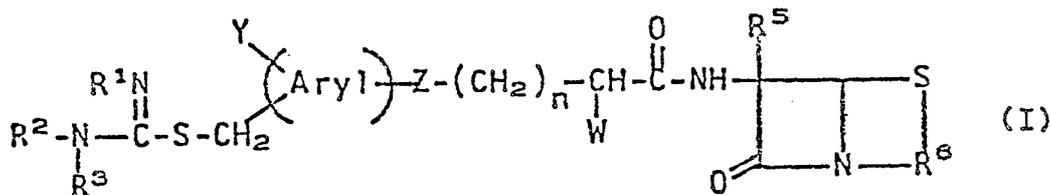


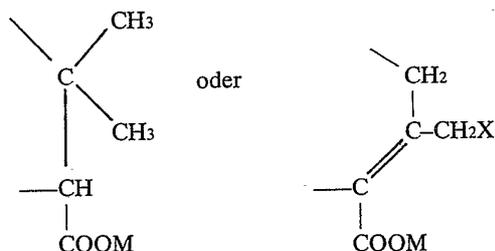


## PATENTANSPRÜCHE

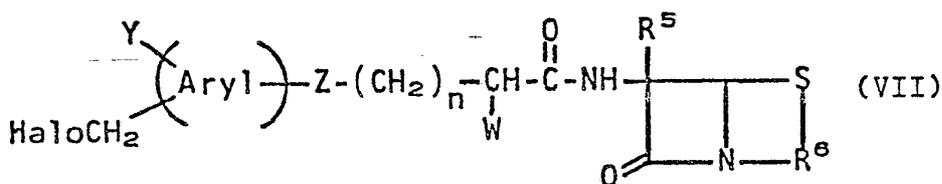
## 1. Verfahren zur Herstellung von neuen Verbindungen der Formel



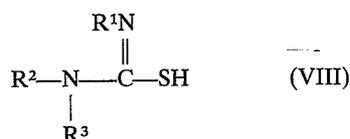
worin Aryl den Phenyl- oder 2-Thienylrest, Y Wasserstoff, Chlor, Brom, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, unter der Massgabe, dass, wenn Aryl der 2-Thienylrest ist, Y Wasserstoff bedeutet, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Z eine Bindung, Sauerstoff, Schwefel oder die Iminogruppe, unter der Massgabe, dass, wenn Aryl den 2-Thienylrest darstellt, Z eine Bindung ist, W Wasserstoff, die Methyl-, Amino-, Hydroxyl- oder Sulfonsäuregruppe oder den Rest COOH bedeutet, n 0, 1 oder 2 ist, unter der Massgabe, dass wenn W von Wasserstoff oder Methyl verschieden und Z keine Bindung ist, n nicht 0 ist, R<sup>5</sup> Wasserstoff oder die Methoxygruppe, R<sup>6</sup> einen der Reste



worin M Wasserstoff, ein pharmazeutisch zulässiges nicht-toxisches Kation, einen Alkanoyloxymethylrest mit geradkettigem oder verzweigtem Alkanoylanteil mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, einen Alkanoylaminomethylrest mit geradkettigem oder verzweigtem Alkanoylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen,

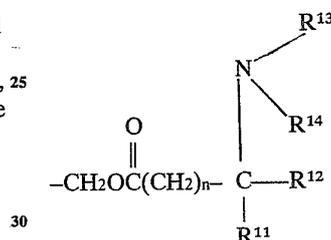


mit einem Derivat der Formel



behandelt, wobei in obigen Formeln Halo, Chlor oder Brom, Y Wasserstoff, Chlor, Brom, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, unter der Massgabe, dass, wenn Aryl den 2-Thienylrest bedeutet, Y Wasserstoff ist, W Wasserstoff, die Methyl-, Amino-, Hydroxyl-, Sulfonsäure- oder Carboxylgruppe bedeutet, unter der Massgabe, dass, wenn W von Wasserstoff oder Methyl ver-

worin der Aminstickstoff durch einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, einen Alkoxy-carbonylaminomethylrest mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, worin der Aminstickstoff durch einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, einen p-Alkanoyloxy-benzylrest mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkanoylanteil mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder einen Aminoalkanoyloxymethylrest der Formel



worin n 0 oder eine Zahl von 1 bis 5, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> Wasserstoff oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, und X Wasserstoff, den Acetoxy-, 1,3,4-Thiadiazol-5-ylthio-, 3-Methyl-1,2,4-thiadiazol-5-ylthio-, Tetrazol-5-ylthio-, 1-Methyltetrazol-5-ylthio-, 2-Methyl-1,3,4-oxadiazol-5-ylthio- oder 2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio- darstellen, oder deren pharmazeutisch zulässige Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Derivat der Formel

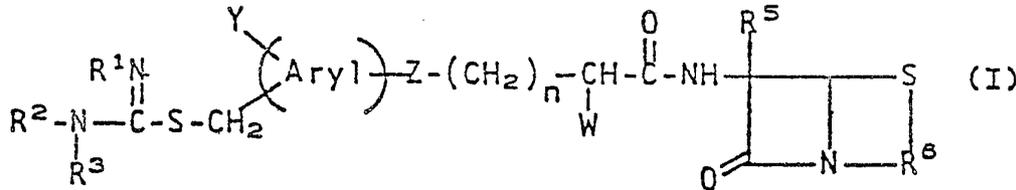
schieden und Z keine Bindung ist, n nicht 0 sein kann, und zwar in einem alkoholischen Lösungsmittel bei Temperaturen von 0 bis 100°C während 1/2 bis 6 Stunden, unter der Massgabe, dass, wenn W die Aminogruppe ist, diese vor der Behandlung durch eine geeignete Schutzgruppe intermediär blockiert wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(isothioharnstoffmethyl)phenyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure und deren pharmazeutisch zulässige Salze herstellt.

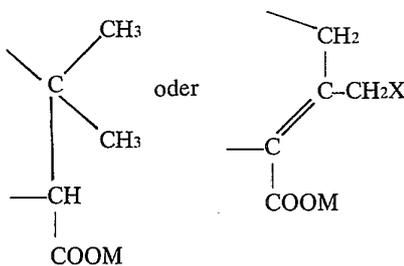
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 3-[3-(Methyl-1,2,4-thiadiazol-5-ylthio)methyl]-7-[[2-[4-(isothioharnstoffmethyl)phenyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-carbonsäure und deren pharmazeutisch zulässige Salze herstellt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass 3-[(1-Methyltetrazol-5-ylthio)methyl-7-[[2-[4-(isothioharnstoffmethyl)phenyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure und deren pharmazeutisch zulässige Salze herstellt.

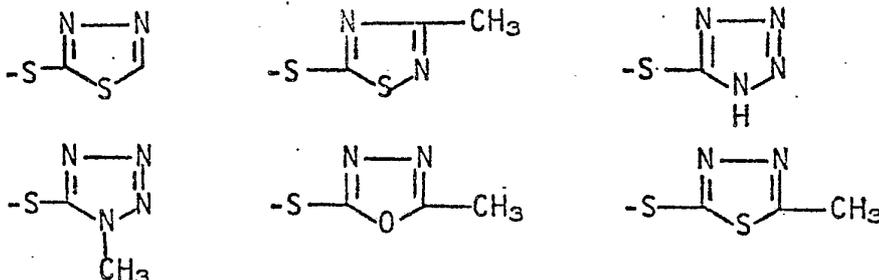
5. Verwendung der nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 erhaltenen Verbindungen der Formel I zur Herstellung entsprechender Verbindungen, in welchen W den Rest -COOR<sub>4</sub>, worin R<sup>4</sup> Indanyl ist, bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindungen der Formel I, in denen W den Rest -COOH bedeutet, mit 5-Indanol in einem inerten



worin Aryl den Phenyl- oder 2-Thienylrest, Y Wasserstoff, Chlor, Brom, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, unter der Massgabe, dass, wenn Aryl der 2-Thienylrest ist, Y Wasserstoff bedeutet, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Z eine Bindung, Sauerstoff, Schwefel oder die Iminogruppe, unter der Massgabe, dass, wenn Aryl den 2-Thienylrest darstellt, Z eine Bindung ist, W Wasserstoff, die Methyl-, Amino-, Hydroxyl- oder Sulfonsäuregruppe oder den Rest COOH bedeutet, n 0, 1 oder 2 ist, unter der Massgabe, dass, wenn W von Wasserstoff oder Methyl verschieden und Z keine Bindung ist, n nicht 0 ist, R<sup>5</sup> Wasserstoff oder die Methoxygruppe, R<sup>6</sup> einen der Reste



worin M Wasserstoff, ein pharmazeutisch zulässiges nicht-toxisches Kation, einen Alkanoyloxymethylrest mit geradkettigem oder verzweigtem Alkanoylanteil mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, einen Alkanoylaminomethylrest mit geradkettigem oder verzweigtem Alkanoylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, worin der Aminstickstoff durch einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, einen Alkoxy-carbonylaminomethylrest mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, worin der Aminstickstoff durch einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, einen p-Alkanoyloxy-benzylrest mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkanoylanteil mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder einen Aminoalkanoyloxymethylrest

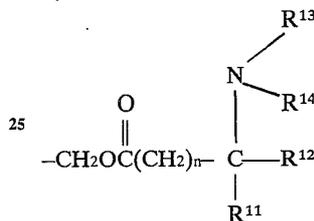


Lösungsmittel in Gegenwart von N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid beim pH-Wert etwa 2,5 bei einer Temperatur von 20 bis 30°C umgesetzt.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Cephalosporin- und Penicillinderivate, die als Antibiotika brauchbar sind.

Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen weisen die folgende Formel auf

20 der Formel



worin n 0 oder eine Zahl von 1 bis 5, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> Wasserstoff oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, und X Wasserstoff, den Acetoxy-, 1,3,4-Thiadiazol-5-ylthio-, 3-Methyl-1,2,4-thiadiazol-5-ylthio-, Tetrazol-5-ylthio-, 1-Methyltetrazol-5-ylthio-, 2-Methyl-1,3,4-oxadiazol-5-ylthio- oder 2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio- oder deren pharmazeutisch zulässige Salze.

Für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, aus denen Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> bestehen können, sind der Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl- und tert-Butylrest zu nennen.

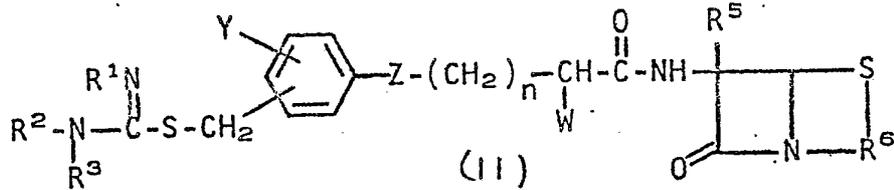
Beispiele für Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, aus denen R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> bestehen können, sind der Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und n-Butylrest.

Beispiele für Alkoxyreste, aus denen Y bestehen kann, sind der Methoxy-, Äthoxy-, n-Propoxy- und n-Butoxyrest.

Beispiele für geradkettige oder verzweigte Alkylreste, die den Substituenten R<sup>8</sup> bilden können, sind der Methoxy-, Äthoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy-, sek-Butoxy- und n-Butoxyrest.

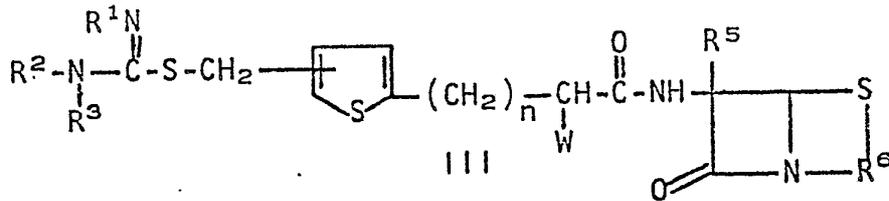
Gemäss Formel I ist der Substituent X ausser Wasserstoff oder der Acetoxygruppe einer der folgenden heterozyklischen Mercaptoreste, nämlich ein 1,3,4-Thiadiazol-5-ylthio-, 3-Methyl-1,2,4-thiadiazol-5-ylthio-, Tetrazol-5-ylthio-, 1-Methyltetrazol-5-ylthio-, 2-Methyl-1,3,4-oxadiazolrest-5-ylthio- oder 2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio- oder 2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio- folgender Formeln:

Ist der Arylrest in den Verbindungen der Formel I ein Phenylrest, so können der Isothioharnstoffmethyl-Substituent und der Substituent Y in sämtlichen Stellungen 2 bis 6 des Phenyl-



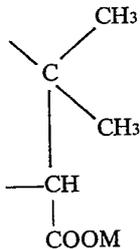
Bevorzugte Bindungsstellen für den Isothioharnstoffmethylrest in obiger Formel II sind die ortho- und para-Stellung des Phenylrings. In obiger Formel II besitzen die Substituenten Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Z, n, W, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die für Formel I geltende Bedeutung.

Ist der Arylrest in den Verbindungen der Formel I ein 2-Thienylrest, so bedeutet Y Wasserstoff und Z eine Bindung. Verbindungen dieser Art werden durch folgende Formel III wiedergegeben:



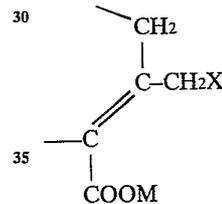
In den Verbindungen der Formel III kann der Isothioharnstoffsubstituent in 4- oder 5-Stellung des Thienylrests gebunden sein. Die Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, n, W, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> besitzen die in Verbindung mit Formel I angegebene Bedeutung.

Aus obiger Beschreibung geht hervor, dass die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen der Formel I entweder Penicillinderivate sind, wenn R<sup>6</sup> den folgenden Rest



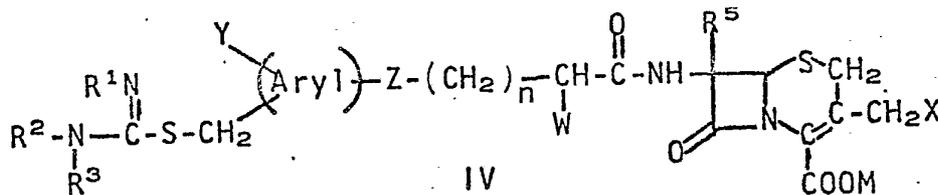
darstellt, oder Cephalosporinderivate, falls R<sup>6</sup> ein Rest der

25 Formel



40 ist, wobei in diesen beiden Formeln M und X die in Verbindung mit Formel I angegebene Bedeutung besitzen.

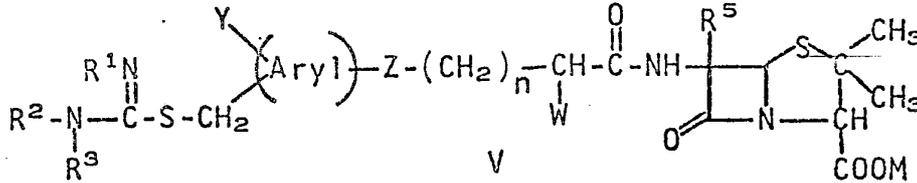
Die Cephalosporinderivate, die eine bevorzugte Ausführungsform darstellen, können durch folgende Formel IV wiedergegeben werden:



In dieser Formel bedeutet Aryl den Phenyl- oder 2-Thienylrest, Y Wasserstoff, Chlor, Brom, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, unter der Massgabe, dass, wenn Aryl der 2-Thienylrest ist, Y Wasserstoff bezeichnet. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> bedeuten jeweils Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Z bezeichnet eine Bindung, Sauerstoff, Schwefel oder die Iminogruppe, unter der Massgabe, dass, wenn Aryl den 2-Thienylrest bedeutet, Z eine Bindung bezeichnet. W bedeutet Wasserstoff, die Methyl-, Amino-, Hydroxyl- oder SO<sub>3</sub>H-Gruppe oder einen Rest COOH. n bedeutet 0, 1 oder 2, unter der Massgabe, dass, wenn W von Wasserstoff oder Methyl verschieden und Z keine Bindung ist, n nicht 0 sein kann. R<sup>5</sup> bedeutet Wasserstoff oder die Meth-

oxygruppe und M bedeutet Wasserstoff, einen pharmazeutisch  
55 zulässiges nicht-toxisches Kation, einen Alkanoyloxymethylrest mit geradkettigem oder verzweigtem Alkanoylanteil mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, einen Alkanoylaminomethylrest mit geradkettigem oder verzweigtem Alkanoylanteil mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, wobei der Aminstickstoff durch einen  
60 Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, einen Alkoxyaminomethylrest mit geradkettigem oder verzweigtem Alkoxyanteil mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei der Aminstickstoff durch einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, einen p-Alkanoyl-  
65 oxybenzylrest mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkanoylanteil mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder einen Aminoalkanoxyloxymethylrest mit einem Alkanoylanteil mit 2 bis 15 Kohlenstoffatomen, wobei der Aminstickstoff durch einen

Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituiert sein kann. X stellt Wasserstoff, den Acetoxy-, 1,3,4-Thiadiazol-5-ylthio-, 3-Methyl-1,2,4-thiadiazol-5-ylthio-, Tetrazol-5-ylthio-, 1-Methyltetrazol-5-ylthio-, 2-Methyl-1,3,4-oxadiazol-5-ylthio- oder 2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio-



In dieser Formel bedeutet Aryl den Phenyl- oder 2-Thienylrest, Y Wasserstoff, Chlor, Brom, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, unter der Massgabe, dass, wenn Aryl den 2-Thienylrest bedeutet, Y Wasserstoff ist. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> bedeuten jeweils Wasserstoff oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Z bedeutet eine Bindung, Sauerstoff, Schwefel oder die Iminogruppe, unter der Massgabe, dass, wenn Aryl den 2-Thienylrest bezeichnet, Z eine Bindung ist. W bedeutet Wasserstoff, die Methyl-, Amino-, Hydroxyl- oder SO<sub>3</sub>H-Gruppe oder einen Rest COOH. n bedeutet 0, 1 oder 2, unter der Massgabe, dass, wenn W von Wasserstoff oder Methyl verschieden und Z keine Bindung ist, n nicht 0 sein kann. R<sup>5</sup> bedeutet Wasserstoff oder die Methoxygruppe und M Wasserstoff, ein pharmazeutisch zulässiges Kation, einen Alkanoyloxymethylrest mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkanoylanteil mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, einen Alkanoylaminomethylrest mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkanoylanteil mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, worin der Aminstickstoff durch einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, einen Alkoxy-carbonylaminomethylrest mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkoxyanteil mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei der Aminstickstoff durch einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, einen p-Alkanoyloxy-benzylrest mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkanoylanteil mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder einen Aminoalkanoyloxymethylrest mit einem Alkanoylanteil mit 2 bis 15 Kohlenstoffatomen, wobei der Aminstickstoff durch einen niederen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituiert sein kann. Zu dieser bevorzugten Ausführungsform gehören auch die pharmazeutisch zulässigen Salze

rest dar. Zur bevorzugten Ausführungsform gehören auch die pharmazeutisch zulässigen Salze dieser Verbindungen.

Die Penicillinderivate, die eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung darstellen, können durch folgende Formel V wiedergegeben werden:

obiger Verbindungen.

In den Verbindungen der Formeln IV und V kann der Substituent R<sup>5</sup> cis- oder trans-ständig zum Wasserstoffatom in 6-Stellung der Cephalosporinderivate der Formel IV oder dem Wasserstoffatom in 5-Stellung der Penicillinderivate der Formel V vorliegen. Die Verbindungen der Formeln IV und V mit cis-ständigem Substituent R<sup>5</sup> werden bevorzugt.

Weitere bevorzugte Ausführungsformen sind: (A) Verbindungen, bei welchen W Wasserstoff, die Hydroxyl-, Amino- oder SO<sub>3</sub>H-Gruppe oder den Rest COOH darstellt. Bei derartiger Substitution erhält man üblicherweise Verbindungen mit breiterem Wirkungsspektrum und/oder verbesserter oraler Wirkung. So sind z. B.

(1) Verbindungen, worin W die Hydroxylgruppe ist, resistenter gegen  $\beta$ -Lactamase-Organismen.

(2) Verbindungen, worin W SO<sub>3</sub>H oder COOH bedeutet, besitzen ein breiteres Wirkungsspektrum gegen gram-negative Bakterien.

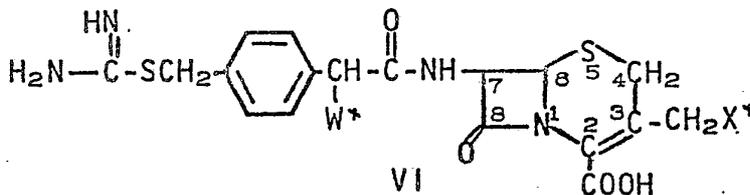
(3) Verbindungen, worin W die Aminogruppe bedeutet, besitzen verbesserte orale Wirkung.

(B) Verbindungen, bei welchen R<sup>5</sup> die Methoxygruppe ist, sind von spezieller Bedeutung, da sie eine antibakterielle Wirkung gegen Cephalosporinase produzierende gram-negative Organismen ausüben.

(C) Verbindungen, worin X den Acetoxy-, 2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio- oder 1-Methyltetrazol-5-ylthio- oder 2-Methyl-1,3,4-oxadiazol-5-ylthio- oder 2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio- rest bedeutet.

Unter den bevorzugten Ausführungsformen gemäss den Verbindungen (A), (B) und (C) sind solche besonders bevorzugt, bei denen Z eine Bindung darstellt.

Am meisten bevorzugt werden Verbindungen der allgemeinen Formel VI



worin W Wasserstoff, die Hydroxyl-, Amino-, Carboxyl- oder Sulfonsäuregruppe und X Wasserstoff, den Acetoxy-, 2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio- oder 1-Methyltetrazol-5-ylthio- rest darstellen, und deren pharmazeutisch zulässige Salze.

Von den Verbindungen der Formel VI werden solche bevorzugt, bei denen die Wasserstoffatome in 6- und 7-Stellung cis-ständig zueinander sind.

In den Rahmen der Erfindung fallen üblicherweise auch die einzelnen optischen Isomeren solcher Verbindungen, bei denen W von Wasserstoff verschieden ist.

Ferner fallen in den Rahmen der Erfindung die nicht-toxischen Säureadditionssalze der Verbindungen, z.B. die Additionssalze mit Mineralsäuren wie das Hydrochlorid, Hydrobro-

mid, Hydrojodid, Sulfat, Sulfamat und Phosphat, oder mit organischen Säuren wie das Maleat, Acetat, Citrat, Oxalat, Succinat, Benzoat, Tartrat, Fumarat, Malat, Mandelat und Ascorbat.

In den Rahmen der Erfindung fallen im allgemeinen auch die nicht-toxischen pharmazeutisch zulässigen Salze solcher Verbindungen, bei denen W die Carboxyl- oder Sulfonsäuregruppe bedeutet und M Wasserstoff darstellt. Beispiele für pharmazeutisch zulässige Salze dieser Säurederivate sind solche mit primären, sekundären oder tertiären Aminen, z.B. Cyclohexylamin, Äthylamin und Pyridin.

Die pharmazeutisch zulässigen Kationen, die als Rest M in den Verbindungen der Formeln I bis IV vorliegen können, umfassen insbesondere die Alkalimetallionen wie das Natrium-,

Kalium- und Calciumion und das Ammoniumion, ferner organische Aminkationen wie z.B. niedrig-Alkylammoniumgruppen wie Triäthylammonium und N-Äthylpiperidin.

Die Salze der Verbindungen der Formeln I bis IV, bei denen M ein pharmazeutisch zulässiges Kation bedeutet, können in bekannter Weise hergestellt werden, und zwar in situ oder durch Umsetzung der entsprechenden Säure mit einer Base wie z.B. Natriumbicarbonat oder Triäthylamin.

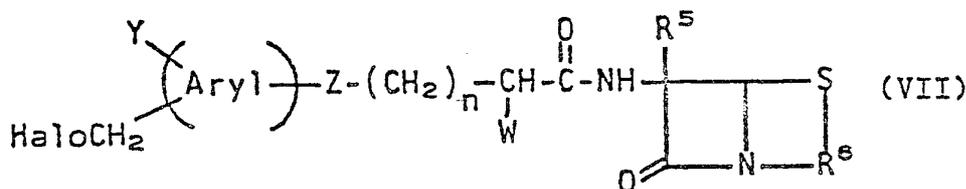
Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen können analog wie viele bekannte Cephalosporinverbindungen, z.B. Cephalexin, Cephalothin oder Cephaloglycin, verabreicht werden. Man kann sie allein oder in Form pharmazeutischer Präparate oral, parenteral und topisch an Warmblütler, d. h. Vögel und Säugetiere, z.B. Katzen, Hunde, Rindvieh und Pferde sowie an Menschen verabreichen. Zur oralen Verabreichung können die Verbindungen in Form von Tabletten, Kapseln oder Pillen oder in Form von Elixieren oder Suspensionen gegeben werden. Zur parenteralen Verabreichung verwendet man am besten eine sterile wässrige Lösung, die andere gelöste

Stoffe enthalten kann, z.B. Kochsalz oder Glucose, womit die Lösung isotonisch gestellt wird. Zur topischen Verabreichung werden die Verbindungen in Cremes und Salben eingearbeitet.

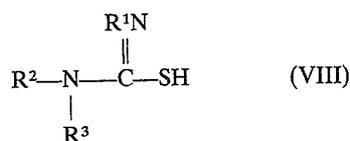
Beispiele für Bakterien, gegen die die genannten Verbindungen wirksam sind, sind Staphylococcus aureus, Salmonella schottmuelleri, Klebsiella pneumoniae, Diplococcus pneumonia und Streptococcus pyogenes.

Ein Beispiel eines erfindungsgemäss herstellbaren Cephalosporinderivats ist die 3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(isothioharnstoffmethyl)-phenyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure, und ein Beispiel eines weiteren neuen Penicillinderivats liegt in der 6-[[2-[4-(isothioharnstoffmethyl)phenyl]acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thiazin-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure vor. Weitere Beispiele dieser Verbindungen werden nachstehend gegeben.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, dass man ein Derivat der Formel

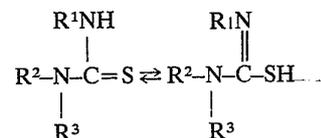


mit einem Derivat der Formel



behandelt, wobei in obigen Formeln Halo, Chlor oder Brom, Y Wasserstoff, Chlor, Brom, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, unter der Massgabe, dass, wenn Aryl den 2-Thienylrest bedeutet, Y Wasserstoff ist, W Wasserstoff, die Methyl-, Amino-, Hydroxyl-, Sulfonsäure- oder Carboxylgruppe bedeutet, unter der Massgabe, dass, wenn W von Wasserstoff oder Methyl verschieden und Z keine Bindung ist, n nicht 0 sein kann, und zwar in einem alkoholischen Lösungsmittel bei Temperaturen von 0 bis 100°C während 1/2 bis 6 Stunden, unter der Massgabe, dass, wenn W die Aminogruppe ist, diese vor der Behandlung durch eine geeignete Schutzgruppe intermediär blockiert wird.

Die im erfindungsgemässen Verfahren eingesetzte Verbindung der Formel VIII kann auch folgendermassen dargestellt werden



Erfindungsgemäss erhaltene Verbindungen der Formel I, in welchen W den Rest COOH darstellt, können dazu verwendet werden, um Verbindungen der Formel I herzustellen, worin W COOR<sub>4</sub> ist, in welcher Gruppe R<sub>4</sub> Indanyl bedeutet. Dazu kann man die genannten Verbindungen mit 5-Indanol in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart von N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid beim pH-Wert etwa 2,5 bei einer Temperatur von 20 bis 30°C umsetzen.

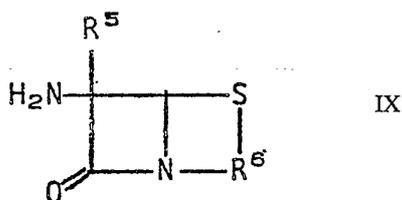
Die erfindungsgemässe Reaktion wird in einem alkoholischen Lösungsmittel bei Temperaturen von 0 bis 100°C, vorzugsweise von 25 bis 50°C, während 1/2 bis 6 Stunden durchgeführt, wobei man das entsprechende Isothiuonium-hydrochlorid bzw. -hydrobromid gewöhnlich in Lösung erhält. Das organische Lösungsmittel wird üblicherweise abgedunstet und das zurückbleibende Öl wird mit entsprechenden organischen Lösungsmitteln wie Äther, Hexan, Äthylacetat oder Acetonitril verrieben, wobei man die durch den Isothioharnstoffmethylrest substituierte Verbindung erhält.

Ist der Substituent W in Formel VII eine Aminogruppe, so können zum Schutz der Aminofunktion geeignete blockierende Gruppen, z.B. ein Säuresalz wie das Hydrochlorid, eine Acylgruppe oder der tert.-Butoxycarbonylrest verwendet werden. Die Schutzgruppen können nach der Kupplungsreaktionen in bekannter Weise entfernt werden, siehe z.B. die Vorschrift der US-PS 3 657 232.

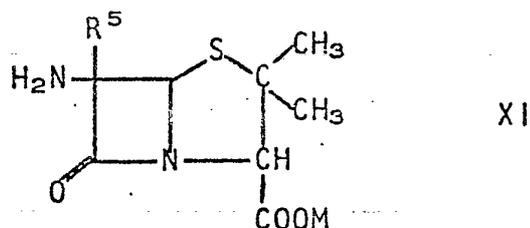
Beispiele für Verbindungen der Formel VIII sind der Isothioharnstoff,

- 1-Äthyl-3-n-propylisothioharnstoff,
- 1-Äthyl-3-n-butylisothioharnstoff,
- 1,1-Di-n-propyl-3-äthylisothioharnstoff,
- 1-Äthyl-3-isopropylisothioharnstoff,
- 1,1,3-Triäthylisothioharnstoff,
- 1,1-Di-n-propyl-3-methylisothioharnstoff,
- 1,3-Disek-butylisothioharnstoff,
- 1,3-Di-n-propylisothioharnstoff,
- 1-n-Butyl-3-methylisothioharnstoff,
- 1-Äthyl-3-methylisothioharnstoff,
- 1,1-Diäthyl-3-methylisothioharnstoff,
- 1,3-Diäthylisothioharnstoff,
- 1-Äthylisothioharnstoff,
- 3-n-Propylisothioharnstoff,
- 1,3-Dimethyl-isothioharnstoff,
- 1,3-Diisopropylisothioharnstoff,
- 1,3-Di-n-butyl-isothioharnstoff,
- 1-Methyl-3-äthylisothioharnstoff und
- 1,1-Dimethyl-3-äthylisothioharnstoff.

Verbindungen der allgemeinen Formel VII können hergestellt werden, indem man ein Derivat der Formel IX

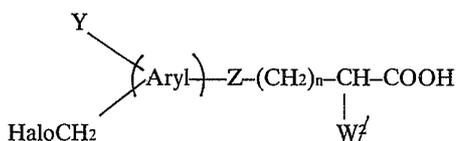


IX

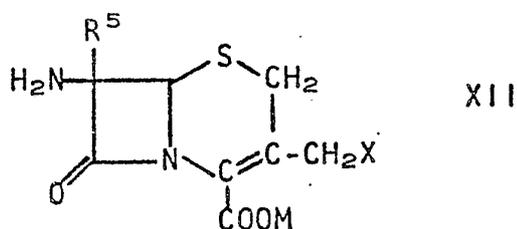


XI

mit einer Säure der Formel X



X



XII

oder einem funktionellen Derivat davon kuppelt, wobei in obigen Formeln Aryl, Halo, Y, Z, n, W, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die in Verbindung mit Formel VII angegebene Bedeutung besitzen.

Ist der Substituent W in Formel X eine Aminogruppe, so verwendet man vorzugsweise geeignete blockierende Gruppen, z.B. ein Säuresalz wie das Hydrochlorid, den tert.-Butoxycarbonyl- oder Carbobenzyloxyrest, um die Aminofunktion analog wie vorstehend beschrieben zu schützen.

Funktionelle Äquivalente der Säuren der Formel X sind in der Regel die Säurehalogenide, z.B. das Säurechlorid, die Säureanhydride einschliesslich gemischte Anhydride mit beispielsweise Alkylphosphorsäuren, niederen aliphatischen Monoestern der Kohlensäure oder Alkyl- oder Arylsulfonsäuren. Ausserdem kann das Säureazid oder ein aktiver Ester oder Thioester, z. B. mit p-Nitrophenol, 2,4-Dinitrophenol oder Thioessigsäure verwendet werden, oder man kann die freie Säure der Formel X mit dem 7-Aminocephalosporansäurederivat oder einem 6-Aminopenicillansäurederivat der Formel IX kuppeln, nachdem man die Säure zunächst mit N,N'-Dimethylchloroformiumchlorid umgesetzt hat, oder unter Verwendung eines Carbodiimids wie N,N'-Diisopropylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid oder N-Cyclohexyl-N'-(2-morpholinoäthyl)carbodiimid.

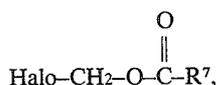
Die Kupplungsreaktion wird im allgemeinen in Gegenwart eines Lösungsmittels durchgeführt. Geeignete Lösungsmittel sind z.B. Äthylacetat, Aceton, Dioxan, Acetonitril, Chloroform, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid. Werden hydrophile Lösungsmittel eingesetzt, so können diese auch im Gemisch mit Wasser verwendet werden. Die Kupplungsreaktion kann in Gegenwart einer Base, z.B. eines Alkalibicarbonats, durchgeführt werden. Die Reaktionstemperatur kann zwischen -10 und 100°C liegen, die Reaktionszeit kann etwa 1/2 bis 10 Stunden betragen. Die Cephalosporin-Produkte werden üblicherweise nach konventionellen Methoden isoliert.

Die Verbindungen der Formel VII können auch hergestellt werden, indem man ein modifiziertes Polystyrol, welches Nitrophenol- oder Hydroxysuccinimidgruppen enthält, mit einer Säure der Formel X vereinigt und die so gebildete aktivierte Säure mit einer Verbindung der Formel IX nach dem Verfahren der CA-PS 892 580 umsetzt, wobei man das dort beschriebene Penicillansäurederivat durch eine Verbindung der Formel IX ersetzt.

Verbindungen der Formel IX werden vollständiger durch die folgenden Formeln XI und XII wiedergegeben:

20 worin R<sup>5</sup>, M und X die in Verbindung mit Formel I angegebene Bedeutung besitzen. Verbindungen der Formeln XI und XII, worin R<sup>5</sup> Wasserstoff, M Wasserstoff oder ein pharmazeutisch zulässiges nicht-toxisches Kation und X Wasserstoff oder die Acetoxygruppe bedeuten, sind im Handel erhältlich oder können nach bekannten Methoden dargestellt werden. Entsprechende Verbindungen, worin R<sup>5</sup> die Methoxygruppe ist, können nach den Verfahren der US-PS 3 778 432 dargestellt werden.

Verbindungen der Formeln XI und XII, worin M einen Alkanoyloxymethylrest darstellt, können hergestellt werden, indem man die entsprechende Säure in Form eines Salzes, z.B. eines Alkalimetallsalzes oder des Triäthylammoniumsalzes, mit einer Verbindung der Formel



40 worin Halo Chlor oder Brom und R<sup>7</sup> einen geradkettigen oder verzweigten niederen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, nach dem allgemeinen Verfahren der US-PS 3 655 658 umgesetzt.

Verbindungen der Formeln XI und XII, worin M einen Alkanoylamino- oder Alkoxy-carbonylamino-methylrest bedeutet, können erhalten werden, indem man das Natriumsalz von Säurederivaten der Formeln XI oder XII in einem organischen Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphoramid bei Raumtemperatur mit einer äquivalenten Menge eines Alkanoylamino-methylhalogenids oder eines Alkoxy-carbonylamino-methylhalogenids 1/2 bis 3 Stunden behandelt, worauf das Gemisch in Eis/Wasser gegossen wird. Das dabei ausfallende Produkt wird nach Standardverfahren isoliert.

Verbindungen der Formeln XI und XII, worin M einen p-Alkanoyloxy-benzylrest bedeutet, kann man erhalten, indem man 2 Äquivalente des p-Alkanoyloxy-benzylalkohols zu einer Suspension des Natriumsalzes des Säurederivats der Formeln XI oder XII in Dimethylformamid oder Hexamethylphosphoramid zusetzt, worauf das Gemisch auf 0°C gekühlt wird. Vorzugsweise werden unter Rühren 1,2 Äquivalente Dicyclohexylcarbodiimid in Dimethylformamid zugetropft. Das Gemisch wird gewöhnlich bei 0°C 1/2 bis 3 Stunden und dann noch 2 bis 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Dicyclohexylharnstoff kann abfiltriert und das Filtrat wird mit Chloroform, Methylenchlorid oder Äthylacetat verdünnt, mit Wasser gewaschen und getrocknet werden, wobei man das Produkt erhält.



dann dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Der Methylenchloridextrakt wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Das resultierende ölige Säureprodukt wird an Silikagel unter Verwendung von Benzol und Benzol/Aceton als Eluierungsmittel chromatografiert, wobei man die p-Chlormethylphenylelessigsäure erhält, die aus heissem Chloroform umkristallisiert wird. F. 147–149°C.

(B) Ein Gemisch aus 1 g p-Chlormethylphenylelessigsäure

und 6 ml Thionylchlorid wird bei Raumtemperatur 25 Stunden gerührt, dann wird überschüssiges Thionylchlorid im Vakuum entfernt, wobei man das p-Chlormethylphenylacetylchlorid erhält.

Ersetzt man in a) (A) die Phenylelessigsäure durch eine Säure aus folgender Tabelle I, so erhält man die entsprechenden Chlormethyl-derivate, die gemäss a) (B) in das Säurechlorid überführt werden können:

Tabelle I

Säure	Chlormethyl-derivat
Hydrotropsäure	p-Chlormethylhydrotropsäure
Mandelsäure	p-Chlormethylmandelsäure
Dihydrozimtsäure	p-Chlormethyldihydro-zimtsäure
2-Methylhydrozimtsäure	p-Chlormethyl-2-methylhydro-zimtsäure
3-Phenylmilchsäure	3-(p-Chlormethylphenyl)-milchsäure
4-Phenylbuttersäure	4-(p-Chlormethylphenyl)-buttersäure
2-Methyl-4-phenylbuttersäure	2-Methyl-4-(p-chlormethylphenyl)-buttersäure
2-Hydroxy-4-phenylbuttersäure	2-Hydroxy-4-(p-chlormethylphenyl)-buttersäure
Phenoxyessigsäure	p-Chlormethylphenoxy-essigsäure
2-Phenoxypropionsäure	2-(p-Chlormethylphenoxy)-propionsäure
4-Phenoxybuttersäure	4-(p-Chlormethylphenoxy)-buttersäure
2-Methyl-4-phenoxybuttersäure	2-Methyl-4-(p-chlormethylphenoxy)-buttersäure
3-Phenoxypropionsäure	3-(p-Chlormethylphenoxy)-propionsäure
3-Phenoxy-milchsäure	3-(p-Chlormethylphenoxy)-milchsäure
Anilinoessigsäure	p-Chlormethylanilinoessigsäure
2-Hydroxy-2-(2-thienyl)-essigsäure	2-Hydroxy-2-[2-(5-chlormethyl)-thienyl]-essigsäure
2-Anilinopropionsäure	2-(p-Chlormethyl)anilinopropionsäure
4-Anilinobuttersäure	4-(p-Chlormethylanilino)-buttersäure
3-Anilinobuttersäure	3-(p-Chlormethylanilino)-buttersäure
Phenylthioessigsäure	p-Chlormethylphenyl-thioessigsäure
2-Phenylthiopropionsäure	2-(p-Chlormethylphenyl)-thiopropionsäure
4-Phenylthiobuttersäure	4-(p-Chlormethylphenyl)-thiobuttersäure
o-Chlorphenylelessigsäure	o-Chlor-p-chlormethylphenylelessigsäure

b)

p-Chlormethylphenylglycin-hydrochlorid

Ein Gemisch aus 2,03 g trifluoracetyliertem Phenylglycin und 0,8 g Zinkchlorid in Chlormethyläther wird 12 Stunden auf 65°C erwärmt. Überschüssiges Reagens wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird in Methylenchlorid gelöst, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und mit gesättigter

Natriumchloridlösung gewaschen. Die neutrale organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und zu einem Öl eingeeengt, das durch Säulenchromatographie gereinigt wird. Auf gleiche Weise können die in Tabelle II aufgeführten Chlormethyl-derivate aus den dort angegebenen Säuren hergestellt werden:

Tabelle II

Säure	Chlormethyl-derivat
Phenylalanin	p-(Chlormethylphenyl)-alanin · HCl
2-Amino-4-phenylbuttersäure	2-Amino-4-(p-chlormethylphenyl)-buttersäure · HCl
2-Amino-4-phenoxybuttersäure	2-Amino-4-(p-chlormethylphenoxy)-buttersäure · HCl
3-Phenoxyalanin	3-(p-Chlormethylphenoxy)alanin · HCl
2-Amino-4-anilinobuttersäure	2-Amino-4-(p-chlormethylanilino)-buttersäure · HCl
2-Amino-4-phenylthiobuttersäure	2-Amino-4-(p-chlormethylphenyl)-thiobuttersäure · HCl
3-Phenylthioalanin	3-(p-Chlormethylphenyl)thioalanin · HCl
2-(2-Thienyl)-glycin	2-[2-(5-Chlormethyl)thienyl]-glycin · HCl
2-Amino-3-(2-thienyl)-propionsäure	2-Amino-3-[2-(5-chlormethyl)thienyl]-propionsäure · HCl
2-Amino-4-(2-thienyl)-buttersäure	2-Amino-4-[2-(5-chlormethyl)thienyl]-buttersäure · HCl

c)

p-Chlormethylphenylmalonsäure

Ersetzt man im Verfahren von a) (A) die Phenylelessigsäure durch eine äquivalente Menge Phenylmalonsäurediäthylester, so erhält man den p-Chlormethylphenylmalonsäurediäthyl-

ester, der durch Hydrolyse die entsprechende Säure ergibt. Auf gleiche Weise können die in Tabelle III aufgeführten Chlormethyl-derivate hergestellt werden, indem man den Diäthylester der ebenfalls angegebenen Säure anstelle des Phenylmalonsäurediäthylesters einsetzt:

Tabelle III

Säure	Chlormethyl-derivat
2-Sulfophenylelessigsäure	2-Sulfo-p-chlormethylphenylelessigsäure
3-Phenyl-2-sulfopropionsäure	3-(p-Chlormethylphenyl)-2-sulfopropionsäure
4-Phenyl-2-sulfobuttersäure	4-(p-Chlormethylphenyl)-2-sulfobuttersäure
Benzylmalonsäure	p-Chlormethylbenzylmalonsäure
Phenäthylmalonsäure	p-Chlormethylphenäthylmalonsäure
2-Phenoxyäthylmalonsäure	2-(p-Chlormethylphenoxy)-äthylmalonsäure
2-Phenylthioäthylmalonsäure	2-(p-(Chlormethylphenyl)-thioäthylmalonsäure
Anilinomethylmalonsäure	p-Chlormethylanilinomethylmalonsäure
2-Thienylmalonsäure	2-[2-(5-Chlormethyl)thienyl]-malonsäure
2-Thenylmalonsäure	2-[2-(5-Chlormethyl)thienyl]-malonsäure

d)

## 5-Chlormethyl-2-thienylacetylchlorid

2-Thiophencarbonsäure wird in Chloroformlösung mit Chlormethyläther in Gegenwart von 0,9 bis 2,2 Äquivalenten Aluminiumchlorid umgesetzt, wobei man die 5-Chlormethyl-2-thienylcarbonsäure erhält. Behandelt man die Säure mit überschüssigem Thionylchlorid bei Raumtemperatur während ca. 16 Stunden, so erhält man das Säurechlorid, das mit Diazomethan das entsprechende Diazoketon ergibt. Eine methanolische Lösung des Diazoketons wird unter Stickstoff etwa 1 Stunde mit einer Hochdruck-Quecksilberlampe unter Verwendung eines Quarzfilters bestrahlt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie an Silikagel erhält man den 5-Chlormethyl-2-thienylelessigsäuremethylester. Dieser wird mit einem 1:1-Gemisch aus Essigsäure und konzentrierter Salzsäure bei Raumtemperatur über Nacht hydrolysiert, wobei man die 5-Chlormethyl-2-thienylelessigsäure erhält.

Ersetzt man im a) (B) die p-Chlormethylphenylelessigsäure durch 5-Chlormethyl-2-thienylelessigsäure, so erhält man das 5-Chlormethyl-2-thienylacetylchlorid.

e)

## o-Hydroxymethylphenylelessigsäure-lacton

Das in a) erhaltene neutrale Nebenprodukt wird durch Sublimation im Vakuum (0,05 mm Hg bei 80°C) gereinigt, wobei man das o-Hydroxymethylphenylelessigsäure-lacton vom F. 82°C erhält.

f)

## o-Brommethylphenylacetylchlorid

Zu einer Lösung von 5 ml mit Bromwasserstoff gesättigtem Eisessig wird bei 0°C eine Lösung von 0,55 g o-Hydroxymethylphenylelessigsäurelacton in 2 ml Eisessig zugegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt und dann 1 Stunde am Rückfluss gekocht, während Bromwasserstoffgas eingeleitet wird. Überschüssiges Lacton und Lösungsmittel werden im Hochvakuum bei Raumtemperatur entfernt,

15 der resultierende ölige Rückstand wird dreimal mit Hexan verrieben, wobei man die o-Brommethylphenylelessigsäure vom F. 110°C erhält.

Eine Lösung von 0,18 g o-Brommethylphenylelessigsäure in überschüssigem Thionylchlorid wird bei Raumtemperatur 18  
20 Stunden gerührt, dann wird nicht umgesetztes Thionylchlorid im Hochvakuum entfernt, wobei man das o-Brommethylphenylacetylchlorid als öligen Rückstand gewinnt.

g)

## o-Chlormethyl-p-methoxymandelsäurechlorid

Eine Lösung von 1,1 g 2-Chlormethyl-4-methoxymandelsäure (Herstellung siehe B. Reichert et al., Pharmazie 5, 10 (1950)) in 25 ml Thionylchlorid wird bei Raumtemperatur etwa 16 Stunden gerührt, dann wird überschüssiges Thionylchlorid im Vakuum entfernt und man erhält das o-Chlormethyl-p-methoxymandelsäurechlorid in Form eines Öls.

## Beispiel 1

35 3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(isothioharnstoffmethyl)phenyl]-acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure-hydrochlorid

Eine warme Lösung von 0,12 g 3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(chlormethyl)phenyl]acetyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure und 0,12 g Isothioharnstoff  
40 in 30 ml Äthanol wird 4 Stunden am Rückfluss gekocht, dann wird das Lösungsmittel im Hochvakuum bei Raumtemperatur entfernt, wobei man ein Öl erhält. Dieses wird mit 80 ml Benzol/Aceton (2:1) verrieben, wobei das 3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(isothioharnstoffmethyl)phenyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäurehydrochlorid  
45 erhalten wird.

Auf analoge Weise erhält man bei Verwendung der aus folgender Tabelle IV ersichtlichen halomethylierten Derivate und Harnstoffderivate die ebenfalls aus Tabelle IV ersichtlichen Produkte:  
50

Tabell IV

Halomethyliertes Derivat	Isothioharnstoffverbindung	Produkt
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(chloromethyl)phenyl]acetyl]-amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure-acetyloxymethylester	Isothioharnstoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(isothioharnstoffmethyl)-phenyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure-acetyloxymethylester
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(chloromethyl)phenyl]acetyl]-amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure-propionyloxymethylester	Isothioharnstoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(isothioharnstoffmethyl)-phenyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure-propionyloxymethylester
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(chloromethyl)phenyl]acetyl]-amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure-butryloxymethylester	1,1,3-Triäthylisothioharnstoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(1,1,3-triäthylisothioharnstoffmethyl)phenyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure-butryloxymethylester
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(chloromethyl)phenyl]acetyl]-amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure-pivalyloxymethylester	Isothioharnstoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(isothioharnstoffmethyl)phenyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure-pivalyloxymethylester
3-[(2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio)methyl]-7-[[2-[4-(chloromethyl)phenyl]acetyl]-amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure-propionyloxymethylester	Isothioharnstoff	3-[(2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio)methyl]-7-[[2-[4-(isothioharnstoffmethyl)phenyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure-propionyloxymethylester
3-[(2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio)methyl]-7-[[2-[4-(chloromethyl)phenyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure-pivalyloxymethylester	Isothioharnstoff	3-[(2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio)methyl]-7-[[2-[4-(isothioharnstoffmethyl)phenyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure-pivalyloxymethylester
3-[(1-Methyltetrazol-5-ylthio)methyl]-7-[[2-[4-(chloromethyl)phenyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	n-Propylisothioharnstoff	3-[(1-Methyltetrazol-5-ylthio)methyl]-7-[[2-[4-(n-propylisothioharnstoffmethyl)phenyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
6-[[2-[4-(Chlormethyl)phenyl]acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure	1-Äthyl-3-n-propylisothioharnstoff	6-[[2-[4-(1-Äthyl-3-n-propylisothioharnstoffmethyl)phenyl]acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[2-(chloromethyl)-4-methoxyphenyl]-2-hydroxyacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	Isothioharnstoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[2-(isothioharnstoffmethyl)-4-methoxyphenyl]-2-hydroxyacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
6-[[2-[2-(Chlormethyl)-4-methoxyphenyl]-2-hydroxyacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure	Isothioharnstoff	6-[[2-[2-(Isothioharnstoffmethyl)-4-methoxyphenyl]-2-hydroxyacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[5-(chloromethyl)-2-thienyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	Isothioharnstoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[5-(isothioharnstoffmethyl)-2-thienyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(chloromethyl)phenyl]-2-methylacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	Isothioharnstoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(isothioharnstoffmethyl)phenyl]-2-carboxyacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(chloromethyl)phenyl]propionyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	1,1-Diäthyl-3-methylisothioharnstoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(1,1-diäthyl-3-methylisothioharnstoffmethyl)phenyl]-2-methylacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[3-[4-(chloromethyl)phenyl]propionyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	1-Äthyl-3-methylisothioharnstoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[3-[4-(1-äthyl-3-methylisothioharnstoffmethyl)phenyl]propionyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[3-[4-(chloromethyl)phenyl]-2-methylpropionyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	Isothioharnstoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[3-[4-(isothioharnstoffmethyl)phenyl]-2-methylpropionyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure

Tabelle IV (Fortsetzung)

Halomethylertes Derivat	Isothioharnstoffverbindung	Produkt
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[2-[4-(chloromethyl)phenyl]acetyl]-amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure-acetyloxymethylester	Isothioharnstoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[2-[4-(isothioharnstoffmethyl)phenyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure-acetyloxymethylester
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[2-[4-(chloromethyl)phenoxy]acetyl]-amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	Isothioharnstoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[2-[4-(isothioharnstoffmethyl)phenoxy]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[2-[4-(chloromethyl)phenoxy]-2-methylacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	1-n-Butyl-3-methylisothioharnstoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[2-[4-(1-n-butyl-3-methylisothioharnstoffmethyl)phenoxy]-2-methylacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[2-[4-(chloromethyl)phenyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	1,3-Di-n-propylisothioharnstoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[2-[4-(1,3-di-n-propylisothioharnstoffmethyl)phenyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[2-[4-(chloromethyl)anilino]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	1,3-Diisopropylisothioharnstoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[2-[4-(1,3-diisopropylisothioharnstoffmethyl)anilino]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[3-[4-(chloromethyl)anilino]-2-methylpropionyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	Isothioharnstoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[3-[4-(isothioharnstoffmethyl)anilino]-2-methylpropionyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[2-[4-(chloromethyl)phenylthio]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	Isothioharnstoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[2-[4-(isothioharnstoffmethyl)phenylthio]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[2-[2-(chloro)-4-(chloromethyl)phenyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	Isothioharnstoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[2-[2-(chloro)-4-(isothioharnstoffmethyl)phenyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[4-[4-(chloromethyl)phenylthio]butyryl]-amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	3-n-Propylisothioharnstoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[4-[4-(3-n-propylisothioharnstoffmethyl)phenylthio]butyryl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[2-[4-(chloromethyl)phenyl]acetyl]-amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	Isothioharnstoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[2-[4-(isothioharnstoffmethyl)phenyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[2-[4-(chloromethyl)phenoxy]acetyl]-amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure-pivalyloxymethylester	1-Äthylisothioharnstoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[2-[4-(1-äthylisothioharnstoffmethyl)phenoxy]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure-pivalyloxymethylester
6-[3-[4-(Chlormethyl)phenyl]-2-methylpropionyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure	1,3-Diäthylisothioharnstoff	6-[3-[4-(1,3-Diäthylisothioharnstoffmethyl)phenyl]-2-methylpropionyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure
6-[4-[4-(Chlormethyl)phenyl]-2-methylbutyryl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure	1,1-Dimethyl-3-äthylisothioharnstoff	6-[4-[4-(1,1-Dimethyl-3-äthylisothioharnstoffmethyl)phenyl]-2-methylbutyryl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure
6-[2-[4-(Chlormethyl)phenoxy]acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure	Isothioharnstoff	6-[2-[4-(isothioharnstoffmethyl)phenoxy]acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure

Tabelle IV (Fortsetzung)

Halomethyliertes Derivat	Isothiostoffverbindung	Produkt
6-[[2-[4-(Chlormethyl)phenoxy]-2-methylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure	Isothiostoff	6-[[2-[4-(Isothioharnstoffmethyl)phenoxy]-2-methylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure
3-[(Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio)methyl]-7-[[2-[4-(chloromethyl)phenyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	Isothiostoff	3-[(2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio)methyl]-7-[[2-[4-(isothioharnstoffmethyl)phenyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
6-[[2-[4-(Chlormethyl)anilino]acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure	1-Methyl-3-äthylisothiostoff	6-[[2-[4-(1-Methyl-3-äthylisothiostoffmethyl)anilino]acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure
6-[[3-[4-(Chlormethyl)anilino]-2-methylpropionyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure	Isothiostoff	6-[[3-[4-(Isothioharnstoffmethyl)anilino]-2-methylpropionyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure
6-[[2-[4-(Chlormethyl)phenylthio]acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure	1,3-Di-n-butylisothiostoff	6-[[2-[4-(1,3-Di-n-butylisothiostoffmethyl)phenylthio]acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure
6-[[2-[2-(Chlor)-4-(chlormethyl)phenyl]acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure	Isothiostoff	6-[[2-[2-(Chlor)-4-(isothioharnstoffmethyl)phenyl]acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure
6-[[4-[4-(Chlormethyl)phenylthio]butyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure	1,1-Diäthyl-3-methylisothiostoff	6-[[4-[4-(1,1-Diäthyl-3-methylisothiostoffmethyl)phenylthio]butyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[3-[4-(chlormethyl)phenyl]-2-hydroxypropionyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	1,3-Diäthylisothiostoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[3-[4-(1,3-Diäthylisothiostoffmethyl)phenyl]-2-hydroxypropionyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[4-[4-(chlormethyl)phenyl]-2-hydroxybutyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	1-Äthylisothiostoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[4-[4-(1-äthylisothiostoffmethyl)phenyl]-2-hydroxybutyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[5-(chlormethyl)-2-thienyl]-2-hydroxyacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	3-n-Propylisothiostoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[5-(3-n-propylisothiostoffmethyl)-2-thienyl]-2-hydroxyacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
6-[[3-[4-(Chlormethyl)phenyl]-2-hydroxypropionyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure	1,3-Dimethylisothiostoff	6-[[3-[4-(1,3-Dimethylisothiostoffmethyl)phenyl]-2-hydroxypropionyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure
3-[[1-Methyltetrazol-5-ylthio)methyl]-7-[[2-[4-(chlormethyl)phenyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-carbonsäure	Isothiostoff	3-[[1-Methyltetrazol-5-ylthio)methyl]-7-[[2-[4-(isothioharnstoffmethyl)phenyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
6-[[2-[5-(Chlormethyl)-2-thienyl]-2-hydroxyacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure	1,3-Di-n-butylisothiostoff	6-[[2-[5-(1,3-Di-n-butylisothiostoffmethyl)-2-thienyl]-2-hydroxyacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(chlormethyl)phenyl]-2-sulfoacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	1-Methyl-3-äthylisothiostoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(1-methyl-3-äthylisothiostoffmethyl)phenyl]-2-sulfoacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure

Tabelle IV (Fortsetzung)

Halomethylierter Derivat	Isothiostoffverbindung	Produkt
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[4-[4-(chloromethyl)phenyl]-2-sulfo- butyryl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2- carbonsäure	1-Äthyl-3-isopropylisothio- harnstoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[4-[4-(1-äthyl-3-isopropylisothio- harnstoffmethyl)phenyl]-2-sulfo- butyryl]amino]-8-oxo-5-thia- 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[3-[4-(chloromethyl)phenyl]-2-carb- oxypropionyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2- en-2-carbonsäure	1,1,3-Triäthylisothio- harnstoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[3-[4-(1,1,3-triäthylisothioharn- stoffmethyl)phenyl]-2-carboxypropionyl]amino]-8-oxo-5-thia- 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[4-[4-(chloromethyl)phenoxy]-2-carb- oxybutyryl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2- en-2-carbonsäure	1,1-Di-n-propyl-3-methyl- isothiostoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[4-[4-(1,1-di-n-propyl-3-methyl- isothiostoffmethyl)phenoxy]-2-carboxybutyryl]amino]-8- oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[4-[4-(chloromethyl)phenylthio]-2- carboxybutyryl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct- 2-en-2-carbonsäure	1,3-Di-sec.-butylisothio- harnstoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[4-[4-(1,3-di-sec.-butylisothioharn- stoffmethyl)phenylthio]-2-carboxybutyryl]amino]-8-oxo-5- thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[3-[4-(chloromethyl)anilino]-2-carb- oxypropionyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2- en-2-carbonsäure	1,3-Di-n-propylisothio- harnstoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[3-[4-(1,3-di-n-propylisothioharn- stoffmethyl)anilino]-2-carboxypropionyl]amino]-8-oxo-5-thia- 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[3-[5-(chloromethyl)-2-thienyl]-2- carboxypropionyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]- oct-2-en-2-carbonsäure	1-n-Butyl-3-methylisothio- harnstoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[3-[5-(1-n-butyl-3-methylisothio- harnstoffmethyl)-2-thienyl]-2-carboxypropionyl]amino]-8- oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
6-[[2-[4-(chloromethyl)phenyl]-2-sulfoacetyl]amino]-3,3- dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbon- säure	1-Äthyl-3-methylisothio- harnstoff	6-[[2-[4-(1-Äthyl-3-methylisothioharnstoffmethyl)phenyl]- 2-sulfoacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo- [3,2,0]heptan-2-carbonsäure
6-[[4-[4-(chloromethyl)phenyl]-2-sulfo- butyryl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbon- säure	Isothiostoff	6-[[4-[4-(Isothioharnstoffmethyl)phenyl]-2-sulfo- butyryl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbon- säure
6-[[3-[4-(chloromethyl)phenyl]-2-carboxypropionyl]amino]- 3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2- carbonsäure	1-Äthyl-3-n-propylisothio- harnstoff	6-[[3-[4-(1-Äthyl-3-n-propylisothioharnstoffmethyl)phenyl]-2- carboxypropionyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-aza- bicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure
6-[[4-[4-(chloromethyl)phenoxy]-2-carboxybutyryl]amino]- 3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2- carbonsäure	1-Äthyl-3-n-butylisothio- harnstoff	6-[[4-[4-(1-Äthyl-3-n-butylisothioharnstoffmethyl)phenoxy]- 2-carboxybutyryl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-aza- bicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure
6-[[4-[4-(chloromethyl)phenylthio]-2-carboxybutyryl]amino]- 3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2- carbonsäure	1,1-Di-n-propyl-3-äthyl- isothiostoff	6-[[4-[4-(1,1-Di-n-propyl-3-äthylisothioharnstoffmethyl)- phenylthio]-2-carboxybutyryl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4- thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure
3-[[2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio)methyl]-7-[[2-[4- (chloromethyl)-phenyl]-2-hydroxyacetyl]amino]-8-oxo-5- thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	Isothiostoff	3-[[2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio)methyl]-7-[[2-[4- (isothioharnstoffmethyl)phenyl]-2-hydroxyacetyl]amino]-8- oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
3-[[1-Methyltetrazol-5-ylthio)methyl]-7-[[2-[4-(chloromethyl)- phenyl]-2-hydroxyacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo- [4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	Isothiostoff	3-[[1-Methyltetrazol-5-ylthio)methyl]-7-[[2-[4-(chloromethyl- harnstoffmethyl)phenyl]-2-hydroxyacetyl]amino]-8-oxo-5-thia- 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
3-[[2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio)methyl]-7-[[2-[4- (chloromethyl)phenyl]-2-carboxyacetyl]amino]-8-oxo-5-thia- 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	Isothiostoff	3-[[2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio)methyl]-7-[[2-[4-(iso- thioharnstoffmethyl)phenyl]-2-carboxyacetyl]amino]-8-oxo- 5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(chloromethyl)phenyl]-2-carb- oxyacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en- 2-carbonsäure	Isothiostoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(isothioharnstoffmethyl)- phenyl]-2-carboxyacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo- [4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure

Tabelle IV (Fortsetzung)

Halomethyliertes Derivat	Isothioharnstoffverbindung	Produkt
3-[(1-Methyltetrazol-5-ylthio)methyl]-7-[[2-[4-(chloromethyl)phenyl]-2-carboxyacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	Isothioharnstoff	3-[(1-Methyltetrazol-5-ylthio)methyl]-7-[[2-[4-(isothioharnstoffmethyl)phenyl]-2-carboxyacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure-pivalyloxybenzylester
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(chloromethyl)phenyl]-2-hydroxyacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	Isothioharnstoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(isothioharnstoffmethyl)phenyl]-2-hydroxyacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
7-[[2-[4-(Chloromethyl)phenyl]acetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	Isothioharnstoff	7-[[2-[4-(Isothioharnstoffmethyl)phenyl]acetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure

## Beispiel 2

3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(isothioharnstoffmethyl)-phenyl]-2-aminoacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure

5 (A) Ein Gemisch aus 7,5 g 3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(chloromethyl)phenyl]-2-aminoacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure, worin die 2-Amino-  
gruppe als Hydrochloridsalz geschützt ist, und 1,03 g Isothio-  
harnstoff in 50 ml Äthanol wird mehrere Stunden auf Rück-  
10 flusstemperatur erhitzt, dann wird das Lösungsmittel im  
Vakuum entfernt, wobei man ein Öl erhält. Dieses wird mit  
einem 2:1-Gemisch aus Benzol und Aceton verrieben, wobei  
man das entsprechende Isothioharnstoffmethyl-Derivat erhält.

(B) Bei 0°C werden 10 ml Trifluoressigsäure zu 5 g 3-[(Ace-  
15 tyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(isothioharnstoffmethyl)phenyl]-2-ami-  
noacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-  
carbonsäure (Herstellung Teil A), deren 2-Aminogruppe durch  
den tert.-Butoxycarbonylrest geschützt ist, zugegeben. Das  
Gemisch wird mehrere Minuten in Stickstoffatmosphäre  
20 gerührt, wobei eine klare Lösung resultiert, die noch 15 Minu-  
ten bei Raumtemperatur gerührt wird. Überschüssige Trifluor-  
essigsäure wird im Vakuum entfernt und der zurückbleibende  
Rückstand wird mit Diäthyläther verrieben und dann in  
25 175 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird filtriert und der pH-  
Wert des Filtrats wird mit Amberlite IR4B-Harz, das mehr-  
mals mit Wasser gewaschen worden war, auf 5,5 eingestellt.  
Das Harz wird abfiltriert und das Wasser wird im Vakuum  
abgedunstet. Aus dem Filtrat scheidet sich ein Niederschlag  
ab, der abgetrennt und mit Äthanol gewaschen wird, wobei  
30 man die 3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(isothioharnstoffme-  
thyl)-phenyl]-2-aminoacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicy-  
clo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure erhält.

Werden nach der Vorschrift von Beispiel 2 (A) die aus  
folgender Tabelle V ersichtlichen halomethylierten Derivate  
35 und Isothioharnstoffe umgesetzt, worauf man das resultierende  
Produkt gemäss Beispiel 2 (B) behandelt, so erhält man die  
ebenfalls aus Tabelle V ersichtlichen Produkte:

40

45

50

55

60

65

Tabelle V

Haloethylieres Derivat	Isotioharnstoffverbindung	Produkt
6-[2-[4-(Chlormethyl)phenyl]-2-aminoacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure	n-Propylisotioharnstoff	6-[2-[4-(n-Propylisotioharnstoffmethyl)phenyl]-2-aminoacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[3-[4-(chlormethyl)phenyl]-2-aminopropionyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	1-Äthyl-3-methylisotioharnstoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[3-[4-(1-äthyl-3-methylisotioharnstoffmethyl)phenyl]-2-aminopropionyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[4-[4-(chlormethyl)phenoxy]-2-aminobutyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	Isotioharnstoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[4-[4-(isotioharnstoffmethyl)phenoxy]-2-aminobutyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[4-[4-(chlormethyl)anilino]-2-aminobutyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	Isotioharnstoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[4-[4-(isotioharnstoffmethyl)anilino]-2-aminobutyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[3-[4-(chlormethyl)phenylthio]-2-aminopropionyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	Isotioharnstoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[3-[4-(isotioharnstoffmethyl)phenylthio]-2-aminopropionyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[2-[5-(chlormethyl)-2-thienyl]-2-aminoacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	1,3-Di-n-propylisotioharnstoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[2-[5-(1,3-di-n-propylisotioharnstoffmethyl)-2-thienyl]-2-aminoacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[4-[5-(chlormethyl)-2-thienyl]-2-aminobutyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	1-Äthylisotioharnstoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[4-[5-(1-äthylisotioharnstoffmethyl)-2-thienyl]-2-aminobutyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
6-[3-[4-(Chlormethyl)phenyl]-2-aminopropionyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure	Isotioharnstoff	6-[3-[4-(Isotioharnstoffmethyl)phenyl]-2-aminopropionyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure
6-[4-[4-(Chlormethyl)phenoxy]-2-aminobutyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure	Isotioharnstoff	6-[4-[4-(Isotioharnstoffmethyl)phenoxy]-2-aminobutyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure
6-[4-[4-(Chlormethyl)anilino]-2-aminobutyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure	1,3-Diäthylisotioharnstoff	6-[4-[4-(1,3-Diäthylisotioharnstoffmethyl)anilino]-2-aminobutyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure
6-[3-[4-(Chlormethyl)phenylthio]-2-aminopropionyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure	1,1-Dimethyl-3-äthylisotioharnstoff	6-[3-[4-(1,1-Dimethyl-3-äthylisotioharnstoffmethyl)phenylthio]-2-aminopropionyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure
6-[2-[5-(Chlormethyl)-2-thienyl]-2-aminoacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure	Isotioharnstoff	6-[2-[5-(Isotioharnstoffmethyl)-2-thienyl]-2-aminoacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carbonsäure
3-[(2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio)methyl]-7-[2-[4-(chlormethyl)phenyl]-2-aminoacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	Isotioharnstoff	3-[(2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio)methyl]-7-[2-[4-(isotioharnstoffmethyl)phenyl]-2-aminoacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[2-[4-(chlormethyl)phenyl]-2-aminoacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	Isotioharnstoff	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[2-[4-(isotioharnstoffmethyl)phenyl]-2-aminoacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
3-[(1-Methyltetrazol-5-ylthio)-methyl]-7-[2-[4-(chlormethyl)phenyl]-2-aminoacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	Isotioharnstoff	3-[(1-Methyltetrazol-5-ylthio)methyl]-7-[2-[4-(isotioharnstoffmethyl)phenyl]-2-aminoacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure

*Beispiel 3*

3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(isothioharnstoffmethyl)phenyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure-N-äthoxycarbonyl-N-Methylaminomethylester

Ein Gemisch aus 1,2 g des Natriumsalzes der 3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(isothioharnstoffmethyl)phenyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure und 0,5 g N-Chlormethyl-N-methylurethan in 40 ml Dimethylformamid wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann in Eiswasser gegossen und abdekantiert. Der ölige Rückstand wird in 75 ml Äthylacetat aufgenommen, dann wird mit 5 ml verdünnter wässriger Natriumbicarbonatlösung und 15 ml Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeengt, wobei man den 3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(isothioharnstoffmethyl)phenyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure-N-äthoxycarbonyl-N-methylaminomethylester erhält.

*Beispiel 4*

(A) Verwendet man eine entsprechende Menge der 3-[(Acetyloxy)methyl]-7-amino-7-methoxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure (Herstellung durch saure Hydrolyse des entsprechenden, aus der US-PS 3 778 432 bekannten Benzhydrylesters) oder des entsprechenden 3-[(2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio)methyl]-derivats anstelle der 3-[(Acetyloxy)methyl]-7-amino-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure, so erhält man die 3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(chlormethyl)phenyl]acetyl]amino]-7-methoxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure bzw. das entsprechende 3-[(2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio)methyl]-derivat.

(B) Verwendet man im Verfahren von Beispiel 1 entsprechende Mengen der vorstehend beschriebenen 7-Methoxyderivate anstelle der 3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(chlormethyl)phenyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure, so erhält man die 3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(isothioharnstoffmethyl)phenyl]acetyl]amino]-7-methoxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure und 3-[(2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio)methyl]-7-[[2-[4-(isothioharnstoffmethyl)phenyl]acetyl]amino]-7-methoxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure.

*Beispiel 5*

3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(isothioharnstoffmethyl)phenyl]2-(5-indanyloxy-carbonyl)acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure

5 Zu 25,3 Millimol des Cephalosporins in 35 ml Dioxan wird 6 n-Salzsäure bis zum pH-2,5 zugesetzt. Dann werden 24,1 Millimol N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid in 35 ml Dioxan zugegeben und das Gemisch wird bei Raumtemperatur 15 bis 20 Minuten gerührt, worauf 24,1 Millimol 5-Indanol zugegeben werden. Das Gemisch wird dann 4 Stunden gerührt, der gebildete N,N'-Dicyclohexylharnstoff wird abfiltriert und das Filtrat wird dreimal mit Methylisobutylketon extrahiert. Der organische Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingeengt, wobei man die 3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(isothioharnstoffmethyl)phenyl]-2-(5-indanyloxy-carbonyl)acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure erhält.

*Beispiel 6*

20 3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(isothioharnstoffmethyl)phenyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure

Ein Gemisch aus 1,2 g 3-[(Acetyloxy)methyl]-7-amino-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure und 25 1,2 g p-Isothioharnstoffmethylphenylelessigsäurechlorid-HCl in 55 ml Äthylacetat wird 1,5 Stunden am Rückfluss gekocht, dann wird das Lösungsmittel entfernt, wobei man die 3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(isothioharnstoffmethyl)phenyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure erhält, die durch Säulenchromatographie weiter gereinigt werden kann.

Verwendet man eine entsprechende Menge der 6-Amino-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure anstelle der 3-[(Acetyloxy)methyl]-7-amino-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure in obigem Verfahren, so wird die 6-[[2-[4-(Isouthioharnstoffmethyl)phenyl]acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure erhalten.

Verwendet man in obigem Verfahren entsprechende Mengen des Cephalosporinderivats und der Isothioharnstoffverbindung als Säurechlorid-Hydrochlorid gemäss folgender Tabelle VI anstelle von 3-[(Acetyloxy)methyl]-7-amino-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure und p-Isouthioharnstoffmethylphenylelessigsäure, so erhält man die ebenfalls als 45 Tabelle VI ersichtlichen Produkte:

Tabelle VI

Cephalosporin-Derivat	Isothioharnstoffverbindung	Produkt
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-amino-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure-propionylmethylester	p-Isothioharnstoffmethyl-2-methylhydrozimisäure	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[3-[4-(isothioharnstoffmethyl)phenyl]-2-methylpropionylamino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäurepropionylloxymethylester
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-amino-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure-pivalylloxymethylester	4-(p-n-Propylisothioharnstoffmethylphenyl)buttersäure	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[4-[4-(n-propylisothioharnstoffmethyl)phenyl]butyrylamino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäurepivalylloxymethylester
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-amino-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure-pivalylbenzylester	p-Isothioharnstoffmethylphenoxyessigsäure	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[2-[4-(p-isothioharnstoffmethyl)phenoxy]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure-pivalylbenzylester
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-amino-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure-2-amino-3-methylbutyryloxymethylester	2-[p-(1,1-Diäthyl-3-methylisothioharnstoffmethyl)phenoxy]propionsäure	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[3-[4-(1,1-diäthyl-3-methylisothioharnstoffmethyl)phenoxy]propionylamino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure-2-amino-3-methylbutyryloxymethylester
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-amino-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure-N-äthoxycarbonyl-N-methylaminomethylester	4-(p-Isothioharnstoffmethylphenoxy)buttersäure	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[4-[4-(isothioharnstoffmethyl)phenoxy]butyrylamino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure-N-äthoxycarbonyl-N-methylaminomethylester
3-[(2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio)methyl]-7-amino-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	2-(p-Isothioharnstoffmethyl)anilinopropionsäure	3-[[2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio)methyl]-7-[[3-[4-(isothioharnstoffmethyl)anilino]propionylamino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
3-[(1-Methyltetrazol-5-ylthio)methyl]-7-amino-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	4-(p-n-Propylisothioharnstoffmethyl)anilino-buttersäure	3-[(1-Methyltetrazol-5-ylthio)methyl]-7-[[4-[4-(n-propylisothioharnstoffmethyl)anilino]propionylamino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-amino-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	p-(1-Äthyl-3-methylisothioharnstoffmethyl)phenyl-thioessigsäure	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[2-[4-(1-äthyl-3-methylisothioharnstoffmethyl)phenylthio]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure
3-[(3-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio)methyl]-7-amino-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	+ 2-Amino-4-(p-isothioharnstoffmethylphenyl)buttersäure	3-[(3-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio)methyl]-7-[[4-[4-(isothioharnstoffmethyl)phenyl]-2-aminobutyrylamino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure-pivalylloxymethylester
3-[(Acetyloxy)methyl]-7-amino-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure	+ 2-Amino-4-(p-isothioharnstoffmethylphenoxy)buttersäure	3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[4-[4-(isothioharnstoffmethyl)phenoxy]-2-aminobutyrylamino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carbonsäure

+ Die Aminogruppe wird vor der Kupplung durch eine geeignete blockierende Gruppe, zum Beispiel den tert.-Butoxycarbonylrest, geschützt, und die Schutzgruppe wird später nach bekannten Methoden aus dem Reaktionsprodukt entfernt.

*Beispiel 7*

Verwendet man entsprechende Mengen der 3-[(2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio)methyl]-7-amino-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure oder 3-[(1-Methyltetrazol-5-ylthio)methyl]-7-amino-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure anstelle der 3-Acetyloxymethyl-7-amino-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure und aus der entsprechenden Säure gebildetes 2-Sulfo-p-chlormethylphenylacetylchlorid anstelle des p-Chlormethylphenylacetylchlorids, so werden folgende Produkte erhalten:

3-[(2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio)methyl]-7-[[2-[4-(chlor-methyl)phenyl]-2-sulfoacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure und 3-[(1-Methyltetrazol-5-

ylthio)methyl]-7-[[2-[4-(chlor-methyl)phenyl]-2-sulfoacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure.

Verwendet man im Verfahren von Beispiel 1 eine entsprechende Menge der vorstehenden Chlormethyl-substituierten Cephalosporinderivate anstelle der 3-[(Acetyloxy)methyl]-7-[[2-[4-(chlor-methyl)phenyl]acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure, so werden folgende Produkte erhalten:

3-[(2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio)methyl]-7-[[2-[4-(isothioharnstoffmethyl)phenyl]-2-sulfoacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-carbonsäure und 3-[(1-Methyltetrazol-5-ylthio)methyl]-7-[[2-[4-(isothioharnstoffmethyl)phenyl]-2-sulfoacetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure.