter oder im wesentlichen wasserfreier Form vorliegen.

Die Bezeichnung «pharmazeutisch zulässige Salze» umfasst ausser den nicht-toxischen Carbonsäuresalzen und den nicht-toxischen Säureadditionssalzen basischer Verbindungen innere Salze oder Zwitterionen von Verbindungen der Formel I, die amphoter sind. Diese Zwitterionen sind den vorstehend erwähnten nicht-toxischen Carbonsäuresalzen oder den organischen oder anorganischen Säureadditionssalzen pharmazeutisch gleichwertig und fallen ebenfalls in den Rahmen vorliegender Erfindung.

Stereoisomerie tritt am asymmetrischen α -Kohlenstoffatom dieser Säuren auf. Die bevorzugten und wirksamsten Verbindungen gemäss vorliegender Erfindung sind solche mit D-Konfiguration am α -Kohlenstoffatom in der 7-ständigen Seitenkette, die aus den entsprechenden D(-)- α -Amino- ω -(3,4-methylendioxyphenyl)alkancarbonsäuren (II) erhalten werden können.

Beispiele für Verbindungen der obigen Formel I sind:

7-[2-Amino-2-(3,4-methylendioxyphenyl)-acetamido]cephalosporansäure,
 Pivaloyloxymethyl-7-[2-amino-2-(3,4-methylendioxyphenyl)acetamido]-cephalosporanat,
 7-[2-Amino-2-(3,4-methylendioxyphenyl)acetamido]-desacetoxycephalosporansäure,
 Acetyloxymethyl-7-[2-amino-2-(3,4-methylendioxyphenyl)acetamido]-desacetoxycephalosporanat,
 7-[2-Amino-2-(3,4-methylendioxyphenyl)-acetamido]-desacetylcephalosporansäure,
 7-[2-Amino-2-(3,4-methylendioxyphenyl)acetamido]-3-(pyridinomethyl)decephalosporanat,
 Formyloxymethyl-7-[2-amino-2-(3,4-methylendioxyphenyl)acetamido]-3-[(pyrazol-3-ylthio)-methyl]decephalosporanat,
 7-[2-Amino-2-(3,4-methylendioxyphenyl)acetamido]-3-[1-methylpyrazol-3-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-2-(3,4-methylendioxyphenyl)-acetamido]-3-[(5-äthylpyrazol-3-ylthio)methyl]-decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-2-(3,4-methylendioxyphenyl)acetamido]-3-[(imidazol-2-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-2-(3,4-methylendioxyphenyl)-acetamido]-3-[(4-methylimidazol-2-ylthio)-methyl]decephalosporansäure,
 Acetyloxymethyl-7-[2-amino-2-(3,4-methylendioxyphenyl)acetamido]-3-[(1-äthylimidazol-2-ylthio)methyl]decephalosporanat,
 7-[2-Amino-2-(3,4-methylendioxyphenyl)-acetamido]-3-[4-äthyl-1,2,3-triazol-5-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-2-(3,4-methylendioxyphenyl)-acetamido]-3-[(5-methyl-1,2,3-triazol-4-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 Pivaloyloxymethyl-7-[2-amino-2-(3,4-methylendioxyphenyl)acetamido]-3-[(1,5-dimethyl-1,2,3-triazol-4-ylthio)methyl]decephalosporanat,
 7-[2-Amino-2-(3,4-methylendioxyphenyl)acetamido]-3-[(1-äthyl-1,2,3,4-tetrazol-5-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-2-(3,4-methylendioxyphenyl)acetamido]-3-[(thiazol-4-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-2-(3,4-methylendioxyphenyl)-acetamido]-3-[(4-methylthiazol-5-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 Formyloxymethyl-7-[2-amino-2-(3,4-methylendioxyphenyl)acetamido]-3-[(4,5-diäthylthiazol-2-ylthio)methyl]decephalosporanat,
 7-[2-Amino-2-(3,4-methylendioxyphenyl)acetamido]-3-[(isothiazol-3-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-2-(3,4-methylendioxyphenyl)acetamido]-3-[(3-methyl-isothiazol-5-ylthio)-methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-2-(3,4-methylendioxyphenyl)-acetamido]-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-ylthio)-methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-2-(3,4-methylendioxyphenyl)-acetamido]-3-[(5-methyl-1,2,3-thiadiazol-4-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 Acetyloxymethyl-7-[2-amino-2-(3,4-methylendioxyphenyl)acetamido]-3-[(1,2,5-thiadiazol-3-ylthio)methyl]decephalosporanat,
 7-[2-Amino-2-(3,4-methylendioxyphenyl)-acetamido]-3-[(4-äthyl-1,2,5-thiadiazol-3-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-2-(3,4-methylendioxyphenyl)acetamido]-3-[(oxazol-2-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-2-(3,4-methylendioxyphenyl)-

acetamido]-3-[(4-methyloxazol-5-ylthio)-methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-2-(3,4-methyendioxyphenyl)-acetamido]-3-[(4,5-diäthyl-oxazol-2-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 Pivaloyloxymethyl-7-[2-amino-2-(3,4-methyendioxyphenyl)acetamido]-3-[(2-methyloxazol-4-ylthio)methyl]decephalosporanat,
 7-[2-Amino-2-(3,4-methyendioxyphenyl)acetamido]-3-[(isoxazol-3-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-2-(3,4-methyendioxyphenyl)-acetamido]-3-[(4-methylisooxazol-5-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-2-(3,4-methyendioxyphenyl)-acetamido]-3-[(3-äthylisooxazol-4-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 Formyloxymethyl-7-[2-amino-2-(3,4-methyendioxyphenyl)acetamido]-3-[(1,2,3-oxadiazol-4-ylthio)methyl]decephalosporanat,
 7-[2-Amino-2-(3,4-methyendioxyphenyl)-acetamido]-3-[(4-methyl-1,2,3-oxadiazol-5-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-2-(3,4-methyendioxyphenyl)-acetamido]-3-[(1,2,5-oxadiazol-3-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-2-(3,4-methyendioxyphenyl)-acetamido]-3-[(4-äthyl-1,2,5-oxadiazol-3-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-2-(3,4-methyendioxyphenyl)-acetamido]-3-[(4-methylpyrimidin-2-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 Acetyloxymethyl-7-[2-amino-2-(3,4-methyendioxyphenyl)acetamido]-3-[(4,6-diäthylpyrimidin-2-ylthio)methyl]decephalosporanat,
 7-[2-Amino-2-(3,4-methyendioxyphenyl)-acetamido]-3-[(2-methylpyrimidin-5-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-2-(3,4-methyendioxyphenyl)acetamido]-3-[(pyrazin-2-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-2-(3,4-methyendioxyphenyl)-acetamido]-3-[(3,5-dimethylpyrazin-2-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 Pivaloyloxymethyl-7-[2-amino-2-(3,4-methyendioxyphenyl)acetamido]-3-[(5-methylpyrazin-3-ylthio)methyl]decephalosporanat,
 7-[2-Amino-2-(3,4-methyendioxyphenyl)acetamido]-3-[(pyridazin-3-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-2-(3,4-methyendioxyphenyl)-acetamido]-3-[(5-äthylpyridazin-3-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 Formyloxymethyl-7-[2-amino-2-(3,4-methyendioxyphenyl)acetamido]-3-[(6-methylpyridazin-4-ylthio)methyl]decephalosporanat,
 7-[2-Amino-3-(3,4-methyendioxyphenyl)-propionamido]cephalosporansäure,
 Pivaloyloxymethyl-7-[2-amino-3-(3,4-methyendioxyphenyl)propionamido]cephalosporanat,
 7-[2-Amino-3-(3,4-methyendioxyphenyl)propionamido]desacetoxycephalosporansäure,
 7-[2-Amino-3-(3,4-methyendioxyphenyl)propionamido]desacetylcephalosporansäure,
 Acetyloxymethyl-7-[2-amino-3-(3,4-methyendioxyphenyl)propionamido]desacetoxycephalosporanat,
 7-[2-Amino-3-(3,4-methyendioxyphenyl)propionamido]-3-(pyridiniummethyl)decephalosporanat,
 7-[2-Amino-3-(3,4-methyendioxyphenyl)propionamido]-3-[(pyrazol-4-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 Formyloxymethyl-7-[2-amino-3-(3,4-methylen-

dioxyphenyl)propionamido]-3-[3-methylpyrazol-4-ylthio)methyl]decephalosporanat,
 7-[2-Amino-3-(3,4-methyendioxyphenyl)-propionamido]-3-[(1-äthylpyrazol-4-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-3-(3,4-methyendioxyphenyl)propionamido]-3-[(imidazol-4-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-3-(3,4-methyendioxyphenyl)-propionamido]-3-[(2-äthyl-imidazol-4-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 Acetyloxymethyl-7-[2-amino-3-(3,4-methyendioxyphenyl)propionamido]-3-[(1-methylimidazol-4-ylthio)methyl]decephalosporanat,
 7-[2-Amino-3-(3,4-methyendioxyphenyl)propionamido]-3-[(1,2,4-triazol-5-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-3-(3,4-methyendioxyphenyl)-propionamido]-3-[(3-äthyl-1,2,4-triazol-5-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-3-(3,4-methyendioxyphenyl)-propionamido]-3-[(4-methyl-1,2,4-triazol-5-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-3-(3,4-methyendioxyphenyl)-propionamido]-3-[1-methyl-1,2,4-triazol-5-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 Formyloxymethyl-7-[2-amino-3-(3,4-methyendioxyphenyl)propionamido]-3-[1,2,3,4-tetrazol-5-ylthio)methyl]decephalosporanat,
 7-[2-Amino-3-(3,4-methyendioxyphenyl)-propionamido]-3-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-3-(3,4-methyendioxyphenyl)propionamido]-3-[(thiazol-2-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-3-(3,4-methyendioxyphenyl)-propionamido]-3-[(4,5-dimethylthiazol-2-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 Pivaloyloxymethyl-7-[2-amino-3-(3,4-methyendioxyphenyl)propionamido]-3-[(5-äthylthiazol-4-ylthio)methyl]decephalosporanat,
 7-[2-Amino-3-(3,4-methyendioxyphenyl)propionamido]-3-[(3-methylthiazol-5-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-3-(3,4-methyendioxyphenyl)propionamido]-3-[(isothiazol-4-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-3-(3,4-methyendioxyphenyl)-propionamido]-3-[(3,5-diäthylisothiazol-4-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 Acetoxymethyl-7-[2-amino-3-(3,4-methyendioxyphenyl)propionamido]-3-[(1,2,4-thiadiazol-3-ylthio)methyl]decephalosporanat,
 7-[2-Amino-3-(3,4-methyendioxyphenyl)-propionamido]-3-[(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-3-(3,4-methyendioxyphenyl)propionamido]-3-[(1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 Pivaloyloxymethyl-7-[2-amino-3-(3,4-methyendioxyphenyl)propionamido]decephalosporanat,
 7-[2-Amino-3-(3,4-methyendioxyphenyl)propionamido]-3-[(oxazol-4-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-3-(3,4-methyendioxyphenyl)-propionamido]-3-[(5-methyloxazol-2-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 Formyloxymethyl-7-[2-amino-3-(3,4-methyendioxyphenyl)propionamido]-3-[2,4-dimethyl-oxazol-5-ylthio)methyl]decephalosporanat,
 7-[2-Amino-3-(3,4-methyendioxyphenyl)-propionamido]-3-[(1,2,4-oxadiazol-3-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-3-(3,4-methyendioxyphenyl)-propionamido]-3-[5-äthyl-1,2,4-oxadiazol-

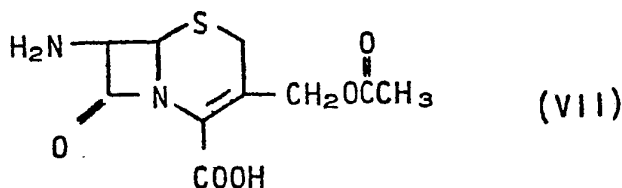
3-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 Acetyloxymethyl-7-[2-amino-3-(3,4-methylen-
 dioxyphenyl)propionamido]-3-[1,3,4-
 oxadiazol-2-ylthio)methyl]decephalosporanat,
 7-[2-Amino-3-(3,4-methylendioxyphenyl)-propion-
 amido]-3-[(5-methyl-1,3,5-oxadiazol-2-
 ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-3-(3,4-methylendioxyphenyl)propion-
 amido]-3-[(2-äthyl-1,3,4-oxadiazol-5-
 ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 Formyloxymethyl-7-[2-amino-3-(3,4-methylendioxy-
 phenyl)propionamido]-3-[(pyrimidin-2-
 ylthio)methyl]decephalosporanat,
 7-[2-Amino-3-(3,4-methylendioxyphenyl)propion-
 amido]-3-[(5,6-dimethylpyrimidin-2-
 ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 Pivaloyloxymethyl-7-[2-amino-3-(3,4-methylendioxy-
 phenyl)propionamido]-3-[(6-äthylpyrimidin-
 4-ylthio)methyl]decephalosporanat,
 7-[2-Amino-3-(3,4-methylendioxyphenyl)propionamido]-
 3-[(pyrazin-2-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-3-(3,4-methylendioxyphenyl)propion-
 amido]-3-[(3,5-dimethylpyrazin-2-
 ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-3-(3,4-methylendioxyphenyl)propionamido]-3-
 [(2-methylpyrazin-3-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 Formyloxymethyl-7-[2-amino-3-(3,4-methylendioxy-
 phenyl)propionamido]-3-[(pyridazin-3-
 ylthio)methyl]decephalosporanat,
 7-[2-Amido-3-(3,4-methylendioxyphenyl)propionamido]-3-
 [-(äthylpyridazin-4-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-4-(3,4-methylendioxyphenyl)-
 butyramido]-cephalosporansäure,
 Acetyloxymethyl-7-[2-amino-4-(3,4-methylen-
 dioxyphenyl)butyramido]-cephalosporanat,
 7-[2-Amino-4-(3,4-methylendioxyphenyl)butyr-
 amido]deacetoxycephalosporansäure,
 Pivaloyloxymethyl-7-[2-amino-4-(3,4-methylendioxy-
 phenyl)butyramido]desacetoxycephalosporanat,
 7-[2-Amino-4-(3,4-methylendioxyphenyl)butyr-
 amido]desacetylcephalosporansäure,
 7-[2-Amino-4-(3,4-methylendioxyphenyl)butyr-
 amido]-3-(pyridinium-methyl)decephalosporanat,
 Formyloxymethyl-7-[2-amino-4-(3,4-methylen-
 dioxyphenyl)butyramido]-3-[(pyrazol-3-
 ylthio)methyl]decephalosporanat,
 7-[2-Amino-4-(3,4-methylendioxyphenyl)-
 butyramido]-3-[(4,5-dimethylpyrazol-
 3-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 Acetyloxymethyl-7-[2-amino-4-(3,4-methylen-
 dioxyphenyl)butyramido]-3-[(1-methylpyrazol-
 4-ylthio)methyl]decephalosporanat,
 7-[2-Amino-4-(3,4-methylendioxyphenyl)butyramido]-3-
 [(3-äthylpyrazol-4-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-4-(3,4-methylendioxyphenyl)butyramido]-3-
 [(1-methylpyrazol-5-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-4-(3,4-methylendioxyphenyl)butyramido]-3-
 [(5-methylpyrazol-2-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-4-(3,4-methylendioxyphenyl)butyramido]-3-
 [(4-äthylimidazol-2-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 Pivaloxymethyl-7-[2-amino-4-(3,4-methylendioxy-
 phenyl)butyramido]-3-[(1,4-dimethylimidazol-
 5-ylthio)methyl]decephalosporanat,
 7-[2-Amino-4-(3,4-methylendioxyphenyl)-
 butyramido]-3-[(1,2-dimethyl-imidazol-
 4-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-4-(3,4-methylendioxyphenyl)butyramido]-3-
 [(1,2,3-triazol-5-ylthio)methyl]decephalosporansäure,

7-[2-Amino-4-(3,4-methylendioxyphenyl)-
 butyramido]-3-[(4-methyl-1,2,3-triazol-
 5-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 Formyloxymethyl-7-[2-amino-4-(3,4-methylendioxy-
 phenyl)butyramido]-3-[(3-äthyl-1,2,4-
 triazol-5-ylthio)methyl]decephalosporanat,
 7-[2-Amino-4-(3,4-methylendioxyphenyl)-
 butyramido]-3-[(1-methyl-1,2,4-triazol-
 5-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-4-(3,4-methylendioxyphenyl)-
 butyramido]-3-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-
 5-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 Acetyloxymethyl-7-[2-amino-4-(3,4-methylendioxy-
 phenyl)butyramido]-3-[(4,5-diäthylthiazol-
 2-ylthio)methyl]decephalosporanat,
 7-[2-Amino-4-(3,4-methylendioxyphenyl)butyramido]-3-
 [(2-methylthiazol-4-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-4-(3,4-methylendioxyphenyl)butyramido]-3-
 [(4-äthylthiazol-5-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-4-(3,4-methylendioxyphenyl)butyr-
 amido]-3-[(4,5-dimethylisothiazol-3-
 ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-4-(3,4-methylendioxyphenyl)-
 butyramido]-3-[(3-äthylisothiazol-4-
 ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-4-(3,4-methylendioxyphenyl)butyr-
 amido]-3-[(4-methyl-1,2,3-thiadiazol-
 5-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-4-(3,4-methylendioxyphenyl)butyr-
 amido]-3-[(5-äthyl-1,2,4-thiadiazol-3-
 ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-4-(3,4-methylendioxyphenyl)butyr-
 amido]-3-[(3-methyl-1,2,5-thiadiazol-
 4-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 Pivaloyloxymethyl-7-[2-amino-4-(3,4-methylenoxy-
 phenyl)butyramido]-3-[(5-äthyl-1,3,4-
 thiadiazol-2-ylthio)methyl]decephalosporanat,
 7-[2-Amino-4-(3,4-methylendioxyphenyl)butyramido]-3-
 [(5-methyloxazol-2-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-4-(3,4-methylendioxyphenyl)-
 butyramido]-3-[(2,4-dimethyloxazol-5-
 ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-4-(3,4-methylendioxyphenyl)butyramido]-3-
 [(5-äthylisooxazol-3-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-4-(3,4-methylendioxyphenyl)-
 butyramido]-3-[(3,4-diäthylisoxazol-
 5-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 Formyloxymethyl-7-[2-amino-4-(3,4-methylen-
 dioxyphenyl)butyramido]-3-[(1,2,3-oxadiazol-
 4-ylthio)methyl]decephalosporanat,
 7-[2-Amino-4-(3,4-methylendioxyphenyl)-
 butyramido]-3-[(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-
 3-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-4-(3,4-methylendioxyphenyl)-
 butyramido]-3-[(4-äthyl-1,2,5-oxadiazol-
 3-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amido-4-(3,4-methylendioxyphenyl)-
 butyramido]-3-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-
 2-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-4-(3,4-methylendioxyphenyl)-
 butyramido]-3-[(5-äthyl-pyrimidin-2-
 ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 7-[2-Amino-4-(3,4-methylendioxyphenyl)-
 butyramido]-3-[(2-methyl-pyrimidin-4-
 ylthio)methyl]decephalosporansäure,
 Acetoxymethyl-7-[2-amino-4-(3,4-methylendioxy-
 phenyl)butyramido]-3-[(5-methylpyrazin-
 2-ylthio)methyl]decephalosporanat,

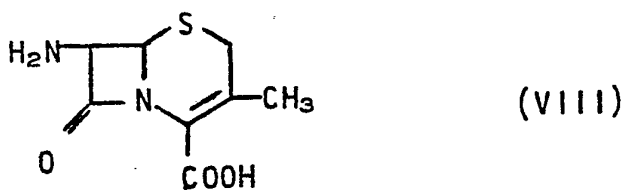
7-[2-Amino-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-butyramido]-3-[(5,6-dimethylpyrazin-2-ylthio)methyl]decephalosporansäure, 7-[2-Amino-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-butyramido]-3-[(4-äthyl-pyridazin-3-ylthio)methyl]decephalosporansäure, 7-[2-Amino-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-butyramido]-3-[(5-methyl-pyridazin-4-ylthio)methyl]decephalosporansäure.

Die als Ausgangsmaterialien verwendeten 7-Aminocephalosporansäuren der Formel III sind bekannte Verbindungen, die kürzlich in der Literatur beschrieben wurden und sie können folgendermassen hergestellt werden:

Die Hydrolyse von Cephalosporin C führt zur 7-Aminocephalosporansäure (Looder et. al., Biochem. J. 79, 408-16 [1961]) der Formel

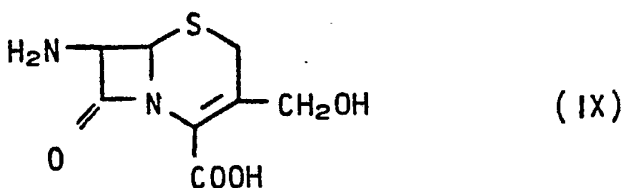


Die 7-Aminodesacetoxycephalosporansäure der Formel

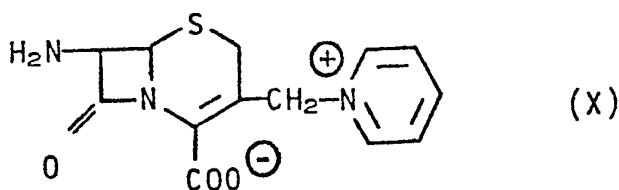


wird durch katalytische Reduktion von Cephalosporin C und anschliessende hydrolytische Entfernung der 5-Aminoadipoyl-Seitenkette gemäss der US-PS 3 129 224 dargestellt.

Die Behandlung von Cephalosporin C mit einer aus Orangenschalen gewonnenen Acetylsterase führt zur 3-Hydroxymethyl-7-aminodecephalosporansäure oder 7-Aminodesacetylcephalosporansäure (IX), s. Jeffery et al., Biochem. J., 81, 591 (1961) der folgenden Formel



Die Behandlung von Cephalosporin C mit Pyridin und anschliessende saure Hydrolyse ergibt die 7-Amino-3-(pyridiniummethyl)decephalosporansäure (X), s. z.B. die US-PS 3 117 126 und GB-PS 932 644, 957 570 und 959 054:



Die 3-thiomethylierten 7-Aminocephalosporansäuren werden hergestellt, indem man 7-Aminocephalosporansäure mit

dem entsprechenden Thiol gemäss der US-PS 3 516 997 oder 3 664 021 umsetzt. Der Ersatz der Acetoxygruppe in den Cephalosporansäuren durch eine Thiolgruppe ist eine bekannte Umsetzung, die in wässriger Lösung bei einer Temperatur von etwa 25 bis 150°C und Reaktionszeiten von etwa 15 Min. bis 24 Std. in Gegenwart einer milden Base wie Natriumbicarbonat durchgeführt werden kann. Vorzugsweise wird das Thiol im Überschuss eingesetzt.

Geeignete heterocyclische Thiole sind das

- 10 Pyrazol-3-thiol,
- 5-Methylpyrazol-3-thiol,
- 3,5-Dimethylpyrazol-4-thiol,
- Imidazol-2-thiol,
- 15 Imidazol-4-thiol,
- 1-Äthylimidazol-2-thiol,
- 1,2,3-Triazol-4-thiol,
- 5-Methyl-1,2,3-triazol-4-thiol,
- 1,2,4-Triazol-3-thiol,
- 20 5-Äthyl-1,2,4-triazol-3-thiol,
- Tetrazol-5-thiol,
- 1-Äthyltetrazol-5-thiol,
- Thiazol-2-thiol,
- 2,4-Dimethylthiazol-5-thiol,
- 25 Isothiazol-3-thiol,
- 3,4-Diäthylisothiazol-5-thiol,
- 1,2,3-Thiadiazol-4-thiol,
- 5-Methyl-1,2,4-thiadiazol-3-thiol,
- 1,2,5-Thiadiazol-3-thiol,
- 30 1,3,4-Thiadiazol-2-thiol,
- 5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thiol,
- Oxazol-2-thiol,
- 2-Äthyl-oxazol-4-thiol,
- Isoxazol-3-thiol,
- 35 3,4-Dimethylisoxazol-5-thiol,
- 1,2,3-Oxadiazol-4-thiol,
- 5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-thiol,
- 1,2,5-Oxadiazol-3-thiol,
- 3-Methylpyrazin-2-thiol,
- 40 Pyridazin-3-thiol und
- 3-Methylpyridazin-4-thiol.

Die α -Amino- ω -(3,4-methylenedioxyphenyl)alkancarbonsäuren sind bekannte Verbindungen. Die 2-Amino-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)buttersäure wird z.B. erhalten aus 3-(3,4-methylenedioxyphenyl)propionaldehyd, den man in das entsprechende Hydantoinderivat überführt, das dann hydrolysiert wird, wie in Beispiel 2 illustriert. Die Trennung der racemischen α -Amino- ω -(3,4-methylenedioxyphenyl)alkancarbonsäuren unter Bildung der optisch aktiven Isomeren kann durch Umwandlung in die Chloracetamidoderivate und deren Hydrolyse mit einem Acylasepräparat aus Schweineniere, wie in Beispiel 1 beschrieben, erfolgen.

Die α -Amino- ω -(3,4-methylenedioxyphenyl)alkancarbonsäuren werden zur Kupplung auch in Form funktioneller Derivate verwendet, die Acylierungsmittel für die primäre Aminogruppe darstellen. Die weiter oben definierten Schutzgruppen B sind der Art, wie sie bei Peptidsynthesen oder bei einer der zahlreichen Synthesen von α -Aminobenzylpenicillin aus 2-Phenylglycin eingesetzt werden. Zu den besonders nützlichen Schutzgruppen gehören ein Proton wie z.B. im α -Amino-hydrochloridsalz. Ferner kann man einen β -Diketoester wie z.B. den Acetessigsäuremethylester verwenden, vergleiche die GB-PS 1 123 333. Die blockierte Aminosäure kann in ein gemischtes Anhydrid überführt werden, z.B. mit Chlorameisensäureäthylester, und dann mit einer 7-Aminocephalosporansäure der Formel III kondensiert werden.

Nach der Kupplung werden die Schutzgruppen zweckmäs-

sig. in bekannter Weise, entfernt, wobei man die neuen Verbindungen erhält. Die t-Butyloxycarbonylgruppe kann beispielsweise mit Trifluoressigsäure oder Ameisensäure entfernt werden, der Benzyloxycarbonylrest oder p-Methoxycarbonylrest mit Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur und der p-Nitrocarbonylrest durch katalytische Hydrierung. Selbstverständlich können auch andere, weiter oben definierte Schutzgruppen für die α -Aminogruppe verwendet werden, die als in den Rahmen vorliegender Erfindung fallend betrachtet werden.

Zu den zur Kupplungsreaktion geeigneten funktionellen Derivaten der α -Amino- ω -(3,4-methylenedioxyphenyl)alkan-carbonsäuren gehören bevorzugt die entsprechenden Säurehalogenide, Säureanhydride und gemischten Anhydride, insbesondere die gemischten Anhydride mit stärkeren Säuren. Ferner können ein Säureazid oder ein aktiver Ester oder Thioester wie z.B. mit p-Nitrophenol, Thiophenol oder Thioessigsäure verwendet werden.

Die freien α -Amino- ω -(3,4-methylenedioxyphenyl)-alkan-carbonsäuren können auch an die 7-Aminocephalosporansäuren (III) gekuppelt werden, indem man zunächst die Alkancarbonsäure mit N,N'-Dimethylchloroformiminiumchlorid, N,N'-Carbonyldiimidazol, N,N'-Carbonylditriazol oder einem Carbodiimid umsetzt. Besonders geeignete Carbodiimide sind N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Diisopropylcarbodiimid und N-Cyclohexyl-N'-(2-morpholinoäthyl)-carbodiimid.

Die 7-Aminocephalosporansäuren III können als freie Säuren gekuppelt werden. Vorzugsweise kondensiert man sie jedoch in Form geeigneter Salze oder als Säure mit intermediär geschützter Säurefunktion, insbesondere als leicht hydrolysierbarer Ester. Zu den geeigneten Salzen gehören die Natrium- oder Trialkylammoniumsalze, deren Alkylrest 1 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist. Bevorzugte Ester sind diejenigen der US-PS 3 284 451 oder Silylster gemäss der US-PS 3 249 622. Nach der Kupplungsreaktion werden diese Estergruppen entfernt, so dass man die weiter oben definierten Produkte der Formel I erhält. Gewöhnlich wird die Kupplungsreaktion in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels wie Aceton, Dioxan, Chloroform, Äthylchlorid oder Tetrahydrofuran ausgeführt. In bestimmten Fällen können Gemische aus Wasser und einem mischbaren organischen Lösungsmittel mit Erfolg verwendet werden. Die Temperatur bei der Kupplungsreaktion liegt zwischen -30 und 100°C, wobei sich der bevorzugte Temperaturbereich bei oder nahe unterhalb Raumtemperatur befindet. Die Reaktionszeit beträgt 15 Min. bis 36. Std., und vorzugsweise werden Reaktionszeiten von 1 bis 8 Stunden angewandt. Nach der Kondensationsreaktion können die Produkte in konventioneller Weise isoliert und gereinigt werden.

Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel VI sind diejenigen mit einem Methylthioheterocyclus in 3-Stellung des Cephalosporingerüsts. Statt durch Kondensation oder Acylierung, wie vorstehend beschrieben, können diese Verbindungen hergestellt werden durch Ersatz der 3-Acetoxygruppe einer 7-[α -Amino- ω -(3,4-methylenedioxyphenyl)acylamido]cephalosporansäure, in welcher die α -Aminogruppe blockiert oder unblockiert sein kann. Der Ersatz oder die Solvolyse kann mit einem substituierten oder unsubstituierten heterocyclischen Thiol (V) der vorstehend beschriebenen Art erfolgen. Der Ersatz der Acetoxygruppe auf vorstehend beschriebene Weise erfolgt vorzugsweise in Wasser oder gepufferten wässrigen Lösungen bei einer Temperatur von etwa 25 bis 150°C. Insbesondere verwendet man einen Temperaturbereich von 50 bis 100°C und einen pH-Wert von etwa 4,0 bis 9,0. Geeignete wässrige Lösungen sind Lösungen aus Wasser oder einer wässrigen Lösung von Aceton, Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid.

Wie bereits erwähnt, kann die Solvolyse mit einer 7-[α -

Amino- ω -(3,4-methylenedioxyphenyl)acylamido]-cephalosporansäure der Formel IV ausgeführt werden, deren α -Aminogruppe blockiert oder unblockiert sein kann. Geeignete blockierende Schutzgruppen sind die oben erwähnten, mit dem Symbol B bezeichneten Reste. Ein bevorzugtes Verfahren zur Durchführung der Solvolyse besteht in der Verwendung einer blockierten Verbindung der Formel (IV), wobei die Reaktion im wesentlichen in gleicher Weise ausgeführt wird. Die nachfolgende Entfernung der Schutzgruppe kann nach bekannten Methoden durchgeführt werden.

Zu den erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen gehören verschiedene Cephalosporansäuren, falls das Symbol R₃ Wasserstoff bedeutet, und verschiedene Ester davon, wie z.B. die Formyloxymethyl- und andere Alkanoyloxymethylester mit Alkanoylresten mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen. Die bevorzugten erfindungsgemäss hergestellten Ester sind die Formyloxymethyl-, Acetyloxymethyl- und Pivaloyloxymethylester. Diese Ester werden erfindungsgemäss erhalten, indem man eine α -Amino- ω -(3,4-methylenedioxyphenyl)alkan-carbonsäure (II) mit dem betreffenden 7-Aminocephalosporansäureester der Formel (III) kondensiert. Die genannten Ester können nach dem Verfahren von Binderup et al. Journal of Antibiotics 24, 767 (1971) dargestellt werden.

In gewissen Fällen kann die Beseitigung der Acetoxygruppe an der Methylgruppe in 3-Stellung zur Wanderung der Doppelbindung nach der 3-Stellung des β -Lactamrings führen. Die alte Stellung der Doppelbindung kann wieder hergestellt werden durch Oxydation des ringständigen Schwefels zum Sulfoxid mit Oxydationsmitteln wie Wasserstoffperoxid, Natriummetaperjodat oder einer organischen Persäure. Die anschließende Reduktion des Sulfoxids durch katalytische Hydrierung oder mit Natriumdithionit führt gewöhnlich zum gewünschten Cephalosporinderivat, das in 2-Stellung des β -Lactamrings ungesättigt ist.

Die erfindungsgemäss erhaltenen neuen Verbindungen sind oral und parenteral wirksam und besitzen gute antibakterielle Wirkung. Sie sind daher als antimikrobielle Mittel mit breitem Wirkungsspektrum in vitro gegen übliche Laboratoriumsmikroorganismen brauchbar, die zur Auslese von Wirkstoffen gegen pathogene Bakterien eingesetzt werden. Das antibakterielle Spektrum typischer erfindungsgemäss erhaltener Verbindungen wird in standardisierter Weise ermittelt anhand der Agarverdünnungs-Plattentechnik, die üblicherweise zum Testen neuer Antibiotika verwendet wird.

Die Anwesenheit der α -Aminogruppe in den erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen liefert den Vorteil, dass das Spektrum der antimikrobiellen Wirkung gegen bestimmte gram-negative Mikroorganismen vergrössert und verstärkt wird. Ausserdem erteilt die α -Aminogruppe dem Molekül bestimmte wünschenswerte pharmakologische Eigenschaften, so dass die orale Wirkung erhöht wird.

Die hohe antibakterielle Wirkung der genannten neuen Verbindungen in vitro macht diese nicht nur per se als pharmakologische Mittel brauchbar, sondern auch als Additive für Tiernahrung und als Additive für Produkte, die einer mikrobiellen Zersetzung ausgesetzt sind, wie Schneidöle und Brennstofföle. Die Verbindungen eignen sich auch aufgrund ihrer antibakteriellen Wirkung in Seifen, Shampoos und topischen Präparaten zur Behandlung von Wunden und Verbrennungen.

Die folgenden Beispiele 1-4 beziehen sich auf die Herstellung von Ausgangsstoffen:

Beispiel 1

D-3,4-Methylenedioxyphenylglycin

Eine Probe von 3,4-Methylenedioxyphenylglycin wird nach dem Verfahren von E. Fisher, Ber., 37, 2486 (1904) in das Chloracetamidderivat überführt. Nach dem Verfahren von Birnbaum et al., J. Biol. Chem. 194, 455 (1952) wird die

chloracetylierte Aminosäure dann in Wasser suspendiert und der pH-Wert der Suspension wird mit 2 n-Lithiumhydroxydlösung auf 7,5 eingestellt. Die Lösung wird bei 37°C mit einem Acylasepräparat aus Schweineiere inkubiert, bis die Hydrolyse des L-Stereoisomeren beendet ist. Der pH-Wert des Reaktionsgemischs wird auf 5,0 eingestellt und das sich abscheidende L-Isomer wird abfiltriert. Der pH-Wert des Filtrats wird mit konzentrierter Salzsäure auf 1,0 eingestellt und das Filtrat wird mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformextrakte werden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, wobei man das Chloracetylderivat des D-Isomeren erhält. Die Chloracetylgruppe wird durch Hydrolyse mit verdünnter Salzsäure entfernt, der pH-Wert des Hydrolysegemischs wird auf 5,5 eingestellt und das D-3,4-Methylenedioxyphenylglycin wird abfiltriert.

Nach obigem Verfahren werden auch racemische Gemische aus 3,4-Methylenedioxyphenylalanin und 2-Amino-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-buttersäure in die D- und L-Isomeren zerlegt.

Beispiel 2

2-Amino-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)buttersäure

Eine Probe von 3-(3,4-Methylenedioxyphenyl)propionaldehyd (Mosetig, Ber., 62, 1274 [1929]) wird nach dem Verfahren von Henze und Speer, J. Am. Chem. Soc., 64, 522 (1942) durch Behandlung mit Ammoniumcarbonat und Kaliumcyanid in das entsprechende Hydantoinderivat überführt. Das Hydantoin wird mit Bariumhydroxid nach der Vorschrift aus J. Chem. Soc., 1944, 629 hydrolysiert, wobei man die 2-Amino-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)buttersäure erhält.

Beispiel 3

N-t-Butyloxycarbonyl-3,4-methylenedioxyphenylglycin

Eine Lösung von 1,7 ml t-Butyloxycarbonylazid in 16 ml Dioxan wird zu einer Lösung von 2 g 3,4-Methylenedioxyphenylglycin (hergestellt nach dem Verfahren von C. Lorenz, Ber., 14, 785 [1881]) in einem Gemisch aus 4,2 ml Triäthylamin und 16 ml Wasser zugegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und dann mit 50 ml Wasser versetzt, dann wird mit Äther extrahiert und die wässrige Phase wird mit verdünnter Salzsäure auf pH 1,5 angesäuert. Die wässrige Phase wird mit Äthylacetat extrahiert, die vereinigten Extrakte werden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird mit Hexan verrieben und filtriert, wobei 2,3 g N-t-Butyloxycarbonyl-3,4-methylen dioxiphenylglycin vom F. 120 bis 123°C erhalten werden.

Beispiel 4

3,4-Methylenedioxyphenylalanylchlorid-hydrochlorid

3,4-Methylenedioxyphenylalanin, s. Ber., 59, 2952 (1926) wird mit Chlorwasserstoff und Phosphorpentachlorid nach dem Verfahren von Hartcastle et al., J. Org. Chem. 31, 897 (1966) zur Herstellung von Phenylglycylchlorid-hydrochlorid umgesetzt, wobei man das 3,4-Methylenedioxyphenylalanylchlorid-hydrochlorid erhält.

Beispiel 5

7-[2-Amino-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-acetamido]desacetoxycephalosporansäure

Ein Gemisch aus 2,7 g t-Butyloxymethyl-7-aminodesacetoxycephalosporanat, s. Ber. J. Med. Chem., 9, 444 (1966), 2,95 g N-t-Butyloxycarbonyl-3,4-methylenedioxyphenylglycin (siehe Beispiel 3) und 2,5 g N-Äthoxycarbonyl-2-äthoxy-1,2-dihydrochinolin in 50 ml Chloroform wird etwa 12 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Lösung mit verdünnter wässriger Salzsäure und anschliessend mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung und schliesslich mit Wasser

extrahiert. Die Chloroformlösung wird dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der feste Rückstand wird in 25 ml kalter Trifluoressigsäure gelöst und das Gemisch wird etwa 20 Min. gerührt, dann wird die Lösung bei vermindertem Druck eingeengt, wobei man einen weissen Feststoff erhält, der mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet wird. Dabei werden 4 g des Trifluoracetatsalzes des gewünschten Produktes erhalten. Dieses Salz wird in 200 ml Wasser gelöst und die Lösung wird mit der basischen Form eines Ionenaustauscherharzes versetzt, um die Trifluoracetat-Schutzgruppe zu entfernen. Das Gemisch wird gerührt, bis der pH-Wert der Lösung 5,0 erreicht. Dann wird das Harz abfiltriert und das Filtrat wird bei vermindertem Druck eingeengt, der Rückstand wird mit Äthanol verrieben und filtriert, wobei 1,2 g 7-[2-Amino-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-acetamido]-desacetoxycephalosporansäure erhalten werden.

Wiederholt man das obige Verfahren, jedoch mit 2-N-t-Butyloxycarbonyl-3,4-methylenedioxyphenylalanin und 2-N-t-Butyloxycarbonylamino-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)buttersäure anstelle des 2-N-t-Butyloxycarbonyl-3,4-methylenedioxyphenylglycins, so erhält man die 7-[2-Amino-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)propionamido]desacetoxycephalosporansäure und 7-[2-Amino-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)butyramido]desacetoxycephalosporansäure.

Beispiel 6

7-[2-Amino-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-propionamido]cephalosporansäure

Zu einer Aufschlammung aus 0,01 Mol 7-Aminocephalosporansäure in 50 ml Chloroform werden 4 ml N,O-Bis-trimethylsilylacetamid zugegeben. Das Gemisch wird gerührt, bis sich sämtlicher Feststoff gelöst hat, dann werden 0,02 Mol N,N-Dimethylanilin zugegeben. Die Lösung wird auf 5°C abgekühlt, worauf 0,01 Mol 3,4-Methylenedioxyphenylalanylchlorid-hydrochlorid zugesetzt werden. Das Gemisch wird bei 5 bis 10°C etwa 2 Std. in Stickstoffatmosphäre gerührt, dann werden 50 ml Wasser zugegeben und der pH-Wert des Gemischs wird mit wässriger Natriumbicarbonatlösung auf 2,0 eingestellt. Die wässrige Phase wird abgesondert, mit Entfärbungskohle entfärbt und filtriert und der pH-Wert des Filtrats wird mit verdünnter Natriumhydroxydlösung auf 4,0 eingestellt. Die resultierende Lösung wird abgekühlt und das sich abscheidende Produkt wird abfiltriert, mit Wasser und Aceton gewaschen und an der Luft getrocknet, wobei man die 7-[2-Amino-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)propionamido]cephalosporansäure erhält.

Wiederholt man das obige Verfahren, jedoch mit 3,4-Methylenedioxyphenylglycylchlorid-hydrochlorid und 2-Amino-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)butyrylchlorid-hydrochlorid, so entstehen die 7-[2-Amino-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)acetamido]cephalosporansäure und 7-[2-Amino-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)butyramido]cephalosporansäure.

Beispiel 7

7-[2-N-t-Butyloxycarbonylamino-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)acetamido]cephalosporansäure

Eine Lösung von 0,05 Mol N-t-Butyloxycarbonyl-3,4-methylenedioxyphenylglycin und 6,9 ml (0,005 Mol) Triäthylamin in 200 ml Tetrahydrofuran wird unter Rühren auf -10°C abgekühlt, dann werden 6,5 ml (0,05 Mol) Chlorameisensäureisobutylester zugesetzt. Die Lösung wird etwa 10 Min. bei -10 bis -5°C gehalten, sodann wird unter Rühren eine kalte Lösung von 0,05 Mol des Triäthylammoniumsalzes der 7-Aminocephalosporansäure in 180 ml 50%igem wässrigem Tetrahydrofuran zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei 5°C etwa 1 Std. gerührt und dann im Verlauf einer weiteren

Stunde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Das Tetrahydrofuran wird dann abgedunstet und der Rückstand wird in einem Gemisch aus 300 ml Wasser und 100 ml Äthylacetat gelöst. Die organische Phase wird abgesondert und verworfen, die wässrige Phase wird auf etwa 5°C abgekühlt und mit weiteren 300 ml Äthylacetat versetzt. Das Gemisch wird mit wässriger 10%iger Salzsäure auf pH 3,0 angesäuert. Dieses Gemisch wird filtriert, die Äthylacetatphase wird abgesondert und die wässrige Phase wird erneut mit 150 ml Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingeeengt. Das zurückbleibende Öl wird mit einem Gemisch aus Äther und Petroläther verrieben, bis es sich verfestigt. Beim Kristallisieren des Rückstands aus einem Gemisch aus Äther und Petroläther erhält man die gewünschte 7-[2-N-t-Butyloxycarbonylamino-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)acetamido]cephalosporansäure.

Wiederholt man das obige Verfahren, jedoch mit 2-N-t-Butyloxycarbonyl-3,4-methylenedioxyphenylalanin und 2-N-t-Butyloxycarbonylamino-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)buttersäure anstelle des N-t-Butyloxycarbonyl-3,4-methylenedioxyphenylglycins, so erhält man die 7-[2-N-t-Butyloxycarbonylamino-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-propionamido]cephalosporansäure und 7-[2-N-t-Butyloxycarbonylamino-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)butyramido]cephalosporansäure.

Beispiel 8

7-[2-Amino-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-acetamido]cephalosporansäure

5 g 7-[2-N-t-Butyloxycarbonylamino-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-acetamido]cephalosporansäure (Herstellung siehe Beispiel 7) werden in 40 ml wasserfreier Trifluoressigsäure, die vorgängig auf 5°C abgekühlt worden war, gelöst. Die resultierende Lösung wird etwa 10 Min. gerührt und dann in wasserfreien Äther gegossen. Das sich bildende Trifluoressigsäuresalz wird abfiltriert und dann in Wasser gelöst und die resultierende Lösung wird mit einem mild basischen Ionenaustauscherharz gerührt, bis der pH-Wert der Lösung 5,0 erreicht. Das Harz wird dann abfiltriert und das Filtrat wird auf ein kleines Volumen eingeeengt. Der Rückstand wird mit Äthanol verrieben und 1 Std. abgekühlt, die dabei resultierende 7-[2-Amino-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)acetamido]cephalosporansäure wird abfiltriert.

Beispiel 9

Pivaloyloxymethyl-7-[2-amino-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)propionamido]cephalosporanat-hydrochlorid

0,01 Mol Pivaloyloxymethyl-7-aminocephalosporanat-hydrochlorid wird unter ausreichendem Rühren in 50 ml wasserfreiem Chloroform von etwa 0°C suspendiert. Dann werden 2,2 g Natriumbicarbonat und danach 0,01 Mol 3,4-Methylenedioxyphenylalanylchlorid-hydrochlorid zugesetzt. Das Gemisch wird etwa 4 Std. bei 0°C gerührt und dann filtriert, das Filtrat wird im Vakuum zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und lyophilisiert, wobei man das gewünschte Pivaloyloxymethyl-7-[2-amino-3-(3,4-methylenoxyphenyl)-propionamido]cephalosporanat-hydrochlorid erhält.

Wiederholt man im wesentlichen das obige Verfahren, jedoch mit Formyloxymethyl-7-aminocephalosporanat-hydrochlorid, Acetyloxymethyl-7-aminocephalosporanat-hydrochlorid und Propionyloxymethyl-7-aminocephalosporanat-hydrochlorid anstelle des Pivaloyloxymethyl-7-aminocephalosporanat-hydrochlorids, so erhält man das Formyloxymethyl-7-[2-amino-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)propionamido]cephalosporanat-hydrochlorid, Acetyloxymethyl-7-[2-amino-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-propionamido]cephalosporanat-hydrochlorid und Propion-

oxymethyl-7-[2-amino-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-propionamido]cephalosporanat-hydrochlorid.

Beispiel 10

7-[2-Amino-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)acetamido]-desacetylcephalosporansäure, Natriumsalz

Eine Suspension von 7-[2-Amino-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)acetamido]cephalosporansäure (Herstellung siehe Beispiel 8) in 100 ml Wasser wird mit 0,2 n-Natriumhydroxidlösung auf pH 7,1 eingestellt und mit Esterase aus Orangenschalen beim pH 7,0 behandelt. Der pH-Wert des Reaktionsgemischs wird durch Titration mit 0,2 n-Natriumhydroxidlösung konstant bei 7,0 gehalten. Nach etwa 4 Std. wird die resultierende Lösung mit Aktivkohle behandelt und durch ein Bett aus Diatomeenerde filtriert. Die Diatomeenerde wird mit wässriger 80%iger Acetonlösung extrahiert und der Extrakt wird im Vakuum vom Aceton befreit. Die resultierende wässrige Lösung wird lyophilisiert und ergibt dabei das gewünschte Natriumsalz der 7-[2-Amino-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)acetamido]desacetylcephalosporansäure.

Wiederholt man das obige Verfahren, jedoch mit 7-[2-Amino-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)propionamido]cephalosporansäure und 7-[2-Amino-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)butyramido]cephalosporansäure anstelle der 7-[2-Amino-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)acetamido]cephalosporansäure, so erhält man die Natriumsalze der 7-[2-Amino-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)propionamido]desacetylcephalosporansäure und 7-[2-Amino-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)butyramido]desacetylcephalosporansäure.

Beispiel 11

7-[2-Amino-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)acetamido]-3-(pyridiniummethyl)decephalosporanat

N-t-Butyloxycarbonylamino-3,4-methylenedioxyphenylglycin, hergestellt nach dem Verfahren von Beispiel 3, wird in Triäthylamin enthaltendem trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Die Lösung wird in einem Eisbad abgekühlt und Chlorameisensäureisobutylester in trockenem Tetrahydrofuran wird unter Rühren zugetropft. Nach etwa 20 Min. wird eine kalte wässrige Lösung von 7-Amino-3-pyridiniummethyldecephalosporansäure im Verlauf von 34 Min. zugetropft, dann wird das Gemisch unter Kühlen 3 Std. gerührt. Sodann wird kaltes Wasser zugegeben und das Tetrahydrofuran wird im Vakuum entfernt. Die zurückbleibende wässrige Lösung wird mit Äthylacetat überschichtet und mit 1 n-Salzsäure auf pH 2,5 angesäuert. Die wässrige Phase wird im Vakuum zur Trockene eingeeengt, der amorphe Rückstand wird in Methanol gelöst, die Lösung wird filtriert und eingeeengt, um die Kristallisation einzuleiten. Das so erhaltene Produkt wird mit Trifluoressigsäure behandelt, um die N-t-Butyloxycarbonylaminoschutzgruppe zu entfernen, wobei man das gewünschte 7-[2-Amino-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)acetamido]-3-pyridiniummethyldecephalosporanat erhält.

Wiederholt man das obige Verfahren, jedoch mit 2-N-t-Butyloxycarbonyl-3,4-methylenedioxyphenylalanin und 2-N-t-Butyloxycarbonyl-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)buttersäure anstelle des 2-N-t-Butyloxycarbonyl-3,4-methylenedioxyphenylglycins, so erhält man das 7-[2-Amino-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)propionamido]-3-(pyridiniummethyl)decephalosporanat und 7-[2-Amino-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)butyramido]-3-pyridiniummethyldecephalosporanat.

Beispiel 12

7-Amino-3-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-ylthio)methyl]decephalosporansäure

Zu einem Gemisch von 7-Aminocephalosporansäure und 1-

Methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-thiol in 50%igem wässrigem Aceton wird Natriumbicarbonat zugegeben, bis sämtliche Reaktions-
teilnehmer vollständig gelöst sind. Die resultierende Lösung
wird etwa 6 Std. bei 60°C gerührt und dann bei vermindertem
Druck zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in Wasser
gelöst und der pH-Wert der resultierenden Lösung wird mit
10%iger Salzsäure auf 4,0 eingestellt, wobei ein Niederschlag
entsteht, der abfiltriert und mit Alkohol gewaschen wird.
Dabei erhält man die gewünschte 7-Amino-3-[(1-methyl-
1,2,3,4-tetrazol-5-ylthio)methyl]decephalosporansäure.

Wiederholt man das obige Verfahren, jedoch mit
5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thiol, 1,2,3-Triazol-5-
thiol, 5-Methyl-imidazol-2-thiol und 1,3,4-Oxadiazol-
2-thiol anstelle des 1-Methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-thiols,
so erhält man die 7-Amino-3-[(5-methyl-1,3,4-thia-
diazol-2-ylthio)methyl]decephalosporansäure, 7-Amino-
3-[(1,2,3-triazol-5-ylthio)methyl]decephalosporansäure,
7-Amino-3-[(5-methylimidazol-2-ylthio)methyl]dece-
phalosporansäure und 7-Amino-3-[(1,3,4-oxadiazol-
2-ylthio)methyl]decephalosporansäure.

Beispiel 13

7-[2-Amino-3-(3,4-methylendioxyphenyl)propionamido]-3-
[(1,2,3-triazol-5-ylthio)methyl]decephalosporansäure

Zu einer auf $5 \pm 2^\circ\text{C}$ gekühlten Suspension von 0,05 Mol 7-
Amino-3-[(1,2,3-triazol-5-ylthio)methyl]decephalosporan-
säure werden unter Rühren 150 ml Methylenchlorid, 13,5 ml
(0,092 Mol) Triäthylamin, 15 ml (0,018 Mol) N,N-Dimethyl-
anilin und 19,1 ml (0,15 Mol) Trimethylchlorsilan zugegeben.
Das Reaktionsgemisch wird auf etwa 15 Min. gekühlt und
dann im Verlauf von etwa 25 Min. auf seine Rückflusstempe-
ratur erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 5°C werden 0,061 Mol
3,4-Methylendioxyphenylalanylchlorid-hydrochlorid zugege-
ben. Das Reaktionsgemisch wird 1 Std. bei etwa 10°C gerührt,
dann werden 150 ml Wasser zugesetzt, danach wird nochmals
15 Min. gerührt und das Gemisch wird filtriert. Die wässrige
Phase wird abgesondert und ihr pH-Wert wird mit 10%iger
wässriger Natriumhydroxydlösung auf 2,0 eingestellt. Dann
wird die wässrige Lösung filtriert und der pH-Wert des Filtrats
wird mit 10%iger Natriumhydroxydlösung auf 4,0 eingestellt.
Die wässrige Phase wird mit Äther extrahiert, nach Trennung
der Phasen filtriert und mit 50 ml Acetonitril versetzt. Das
Gemisch wird abgekühlt und die sich abscheidende 7-[2-
Amino-3-(3,4-methylendioxyphenyl)propionamido]-3-[(1,2,3-
triazol-5-ylthio)methyl]decephalosporansäure wird abfiltriert,
mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Wiederholt man das Verfahren, jedoch mit 7-Amino-
3-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-ylthio)methyl]dece-
phalosporansäure, 7-Amino-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-
2-ylthio)methyl]decephalosporansäure, 7-Amino-3-
[(5-methylimidazol-2-ylthio)methyl]decephalos-
poransäure und 7-Amino-3-[(1,3,4-oxadiazol-2-ylthio)-
methyl]decephalosporansäure anstelle der 7-Amino-3-
[(1,2,3-triazol-5-ylthio)-methyl]decephalosporansäure,
so erhält man die 7-[2-Amino-3-(3,4-methylendioxyphenyl)-
propionamido]-3-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-ylthio)-
methyl]decephalosporansäure, 7-[2-Amino-3-(3,4-methylen-
dioxyphenyl)propionamido]-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-
2-ylthio)methyl]decephalosporansäure, 7-[2-Amino-3-
(3,4-methylendioxyphenyl)propionamido]-3-[(5-methyl-
imidazol-2-ylthio)methyl]decephalosporansäure und
7-[2-Amino-3-(3,4-methylendioxyphenyl)propionamido]-
3-[(1,3,4-oxadiazol-2-ylthio)methyl]decephalosporan-
säure.

Verwendet man 3,4-Methylendioxyphenylglycylchlorid-
hydrochlorid und 2-Amino-4-(3,4-methylendioxyphenyl)-
butyrylchlorid-hydrochlorid anstelle des 3,4-Methylen-
dioxyphenylalanylchlorid-hydrochlorids, so erhält man

die 7-[2-Amino-2-(3,4-methylendioxyphenyl)acetamido]-
3-[(1,2,3-triazol-5-ylthio)methyl]decephalosporan-
säure und 7-[2-Amino-4-(3,4-methylendioxyphenyl)butyr-
amido]-3-[(1,2,3-triazol-5-ylthio)methyl]decephalos-
poransäure.

Beispiel 14

7-[2-Amino-2-(3,4-methylendioxyphenyl)acet-
amido]-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-
ylthio)methyl]decephalosporansäure

Ein Gemisch aus 0,036 Mol 7-[2-N-t-Butyloxycarbonyl-
amino-2-(3,4-methylendioxyphenyl)acetamido]cephalos-
poransäure, 0,038 Mol 2-Merkapto-5-methyl-1,3,4-thia-
diazol, 0,038 Mol Natriumbicarbonat und 33 ml Phosphatpuf-
fer (pH 6,2) wird etwa 23 Std. auf 57°C erwärmt. Die Lösung
wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Äthylacetat
extrahiert, die wässrige Phase wird auf 5°C abgekühlt und mit
weiterem Äthylacetat versetzt und das Gemisch wird unter
Rühren mit 3n-Salzsäure auf pH 3,0 eingestellt. Die organi-
sche Phase wird abgesondert und die wässrige Phase wird
erneut mit Äthylacetat extrahiert. Die organischen Extrakte
werden vereinigt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet
und bei vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird
in wässriger 5%iger Natriumbicarbonatlösung gelöst, die
Lösung wird mit Kohle behandelt, filtriert und angesäuert,
wobei man das N-t-Butyloxycarbonylderivat des gewünschten
Produktes erhält. Dieses wird in kalter Trifluoressigsäure (10 g
Säure/g Verbindung) gelöst und die Lösung wird etwa 15 Min.
stehengelassen. Dann wird die saure Lösung in das 10fache
ihres Volumens an wasserfreiem Äther gegossen und das sich
abscheidende Trifluoacetatsalz wird abfiltriert und mit Äther
gewaschen. Das Salz wird in der geringstmöglichen Wasser-
menge gelöst und der pH-Wert dieser Lösung wird mit ver-
dünnter Ammoniumhydroxydlösung auf 4,0 eingestellt. Die
sich dabei abscheidende 7-[2-Amino-2-(3,4-methylendioxy-
phenyl)acetamido]-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)me-
thyl]decephalosporansäure wird abfiltriert und getrocknet.

Wiederholt man obiges Verfahren, jedoch mit 5-Merkapto-
1-methyl-1,2,3,4-tetrazol, 4-Merkapto-1,2,3-triazol,
2-Merkapto-5-methylimidazol und 2-Merkapto-1,3,4-
oxadiazol anstelle des 2-Merkapto-5-methyl-1,3,4-
thiadiazols, so erhält man die 7-[2-Amino-2-(3,4-
methylendioxyphenyl)acetamido]-3-[(1-methyl-1,2,3,4-
tetrazol-5-ylthio)methyl]decephalosporansäure, 7-[2-
Amino-2-(3,4-methylendioxyphenyl)acetamido]-3-[(1,2,3-
triazol-5-ylthio)methyl]decephalosporansäure, 7-[2-
Amino-2-(3,4-methylendioxyphenyl)acetamido]-3-[(5-
methylimidazol-2-ylthio)methyl]decephalosporansäure
und 7-[2-Amino-2-(3,4-methylendioxyphenyl)acetamido]-
3-[(1,3,4-oxadiazol-2-ylthio)methyl]decephalosporan-
säure.

Wiederholt man ferner das obige Verfahren mit 7-[2-N-t-
Butyloxycarbonylamino-3-(3,4-methylendioxyphenyl)propio-
namido]cephalosporansäure und 7-[2-N-t-Butyloxycarbonyla-
mino-4-(3,4-methylendioxyphenyl)butyramido]cephalosporan-
säure anstelle der 7-[2-N-t-Butyloxycarbonylamino-2-(3,4-
methylendioxyphenyl)acetamido]cephalosporansäure, so erhält
man die entsprechenden 7-[α -Amino- ω -(3,4-methylendioxy-
phenyl)acylamido]cephalosporansäuren.

Anwendungsbeispiel 15

Das folgende Beispiel illustriert die Wirkung neuer Verbindungen in vitro.

Zweifache Serienverdünnungen der Testverbindung werden
in Trypticase-Sojabrühe hergestellt. Eine Reihe von die Brühe
enthaltenden Reagenzröhrchen mit verschiedenen Konzentra-
tionen der Testverbindung werden mit der jeweiligen Bakte-
rienkultur inokuliert. Die inokulierten Röhrchen werden nach

24stündiger Inkubation bei 37°C auf die Inhibierung des Bakterienwachstums untersucht. Folgende Tabelle gibt die kleinste inhibierende Konzentration (MIC) für die verschiedenen getesteten Bakterienkulturen wieder, wobei als Testverbindung 7-[2-Amino-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)acetamido]de-

Organismus	MIC (mcg/ml)
Diplococcus pneumoniae	3,1
Staphylococcus aureus	1,6
Streptococcus pyogenes	0,8
Escherichia coli	50,0
Salmonella schottmuelleri	50,0

Anwendungsbeispiel 16

Das folgende Beispiel illustriert die Wirkung neuer Verbindungen in vivo.

Mehrere Gruppen aus jeweils 10 Mäusen werden mit einer tödlichen Bakterieninfektion infiziert. Verschiedene Dosen der Testverbindung werden oral oder subkutan an einzelne Gruppen der Tiere ein und vier Stunden nach der Infektion verabreicht. Nach 3 oder 4 Tagen wird, je nach Testorganismus, die Anzahl der Überlebenden bei jeder Dosis aufgezeichnet, und die zum Schutz von 50% der infizierten Mäuse erforderlichen Dosis (ED₅₀) wird nach dem Verfahren von Reed und Muench, Amer. J. Hyg., 27, 493–497 (1938) berechnet.

Organismus	ED ₅₀ (mg/kg/Dosis)	
	Art der Verabreichung per os	subkutan
Diplococcus pneumoniae	45	40
Streptococcus pyogenes	1,0	0,9
Salmonella schottmuelleri	—	26