



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 237 507 A5

4(51) C 07 D 213/04

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 277 958 8
 (31) 471378
 499691
 577295

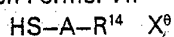
(22) 07.03.84
 (32) 08.03.83
 07.06.83
 01.12.83

(44) 16.07.86
 (33) US

(71) siehe (73)
 (72) Dextraze, Pierre, CA
 (73) Bristol-Myers COMP., New York, N. Y. 10154, US

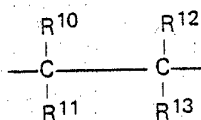
(54) Verfahren zur Herstellung von quaternären Aminthiol.-Zwischenverbindungen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung quaternärer Aminthiol.-Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel VII



VII

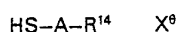
worin A für Cyclopentylen, Cyclohexylen oder



steht, worin R^{10} , R^{11} , R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe bedeuten, $\text{X}^{\ominus}$ ein Gegenanion darstellt und R^{14} einen substituierten oder unsubstituierten, mono-, bi- oder polycyclischen, aromatischen oder nichtaromatischen, heterocyclischen Rest bedeutet, der mindestens ein Stickstoffatom im Ring enthält und über ein Ring-Stickstoffatom an A gebunden ist, wodurch eine quaternäre Ammoniumgruppe gebildet wird. Die erfindungsgemäß erhältlichen Zwischenverbindungen können zu Carbapenem-Derivaten weiterverarbeitet werden.

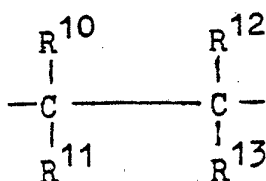
Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung einer quaternären Aminthiolverbindung der allgemeinen Formel VII

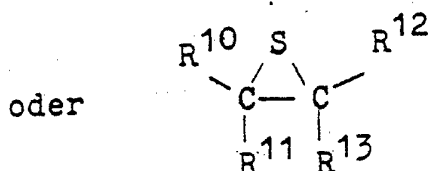
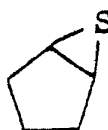


VI

worin A für Cyclopentylen, Cyclohexylen oder



steht, worin R^{10} , R^{11} , R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe bedeuten, $\text{X}^{\ominus}$ ein Gegenanion darstellt und R^{14} einen substituierten oder unsubstituierten, mono-, bi- oder polycyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen, heterocyclischen Rest bedeutet, der mindestens ein Stickstoffatom im Ring enthält und über ein Ring-Stickstoffatom an A gebunden ist, wodurch eine quaternäre Ammoniumgruppe gebildet wird, **gekennzeichnet** dadurch, daß man ein Sulfid der allgemeinen Formeln



worin R^{10} , R^{11} , R^{12} und R^{13} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe bedeuten, mit einer starken Säure und entweder

(a) mit einem heteroaromatischen Amin der Formel

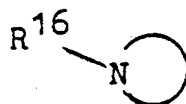


wobei dieser Rest

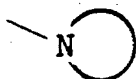


einen substituierten oder unsubstituierten, mono-, bi- oder polycyclischen, aromatischen, heterocyclischen Rest bedeutet, der mindestens ein Stickstoffatom im Ring enthält, das quaternisiert werden kann und das an ein Kohlenstoffatom des Substituenten A gebunden ist, oder

(b) mit einem heterocyclischen Amin der Formel

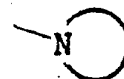


worin der Rest



einen substituierten oder unsubstituierten, mono-, bi- oder polycyclischen, nichtaromatischen, heterocyclischen Rest bedeutet, der mindestens ein Stickstoffatom im Ring enthält, das quaternisiert werden kann und durch den Substituenten R^{16} und an ein Kohlenstoffatom des Substituenten A gebunden ist, und worin R^{16} entweder

- (i) einen gewünschtenfalls substituierten, aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatischen-aliphatischen, heteroaraliphatischen, heterocycl-aliphatischen oder araliphatischen Rest oder einen Aryl-, Heteroaryl- oder Heterocyclrest oder
- (ii) eine divalente Phenylen- oder C_{1-4} -Alkylengruppe bedeutet, welche mit dem Ring der allgemeinen Formel

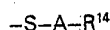


so verbunden ist, daß eine überbrückte, polycyclische Gruppe gebildet wird, umgesetzt.

2. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet** dadurch, daß man die Umsetzung bei einer Temperatur von etwa -20°C bis etwa 100°C durchführt.
3. Verfahren nach Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet** dadurch, daß man als starke Säure Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure oder Trifluormethansulfonsäure einsetzt.
4. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet** dadurch, daß man die Umsetzung in Gegenwart eines unpolaren, organischen Lösungsmittels, vorzugsweise Methylchlorid, Benzol, Xylol oder Toluol, durchführt.
5. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 4, **gekennzeichnet** dadurch, daß man die Umsetzung ohne zusätzliches Lösungsmittel durchführt, falls die Amin- und Sulfidreagentien flüssig sind oder falls das Amin-Reagens ein Feststoff ist, das Sulfidreagens flüssig ist und das feste Amin in dem flüssigen Sulfidreagens löslich ist.

Anwendungsgebiet der Erfindung

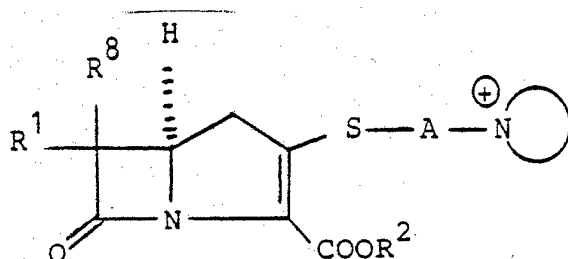
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung quaternärer Aminthiol-Zwischenverbindungen, die zu Carbapenem-Derivaten weiterverarbeitet werden können, welche in 2-Stellung einen Substituenten der Formel



aufweisen, worin A einen Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder C_{2-6} -Alkylrest bedeutet, der gewünschtenfalls durch eine oder mehrere C_{1-4} -Alkylgruppen substituiert ist, und R^{14} einen aromatischen oder nichtaromatischen Heterocyclus bedeutet, der ein quaternisiertes Stickstoffatom enthält und über ein quaternäres Stickstoffatom an A gebunden ist.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die mit den erfindungsgemäß erhältlichen Zwischenverbindungen hergestellten Carbapenem-Derivate sind in den US-Patentanmeldungen Ser.-Nr. 366 910, 471 379 und 389 652 beschrieben (Erf.: Choung U. Kim und Peter F. Misco Jr.). Auf die gesamte Offenbarung jeder dieser Anmeldungen wird hiermit Bezug genommen. Die US-Anmeldung 366 910 und deren Fortsetzungsanmeldung, Serial Nr. 471 379, die der DE-OS 3 313 533 entspricht, beschreibt die Herstellung von Carbapenem-Antibiotika der Formel



IA

worin

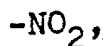
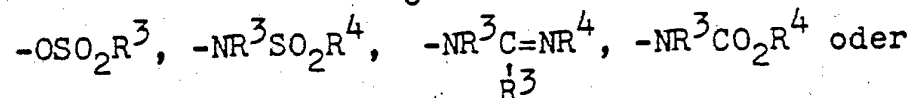
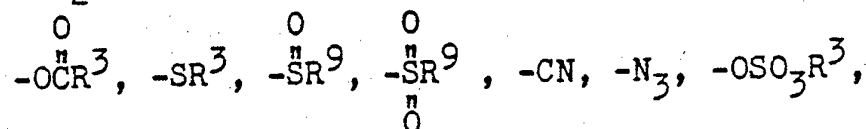
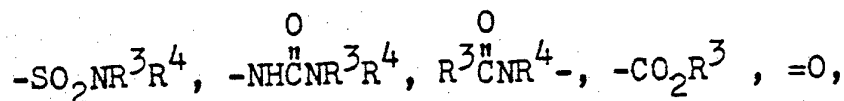
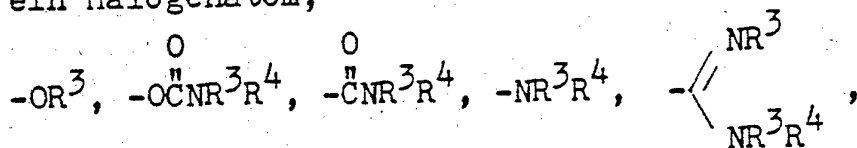
R^8 ein Wasserstoffatom bedeutet und

R^1 ein Wasserstoffatom bedeutet oder für folgende substituierte und unsubstituierte Reste steht:

eine Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen; eine Cycloalkyl- und Cycloalkylalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen in dem Cycloalkylring und 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in den Alkyleinheiten; eine Phenylgruppe; eine Aryl-, Arylalkenyl- und Arylalkynylgruppe, worin die Aryleinheit eine Phenylgruppe darstellt und der aliphatische Teil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist; eine Heteroaryl-, Heteroalkenyl-, Heterocyclenyl- und Heterocyclenylalkylgruppe, wobei das Heteroatom oder die Heteroatome in den obengenannten, heterocyclischen Einheiten unter 1 bis 4 Sauerstoff-, Stickstoff- und Schwefelatomen ausgewählt sind und die mit den heterocyclischen Einheiten verbundenen Alkyleinheiten 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen; wobei der Substituent oder die Substituenten der obengenannten Reste eine der folgenden Gruppen bedeuten:

eine C_{1-6} -Alkylgruppe, die gewünschtenfalls durch Amino, Halogen, Hydroxy oder Carboxyl substituiert ist,

ein Halogenatom,



wobei in den obengenannten Substituenten die Gruppen R^3 und R^4 unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom; eine Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen; eine Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl- und Alkylcycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylring und mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in den Alkyleinheiten; eine Phenylgruppe; eine Aralkyl-, Aralkenyl- und Aralkynylgruppe, worin die Aryleinheit eine Phenylgruppe ist und der aliphatische Teil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist; oder eine Heteroaryl-, Heteroaralkyl-, Heterocyclyl- und Heterocyclylalkylgruppe, wobei das Heteroatom oder die Heteroatome in den obengenannten heterocyclischen Einheiten aus 1 bis 4 Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatomen ausgewählt sind und die mit den genannten heterocyclischen Einheiten verbundenen Alkyleinheiten 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen, stehen, oder R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das wenigstens einer dieser Reste gebunden ist, einen 5- oder 6gliedrigen, Stickstoff enthaltenden, heterocyclischen Ring bilden;

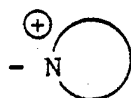
R^9 wie die Gruppe R^3 definiert ist, jedoch kein Wasserstoffatom bedeuten kann;

oder worin

R^1 und R^8 zusammen einen C_{2-10} -Alkyliden- oder durch eine Hydroxygruppe substituierten C_{2-10} -Alkylidenrest bedeuten;

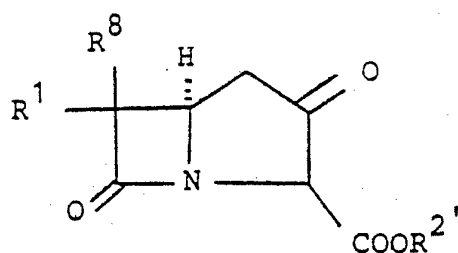
A eine Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder eine C_{2-8} -Alkylengruppe bedeutet, die gewünschtenfalls durch eine oder mehrere C_{1-4} -Alkylgruppen substituiert ist;

R^2 ein Wasserstoffatom, eine anionische Ladung oder eine übliche, leicht entfernbare Carboxyl-Schutzgruppe darstellt, mit der Maßgabe, daß, falls R^2 ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe darstellt, auch ein Gegenanion vorhanden ist, und der Rest der Formel



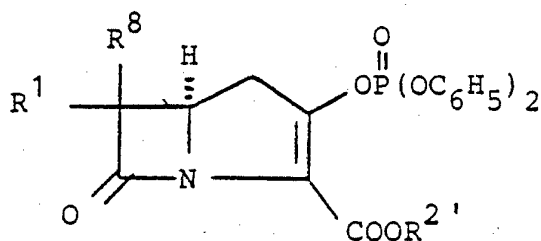
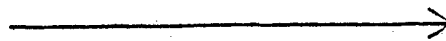
einen substituierten oder unsubstituierten, mono-, bi- oder polycyclischen, aromatischen, heterocyclischen Rest bedeutet, der mindestens ein Stickstoffatom im Ring enthält und über ein Ringstickstoffatom an A gebunden ist, wodurch eine quaternäre Ammoniumgruppe gebildet wird;

und deren pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze. Diese Verbindungen werden nach einem Verfahren hergestellt, das im folgenden Reaktionsschema wiedergegeben ist:



III

Diphenylchlorphosphat

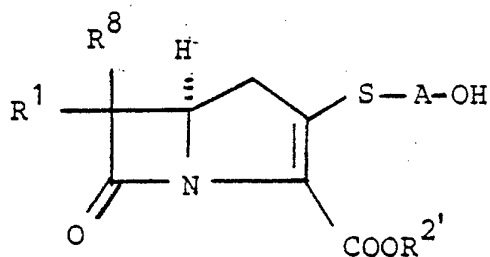


IV

HS-A-OH



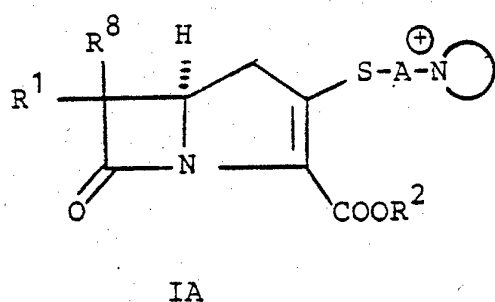
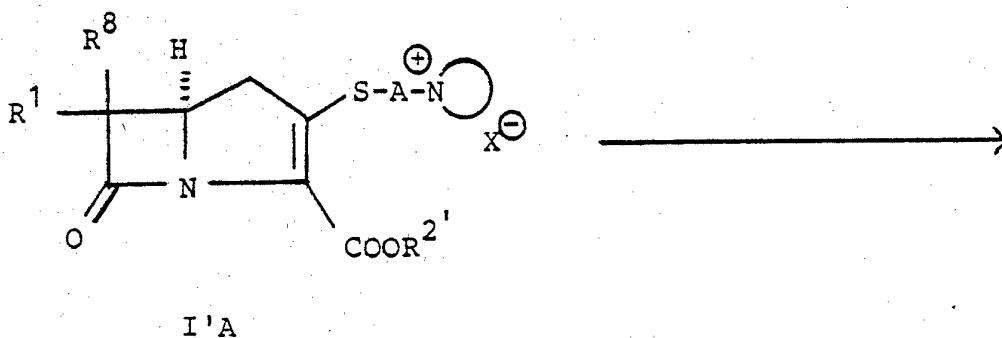
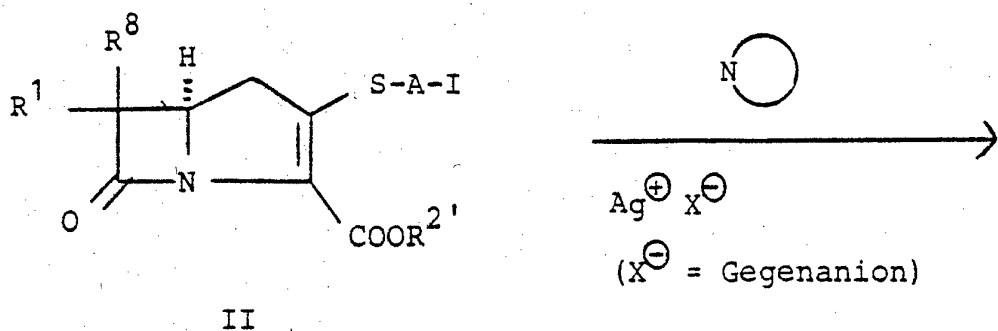
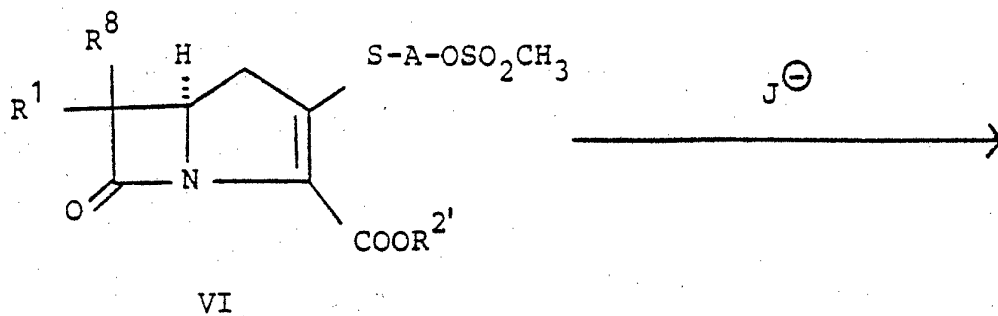
A = Alkylen oder
 C_5-C_6 -Cycloalkylen



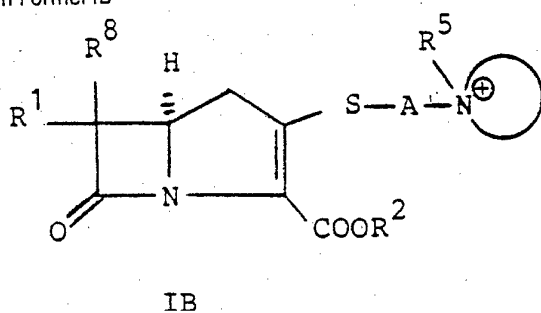
V

Methansulfonylchlorid





Die US-Anmeldung 389 652 und die Fortsetzungsanmeldung 499 690 beschreiben die Herstellung von Carbapenem-Antibiotika der allgemeinen Formel IB



worin R^8 , R^1 , R^3 , R^4 und R^9 die zuvor angegebenen Bedeutungen besitzen;

R^5 ausgewählt ist aus folgenden substituierten und unsubstituierten Gruppen: Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen; Cycloalkyl und Cycloalkylalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylring und 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in den Alkyleinheiten; Phenyl; Aryl, Arylalkyl und Arylalkynyl, worin die Aryleinheit ein Phenylrest ist und der aliphatische Teil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist; Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocyclyl und Heterocyclylalkyl, worin die Heteroatome oder das Heteroatom in den obengenannten heterocyclischen Einheiten aus 1 bis 4 Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatomen ausgewählt sind und die mit den genannten heterocyclischen Einheiten verbundenen Alkyleinheiten 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen; wobei die obengenannten R^5 -Reste gewünschtenfalls durch 1 bis 3 Substituenten substituiert sind, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

einem C_{1-6} -Alkylrest, der gewünschtenfalls durch Amino, Fluor, Chlor, Carboxyl, Hydroxy oder Carbamoyl substituiert ist;

Fluor, Chlor oder Brom;

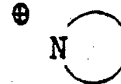
$-OR^3$; $-OCO_2R^3$; $-OCOR^3$; $-CONR^3R^4$; $-OSO_2R^3$;

$-Oxo$; $-NR^3R^4$; R^3CONR^4- ; $-NR^3CO_2R^4$;

$-NR^3CONR^3R^4$; $-NR^3SO_2R^4$; $-SR^3$; $-\overset{O}{\underset{\uparrow}{S}}-R^9$;

$-\overset{O}{\underset{\nearrow}{S}}-R^9$; $-SO_3R^3$; $-CO_2R^3$; $-CONR^3R^4$; $-CN$; oder

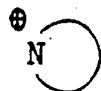
einem Phenylrest, der gewünschtenfalls substituiert ist durch: 1-3-Fluor, Chlor, Brom, C_{1-6} -Alkyl, $-OR^3$, $-NR^3R^4$, $-SO_3R^3$, $-CO_2R^3$ oder $-CONR^3R^4$, wobei R^3 , R^4 und R^9 in diesen Substituenten R^5 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen; oder worin R^5 eine divalente Phenyl- oder C_{1-4} -Alkylengruppe bedeuten kann, die mit dem Ring:



so verbunden ist, daß sich eine überbrückte, polycyclische Gruppe bildet;

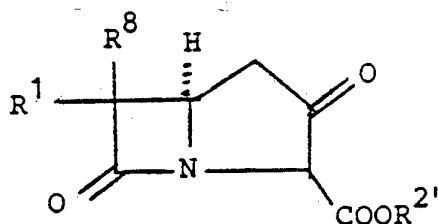
A einen Cyclopentyl- oder Cyclohexylrest oder eine C_{2-6} -Alkylengruppe bedeutet, die gewünschtenfalls durch eine oder mehrere C_{1-4} -Alkylgruppen substituiert ist;

R^2 ein Wasserstoffatom, eine anionische Ladung oder eine übliche, leicht entfernbare Carboxyl-Schutzgruppe bedeutet, mit der Maßgabe, daß, falls R^2 ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe bedeutet, auch ein Gegenion vorhanden ist; und der Rest der Formel



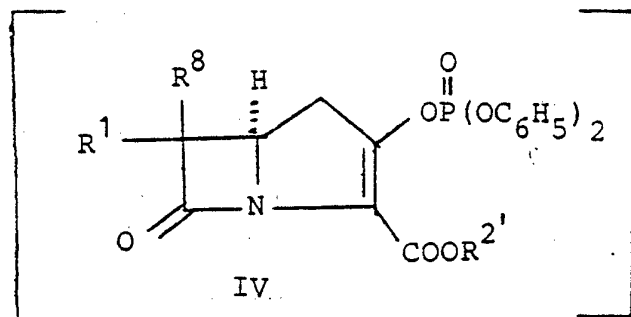
einen substituierten oder unsubstituierten, mono-, bi- oder polycyclischen, nichtaromatischen, heterocyclischen Rest bedeutet, der mindestens ein Stickstoffatom im Ring enthält und über ein Ringstickstoffatom an A gebunden ist, wodurch eine quaternäre Ammoniumgruppe gebildet wird;

und der pharmazeutisch verträglichen Salze davon. Dieses Verfahren ist im nachfolgenden Reaktionsschema gezeigt:



III

Diphenylchlorphosphat

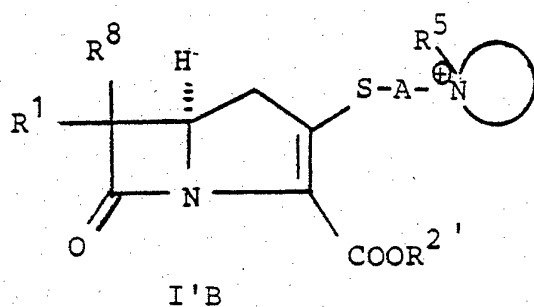
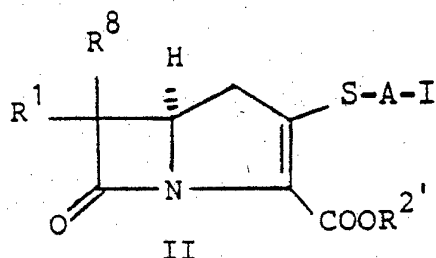
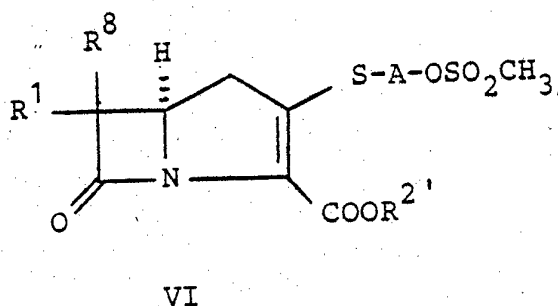
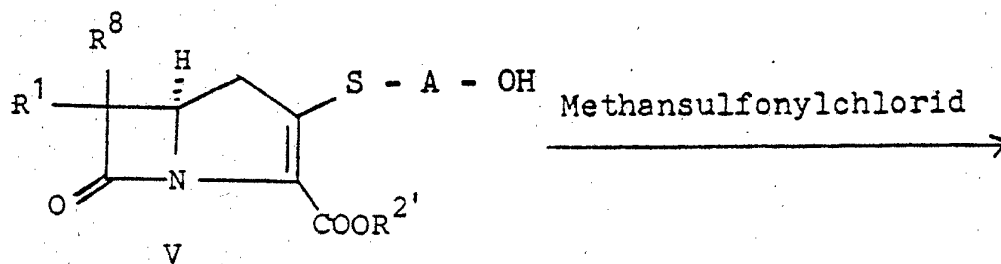


IV

HS - A - OH

A=Alkylen oder

C_5 - C_6 -Cycloalkylen



Bei diesem bekannten Verfahren geht man von der Verbindung der Formel III aus und setzt sie in einem inerten, organischen Lösungsmittel mit Diphenylchlorphosphat in Gegenwart einer Base zu der Zwischenverbindung IV um. Die Zwischenverbindung IV wird dann mit einem Mercaptan-Reagens der Formel HS-A-OH in einem inerten, organischen Lösungsmittel und in Gegenwart einer Base zu der Zwischenverbindung V umgesetzt. Die Zwischenverbindung V acyliert man dann mit Methansulfonylchlorid in einem inerten, organischen Lösungsmittel und in Gegenwart einer Base, wobei man die Zwischenverbindung VI erhält, die man mit einer Jodidionenquelle in einem inerten, organischen Lösungsmittel zur Zwischenverbindung II umsetzt. Diese Zwischenverbindung II wird mit dem gewünschten Amin in einem inerten, organischen Lösungsmittel und in Gegenwart von Silberionen zu dem quaternisierten Produkt I'A oder I'B umgesetzt, das man dann deblockieren kann, wobei man die entsprechende, deblockierte Carbapenem-Verbindung der Formel IA oder IB erhält.

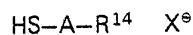
Das oben beschriebene Verfahren hat mehrere Nachteile. So verläuft dieses Verfahren über verschiedene Stufen, wobei es von Vorteil wäre, wenn man die Zahl der Stufen reduzieren könnte. Die Ausbeute der Gesamtreaktion ist ferner ziemlich gering. Außerdem wird die Quaternisierung mit der gesamten Carbapenem-Verbindung durchgeführt.

Ziel der Erfindung

Durch das erfindungsgemäße Verfahren ist es möglich, zuerst die quaternären Aminthiol-Zwischenverbindungen zu erhalten, die dann an den Carbapenem-Kern gebunden werden. Das Verfahren zur Herstellung der Carbapenem-Derivate weist daher weniger Reaktionsstufen auf und führt zu höheren Ausbeuten. Dies ermöglicht zudem eine leichtere Bildung von quaternären Aminprodukten mit einer Vielzahl von Aminen, z.B. sterisch gehinderten Aminen oder solchen mit niedrigen pK_b -Werten.

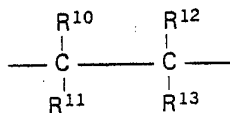
Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung einer quaternären Aminthiol-Verbindung der allgemeinen Formel VII

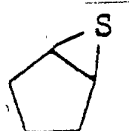
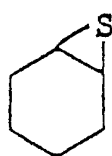


VII

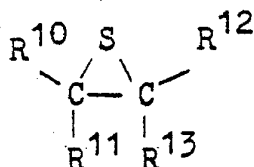
worin A für Cyclopentylen, Cyclohexylen oder



steht, worin R^{10} , R^{11} , R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe bedeuten, $X^{\ominus}$ ein Gegenanion darstellt und R^{14} einen substituierten oder unsubstituierten, mono-, bi- oder polycyclischen, aromatischen oder nichtaromatischen heterocyclischen Rest bedeutet, der mindestens ein Stickstoffatom im Ring enthält und über ein Ring-Stickstoffatom an A gebunden ist, wodurch eine quaternäre Ammoniumgruppe gebildet wird. Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man ein Sulfid der allgemeinen Formeln



oder



worin R^{10} , R^{11} , R^{12} und R^{13} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe bedeuten, mit einer starken Säure und entweder

(a) mit einem heteroaromatischen Amin der Formel

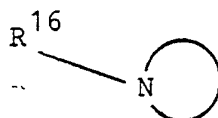


wobei dieser Rest



einen substituierten oder unsubstituierten, mono-, bi- oder polycyclischen, aromatischen, heterocyclischen Rest bedeutet, der mindestens ein Stickstoffatom im Ring enthält, das quaternisiert werden kann und das an ein Kohlenstoffatom des Substituenten A gebunden ist, oder

b) mit einem heterocyclischen Amin der Formel

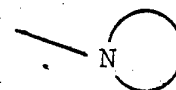


worin der Rest



einen substituierten oder unsubstituierten, mono-, bi- oder polycyclischen, nichtaromatischen, heterocyclischen Rest bedeutet, der mindestens ein Stickstoffatom im Ring enthält, das quaternisiert werden kann durch den Substituenten R^{16} und an ein Kohlenstoffatom des Substituenten A gebunden ist, und worin R^{16} entweder

- einen gewünschtenfalls substituierten, aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatischen-aliphatischen, heteroaraliphatischen, heterocyclaliphatischen oder araliphatischen Rest oder einen Aryl-, Heteroaryl- oder Heterocyclalrest oder
- eine divalente Phenyl- oder C_{1-4} -Alkylengruppe bedeutet, welche mit dem Ring der allgemeinen Formel



so verbunden ist, daß eine überbrückte, polycyclische Gruppe gebildet wird, umgesetzt.

Die Umsetzung kann man in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten, organischen Lösungsmittels durchführen. Dieses Lösungsmittel ist vorzugsweise ein nichtpolares, organisches Lösungsmittel, wie Methylenschlorid, Benzol, Xylol, Toluol oder dergl.

Sind die Amin- und Sulfid-Reagentien Flüssigkeiten oder ist ein festes Amin in einem flüssigen Sulfidreagens löslich, dann führt man die Umsetzung vorzugsweise ohne zusätzliches Lösungsmittel durch.

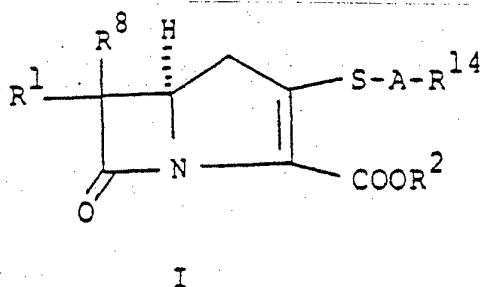
Die für die Umsetzung verwendete, starke Säure ist nicht kritisch und kann beispielsweise eine starke anorganische oder organische Säure sein, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure, usw.

Die Bildung der quaternären Aminthiol-Zwischenverbindung der Formel VII kann man in einem Temperaturbereich von etwa -20° bis etwa 100°C durchführen. Vorzugsweise arbeitet man bei Temperaturen von etwa 50 bis 70°C .

Das Sulfidreagens, das aromatische Amin und die Säure werden vorzugsweise so verwendet, daß das Sulfid und die Säure in etwa äquimolaren Mengen vorliegen, wobei das Amin im Überschuß verwendet wird, z. B. 2 bis 3 Mol Amin pro Mol Sulfid oder Säure.

Die quaternäre Aminthiol-Zwischenverbindung weist ein damit verbundenes Gegenanion auf, das sich von der verwendeten Säure ableitet. Es ist natürlich möglich, an diesem Punkt das Anion durch ein anderes Gegenanion nach üblichen Verfahren zu ersetzen.

Die erfindungsgemäß erhältlichen Aminthiol-Zwischenverbindungen werden zu Carbapenem-Derivaten der allgemeinen Formel I weiterverarbeitet:



worin

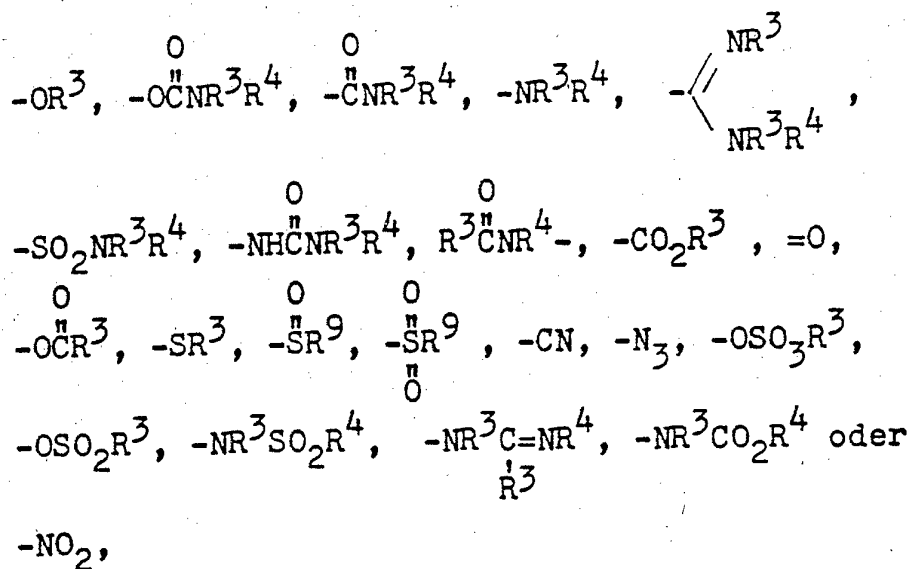
R^8 ein Wasserstoffatom bedeutet und

R^1 ein Wasserstoffatom bedeutet oder für folgende substituierte und unsubstituierte Reste steht:

eine Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen; eine Cycloalkyl- und Cycloalkylalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen in dem Cycloalkylring und 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in den Alkyleinheiten; eine Phenylgruppe; eine Aralkyl-, Aralkenyl- und Aralkynylgruppe, worin die Aryleinheit eine Phenylgruppe darstellt und der aliphatische Teil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist; eine Heteroaryl-, Heteroaralkyl-, Heterocyclyl- und Heterocyclylalkylgruppe, wobei das Heteroatom oder die Heteroatome in den obengenannten, heterocyclischen Einheiten unter 1 bis 4 Sauerstoff-, Stickstoff- und Schwefelatomen ausgewählt sind und die mit den heterocyclischen Einheiten verbundenen Alkyleinheiten 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen;

wobei der Substituent oder die Substituenten der obengenannten Reste eine der folgenden Gruppen bedeuten:

eine C_{1-6} -Alkylgruppe, die gewünschtenfalls durch Amino, Halogen, Hydroxy oder Carboxyl substituiert ist, ein Halogenatom,

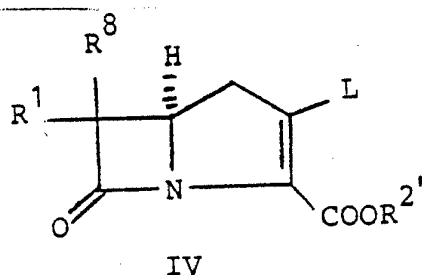


wobei in den obengenannten Substituenten die Gruppen R^3 und R^4 unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom; eine Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen; eine Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl- und Alkylcycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylring und mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in den Alkyleinheiten; eine Phenylgruppe; eine Aralkyl-, Aralkenyl- und Aralkynylgruppe, worin die Aryleinheit eine Phenylgruppe ist und der aliphatische Teil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist; oder eine Heteroaryl-, Heteroaralkyl-, Heterocyclyl- und Heterocyclylalkylgruppe, wobei das Heteroatom oder die Heteroatome in den obengenannten heterocyclischen Einheiten aus 1 bis 4 Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatomen ausgewählt sind und die mit den genannten heterocyclischen Einheiten verbundenen Alkyleinheiten 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen, stehen, oder

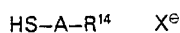
R^3 und R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das wenigstens einer dieser Reste gebunden ist, einen 5- oder 6gliedrigen, Stickstoff enthaltenden, heterocyclischen Ring bilden;

R^9 wie die Gruppe R^3 definiert ist, jedoch kein Wasserstoffatom bedeuten kann; oder worin

R^1 und R^8 zusammen einen C_{2-10} -Alkyliden- oder durch eine Hydroxygruppe substituierten C_{2-10} -Alkylidenrest bedeuten;
 A eine Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder eine C_{2-8} -Alkylengruppe bedeutet, die gewünschtenfalls durch eine oder mehrere C_{1-4} -Alkylgruppen substituiert ist;
 R^2 ein Wasserstoffatom, eine anionische Ladung oder eine übliche, leicht entfernbare Carboxyl-Schutzgruppe darstellt, mit der Maßgabe, daß, falls R^2 ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe darstellt, auch ein Gegenanion vorhanden ist, und
 R^{14} einen quaternisierten, Stickstoff enthaltenden, aromatischen oder nicht-aromatischen Heterocyclus bedeutet, der über ein Ringstickstoffatom an A gebunden ist, wodurch eine quaternäre Ammoniumgruppe gebildet wird, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, wobei man eine Zwischenverbindung der allgemeinen Formel IV

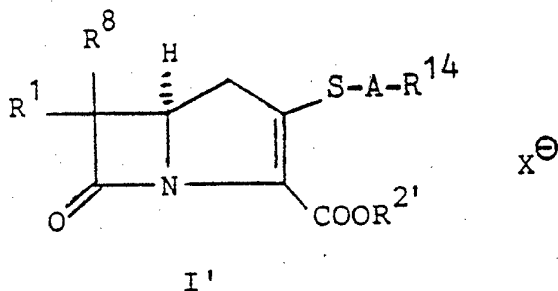


worin R^1 und R^8 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, $R^{2'}$ eine übliche, leicht entfernbare Carboxyl-Schutzgruppe bedeutet und L eine übliche Abgangsgruppe darstellt, mit einer Thiolverbindung der allgemeinen Formel VII

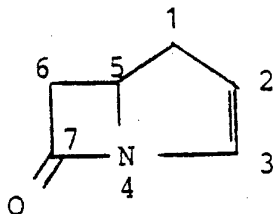


VII

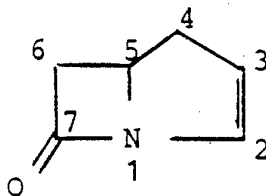
worin A und R^{14} die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und $X^{\ominus}$ ein Gegenanion darstellt, in einem inerten Lösungsmittel und in Gegenwart einer Base zu einer Carbapenemverbindung der allgemeinen Formel I'



worin R^1 , R^8 , $R^{2'}$, A, R^{14} und $X^{\ominus}$ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, umsetzt und gewünschtenfalls die Carboxyl-Schutzgruppe $R^{2'}$ entfernt, um die entsprechende, deblockierte Verbindung der allgemeinen Formel I oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zu erhalten.
 Gegenstand der Erfindung sind auch Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel VII und Verfahren zur Herstellung dieser Zwischenverbindungen.
 Die Carbapenem-Verbindungen der allgemeinen Formel I sind wirksame antibakterielle Mittel oder Zwischenverbindungen, die zur Herstellung derartiger Mittel nützlich sind.
 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I enthalten den Carbapenem-Kern



und können somit als 1-Carba-2-penem-3-carbonsäure-Derivate bezeichnet werden. Die Verbindungen können jedoch in alternativer Weise auch so betrachtet werden, daß sie die folgende Grundstruktur



besitzen und als 7-Oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure-Derivate bezeichnet werden. Erfindungsgemäß werden Verbindungen umfaßt, worin die Wasserstoffatome in 5- und 6-Stellung sowohl in cis- als auch in trans-Stellung vorliegen können, wobei die bevorzugten Verbindungen 5R,6S(trans)-Konfiguration besitzen, wie das auch bei Thienamycin der Fall ist. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können in 6-Stellung unsubstituiert sein oder durch die zuvor für die anderen Carbapenem-Derivate beschriebenen Substituentengruppen substituiert sein. Insbesondere bedeutet R^8 ein Wasserstoffatom und R^1 kann ein Wasserstoffatom oder einen Substituenten bedeuten, der sich von Wasserstoff unterscheidet und beispielsweise in der europäischen Patentanmeldung 38 869 (siehe die Definition von R_6) offenbart ist. In alternativer Weise können R^8 und R^1 zusammen einen C_{2-10} -Alkylidenrest oder einen substituierten (z. B. durch Hydroxy) C_{2-10} -Alkylidenrest bedeuten.

Die Definitionen für R^1 und R^8 werden nachstehend näher beschrieben:

(a) Aliphatische Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen sind geradkettige oder verzweigte Gruppen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 6 und insbesondere bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Sind diese Gruppen Teil eines anderen Substituenten, so beispielsweise in einem Cycloalkylrest oder einem Heteroaralkyl- oder Aralkenylrest, dann enthält die Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppe vorzugsweise 1 bis 6 und insbesondere bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatome.

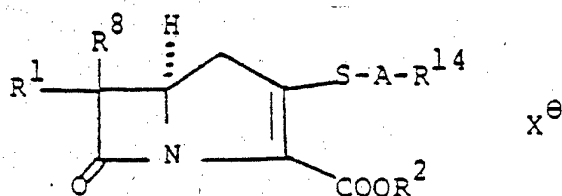
(b) Mit „Heteroaryl“ werden mono-, bi- und polycyclische, aromatische, heterocyclische Gruppen bezeichnet, die 1 bis 4 O-, N- oder S-Atome enthalten. Bevorzugt sind 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Ringe, wie Thienyl, Furyl, Thiadiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Isothiazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Tetrazolyl, Oxazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, usw.

(c) Unter „Heterocyclyl“ werden mono-, bi- und polycyclische, gesättigte oder ungesättigte, nichtaromatische, heterocyclische Gruppen verstanden, die 1 bis 4 O-, N- oder S-Atome enthalten. Bevorzugt sind 5- oder 6-gliedrige, heterocyclische Ringe, wie Morpholinyl, Piperazinyl, Piperidyl, Pyrazolinyl, Pyrazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolidinyl, Pyrrolinyl, Pyrrolidinyl, usw.

(d) „Halogen“ bezeichnet Chlor-, Brom-, Fluor- und Jodatome und vorzugsweise Chlor- oder Bromatome.

Der Ausdruck „übliche, leicht entfernbare Carboxyl-Schutzgruppe“ bezeichnet eine bekannte Estergruppe, die zur Blockierung einer Carboxylgruppe während der nachstehend beschriebenen chemischen Umsetzungen verwendet wurde und die gewünschtenfalls nach Verfahren entfernt werden kann, welche den übrigen Teil des Moleküls nicht zerstören. Zu derartigen Verfahren gehören beispielsweise die chemische oder enzymatische Hydrolyse, die Behandlung unter milden Bedingungen mit chemischen Reduktionsmitteln, die Bestrahlung mit UV-Licht und die katalytische Hydrierung. Beispiele für solche esterbildenden Schutzgruppen sind Benzhydryl, p-Nitrobenzyl, 2-Naphthylmethyl, Allyl, Benzyl, Trichlorethyl, Silyl, z. B. Trimethylsilyl, Phenacyl, p-Methoxybenzyl, Acetonyl, o-Nitrobenzyl, 4-Pyridylmethyl und C_{1-6} -Alkyl, z. B. Methyl, Ethyl oder t-Butyl. Als Schutzgruppen kommen auch solche in Betracht, die unter physiologischen Bedingungen hydrolysiert werden. Dazu zählen beispielsweise Pivaloyloxymethyl, Acetoxymethyl, Phthalidyl, Indanyl und Methoxymethyl. Besonders vorteilhafte Carboxyl-Schutzgruppen sind die p-Nitrobenzylgruppe, die durch katalytische Hydrogenolyse leicht entfernt werden kann, und die Allylgruppe, die durch $Pd(PO_3)_4$ -katalysierte Reaktion entfernt werden kann.

Zu den pharmazeutisch verträglichen Salzen gehören die nichttoxischen Säureadditionssalze, z. B. Salze mit Mineralsäure, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, usw., und Salze mit organischen Säuren, wie Malein-, Essig-, Citronen-, Bernstein-, Benzoe-, Wein-, Fumar-, Mandel-, Ascorbin-, Milch-, Glucon- und Äpfelsäure. Verbindungen der allgemeinen Formel I in Form der Säureadditionssalze können beschrieben werden als

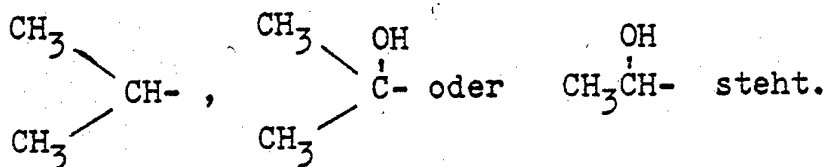


$R^2 = H$ oder eine Schutzgruppe

worin X^+ das Säureanion bedeutet. Das Gegenanion X^+ kann man so auswählen, daß pharmazeutisch verträgliche Salze für therapeutische Zwecke erhalten werden. Im Fall der Zwischenverbindungen der Formel I kann X^+ jedoch auch ein toxisches Anion sein. In einem solchen Fall kann das Ion nachfolgend entfernt oder durch ein pharmazeutisch verträgliches Anion ersetzt werden, um das aktive Endprodukt für die therapeutische Verwendung zu erhalten. Sind in der Gruppe R^1 oder an dem quaternisierten R^{14} -Rest saure oder basische Gruppen vorhanden, dann werden erfindungsgemäß auch geeignete Basen- oder Säuresalze dieser funktionellen Gruppen umfaßt, z. B. Säureadditionssalze bei einer basischen Gruppe und Metallsalze (z. B. Natrium, Kalium, Calcium und Aluminium), das Ammoniumsalz und Salze mit nichttoxischen Aminen (z. B. Trialkylamine, Procain, Dibenzylamin, 1-Ephenamin, N-Benzyl- β -phenethylamin, N,N'-Dibenzylethylendiamin, usw.) bei einer sauren Gruppe.

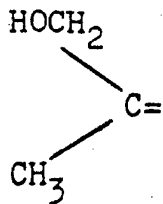
Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^2 ein Wasserstoffatom, eine anionische Ladung oder eine physiologisch hydrolysierbare Estergruppe bedeutet, und die pharmazeutisch verträglichen Salze davon stellen nützliche, antibakterielle Mittel dar. Die anderen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind wertvolle Zwischenverbindungen, die in die obengenannten, biologisch aktiven Verbindungen überführt werden können.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^8 ein Wasserstoffatom bedeutet und R^1 für ein Wasserstoffatom, CH_2CH_2- ,



In dieser Unterklasse sind die bevorzugten Verbindungen

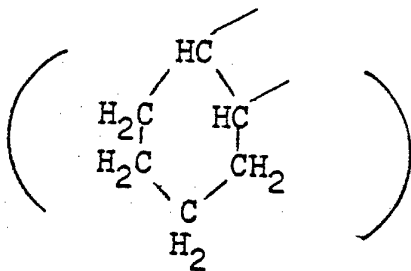
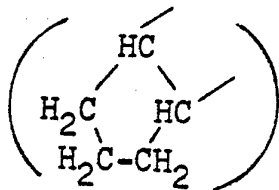
solche, bei denen R^1 für $\text{CH}_3\text{CH}-$ steht. Besonders bevorzugte Verbindungen haben die absolute Konfiguration 5R, 6S, 8R. Weiterhin bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^1 und R^8 zusammen einen Alkylidenrest der allgemeinen Formel



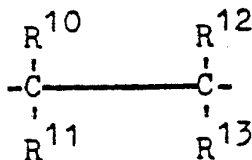
bilden.

Der Alkyl- oder Cycloalkylrest A in den Verbindungen der allgemeinen Formel I kann ein Cyclopentylrest

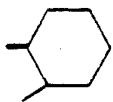
einen Cyclohexylrest



oder ein C_{2-6} -Alkylrest sein, welcher gewünschtenfalls durch einen oder mehrere C_{1-4} -Alkylsubstituenten substituiert ist. Bevorzugte Substituenten A sind Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Alkyl der Formel



worin R^{10} , R^{11} , R^{12} und R^{13} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe bedeuten. Eine bevorzugte Ausführungsform umfaßt solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin

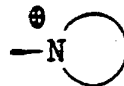
der Substituent A für $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$,  oder $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$

steht.

Falls in einigen Verbindungen der allgemeinen Formel I der Substituent A ein Cycloalkyl- oder verzweigter Alkylrest ist, liegen ein oder mehrere zusätzliche, asymmetrische Kohlenstoffatome vor, was zur Bildung von Diastereoisomeren führt. Erfindungsgemäß werden die Mischungen dieser Diastereoisomeren und auch die einzelnen, gereinigten Diastereoisomere beansprucht.

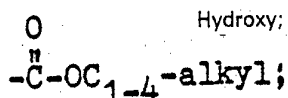
Der quaternisierte Substituent R^{14} ist ein gewünschtenfalls substituerter, mono-, bi- oder polycyclischer, aromatischer oder nicht-aromatischer, heterocyclischer Rest, der mindestens ein Stickstoffatom im Ring enthält und über ein Ringstickstoffatom an A gebunden ist, wodurch eine quaternäre Ammoniumgruppe gebildet wird.

Eine bevorzugte Klasse von Substituenten R^{14} sind solche der allgemeinen Formel



Die Formel steht für einen substituierten oder unsubstituierten, mono-, bi- oder polycyclischen Heteroarylrest, der mindestens ein Stickstoffatom im Ring enthält und über ein Ringstickstoffatom an ein Kohlenstoffatom des Substituenten A gebunden ist, wodurch

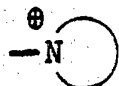
sich eine quaternäre Ammoniumgruppe ergibt. Der Heteroarylrest kann gewünschtenfalls durch folgende Substituenten substituiert sein; C₁₋₄-Alkyl; C₁₋₄-Alkyl, substituiert durch Hydroxy, Amino, Carboxy oder Halogen; C₃₋₆-Cycloalkyl; C₁₋₄-Alkoxy; C₁₋₄-Alkylthio; Amino; C₁₋₄-Alkylamino; Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino; Halogen; C₁₋₄-Alkanoylamino; C₁₋₄-Alkanoyloxy; Carboxy;



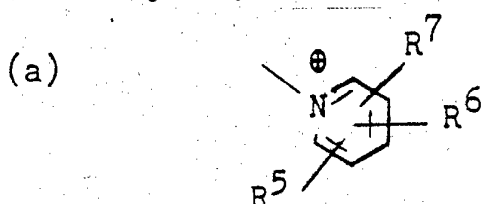
Hydroxy; Amidino; Guanidino; Trifluormethyl; Phenyl; Phenyl, substituiert durch eine, zwei oder drei Amino-

Halogen-, Hydroxy-, Trifluormethyl-, C₁₋₄-Alkyl- oder C₁₋₄-Alkoxygruppen; Heteroaryl und Heteroaralkyl, wobei das Heteroatom oder die Heteroatome in den obengenannten heterocyclischen Einheiten unter 1 bis 4 O-, N- oder S-Atomen ausgewählt sind und die mit der Heteroaralkylgruppe verbundene Alkylgruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist.

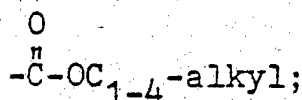
Der an den Substituenten A gebundene Heteroarylrest ist vorzugsweise ein 5- oder 6-gliedriger aromatischer, heterocyclischer Rest, der ein quaternisiertes Stickstoffatom, welches direkt an ein Kohlenstoffatom des Alkyl- oder Cycloalkylenrestes gebunden ist, und gewünschtenfalls ein oder mehrere zusätzliche Heteroatome enthält, welche ausgewählt sind aus O, N oder S. Obwohl im allgemeinen jeder Heteroarylrest, der über ein quaternisiertes Stickstoffatom an A gebunden ist, zu biologisch aktiven Carbapenem-Derivaten führt, umfaßt jedoch eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung Verbindungen, worin der Rest der allgemeinen Formel



einen der nachfolgend aufgeführten Reste darstellt:

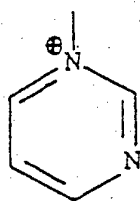
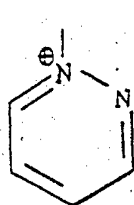


worin R⁵, R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff; C₁₋₄-Alkyl; C₁₋₄-Alkyl, substituiert durch Hydroxy, Amino, Carboxy oder Halogen; C₃₋₆-Cycloalkyl; C₁₋₄-Alkoxy; C₁₋₄-Alkylthio; Amino; C₁₋₄-Alkylamino; Di(C₁₋₄-alkyl)-amino; Halogen; C₁₋₄-Alkanoylamino; C₁₋₄-Alkanoyloxy; Carboxy;

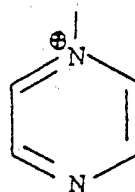


Hydroxy; Amidino; Guanidino; Trifluormethyl; Phenyl; Phenyl, substituiert durch eine, zwei oder drei Amino-, Halogen-, Hydroxy-, Trifluormethyl-, C₁₋₄-Alkyl- oder C₁₋₄-Alkoxygruppen; und Heteroaryl und Heteroaralkyl, wobei das Heteroatom oder die Heteroatome in den obengenannten, heterocyclischen Einheiten unter 1 bis 4 Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatomen ausgewählt sind und die mit der genannten Heteroaralkyleinheit verbundene Alkyleinheit 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist; oder worin zwei der Reste R⁵, R⁶ oder R⁷ zusammen einen kondensierten, gesättigten carbocyclischen Ring, einen kondensierten, aromatischen carbocyclischen Ring, einen kondensierten, gesättigten heterocyclischen Ring oder einen kondensierten heteroaromatischen Ring bilden;

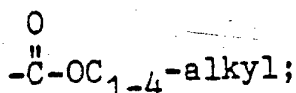
(b)



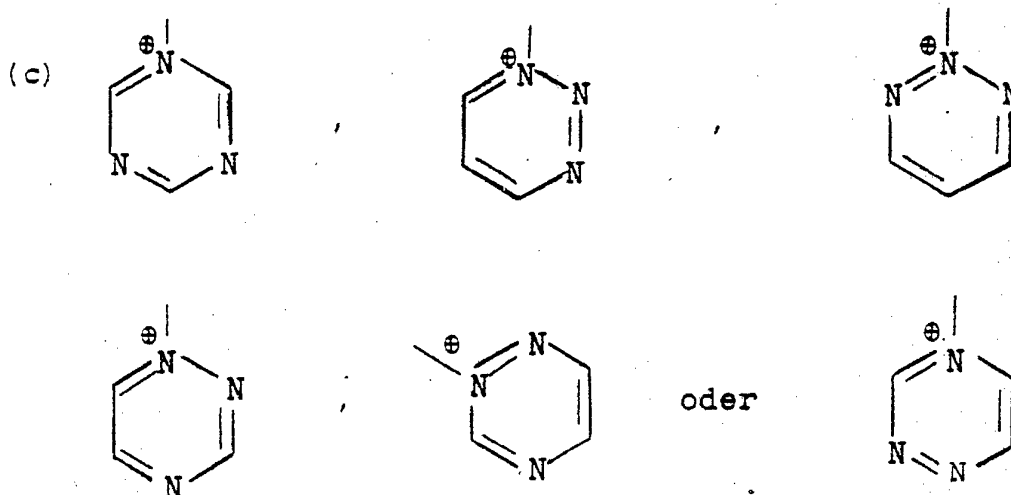
oder



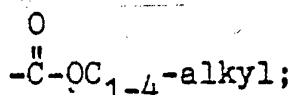
wobei diese Reste gewünschtenfalls an einem Kohlenstoffatom durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sind, welche unabhängig voneinander unter den folgenden Resten ausgewählt sind: C₁₋₄-Alkyl; C₁₋₄-Alkyl, substituiert durch Hydroxy, Amino, Carboxy oder Halogen; C₃₋₆-Cycloalkyl; C₁₋₄-Alkoxy; C₁₋₄-Alkylthio; Amino; C₁₋₄-Alkylamino; Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino; Halogen; C₁₋₄-Alkanoyloxy; C₁₋₄-Alkanoylamino; Carboxy;



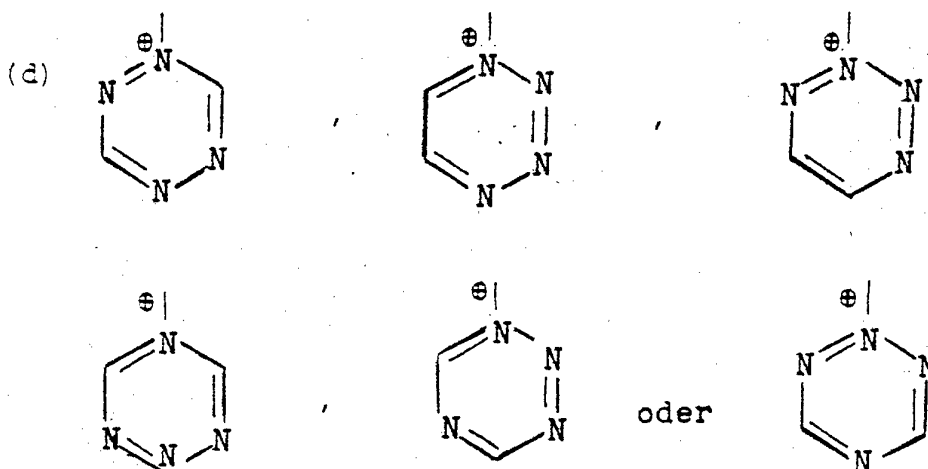
Hydroxy; Amidino; Guanidino; Trifluormethyl; Phenyl; Phenyl, substituiert durch eine, zwei oder drei Amino-, Halogen-, Hydroxy-, Trifluormethyl-, C₁₋₄-Alkyl- oder C₁₋₄-Alkoxygruppen; und Heteroaryl oder Heteroaralkyl, wobei das Heteroatom oder die Heteroatome in den obengenannten heterocyclischen Einheiten unter 1 bis 4 Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatomen ausgewählt sind und die mit der genannten Heteroaralkyleinheit verbundene Alkyleinheit 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, oder gewünschtenfalls so substituiert sind, daß ein kondensierter carbocyclischer oder heterocyclischer Ring gebildet wird;



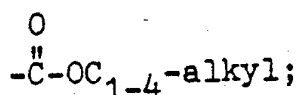
wobei diese Reste gewünschtenfalls an einem Kohlenstoffatom durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sind, welche unabhängig voneinander unter den folgenden Resten ausgewählt sind: C₁₋₄-Alkyl; C₁₋₄-Alkyl, substituiert durch Hydroxy, Amino, Carboxy oder Halogen; C₃₋₆-Cycloalkyl; C₁₋₄-Alkoxy; C₁₋₄-Alkylthio; Amino; C₁₋₄-Alkylamino; Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino; Halogen; C₁₋₄-Alkanoylamino; C₁₋₄-Alkanoyloxy; Carboxy;



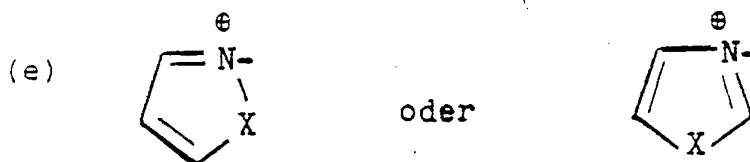
Hydroxy, Amidino; Guanidino; Trifluormethyl; Phenyl; Phenyl, substituiert durch eine, zwei oder drei Amino-, Halogen-, Hydroxy-, Trifluormethyl-, C₁₋₄-Alkyl- oder C₁₋₄-Alkoxygruppen; und Heteroaryl oder Heteroaralkyl, wobei das Heteroatom oder die Heteroatome in den obengenannten heterocyclischen Einheiten unter 1 bis 4 Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatomen ausgewählt sind und die mit der genannten Heteroaralkyleinheit verbundene Alkyleinheit 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, oder gewünschtenfalls so substituiert sind, daß ein kondensierter carbocyclischer oder heterocyclischer Ring gebildet wird;



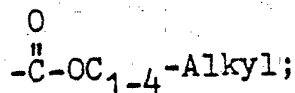
wobei diese Reste gewünschtenfalls an einem Kohlenstoffatom durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sind, welche unabhängig voneinander unter den folgenden Resten ausgewählt sind: C₁₋₄-Alkyl; C₁₋₄-Alkyl, substituiert durch Hydroxy, Amino, Carboxy oder Halogen; C₃₋₆-Cycloalkyl; C₁₋₄-Alkoxy; C₁₋₄-Alkylthio; Amino; C₁₋₄-Alkylamino; Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino, Halogen, C₁₋₄-Alkanoylamino; C₁₋₄-Alkanoyloxy, Carboxy;



Hydroxy; Amidino; Guanidino; Trifluormethyl; Phenyl; Phenyl, substituiert durch eine, zwei oder drei Amino-, Halogen-, Hydroxy-, Trifluormethyl-, C₁₋₄-Alkyl- oder C₁₋₄-Alkoxygruppen; und Heteroaryl oder Heteroaralkyl, wobei das Heteroatom oder die Heteroatome in den obengenannten heterocyclischen Einheiten unter 1 bis 4 Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatomen ausgewählt sind und die mit der genannten Heteroaralkyleinheit verbundene Alkyleinheit 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, oder gewünschtenfalls so substituiert sind, daß ein kondensierter carbocyclischer oder heterocyclischer Ring gebildet wird;

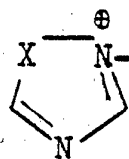
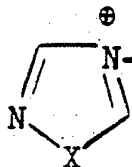
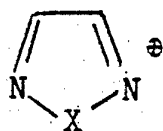


worin X für O, S oder NR steht, wobei R C₁₋₄-Alkyl oder Phenyl bedeutet, wobei diese Reste gewünschtenfalls an einem Kohlenstoffatom durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sind, welche unabhängig voneinander unter den folgenden Resten ausgewählt sind: C₁₋₄-Alkyl; C₁₋₄-Alkyl, substituiert durch Hydroxy, Amino, Carboxy oder Halogen; C₃₋₆-Cycloalkyl; C₁₋₄-Alkoxy; C₁₋₄-Alkylthio; Amino; C₁₋₄-Alkylamino; Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino; Halogen; C₁₋₄-Alkanoylamino; C₁₋₄-Alkanoyloxy; Carboxy;



Hydroxy; Amidino; Guanidino; Trifluormethyl; Phenyl; Phenyl, substituiert durch eine, zwei oder drei Amino-, Halogen-, Hydroxy-, Trifluormethyl-, C₁₋₄-Alkyl- oder C₁₋₄-Alkoxygruppen; und Heteroaryl oder Heteroaralkyl, wobei das Heteroatom oder die Heteroatome in den obengenannten heterocyclischen Einheiten unter 1 bis 4 Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatomen ausgewählt sind und die mit der genannten Heteroaralkyleinheit verbundene Alkyleinheit 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, oder gewünschtenfalls so substituiert sind, daß ein kondensierter carbocyclischer oder heterocyclischer Ring gebildet wird;

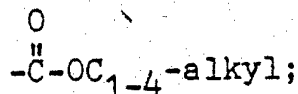
(f)



oder

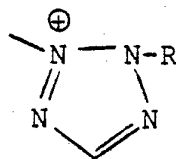
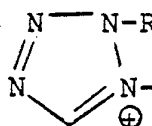
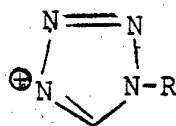
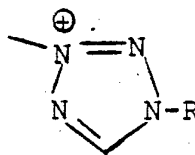
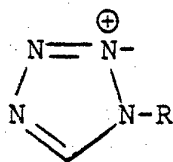


worin X für O, S oder NR steht, wobei R C₁₋₄-Alkyl oder Phenyl bedeutet, wobei diese Reste gewünschtenfalls an einem Kohlenstoffatom durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sind, welche unabhängig voneinander unter den folgenden Resten ausgewählt sind: C₁₋₄-Alkyl; C₁₋₄-Alkyl, substituiert durch Hydroxy, Amino, Carboxy oder Halogen; C₃₋₆-Cycloalkyl; C₁₋₄-Alkoxy; C₁₋₄-Alkylthio; Amino; C₁₋₄-Alkylamino; Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino; Halogen; C₁₋₄-Alkanoylamino; C₁₋₄-Alkanoyloxy; Carboxy;

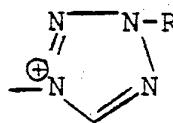


Hydroxy; Amidino; Guanidino; Trifluormethyl; Phenyl; Phenyl, substituiert durch eine, zwei oder drei Amino-, Halogen-, Hydroxy-, Trifluormethyl-, C₁₋₄-Alkyl- oder C₁₋₄-Alkoxygruppen; und Heteroaryl oder Heteroaralkyl, wobei das Heteroatom oder die Heteroatome in den obengenannten heterocyclischen Einheiten unter 1 bis 4 Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatomen ausgewählt sind und die mit der genannten Heteroaralkyleinheit verbundene Alkyleinheit 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist; und

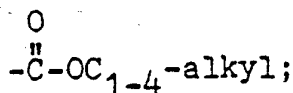
(g)



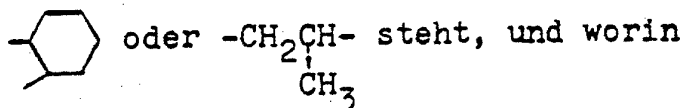
oder



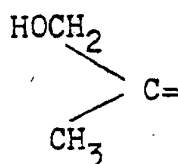
worin R für C₁₋₄-Alkyl oder Phenyl steht, wobei diese Reste gewünschtenfalls an einem Kohlenstoffatom durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sind, welche unabhängig voneinander unter den folgenden Resten ausgewählt sind: C₁₋₄-Alkyl; C₁₋₄-Alkyl, substituiert durch Hydroxy, Amino, Carboxy oder Halogen; C₃₋₆-Cycloalkyl; C₁₋₄-Alkoxy; C₁₋₄-Alkylthio; Amino; C₁₋₄-Alkylamino; Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino; C₁₋₄-Alkanoylamino; Carboxy;



Hydroxy; Amidino; Guanidino; Trifluormethyl; Phenyl; Phenyl, substituiert durch eine, zwei oder drei Amino-, Halogen-, Hydroxy-, Trifluormethyl-, C₁₋₄-Alkyl- oder C₁₋₄-Alkoxygruppen; und Heteroaryl oder Heteroaralkyl, wobei das Heteroatom oder die Heteroatome in den obengenannten heterocyclischen Einheiten unter 1 bis 4 Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatomen ausgewählt sind und die mit der genannten Heteroaralkyleinheit verbundene Alkyleinheit 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist. In obiger Unterklasse sind die bevorzugten Verbindungen solche, worin der Substituent A für $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$,

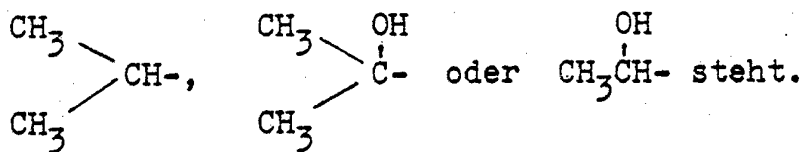


(a) R¹ und R⁸ zusammen für



stehen oder

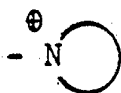
(b) R⁸ ein Wasserstoffatom bedeutet und R¹ für ein Wasserstoffatom, CH₃CH₂-,



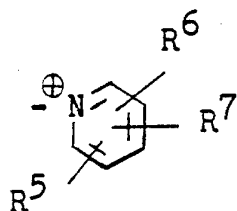
Besonders bevorzugt sind Verbindungen, worin R⁸ ein Wasserstoffatom bedeutet und R¹ für $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{CH}_3\text{CH}- \end{array}$

steht, wobei die bevorzugten Verbindungen die absolute Konfiguration 5R, 6S, 8R besitzen.

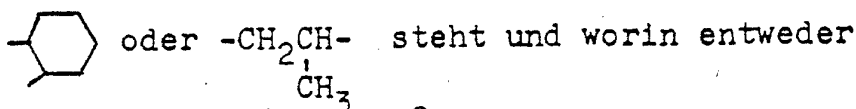
Nach einer besonders bevorzugten, erfindungsgemäßen Ausführungsform erhält man Verbindungen, worin der Rest der Formel



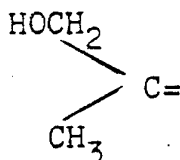
einen Rest der Formel



bedeutet, worin R⁵, R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₄-Alkylgruppe, eine C₁₋₄-Alkoxygruppe, eine C₁₋₄-Alkylgruppe, substituiert durch eine Hydroxygruppe, eine C₁₋₄-Alkylthiogruppe, eine Amino-, Carboxy- und Carbamoylgruppe bedeuten. In dieser Unterklasse sind die bevorzugten Verbindungen solche, worin der Substituent A für $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$,

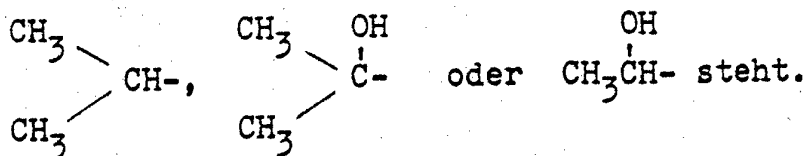


(a) R¹ und R⁸ zusammen für



stehen oder

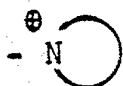
(b) R^8 ein Wasserstoffatom bedeutet und R^1 für Wasserstoff, CH_3CH_2- ,



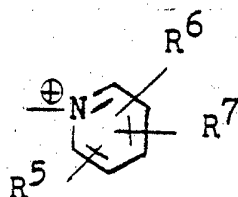
Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen, worin R^8 ein Wasserstoffatom bedeutet und R^1 für $\begin{array}{c} OH \\ | \\ CH_3CH- \end{array}$

steht. Die bevorzugten Verbindungen haben die absolute Konfiguration 5R, 6S, 8R.

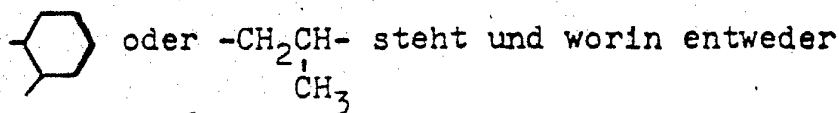
Eine am meisten bevorzugte erfindungsgemäße Ausführungsform umfaßt die Herstellung von Verbindungen, worin der Rest der allgemeinen Formel



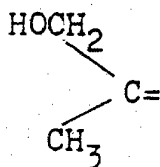
einen Rest der allgemeinen Formel



bedeutet, worin R^6 , R^8 und R^7 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-, durch eine Hydroxygruppe substituierte C_{1-4} -Alkyl-, C_{1-4} -Alkylthio- und Aminogruppe bedeuten. In dieser Unterklasse sind die bevorzugten Verbindungen solche, worin der Substituent A für $-CH_2CH_2-$, $-\begin{array}{c} CHCH_2- \\ | \\ CH_3 \end{array}-$,

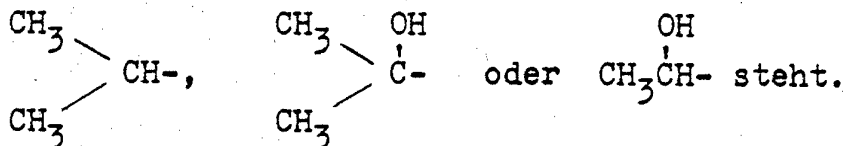


(a) R^1 und R^8 zusammen für



stehen oder

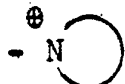
(b) R^8 ein Wasserstoffatom bedeutet und R^1 für Wasserstoff, CH_3CH_2- ,



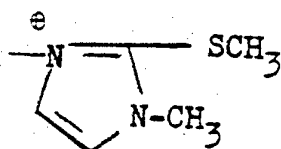
Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen, worin R^8 für Wasserstoff steht und R^1 für $\begin{array}{c} OH \\ | \\ CH_3CH- \end{array}$

steht. Die bevorzugten Verbindungen haben die absolute Konfiguration 5R, 6S, 8R.

Eine weitere bevorzugte, erfindungsgemäße Ausführungsform umfaßt die Herstellung von Verbindungen, worin der Rest der allgemeinen Formel

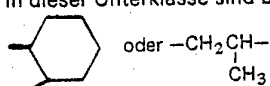


einen Rest der allgemeinen Formel

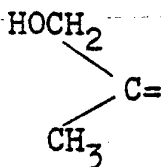


bedeutet.

In dieser Unterklasse sind bevorzugte Verbindungen solche, worin der Substituent A für $-\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

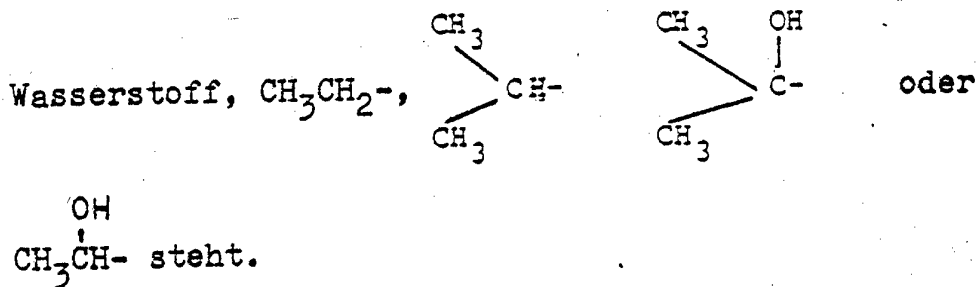


(a) R^1 und R^8 zusammen für $-\text{CH}_2\text{CH}-$ steht und worin entweder CH_3



stehen oder

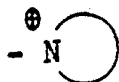
(b) R^8 ein Wasserstoffatom bedeutet und R^1 für



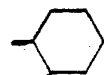
Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen, worin R^8 ein Wasserstoffatom bedeutet und R^1 für

$\text{CH}_3\text{CH}-$ steht. Die bevorzugten Verbindungen haben die absolute Konfiguration 5R, 6S, 8R.

Eine weitere bevorzugte, erfindungsgemäße Ausführungsform umfaßt die Herstellung von Verbindungen, worin der Rest der allgemeinen Formel

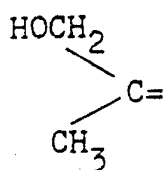


für einen Pyridiniumrest steht. In dieser Unterklasse sind bevorzugte Verbindungen solche, worin der Substi-

tuent A für $-\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,  oder $-\text{CH}_2\text{CH}-$ steht CH_3

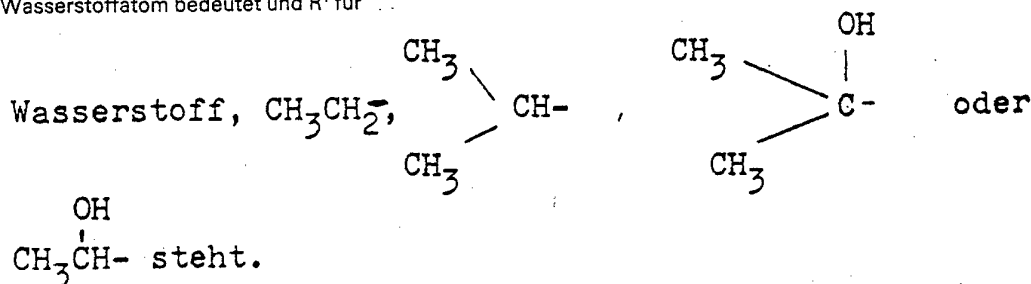
und worin entweder

(a) R^1 und R^8 zusammen für



stehen oder

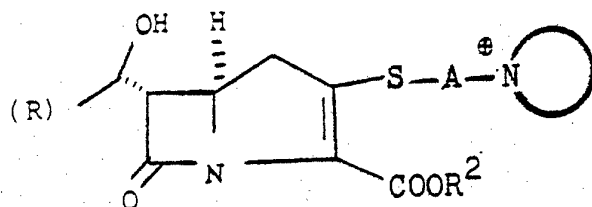
(b) R^8 ein Wasserstoffatom bedeutet und R^1 für



Besonders bevorzugt sind Verbindungen, worin R^8 ein Wasserstoffatom bedeutet und R^1 für

$\text{CH}_3\text{CH}-$ steht. Die bevorzugten Verbindungen haben die absolute Konfiguration 5R, 6S, 8R.

Eine am meisten bevorzugte erfindungsgemäße Ausführungsform umfaßt die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel

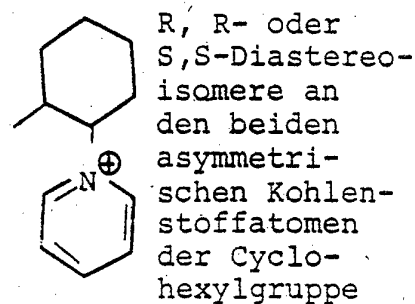
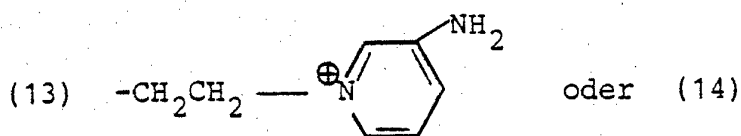


worin der Rest der allgemeinen Formel $-A-N^{\oplus}$ (in a circle)

die folgenden Bedeutungen besitzt:

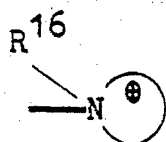
- | | |
|---|--|
| (1) $-CH_2CH_2-N^{\oplus}$ (pyridine ring) | (2) $-CH_2CH_2-N^{\oplus}$ (3-methylpyridine ring) |
| (3) $-CH_2CH_2-N^{\oplus}$ (2,6-dimethylpyridine ring) | (4) $-CH_2CH_2-N^{\oplus}$ (3-(hydroxymethyl)pyridine ring) |
| (5) $-CH_2CH_2-N^{\oplus}$ (4-methylpyridine ring) | (6) $-CH_2CH_2-N^{\oplus}$ (4-(methylthio)pyridine ring) |
| (7) $-CH_2CH_2-N^{\oplus}$ (4-(hydroxymethyl)pyridine ring) | (8) $-CH_2CH_2-N^{\oplus}$ (3-(methylthio)pyridine ring) |
| (9) $-CH_2CH_2-N^{\oplus}$ (3-(methoxymethyl)pyridine ring) | (10) $-CH_2CH_2-N^{\oplus}$ (2,6-dimethylpyridine ring) |
| (11) $-CH^*(CH_3)CH_2-N^{\oplus}$ (pyridine ring) | (12) $-CH_2CH_2-N^{\oplus}$ (1,2-bis(methylthio)pyridine ring) |

R- oder S-Diastereoisomere



und worin R^2 ein Wasserstoffatom, eine anionische Ladung oder eine übliche, leicht entfernbare Carboxyl-Schutzgruppe bedeutet, mit der Maßgabe, daß, falls R^2 ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe darstellt, auch ein Gegenanion vorhanden ist, und den pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzen davon.

Eine weiterhin bevorzugte Klasse der quaternisierten R^{14} -Substituenten sind solche der allgemeinen Formel



worin R^{16} ausgewählt ist unter folgenden substituierten und unsubstituierten Resten: Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen; Cycloalkyl und Cycloalkylalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylring und 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in den Alkyleinheiten; Phenyl; Aryl, Arylalkyl und Arylalkynyl, worin die Aryleinheit Phenyl ist und der aliphatische Teil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist; Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocyclyl und Heterocyclalkyl, wobei das Heteroatom oder die Heteroatome in den obengenannten heterocyclischen Einheiten unter 1 bis 4 Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatomen ausgewählt sind und die mit den genannten heterocyclischen Einheiten verbundenen Alkyleinheiten 1 bis 6 Kohlenstoffatome besitzen; wobei die obengenannten Reste R^{16} gewünschtenfalls durch 1 bis 3 Substituenten substituiert sind, welche unabhängig voneinander ausgewählt sind unter den folgenden Resten:

C_{1-6} -Alkyl, gewünschtenfalls substituiert durch Amino, Fluor, Chlor, Carboxyl, Hydroxy oder Carbamoyl;

Fluor, Chlor oder Brom;

$-OR^3$; $-OCO_2R^3$; $-OCOR^3$; $-OCONR^3R^4$; $-OSO_2R^3$;

$-Oxo$; $-NR^3R^4$; R^3CONR^4- ; $-NR^3CO_2R^4$;

$-NR^3CONR^3R^4$; $-NR^3SO_2R^4$; $-SR^3$; $-\overset{O}{\underset{\uparrow}{S}}-R^9$;

$-\overset{O}{\underset{\nearrow}{S}}-R^9$; $-SO_3R^3$; $-CO_2R^3$; $-CONR^3R^4$; $-CN$; oder

einem Phenylrest, der gewünschtenfalls substituiert ist durch: 1-3-Fluor, Chlor, Brom, C_{1-6} -Alkyl, $-OR^3$, $-NR^3R^4$, $-SO_3R^3$, $-CO_2R^3$ oder $-CONR^3R^4$, wobei R^3 , R^4 und R^9 in diesen Substituenten R^{16} die oben angegebenen Bedeutungen besitzen; oder worin

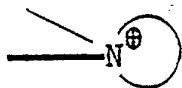
R^{16} eine divalente Phenyl- oder C_{1-4} -Alkylengruppe bedeutet, welche mit dem $\text{---N}^{\oplus}$

Ring so verbunden ist, daß sich eine überbrückte, polycyclische Gruppe bildet, und

der Rest der allgemeinen Formel $\text{---N}^{\oplus}$

einen substituierten oder unsubstituierten, mono-, bi- oder polycyclischen, nichtaromatischen, heterocyclischen Rest bedeutet, welcher an einen anderen aromatischen oder nichtaromatischen Ring kondensiert sein kann und welcher mindestens ein Stickstoffatom im Ring aufweist und über ein Ringstickstoffatom an A gebunden ist, wodurch sich eine quaternäre Ammoniumgruppe ergibt. Der heterocyclische Rest kann gesättigt oder ungesättigt (mit 1 bis 2 Doppelbindungen) sein und kann bis zu zwei weitere Heteroatome zusätzlich zu dem quaternären Stickstoffatom enthalten. Derartige zusätzliche Heteroatome sind O, S(O)_m, N, NR^{15} oder $NR^{17}R^{18}$, worin m für 0, 1 oder 2 steht, R^{15} ein Wasserstoffatom, eine gewünschtenfalls substituierte C_{1-6} -Alkyl- oder gewünschtenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet und R^{17} und R^{18} unabhängig voneinander eine gewünschtenfalls substituierte C_{1-6} -Alkyl- oder gewünschtenfalls substituierte Phenylgruppe bedeuten. Bei einer bevorzugten Ausführungsform bedeutet der Rest der allgemeinen Formel $\text{---N}^{\oplus}$

einen nichtaromatischen, 4- bis 7gliedrigen, vorzugsweise 5- oder 6gliedrigen, N enthaltenden, heterocyclischen Ring mit 0 bis 2 Doppelbindungen und 0 bis 2 zusätzlichen Heteroatomen, welche unter O, S(O)_m, N, NR^{15} oder $NR^{17}R^{18}$ ausgewählt sind, worin m für 0, 1 oder 2 steht, R^{15} für ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6} -Alkylgruppe, welche gewünschtenfalls durch 1 bis 2 Substituenten substituiert ist, wobei diese Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sind unter $-OR^3$, $-NR^3R^4$, $-CO_2R^3$, Oxo, Phenyl, Fluor, Chlor, Brom, $-SO_3R^3$ und $-CONR^3R^4$, oder Phenylgruppe, die gewünschtenfalls durch 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, wobei diese Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C_{1-6} -Alkyl, $-OR^3$, $-NR^3R^4$, Fluor, Chlor, Brom, $-SO_3R^3$, $-CO_2R^2$ oder $-CONR^3R^4$, steht, und R^{17} und R^{18} jeweils unabhängig voneinander eine C_{1-6} -Alkylgruppe, welche gewünschtenfalls durch 1 bis 2 Substituenten substituiert ist, wobei diese Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sind unter $-OR^3$, $-NR^3R^4$, $-CO_2R^3$, Oxo, Phenyl, Fluor, Chlor, Brom, $-SO_3R^3$ und $-CONR^3R^4$, oder eine Phenylgruppe bedeuten, welche gewünschtenfalls durch 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, wobei diese Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C_{1-6} -Alkyl, $-OR^3$, $-NR^3R^4$, Fluor, Chlor, Brom, $-SO_3R^3$, $-CO_2R^2$ und $-CONR^3R^4$, worin R^3 und R^4 in diesen heterocyclischen NR^{15} , oder $NR^{17}R^{18}$ -Gruppen die oben im Zusammenhang mit dem Substituenten R^{16} angegebenen Bedeutungen besitzen. Bei einer derartigen bevorzugten Ausführungsform kann der Ring



gewünschtenfalls durch 1 bis 3 der folgenden Substituenten substituiert sein:

(a) C_{1-6} -Alkyl, gewünschtenfalls substituiert durch 1 bis 2 Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter Fluor, Chlor, Brom, $-OR^3$, $-OCOR^3$, $-OCONR^3R^4$, Oxo, $-NR^3R^4$, $-NR^3COR^4$, $-NR^3CONR^3R^4$, $-NR^3SO_2R^4$, $-SR^3$, $-SO_3R^3$, $-CO_2R^3$ und $-CONR^3R^4$;

(b) C_{2-6} -Alkenyl, gewünschtenfalls substituiert durch 1 bis 2 Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter

Fluor, Chlor, Brom, $-\text{OR}^3$, $-\text{OCOR}^3$, $-\text{OCONR}^3\text{R}^4$, Oxo, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{COR}^4$, $-\text{NR}^3\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{SR}^3$, $-\text{SO}_3\text{R}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$ und $-\text{CONR}^3\text{R}^4$;

(c) C_{2-8} -Alkyl, gewünschtenfalls substituiert durch 1 bis 2 Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter Fluor, Chlor, Brom, $-\text{OR}^3$, $-\text{OCOR}^3$, $-\text{OCONR}^3\text{R}^4$, Oxo, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{COR}^4$, $-\text{NR}^3\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{SR}^3$, $-\text{SO}_3\text{R}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$ und $-\text{CONR}^3\text{R}^4$;

(d) C_{3-8} -Cycloalkyl, gewünschtenfalls substituiert durch 1 bis 2 Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter Fluor, Chlor, Brom, $-\text{OR}^3$, $-\text{OCOR}^3$, $-\text{OCONR}^3\text{R}^4$, Oxo, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{COR}^4$, $-\text{NR}^3\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{SR}^3$, $-\text{SO}_3\text{R}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$ und $-\text{CONR}^3\text{R}^4$;

(e) Cycloalkylalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylring und 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in der Alkyleinheit, gewünschtenfalls substituiert durch 1 bis 2 Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter Fluor, Chlor, Brom, $-\text{OR}^3$, $-\text{OCOR}^3$, $-\text{OCONR}^3\text{R}^4$, Oxo, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{COR}^4$, $-\text{NR}^3\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{SR}^3$, $-\text{SO}_3\text{R}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$ und $-\text{CONR}^3\text{R}^4$;

(f) Heteroaryl, wobei das Heteroatom oder die Heteroatome ausgewählt sind unter 1 bis 4 Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatomen, gewünschtenfalls substituiert durch 1 bis 2 Substituenten, welche unabhängig voneinander ausgewählt sind unter Fluor, Chlor, Brom, $-\text{OR}^3$, $-\text{OCOR}^3$, $-\text{OCONR}^3\text{R}^4$, Oxo, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{COR}^4$, $-\text{NR}^3\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{SR}^3$, $-\text{SO}_3\text{R}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$ und $-\text{CONR}^3\text{R}^4$; bevorzugte Heteroarylreste sind 5- oder 6gliedrige, aromatische, heterocyclische Ringe;

(g) Heteroaralkyl, wobei das Heteroatom oder die Heteroatome ausgewählt sind unter 1 bis 4 Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatomen und die Alkyleinheit 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, gegebenenfalls substituiert durch 1 bis 2 Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter Fluor, Chlor, Brom, $-\text{OR}^3$, $-\text{OCOR}^3$, $-\text{OCONR}^3\text{R}^4$, Oxo, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{COR}^4$, $-\text{NR}^3\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{SR}^3$, $-\text{SO}_3\text{R}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$ und $-\text{CONR}^3\text{R}^4$; bevorzugte Heteroaralkylgruppen sind solche, worin der Heteroarylrest einen 5- oder 6gliedrigen, aromatischen, heterocyclischen Ring darstellt und die Alkyleinheit 1 bis 2 Kohlenstoffatome besitzt;

(h) Heterocyclyl, wobei das Heteroatom oder die Heteroatome ausgewählt sind unter 1 bis 4 Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatomen, gegebenenfalls substituiert durch 1 bis 2 Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter Fluor, Chlor, Brom, $-\text{OR}^3$, $-\text{OCOR}^3$, $-\text{OCONR}^3\text{R}^4$, Oxo, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{COR}^4$, $-\text{NR}^3\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{SR}^3$, $-\text{SO}_3\text{R}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$ und $-\text{CONR}^3\text{R}^4$; bevorzugte Heterocyclylgruppen stellen 5- oder 6gliedrige, gesättigte oder ungesättigte Ringe dar;

(i) Heterocyclylalkyl, wobei das Heteroatom oder die Heteroatome ausgewählt sind unter 1 bis 4 Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatomen und die Alkyleinheit 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, gewünschtenfalls substituiert durch 1 bis 2 Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter Fluor, Chlor, Brom, $-\text{OR}^3$, $-\text{OCOR}^3$, $-\text{OCONR}^3\text{R}^4$, Oxo, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{COR}^4$, $-\text{NR}^3\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{SR}^3$, $-\text{SO}_3\text{R}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$ und $-\text{CONR}^3\text{R}^4$; bevorzugte Heterocyclylalkylreste sind solche, worin die Heterocyclyleinheit einen 5- oder 6gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ring darstellen.

(j) Fluor, Chlor oder Brom;

(k) $-\text{OR}^3$;

(l) $-\text{OCO}_2\text{R}^3$;

(m) $-\text{OCOR}^3$;

(n) $-\text{OCONR}^3\text{R}^4$;

(o) $-\text{OSO}_2\text{R}^3$;

(p) Oxo;

(q) $-\text{NR}^3\text{R}^4$;

(r) R^3CONR^4 ;

(s) $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^4$;

(t) $-\text{NR}^3\text{CONR}^3\text{R}^4$;

(u) $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^4$;

(v) $-\text{SR}^3$;

(w) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \uparrow \\ -\text{S}-\text{R}^3; \end{array}$

(x) $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ -\text{S}-\text{R}^3; \end{array}$

(y) $-\text{SO}_3\text{R}^3$;

(z) $-\text{CO}_2\text{R}^3$;

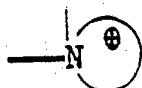
(aa) $-\text{CONR}^3\text{R}^4$;

(bb) $-\text{CN}$; oder

(cc) Phenyl, gewünschtenfalls substituiert durch 1–3 Fluor, Chlor, Brom, C_{1-6} -Alkyl-, $-\text{OR}^3$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{SO}_3\text{R}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$ oder $-\text{CONR}^3\text{R}^4$.

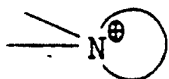
Die oben angegebenen Substituenten R^3 , R^4 und R^5 besitzen die im Zusammenhang mit dem substituenten R^1 angegebenen Bedeutungen.

Der oben definierte Ring



ist eine nichtaromatische, heterocyclische Gruppe. Dieser Ring kann jedoch an einen anderen Ring kondensiert sein, welcher ein gesättigter oder ungesättigter, carbocyclischer Ring, vorzugsweise ein C_{4-7} -carbocyclischer Ring, ein Phenylring, ein 4- bis 7gliedriger, heterocyclischer (gesättigter oder ungesättigter) Ring mit 1 bis 3 Heteroatomen, welche unter O, N, $\text{S}(\text{O})_m$, NR^{15} und $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ ausgewählt sind, oder ein 5- bis 6gliedriger, heteroaromatischer Ring sein, welcher 1 bis 3 Heteroatome enthält, die unter O, $\text{S}(\text{O})_m$, N, NR^{15} und $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ ausgewählt sind, worin m, R^{15} , R^{17} und R^{18} die oben angegebenen Bedeutungen besitzen. Der Substituent R^{16} des nichtaromatischen Restes R^{14} kann entweder (a) eine gewünschtenfalls substituierte C_{1-6} -Alkyl-, C_{2-10} -Alke-

nyl-, C₂₋₁₀-Alkynyl-, C₃₋₆-Cycloalkyl-, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl-, Phenyl-, Phenyl-C₁₋₆-alkyl-, Phenyl-C₂₋₆-alkenyl-, Phenyl-C₂₋₆-alkinyl-, Heteroaryl-, Heteroaralkyl-, worin die Alkyleinheit 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, Heterocyclyl- oder Heterocyclylalkyl-Gruppe bedeuten, worin die Alkyleinheit 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, oder (b) eine divalente Phenylengruppe oder C₁₋₄-Alkylengruppe bedeuten, welche an den Ring



so gebunden ist, daß sich eine ringüberbrückte, polycyclische Gruppe bildet, z. B. eine Chinuclidingruppe. Der Heteroaryl-Substituent (oder der Heteroarylteil des Heteroaralkyl-Substituenten) kann eine mono-, bi- oder polycyclische, aromatische, heterocyclische Gruppe sein, die 1 bis 4 O-, N- oder S-Atome enthält; bevorzugt sind 5- oder 6gliedrige, heterocyclische Ringe, wie Thienyl, Furyl, Thiadiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Isothiazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Tetrazolyl, Oxazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrrolyl und Pyrazolyl. Der Heterocyclyl-Substituent (oder der Heterocyclylteil des Heterocyclylalkyl-Substituenten) kann eine mono-, bi- oder polycyclische, gesättigte oder ungesättigte, nichtaromatische, heterocyclische Gruppe sein, die 1 bis 4 O-, N- oder S-Atome enthält; bevorzugt sind 5- oder 6gliedrige, heterocyclische Ringe, wie Morpholinyl, Piperazinyl, Piperidyl, Pyrazolinyl, Pyrazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolidinyl, Pyrrolinyl und Pyrrolidinyl.

Falls der Substituent R¹⁶ steht für eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Phenyl-, Phenylalkyl-, Phenylalkenyl-, Phenylalkinyl-, Heteroaryl-, Heteroaralkyl-, Heterocyclyl- oder Heterocyclylalkylgruppe, dann können diese Gruppen gewünschtenfalls durch 1 bis 3 Substituenten substituiert sein, welche unter folgenden Resten ausgewählt sind:

(a) C₁₋₆-Alkyl- gewünschtenfalls substituiert durch vorzugsweise 1 bis 3 Amino-, Fluor-, Chlor-, Carboxyl-, Hydroxy- oder Carbamoylgruppen;

(b) Fluor, Chlor oder Brom;

(c) -OR³;

(d) -OCO₂R³;

(e) -OCOR³;

(f) -OCONR³R⁴;

(g) -OSO₂R³;

(h) Oxo;

(i) -NR³R⁴;

(j) R³CONR⁴;

(k) -NR³CO₂R⁴;

(l) -NR³CONR³R⁴;

(m) -NR³SO₂R⁴;

(n) -SR³;

(o) -SOR³;

(p) -SO₂R³;

(q) -SO₃R³;

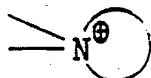
(r) -CO₂R³;

(s) -CONR³R⁴;

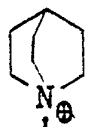
(t) -CN; oder

(u) Phenyl, gewünschtenfalls substituiert durch 1 bis 3 Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter Fluor, Chlor, Brom, C₁₋₆-Alkyl-, -OR³, -NR³R⁴, -SO₃R³, -CO₂R³ oder CONR³R⁴, wobei in den obigen Substituenten R¹⁶ die Gruppen R³ und R⁴ unabhängig voneinander ausgewählt sind unter Wasserstoff; Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen; Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl und Alkylcycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylring und 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in den Alkyleinheiten; Phenyl; Arylalkyl, Arylalkenyl und Arylalkinyl, wobei die Aryleinheit Phenyl darstellt und der aliphatische Teil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist; und Heteroaryl, Heteroaralkyl, Heterocyclyl und Heterocyclylalkyl, wobei die Heteroaryl- und Heterocyclylgruppe oder ein Teil dieser Gruppe wie zuvor für R¹⁶ definiert ist und die Alkyleinheiten, die mit den genannten heterocyclischen Einheiten verbunden sind, 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen; oder R³ und R⁴ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das mindestens eines dieser Reste gebunden ist, einen 5- oder 6gliedrigen, Stickstoff enthaltenden, heterocyclischen Ring (wie oben für R⁵ definiert) bilden können; und R³ die oben für R³ angegebenen Bedeutungen besitzt, jedoch nicht für Wasserstoff stehen kann. Der am meisten bevorzugte Substituent R¹⁶ ist eine C₁₋₆-Alkylgruppe, insbesondere eine Methylgruppe.

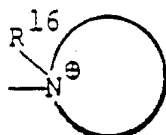
Falls R¹⁶ eine divalente Phenyl- oder C₁₋₆-Alkylengruppe bedeutet, dann ist diese Gruppe an ein anderes Atom des Ringes der Formel



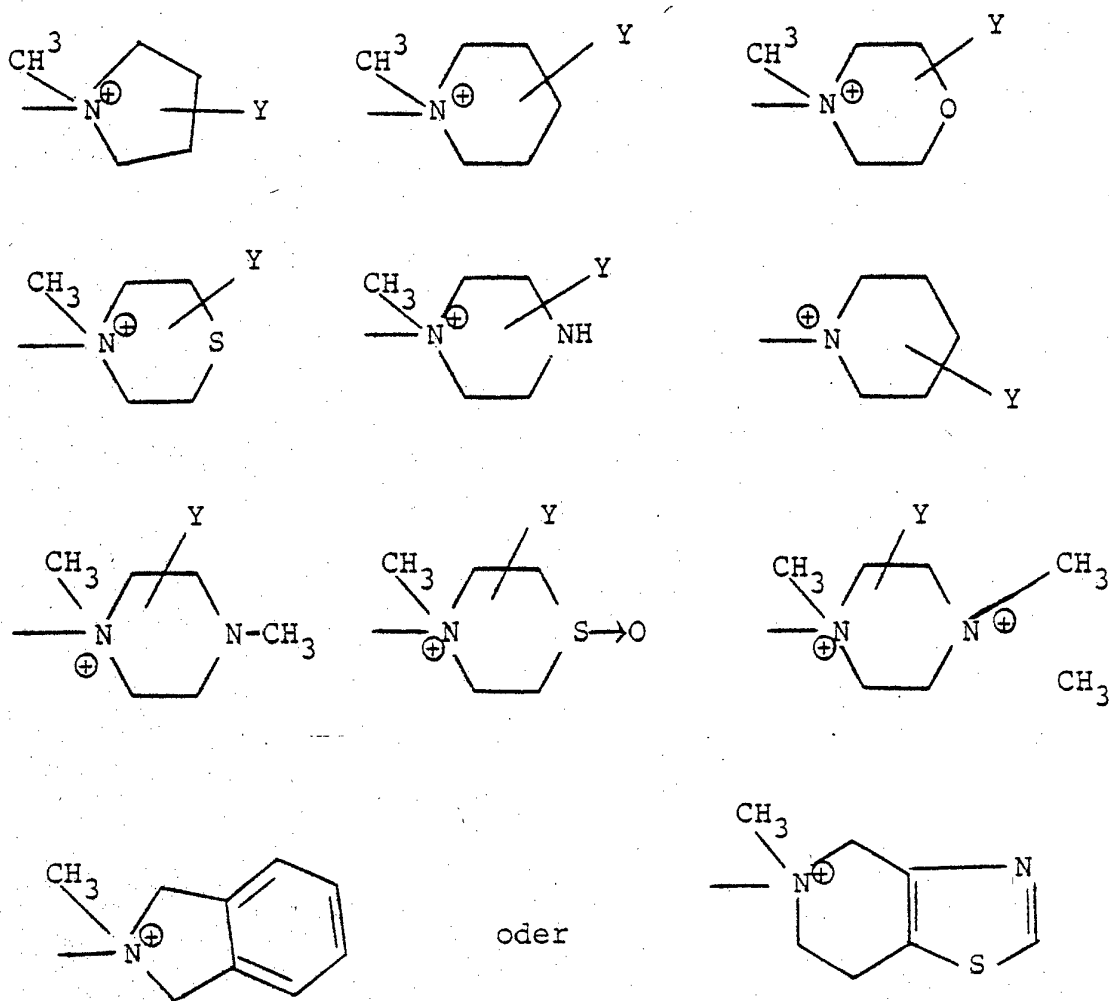
gebunden, so daß sich ein überbrückter, polycyclischer Ring bildet, z. B. ein quaternisierter Chinuclidinring der Formel



Nach einer besonders bevorzugten Ausführungsform werden erfindungsgemäß Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt, worin der Rest der Formel



folgende Bedeutungen besitzt:



worin Y ein Wasserstoff-, Chlor-, Brom-, Jod- oder Fluoratom oder eine C_{1-6} -Alkyl-, Hydroxy-, $-SC_{1-6}$ -alkyl-, Carboxyl-, Carbamoyl- oder Phenylgruppe bedeutet. In dieser Unterklasse sind bevorzugte Verbindungen solche,

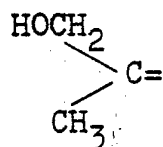
worin A für $-\underset{\text{CH}_3}{\text{CHCH}_2}-$, , $-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}_2\text{CH}}-$ oder $-(\text{CH}_2)_n$ steht,

worin n für 2, 3 oder 4 steht, und insbesondere solche,

worin A für $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\underset{\text{CH}_3}{\text{CHCH}_2}-$, oder $-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}_2\text{CH}}-$ steht, und am meisten bevorzugt solche, worin A

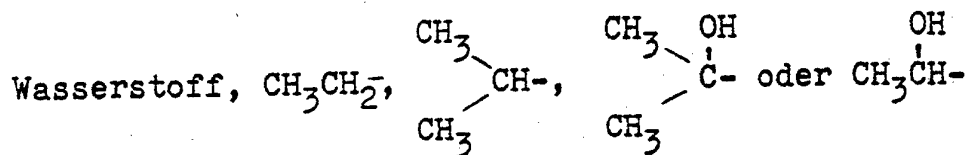
für $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ steht, und worin entweder

(a) R^1 und R^8 zusammen für



stehen oder

(b) R^8 ein Wasserstoffatom bedeutet und R^1 für

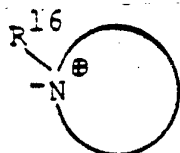


steht.

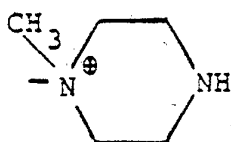
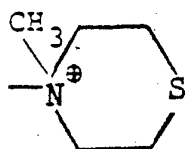
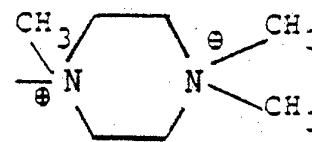
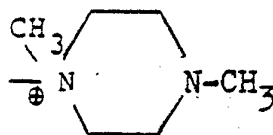
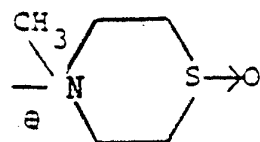
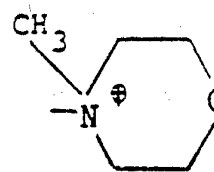
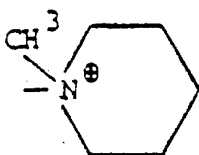
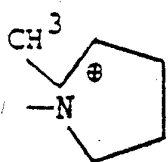
Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen, worin R^8 für ein Wasserstoffatom und R^1 für

$\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{CH}_3\text{CH}- \end{array}$ steht, insbesondere sind Verbindungen der absoluten Konfiguration 5R, 6S, 8R bevorzugt.

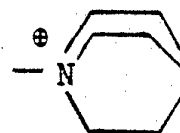
Bei einer noch bevorzugteren Ausführungsform werden erfindungsgemäß Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt, worin der Rest der allgemeinen Formel



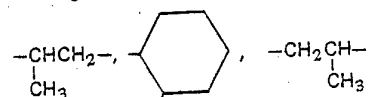
folgende Bedeutungen besitzt:



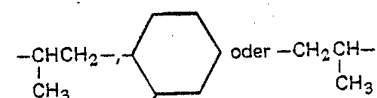
oder



In dieser bevorzugten Unterklasse sind bevorzugte Verbindungen solche, worin A für

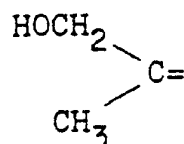


$-(\text{CH}_2)_n-$ steht, worin n für 2, 3 oder 4 steht, bevorzugter solche, worin A für $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,



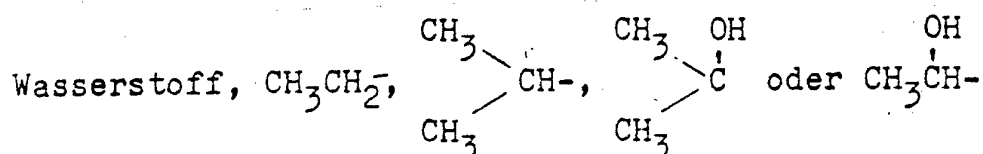
steht, und am bevorzugtesten solche, worin A für $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ steht, und worin entweder

(a) R^1 und R^8 zusammen für



stehen oder

(b) R^8 ein Wasserstoffatom bedeutet und R^1 für

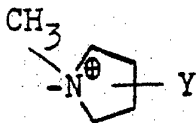
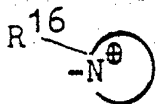


steht.

Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen, worin R^8 ein Wasserstoffatom bedeutet und R^1 für

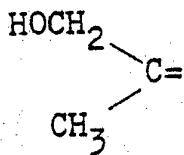
$\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{CH}_3\text{CH}- \end{array}$ steht, insbesondere Verbindungen der absoluten Konfiguration 5R, 6S, 8R.

Bei einer weiteren, noch bevorzugteren Ausführungsform werden erfindungsgemäß Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt, worin der Rest der Formel



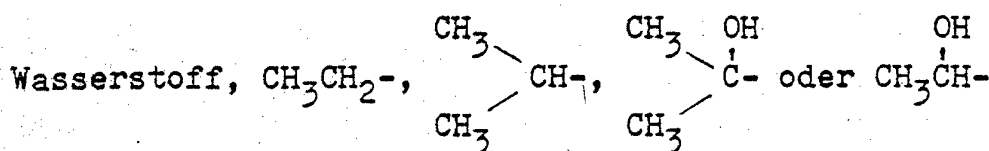
steht, worin Y ein Wasserstoff-, Chlor-, Brom-, Jod- oder Fluoratom oder eine C_{1-6} -Alkyl-, Hydroxy-, $-S-C_{1-6}$ -Alkyl-, Carboxyl-, Carbamoyl- oder Phenylgruppe bedeutet. In dieser bevorzugten Unterklasse sind die bevorzugten Verbindungen solche, worin A für $-(CH_2)_n-$ steht, wobei n für 2, 3 oder 4 steht. Am meisten bevorzugt sind solche Verbindungen, worin A für $-CH_2CH_2-$ steht und worin entweder

(a) R^1 und R^8 zusammen für



stehen oder

(b) R^8 ein Wasserstoffatom bedeutet und R^1 für

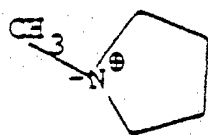
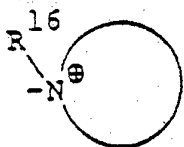


steht.

Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen, worin R^8 ein Wasserstoffatom bedeutet und R^1

steht, insbesondere Verbindungen der absoluten Konfiguration 5R, 6S, 8R.

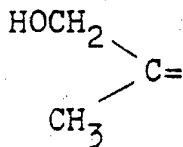
Bei einer am meisten bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform erhält man Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin der Rest der Formel



steht.

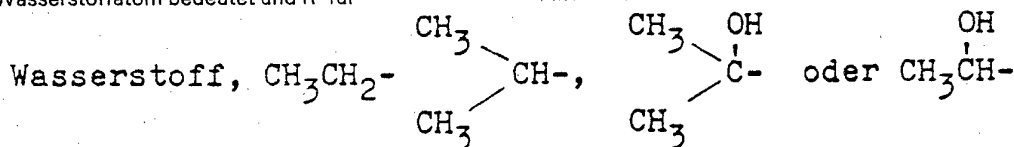
In dieser bevorzugten Unterklasse sind bevorzugte Verbindungen solche, worin A für $-(CH_2)_n-$ steht, wobei n für 2, 3 oder 4 steht, und am bevorzugtesten solche, worin A für $-CH_2CH_2-$ steht und worin entweder

(a) R^1 und R^8 zusammen für



stehen oder

(b) R^8 ein Wasserstoffatom bedeutet und R^1 für

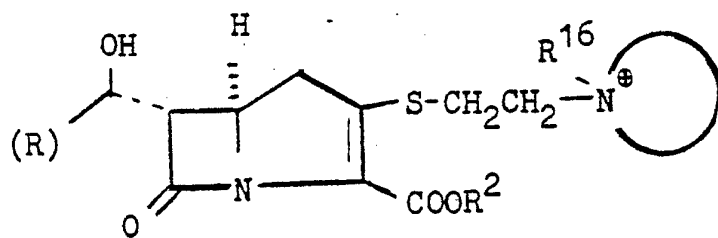


steht.

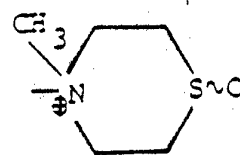
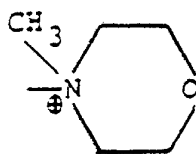
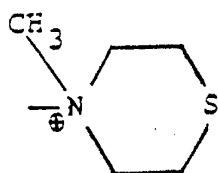
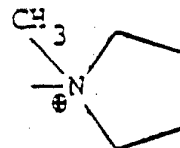
Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen, worin R^8 ein Wasserstoffatom bedeutet und R^1 für

$\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})-$ steht, insbesondere Verbindungen der absoluten Konfiguration 5R, 6S, 8R.

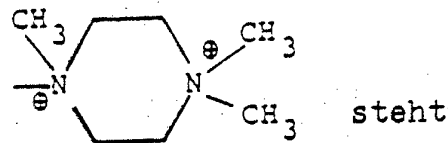
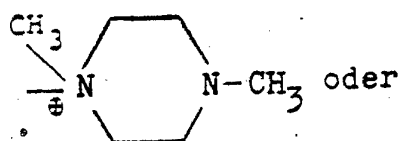
Bei einer am meisten bevorzugten Ausführungsform erhält man erfindungsgemäß Verbindungen der allgemeinen Formel



worin für



(sowohl α - als auch β -Diastereoisomere)

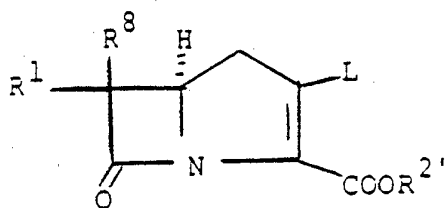


steht

und worin R^2 ein Wasserstoffatom, eine anionische Ladung oder eine übliche, leicht entfernbare Carboxyl-Schutzgruppe bedeutet, mit der Maßgabe, daß, falls R^2 ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe darstellt, auch ein Gegenion vorhanden ist, und die pharmazeutisch verträglichen Additionssalze davon.

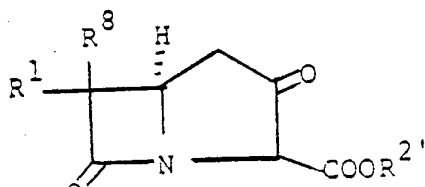
Bestimmte, unter die allgemeine Formel I fallende Verbindungen können sowohl als optische Isomere als auch als Epimerenmischungen vorliegen. Erfindungsgemäß werden alle diese optischen Isomere und die Epimerenmischungen umfaßt. Handelt es sich beispielsweise bei dem Substituenten in 6-Stellung um eine Hydroxyethylgruppe, so kann dieser Substituent sowohl in der R- als auch in der S-Konfiguration vorliegen. Somit werden erfindungsgemäß sowohl die erhaltenen Isomere als auch deren Epimerenmischungen umfaßt.

In dem erfindungsgemäßen Verfahren setzt man eine Zwischenverbindung der allgemeinen Formel IV

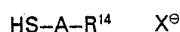


IV

ein, die beispielsweise in der europäischen Patentanmeldung 38 869 offenbart ist und die nach den dort beschriebenen, allgemeinen Verfahren hergestellt werden kann. L. bedeutet eine übliche Abgangsgruppe (sie wird in der europäischen Patentanmeldung 38 869 mit „X“ bezeichnet), wie Chlor, Brom, Jod, Benzolsulfonyloxy, p-Toluolsulfonyloxy, p-Nitrobenzolsulfonyloxy, Methansulfonyloxy, Trifluormethansulfonyloxy, Diphenoxyphosphinyloxy oder Di-(trichlorethoxy)-phosphinyloxy. Die bevorzugte Abgangsgruppe ist Diphenoxyphosphinyloxy. Die Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel IV werden im allgemeinen in situ gebildet durch Umsetzung einer Zwischenverbindung der allgemeinen Formel III

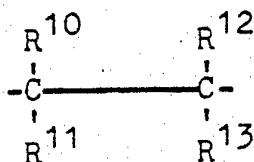


worin R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einem geeigneten Reagenzienmischungs-Zwischenverbindung IV, worin L eine Diphenoxyphosphinyloxygruppe bedeutet, kann man herstellen, indem man einen Ketoester der Formel III in einem inerten, organischen Lösungsmittel, wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Dimethylformamid, mit etwa einem Moläquivalent Diphenylchlorophosphat in Gegenwart einer Base, wie Diisopropylethylamin, Triethylamin, 4-Dimethylaminopyridin oder dergl., bei einer Temperatur von etwa -20° bis $+40^\circ\text{C}$, am meisten bevorzugt bei etwa 0°C , umsetzt. Die Zwischenverbindung IV kann man gewünschtenfalls isolieren; man setzt sie jedoch üblicherweise ohne weitere Isolierung oder Reinigung als Ausgangsverbindung für das erfindungsgemäße Verfahren ein. In dem erfindungsgemäßen Verfahren setzt man eine Carbapenem-Zwischenverbindung IV mit einer quaternären Aminthiolverbindung der allgemeinen Formel VII

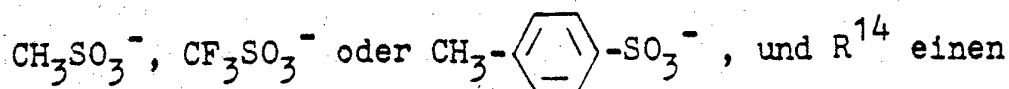


VII

worin A für eine Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder C_{2-6} -Alkylengruppe, welche gewünschtenfalls durch eine oder mehrere C_{1-4} -Alkylgruppen substituiert ist, am meisten bevorzugt für eine Cyclopentylengruppe, eine Cyclohexylengruppe oder für



steht, worin R^{10} , R^{11} , R^{12} und R^{13} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe bedeuten, $\text{X}^\ominus$ ein Gegenion darstellt, welches von einer starken Säure stammt, z. B. Cl^- , Br^- ,



wie oben definierten, quaternisierten, Stickstoff enthaltenden, aromatischen oder nicht-aromatischen Heterocyclus bedeutet. Die Umsetzung erfolgt in einem inerten Lösungsmittel, wie Acetonitril, Acetonitril-Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Tetrahydrofuran- H_2O , Acetonitril- H_2O oder Aceton, in Gegenwart einer Base. Die Art der Base ist nicht kritisch. Die besten Ergebnisse erhält man jedoch, wenn man ein nicht-nucleophiles, tertiäres Amin als Base verwendet, wie Diisopropylethylamin, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]-non-5-en, oder ein Tri- (C_{1-4}) alkylamin, wie Triethylamin, Tributylamin oder Tripopylamin. Die Umsetzung der Zwischenverbindung IV mit dem Thiol VII kann man in einem großen Temperaturbereich, z. B. bei -15°C bis zu Raumtemperatur, durchführen. Vorzugsweise arbeitet man in einem Temperaturbereich von etwa -15° bis $+15^\circ\text{C}$, am meisten bevorzugt bei etwa 0°C .

Die durch Umsetzung des quaternären Aminthiols der Formel VII mit der Zwischenverbindung IV erhaltene Carbapenemverbindung weist ein Gegenanion [z. B. $(\text{C}_6\text{H}_5\text{O})_2\text{PO}_2^\ominus$, $\text{Cl}^\ominus$ oder das mit dem quaternären Thiol assoziierte Anion] auf, das mit der Verbindung assoziierte Anion] auf, das mit der Verbindung assoziiert ist. Dieses Gegenanion kann man in dieser Stufe nach üblichen Verfahren durch ein anderes Gegenanion ersetzen, z. B. eines, das pharmazeutisch verträglicher ist. In alternativer Weise kann man das Gegenanion während der nachfolgenden Deblockierungsstufe entfernen. Bilden die quaternisierte Carbapenemverbindung und das Gegenanion ein unlösliches Produkt, dann kann man das Produkt auskristallisieren lassen, so wie es sich bildet, und kann es durch Abfiltrieren gewinnen.

Nachdem man die gewünschte Carbapenemverbindung erhalten hat, kann man die Carboxyl-Schutzgruppe R^2 der Verbindung I' gewünschtenfalls nach üblichen Verfahren, wie Solvolyse, chemische Reduktion oder Hydrierung, entfernen. Handelt es sich bei der Schutzgruppe um eine p-Nitrobenzyl-, Benzyl-, Benzhydryl- oder 2-Naphthylmethylgruppe, die man durch katalytische Hydrierung leicht entfernen kann, dann behandelt man die Zwischenverbindung I' in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dioxan-Wasser-Ethanol, Tetrahydrofuran-Diethylether-Puffer, Tetrahydrofuran-wässriges

Dikaliumhydrogenphosphat-Isopropanol oder dergl., bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 4 at in Gegenwart eines Hydrierkatalysators, wie Palladium-auf-Kohle, Palladiumhydroxid, Platinoxid oder dergl., bei einer Temperatur von 0 bis 50°C während etwa 0,24 bis 4 Stunden. Handelt es sich bei der Gruppe R^2 um o-Nitrobenzyl, dann kann man eine Photolyse zur Deblockierung verwenden. Schutzgruppen, wie 2,2,2-Trichlorethyl, kann man durch milde Reduktion mit Zink entfernen. Die Allyl-Schutzgruppe kann man unter Verwendung eines Katalysators, wie eine Mischung einer Palladiumverbindung und Triphenylphosphin, in einem geeigneten aprotischen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Methylenchlorid oder Diethylether, entfernen. In ähnlicher Weise kann man andere, übliche Carboxyl-Schutzgruppen nach dem Fachmann bekannten Verfahren entfernen. Schließlich kann man, wie bereits oben ausgeführt, die Verbindungen der Formel I', worin R^2 eine physiologisch hydrolysierbare Estergruppe, wie Acetoxymethyl, Phthalidyl, Indanyl, Pivaloyloxymethyl, Methoxymethyl, usw., bedeutet, direkt an den Wirt ohne Deblockierung verabreichen, da derartige Ester in vivo unter physiologischen Bedingungen hydrolysiert werden. Enthalten der Substituent R^1 und/oder R^3 oder das an den Substituenten A gebundene, quaternisierte Nucleophil R^{14} eine funktionelle Gruppe, die den beabsichtigten Reaktionsablauf stören könnte, dann kann man diese Gruppe mit einer üblichen Blockierungsgruppe schützen und dann anschließend deblockieren, um die gewünschte funktionelle Gruppe zu regenerieren. Geeignete Blockierungsgruppen und Verfahren zur Einführung und Entfernung derartiger Gruppen sind dem Fachmann gut bekannt.

Wie auch in anderen β -Lactam-Antibiotika, können die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach bekannten Verfahren in pharmazeutisch verträgliche Salze überführt werden, welche für die erfindungsgemäßen Zwecke im wesentlichen den nicht in die Salze überführten Verbindungen äquivalent sind. So kann man beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R^2 eine anionische Ladung bedeutet, in einem geeigneten, inerten Lösungsmittel lösen. Dann gibt man ein Äquivalent einer pharmazeutisch verträglichen Säure hinzu. Das gewünschte Säureadditionssalz kann man nach üblichen Verfahren, z. B. Lösungsmittelpräzipitation, Lyophilisation, usw., gewinnen. Liegen in der Verbindung der allgemeinen Formel I andere basische oder

saure, funktionelle Gruppen vor, kann man die pharmazeutisch verträglichen Basenadditionssalze und Säureadditionssalze auf ähnliche Weise nach bekannten Verfahren gewinnen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R² ein Wasserstoffatom oder eine anionische Ladung bedeutet, oder pharmazeutisch verträgliche Salze davon kann man auch nach üblichen Verfahren in die entsprechenden Verbindungen überführen, worin R² eine physiologisch hydrolysierbare Estergruppe bedeutet. Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R² eine übliche Carboxyl-Schutzgruppe bedeutet, kann man in die entsprechenden Verbindungen, worin R² ein Wasserstoffatom, eine anionische Ladung oder physiologisch hydrolysierbare Estergruppe bedeutet, oder in die pharmazeutisch verträglichen Salze davon überführen.

Die Carbapenem-Derivate der allgemeinen Formel I, worin R² ein Wasserstoffatom, eine anionische Ladung oder eine physiologisch hydrolysierbare Carboxyl-Schutzgruppe bedeutet, oder die pharmazeutisch verträglichen Salze davon sind wirksame Antibiotika, die gegen verschiedene grampositive und gramnegative Bakterien eingesetzt werden können. Sie können beispielsweise auch als Tierfutterzusätze zur Wachstumssteigerung, als Konservierungsmittel für Nahrungsmittel, als Bakterizide für industrielle Anwendungen, z. B. in Anstrichmitteln auf Wasserbasis oder im Waschwasser von Papiermühlen zur Inhibierung des Wachstums gefährlicher Bakterien, und als Desinfizierungsmittel zur Zerstörung oder Inhibierung des Wachstums gefährlicher Bakterien auf medizinischen und zahnmedizinischen Ausrüstungen eingesetzt werden. Sie sind jedoch insbesondere zur Behandlung von Infektionskrankheiten, welche durch gramnegative und grampositive Bakterien hervorgerufen werden, bei Mensch oder Tier nützlich.

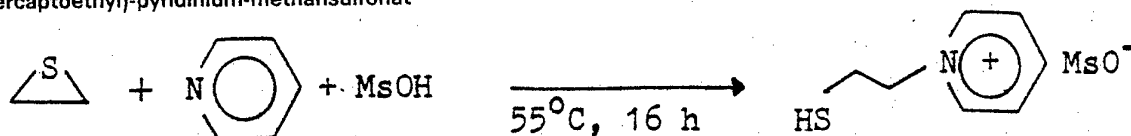
Die erfindungsgemäß bereitgestellten, pharmazeutisch aktiven Verbindungen können allein oder als pharmazeutische Mittel formuliert verwendet werden. Derartige Mittel enthalten zusätzlich zu der aktiven Carbapenem-Verbindung einer pharmazeutisch verträglichen Träger oder ein Verdünnungsmittel. Die Verbindungen können auf verschiedene Weise verabreicht werden. Dazu gehören insbesondere die orale, topische oder parenterale (intravenöse oder intramuskuläre Injektion) Verabreichung. Die pharmazeutischen Mittel können in fester Form, z. B. als Kapseln, Tabletten, Pulver, usw., oder in flüssiger Form als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Mittel für Infektionen (bevorzugte Verabreichungsart) können in Einheitsdosisform in Ampullen hergestellt werden oder können in Mehrfach-Dosisbehältern vorliegen und können Formulierungsmittel, wie Suspendiermittel, stabilisierende Mittel oder Dispergierrmittel, enthalten. Die Mittel können in gebrauchsfertiger Form vorliegen. Sie können auch in Pulverform vorliegen, so daß sie zum Zeitpunkt der Verabreichung mit einem geeigneten Träger, z. B. sterilem Wasser, rekonstituiert werden.

Die zu verabreichende Dosis hängt vorwiegend von der verwendeten Verbindung, der speziell formulierten Zusammensetzung, der Verabreichungsart, der Natur und dem Zustand des Wirts ab. Die Dosierung hängt natürlich auch von dem speziellen Situs und dem zu behandelnden Organismus ab. Die Auswahl der besonders bevorzugten Dosierung und der Applikationsweg ist dem therapierenden Arzt überlassen. Im allgemeinen werden die Verbindungen jedoch parenteral oder oral an ein Säugetier (Mensch und Tier) in einer Menge von etwa 5 bis 200 mg/kg/Tag verabreicht. Die Verabreichung erfolgt im allgemeinen in mehreren Dosen, z. B. drei- oder viermal pro Tag.

Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung.

Beispiel 1

Herstellung von 3-(2-(1-Pyridinium)-ethylthio)-6 α -(1-(R)-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat
A. 1-(2-Mercaptoethyl)-pyridinium-methansulfonat



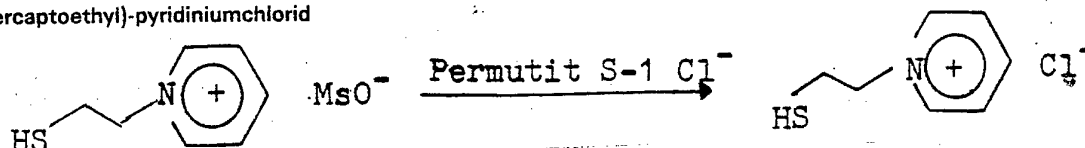
Man stellt eine Suspension von Pyridiniummethansulfonat in Pyridin her, indem man unter Kühlen tropfenweise Methansulfonsäure (1,95 ml, 0,03 Mol) zu Pyridin (8,0 ml, 0,099 Mol) gibt. Zu dieser Suspension gibt man Ethylensulfid (1,96 ml, 0,033 Mol). Die erhaltene Mischung rührt man 16 h bei 55°C, engt bei vermindertem Druck zu einem dicken Sirup ein, den man mit weniger ml Wasser mischt und gießt die Lösung auf eine Säule (40 x 16 cm) von μ -Bondapak C-18, die man mit Wasser eluiert. Die Lyophilisation der geeigneten Fraktionen führt zu einem farblosen Sirup; Ausbeute 6,5 g (91 %).

IR (Film) ν_{max} : 2300–2600 (br, SH), 1635 (Pyridinium), 1490, 1200 (Sulfonat), 1068, 1060, 1045, 791, 780 cm^{-1}
¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 2,32 (3H, s, CH₃SO₃⁻), 2,61, 2,70, 2,73, 2,82 (1H, B-Teil des A₂B-Systems, SH), 3,07 (2H, m [mit D₂O: 3,08 (2H, t, J = 6,5 Hz)], CH₂S), 4,76 (2H, t, J = 6,5 Hz, CH₂N⁺), 8,19 (2H, m, Hm von Pyridinium), 8,6 (1H, m, Ho von Pyridinium), 9,18 (2H, dd, J = 6,8 Hz, J = 1,4 Hz, Ho von Pyridinium)

UV (H₂O) λ_{max} : 206 (ϵ 5230), 258 (ϵ 3760) m μ .

Verfahren A

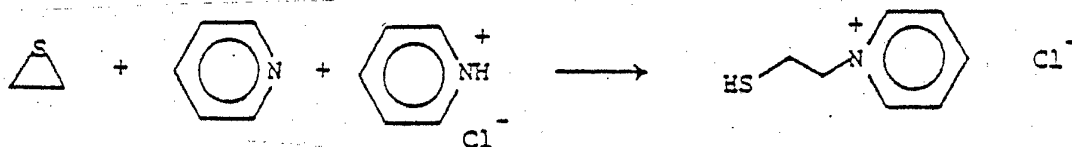
B. 1-(2-Mercaptoethyl)-pyridiniumchlorid



Eine wäßrige Lösung von rohem 1-(2-Mercaptoethyl)-pyridinium-methansulfonat (9,4 g, 0,04 Mol) gibt man auf eine Säule (2,5 x 41 cm) von Permutit S-1 Cl⁻. Die Säule eluiert man mit einer Geschwindigkeit von 0,5 ml/min, vereinigt die geeigneten Fraktionen und lyophilisiert, wobei man einen gelben Sirup erhält, Ausbeute 7,0 g (100 %), den man so für die nächste Stufe verwendet.

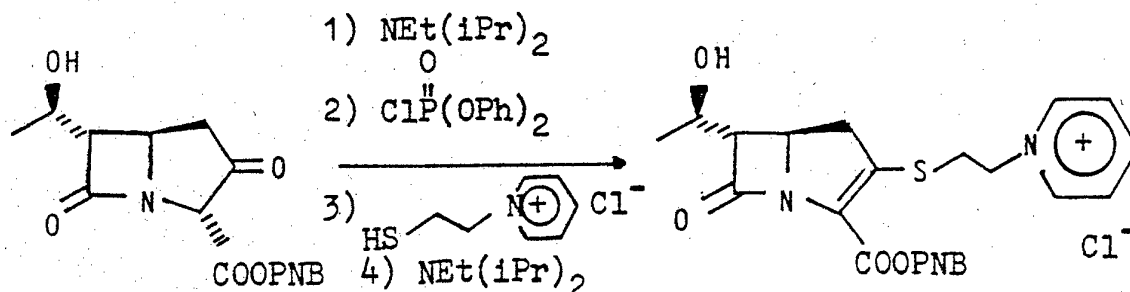
¹H-NMR (D₂O) δ : 3,22 (2H, m, CH₂S), 4,88 (m, CH₂N⁺), 8,18 (2H, m, Hm von Pyridinium), 8,7 (1H, m, Hp von Pyridinium), 9,0 ppm (2H, m, Ho von Pyridinium).

Verfahren B



Zu vorgekühltem (Eisbad) Pyridin (5,6 ml, 70 mMol) gibt man Pyridiniumhydrochlorid (4,05 g, 35 mMol) und Ethylensulfid (2,1 ml, 35 mMol). Die Mischung erwärmt man auf 65 °C und rührt 75 min, wobei man ein zweiphasiges System erhält. Die leichtere Phase entfernt man. Das verbleibende Öl wäscht man mit Ether (5 × 10 ml) und legt ein hohes Vakuum an, wobei man die Titelverbindung (90–100%) erhält, die man so für die nächste Stufe einsetzt.

C. p-Nitrobenzyl-3-[2-(1-pyridinium)-ethylthio]-6α-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylatchlorid



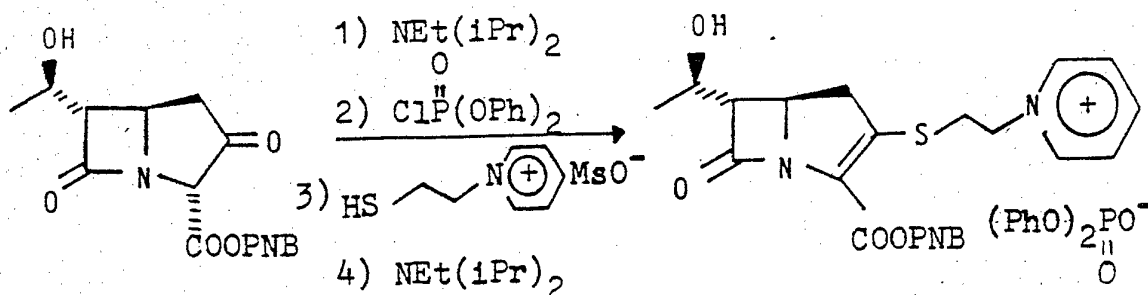
Eine Lösung von p-Nitrobenzyl-6α-[1-(R)-hydroxyethyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat (6,09 g, 17,5 mMol) in Acetonitril (20 ml) kühlt man unter Stickstoffatmosphäre auf +5 °C, behandelt nacheinander mit Diisopropylethylamin (3,65 ml, 21,0 mMol) und Diphenylchlorphosphat (4,34 ml, 21,0 mMol), rührt die erhaltene Mischung 30 min bei 5 °C, kühlt auf –5 °C und behandelt nacheinander mit einer Lösung von rohem 1-(2-Mercaptoethyl)-pyridiniumchlorid (4,3 g, 24 mMol) in N,N-Dimethylformamid (1,0 ml) und tropfenweise mit Diisopropylethylamin (3,65 ml, 21,0 mMol). Die Reaktionsmischung rührt man 1 h bei 0 °C, kühlt auf –30 °C und rührt weitere 15 min. Den Feststoff filtriert man ab und wäscht ihn mit kaltem (–30 °C) Acetonitril, wobei man 5,77 g (65%) Ausbeute erhält.

IR (Nujol) ν_{max} : 3300 (OH), 1775 (C=O von β -Lactam), 1690 (C=O des PNB-Esters), 1630 (Pyridinium), 1605 (Phenyl des PNB-Esters), 1515 (NO_2), 1335 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,17 (3H, d, J = 6,1 Hz, CH_3CHOH), 3,2–3,75 (5H, H-4, H-6, CH_2S), 3,75–4,5 (2H, H-5, CH_2CHOH), 4,92 (2H, br.t, J = 6,5 Hz, CH_2N^+), 5,18 (1H, d, J = 4,9 Hz, OH), 5,37 (Zentrum des ABq, $J_{a,b}$ = 14,2 Hz, CH_2 von PNB), 7,69 (2H, d, J = 8,7 Hz, Ho von PNB), 8,24 (d, J = 8,7 Hz, Hm von PNB), 8,0–8,4 (4H, Hm von PNB, Hm von Pyridinium), 8,66 (1H, m, Hp von Pyridinium), 9,17 (2H, br.d, J = 5,5 Hz, Ho von Pyridinium).

Das Filtrat und die zum Waschen verwendeten Lösungsmittel vereinigt man und verdünnt mit 150 ml Ether. Die überstehende Flüssigkeit dekantiert man und löst das gummiartige Produkt in 40 ml Wasser, das so viel Acetonitril enthält, daß man eine Lösung erhält, die man auf eine Säule (3 × 10 cm) von μ -Bondapak C-18 gibt. Die Säule eluiert man mit 10% Acetonitril–90% Wasser (150 ml)- und 50% Acetonitril–50% Wasser (100 ml)-Mischungen. Die entsprechenden Fraktionen vereinigt man und lyophilisiert, nachdem man das Acetonitril im Vakuum entfernt hat. Man erhält ein gelbes Pulver. Das NMR zeigt die Anwesenheit der Titelverbindung, die mit etwas p-Nitrobenzyl-3-[2-(1-pyridinium)-ethylthio]-6α-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat-diphenylphosphat (2:1) vermischt ist. Das Pulver löst man in so wenig Wasser wie möglich und gibt über eine Säule (1,5 × 21 cm) von Permutit S-1 Cl^- mit Wasser. Die Lyophilisation der geeigneten Fraktionen ergibt 1,8 g (20%) der Titelverbindung.

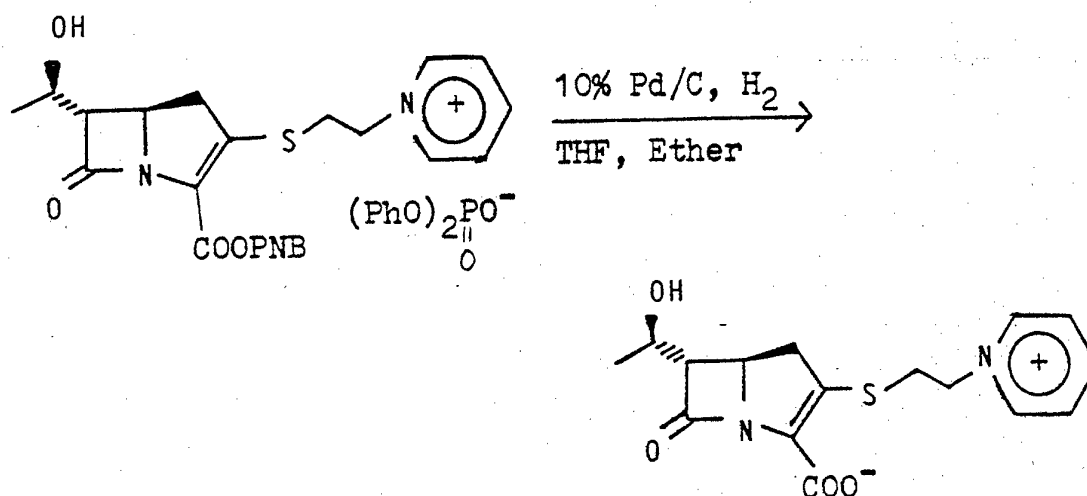
D. p-Nitrobenzyl-3-[2-(1-pyridinium)-ethylthio]-6α-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat-diphenylphosphat



Eine Lösung von p-Nitrobenzyl-6α-[1-(R)-hydroxyethyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat (0,174 g, 0,50 mMol) in Acetonitril (2 ml) kühlt man unter Stickstoffatmosphäre auf 0 °C, behandelt nacheinander mit Diisopropylethylamin (0,105 ml, 0,60 mMol) und Diphenylchlorphosphat (0,124 ml, 0,60 mMol), rührt die erhaltene Lösung 30 min bei 0 °C und behandelt nacheinander mit einer Lösung von 1-(2-Mercaptoethyl)-pyridinium-methansulfonat (0,170 g, 0,72 mMol) in 0,6 ml Acetonitril und Diisopropylethylamin (0,105 ml, 0,60 mMol). Die Reaktionsmischung wird 15 min bei 0 °C gerührt. Man verdünnt mit kaltem (0 °C) Wasser (7 ml) und gibt die Mischung auf eine Säule (1,5 × 6,4 mm) von μ -Bondapak C-18. Die Säule eluiert man mit einer Mischung von Acetonitril (25%–50%) in Wasser (75%–50%). Die geeigneten Fraktionen vereinigt man und lyophilisiert, nachdem man das Acetonitril im Vakuum entfernt hat. Man erhält ein gelbes Pulver; 0,33 g (92%).

IR (KBr) ν_{max} : 3600 – 3000 (OH), 1765 (C=O von β -Lactam), 1690 (C=O des PNB-Esters), 1625 (Pyridinium), 1585 (Phenyl), 1510 (NO_2), 1330 (NO_2), 885 cm^{-1} (NO_2)
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,16 (3H, d, $J = 6,2$ Hz, CH_3CHOH), 4,87 (2H, br.t, $J = 6,6$ Hz, CH_2S), 5,37 (Zentrum des ABq, $J_{a,b} = 14,3$ Hz, CH_2 von PNB), 6,7–7,5 (Phenyl), 7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, Ho von PNB), 8,23 (d, $J = 8,8$ Hz, Hm von PNB), 8,0–8,3 (m, Hm von Pyridinium), 8,4–8,8 (1H, Hp von Pyridinium), 9,09 (2H, dd, $J = 6,7$ Hz, $J = 1,3$ Hz, Ho von Pyridinium).

E. 3-[2-(1-Pyridinium)-ethylthio]-6 α -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat
Verfahren A



Zu einer Lösung von

p-Nitrobenzyl-3-[2-(1-pyridinium)-ethylthio]-6 α -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo-[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat-diphenylphosphat (0,16 g, 0,22 mMol) in feuchtem Tetrahydrofuran (10 ml) gibt man Ether (10 ml), Kaliumphosphat-monobasisches Natriumhydroxid-Puffer pH 7,4 (16 ml, 0,05 M) und 10% Palladium-auf-Kohle (0,16 g). Die erhaltene Mischung hydriert man 1 h bei 25 °C und 2,76 bar (40 psi). Man trennt die zwei Phasen und wäscht die organische Phase mit Wasser (2 $\times$ 3 ml). Die wässrigen Lösungen vereinigt man, wäscht mit Ether (2 $\times$ 10 ml) und gibt auf eine Säule (1,5 $\times$ 6,2 cm) von μ -Bondapak C-18, nachdem man Spuren der organischen Lösungsmittel im Vakuum entfernt hat. Man eluiert die Säule mit Wasser und erhält nach Lyophilisation der geeigneten Fraktionen ein gelbes Pulver, Ausbeute 0,062 g (84 %).

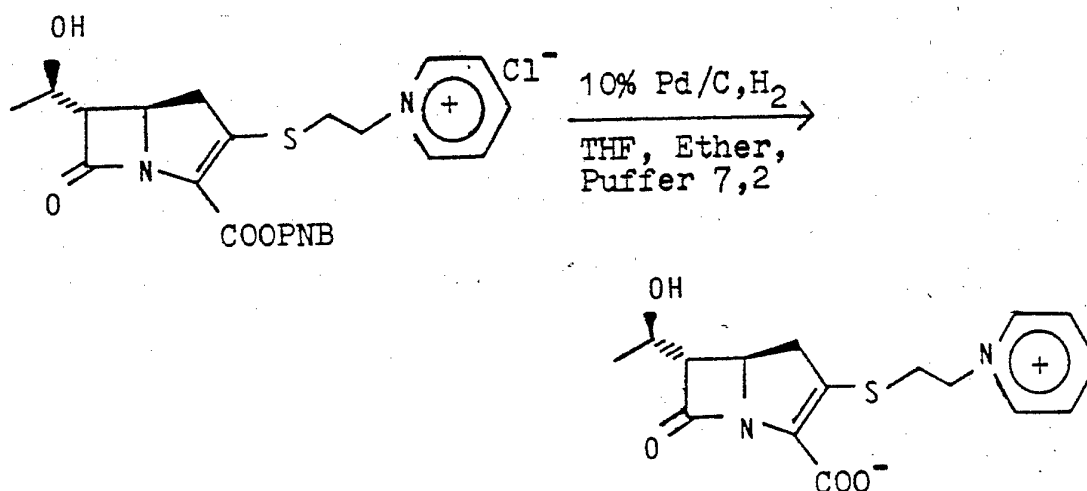
IR (KBr) ν_{max} : 3700 – 3000 (OH), 1755 (C=O von β -Lactam), 1630 (Pyridinium), 1590 cm^{-1} (Carboxylat)

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1,22 (3H, d, $J = 6,4$ Hz, CH_3CHOH), 2,92 (d, $J = 9,1$ Hz, H-4), 2,97 (d, $J = 9,1$ Hz, H-4), 3,20 (dd, $J = 2,5$ Hz, $J = 6,1$ Hz, H-6), 3,44 (t, $J = 6,0$ Hz, CH_2S), 3,93 (dd, $J = 9,1$ Hz, $J = 2,5$ Hz, H-5), 4,82 (t, $J = 6,0$ Hz, CH_2N^+), 8,04 (m, Hm von Pyridinium), 8,5 (m, Hp von Pyridinium), 8,82 (dd, $J = 3,2$ Hz, $J = 1,1$ Hz, Ho von Pyridinium)

UV (H_2O) λ_{max} : 259 (ϵ 5800), 296 (ϵ 7030) m μ

$\tau_{1/2}$ = 13,5 h (gemessen bei einer Konzentration von 10^{-4} M in Phosphatpuffer pH 7,4 bei 36,8 °C).

Verfahren B



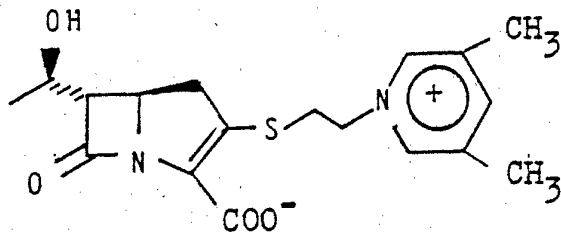
Zu einer Lösung von

p-Nitrobenzyl-3-[2-(1-pyridinium)-ethylthio]-6 α -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo-[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat-chlorid (5,77 g, 11,4 mMol) in Kaliumphosphat-monobasisches Natriumhydroxid-Puffer (170 ml, 0,2 M, pH 7,22) gibt man Tetrahydrofuran (30 ml), Ether (30 ml) und 10% Palladium-auf-Kohle (5,7 g), hydriert die erhaltene Mischung 1 h bei 22 °C und 2,76 bar (40 psi) und filtriert über ein Celite-Kissen. Das Kissen wäscht man mit Wasser (2 $\times$ 15 ml), vereinigt das Filtrat und die Waschwasser und verdünnt mit Ether (100 ml). Die wässrige Phase trennt man ab, wäscht mit Ether (3 $\times$ 100 ml) und gießt auf eine Säule (4,5 $\times$ 20 cm) von μ -Bondapak C-18, nachdem man die organischen Lösungsmittel im Vakuum entfernt hat. Man eluiert die Säule mit Wasser und anschließend mit einer Mischung von 1 % Acetonitril in Wasser. Man erhält nach Lyophilisation der geeigneten Fraktionen 2,48 g (65 %) der Titelverbindung als gelbes Pulver. Die analytischen Daten sind identisch mit denen für die gemäß Verfahren A hergestellte Verbindung.

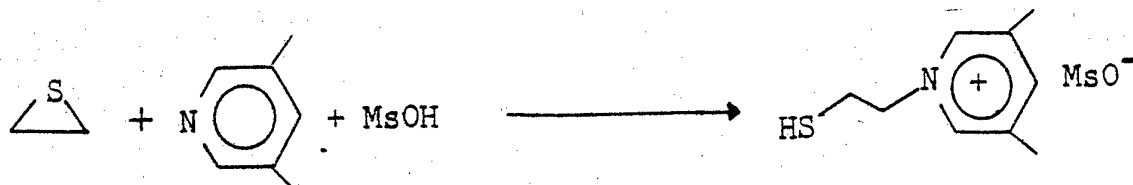
Beispiel 2

Herstellung von

3-[2-(1-(3,5-Dimethylpyridinium)-ethylthio)-6 α -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]-hept-2-en-2-carboxylat



A. 1-(2-Mercaptoethyl)-3,5-dimethylpyridinium-methansulfonat



Zu einer Suspension von 3,5-Lutidinium-methansulfonat in 3,5-Lutidin, hergestellt durch Zugabe von Methansulfonsäure (0,65 ml, 0,010 Mol) zu kaltem 3,5-Lutidin (2,51 ml, 0,022 Mol), gibt man Ethylensulfid (0,655 ml, 0,011 Mol), rührt die erhaltene Mischung 24 h unter Stickstoffatmosphäre bei 55°C, kühlt auf 23°C und verdünnt mit Wasser (5 ml) und Ether (5 ml). Die organische Schicht trennt man ab und wäscht die wäßrige Lösung mit Ether (6 × 4 ml). Die Spuren von Ether entfernt man im Vakuum und gibt die Lösung auf eine Säule (2,5 × 6,0 cm) von μ -Bondapak C-18. Die Säule eluiert man mit Wasser und lyophilisiert die geeigneten Fraktionen, wobei man einen farblosen Sirup erhält, Ausbeute 2,4 g (91%).

IR (Film) $\nu_{\max}$: 2520 (SH), 1628 (Pyridinium), 1600, 1495, 1325, 1305, 1283, 1200 (Sulfonat), 1040, 938, 765, 680 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2,31 (3H, s, CH_3SO_3^-), 2,47 (6H, s, CH_3 des Pyridiniums), 2,57, 2,66, 2,69, 2,78 (1H, B-Teil des A_2B -Systems, SH), 3,06 (2H, m [mit zugesetztem D_2O (2H, t, $J = 6,5$ Hz)], CH_2S), 4,65 (2H, t, $J = 6,5$ Hz, CH_2N^+), 8,34 (1H, s, Hp von Pyridinium), 8,79 (2H, s, Ho von Pyridinium)

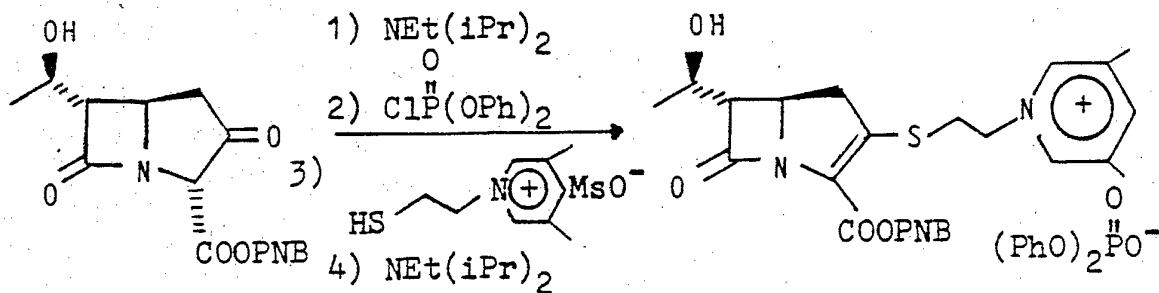
UV (H_2O) $\lambda_{\max}$: 271 (ϵ 4860) m μ

Analyse: für $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}_2 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$

berechnet: C 44,09% H 6,66% N 5,14% S 23,54%

gefunden: 44,26 6,49 5,17 24,18.

B. p-Nitrobenzyl-3-[2-(1-(3,5-dimethylpyridinium))-ethylthio]-6 α -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]-hept-2-en-2-carboxylat-diphenylphosphat



Zu einer kalten (0°C) Lösung von p-Nitrobenzyl-6 α -[1-(R)-hydroxyethyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat (0,523 g, 1,50 mMol) in Acetonitril (6,0 ml) gibt man unter Stickstoffatmosphäre Diisopropylethylamin (0,314 ml, 1,8 mMol) und anschließend Diphenylchlorphosphat (0,373 ml, 1,8 mMol). Die Reaktionsmischung rührt man 30 min und behandelt mit einer Lösung von 1-(2-Mercaptoethyl)-3,5-dimethylpyridinium-methansulfonat (0,493 g, 1,87 mMol) in Acetonitril (1,9 ml) und anschließend mit Diisopropylethylamin (0,314 ml, 1,8 mMol). Die Reaktionsmischung rührt man 1 h bei 0°C, verdünnt mit kaltem (0°C) Wasser (26 ml) und gießt auf eine Säule (7,0 × 3,5 cm) von μ -Bondapak C-18. Man eluiert die Säule mit einer 25–50% Acetonitril-75–50% Wasser-Mischung und erhält nach Lyophilisation der geeigneten Fraktionen 1,01 g (90%) der Titelverbindung als gelbes Pulver.

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3700–3100 (OH), 1778 (C=O von β -Lactam), 1700 (C=O des PNB-Esters), 1635 (Pyridinium), 1595 (Phenyl), 1521 (NO_2), 1335 (NO_2), 895 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,16 (3H, d, $J = 6,1$ Hz, CH_3CHOH), 2,43 (s, CH_3 des Pyridiniums), 4,75 (2H, m, CH_2N^+), 5,38 (Zentrum von ABq, $J_{a,b} = 14,3$ Hz, CH_2 von PNB), 6,6–7,5 (10H, m, Phenyl), 7,70 (2H, d, $J = 8,7$ Hz, Ho von PNB), 8,0–8,5 (3H, m, Hp von Pyridinium, Hm von PNB), 8,82 (2H, s, Ho von Pyridinium),

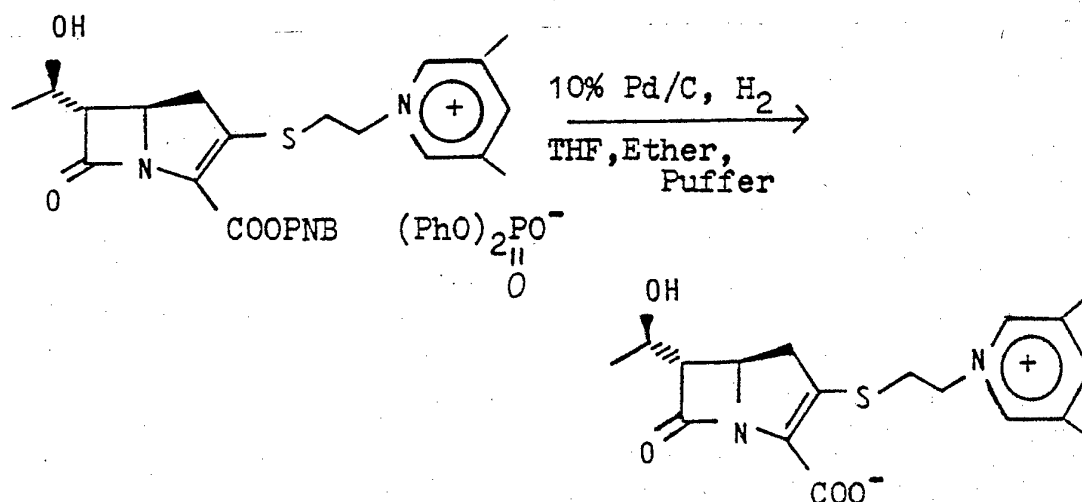
UV (H_2O) $\lambda_{\max}$: 270 (ϵ 11570), 306 (ϵ 7343) m μ

Analyse: für $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{SP} \cdot \text{H}_2\text{O}$

berechnet: C 58,03% H 5,26% N 5,48% S 4,18%

gefunden: 57,98 5,05 5,22 4,34.

C. 3-[2-(1-(3,5-Dimethylpyridinium))-ethylthio]-6 α -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat



Zu einer Lösung von

p-Nitrobenzyl-3-[2-(1-(3,5-dimethylpyridinium))-ethylthio]-6 α -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat-di-phenylphosphat (0,600 g, 0,80 mMol) in feuchtem Tetrahydrofuran (36 ml) gibt man Ether (36 ml), Kaliumphosphat-monobasischen Natriumhydroxid-Puffer (0,05 M, pH 7,4, 44 ml) und 10% Palladium-auf Kohle (0,60 g), hydriert die erhaltene Mischung 1,25 h bei 23°C und 2,76 bar (40 psi), trennt die organische Schicht ab und extrahiert mit dem Puffer (2 $\times$ 5 ml). Die Wasserschichten vereinigt man, filtriert durch ein Celite-Kissen, wäscht mit Ether (40 ml) und entfernt Spuren der organischen Lösungsmittel im Vakuum. Dann gibt man die Lösung auf eine Säule (2,5 $\times$ 10,0 cm) von μ -Bondapak C-18. Man eluiert die Säule mit Wasser und lyophilisiert die geeigneten Fraktionen, wobei man 0,186 g (64%) der Titelverbindung als gelbliches Pulver erhält.

IR (KBr) ν_{max} : 3700–3100 (OH), 1760 (C=O von β -Lactam), 1595 cm^{-1} (Carboxylat)

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1,21 (3H, d, J = 6,3 Hz, CH_3CHOH), 2,45 (6H, s, CH_3 an Pyridinium), 2,81 (d, J = 9,2 Hz, H-4), 2,96 (d, J = 9,2 Hz, H-4), 3,22 (dd, J = 2,6 Hz, J = 6,2 Hz, H-6), 3,40 (t, J = 6,2 Hz, CH_2S), 3,84 (dd, J = 9,2 Hz, J = 2,6 Hz, H-5), 4,15 (m, CH_3CHOH), 4,71 (t, J = 6,2 Hz, CH_2N^+), 8,21 (1H, s, Hp von Pyridinium), 8,46 (2H, s, Ho von Pyridinium)

UV (H_2O) λ_{max} : 279 (ϵ 8345), 296 (ϵ 7714) m μ

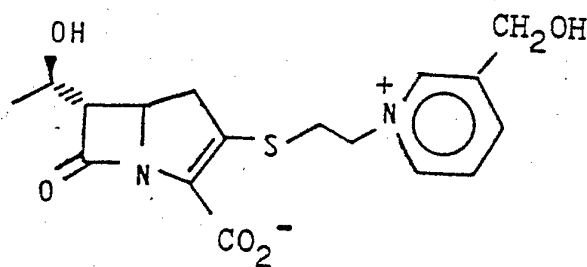
$[\alpha]_D^{25} = +40,7$ (c 0,53, H_2O)

$\tau_{1/2} = 16,9$ h (gemessen bei einer Konzentration von 10^{-4} in Phosphatpuffer pH 7,4 bei 36,8°C).

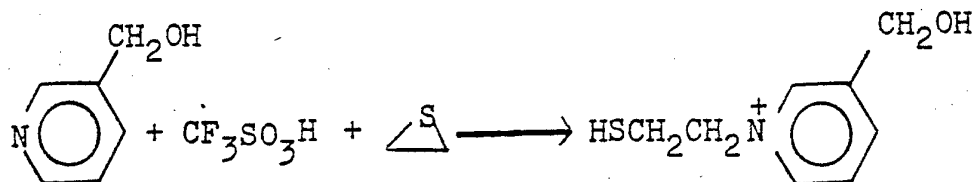
Beispiel 3

Herstellung von

(5R,6S)-3-[[2-(3-Hydroxymethylpyridinio)-ethyl]-thio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo-[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat



A. 3-Hydroxymethyl-1-(2-mercaptoethyl)-pyridinium-trifluormethansulfonat

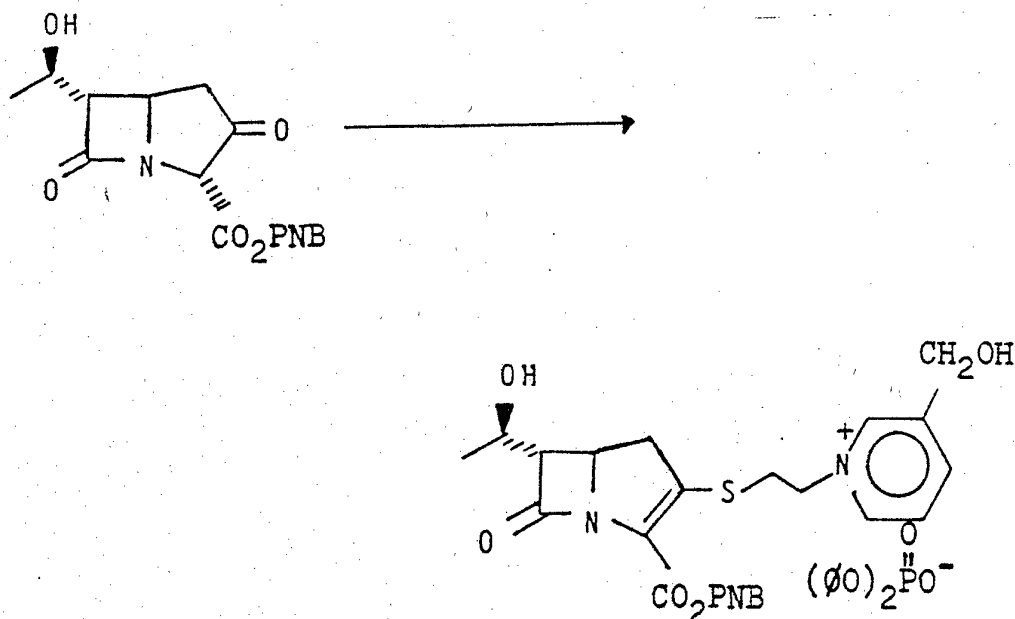


Trifluormethansulfonsäure (1,327 ml, 0,015 Mol) gibt man tropfenweise zu 3-Pyridinmethanol (2,91 ml, 0,030 Mol) und gibt anschließend Ethylensulfid (0,89 ml, 0,015 Mol) zu. Die erhaltene, homogene Mischung erwärmt man (Ölbad) 20 h unter N_2 auf 50 bis 70°C, nimmt die Reaktionsmischung dann in Wasser (15 ml) auf und extrahiert mit CH_2Cl_2 (5 $\times$ 5 ml). Die wäßrige Phase engt man im Vakuum ein und gibt sie dann auf eine C_{18} -Umkehrphasensäule. Man eluiert mit Wasser und engt dann die geeigneten Fraktionen ein, wobei man ein schwach gelbes Öl erhält. Dieses Material chromatographiert man wiederum, wobei man ein fast farbloses Öl erhält. Nachdem man im Vakuum (P_2O_5) getrocknet hat, erhält man das Produkt (4,50 g; 94%) als viskoses Öl.

IR (Film) ν_{max} : 3450 (st, OH), 2560 (schw, SH) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -Aceton) δ : 9,10–8,05 (m, 4H, aromatisch), 5,01 (t, J = 5,5 Hz, 2H, N– CH_2), 4,93 (s, 2H, – CH_2OH), 4,43 br.s, 1H, –OH), 3,43–3,18 (m, 2H, S– CH_2), 2,34–2,10 (m, 1H, SH).

B. p-Nitrobenzyl-(5R,6S)-3-[2-(3-hydroxymethylpyridinio)-ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo-[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat-diphenylphosphat

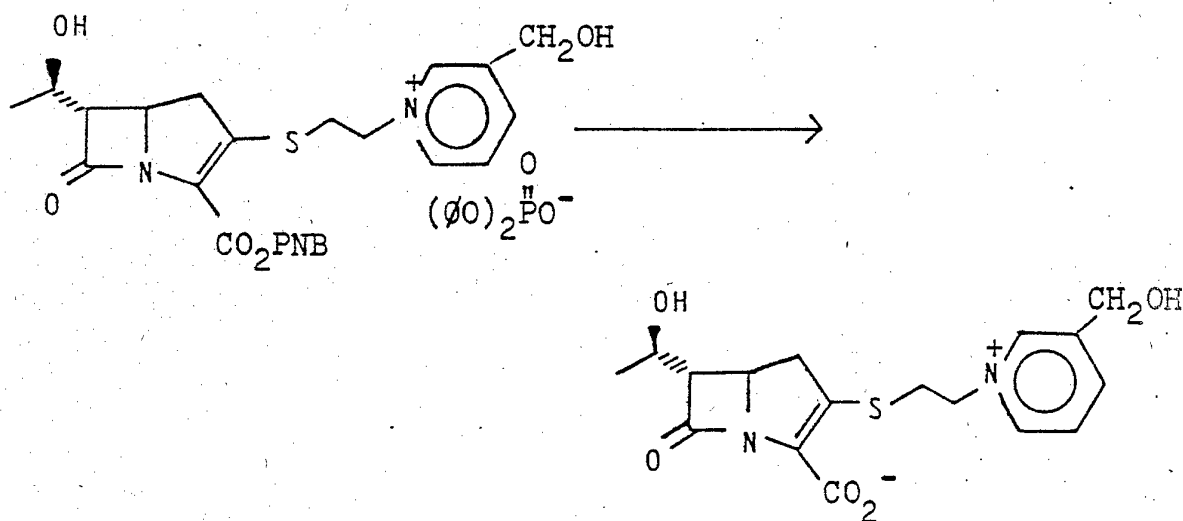


Zu einer Lösung von p-Nitrobenzyl-(5R,6S)-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat (0,174 g, 0,50 mMol) in 2 ml trockenem Acetonitril gibt man bei 0°C unter N₂ Diisopropylethylamin (0,096 ml, 0,55 mMol), gibt dann Diphenylchlorphosphat (0,114 ml, 0,55 mMol) tropfenweise zu und rührt die Reaktionsmischung 30 min bei 0°C. Eine Lösung von 3-Hydroxymethyl-1-(2-mercaptoethyl)-pyridinium-trifluormethansulfonat (0,223 g, 0,70 mMol) in 0,50 ml Acetonitril gibt man dann zu, anschließend Diisopropylethylamin (0,122 ml, 0,70 mMol), hält die Mischung 30 min bei 0°C und konzentriert dann die Reaktionsmischung im Vakuum. Den zurückgebliebenen, gelben, gummiartigen Rückstand nimmt man in Wasser auf, wobei man so viel Acetonitril zugibt, daß das gummiartige Produkt in Lösung geht. Diese Lösung gibt man auf eine C₁₈-Umkehrphasensäule, die man mit 15% Acetonitril-Wasser eluiert. Man lyophilisiert die geeigneten Fraktionen und erhält das Produkt (0,305 g; 81%) als beigefarbenen Feststoff.

IR (KBr) ν_{max} : 3420 (br, OH), 1775 (β -Lactam CO), 1695 ($-\text{CO}_2\text{PNB}$) cm^{-1}

¹H-NMR (d_6 -Aceton) δ : 9,44–7,72 (m, 8H, aromatisch), 7,22–6,91 (m, 10H, Diphenylphosphat), 5,53, 5,27 (ABq, J = 14 Hz, 2H, benzyllisch), 5,04 (t, J = 7,4 Hz, 2H, N-CH₂), 4,75 (s, 2H, CH₂OH), 4,5–3,1 (m, 8H), 1,21 (d, J = 6,3 Hz, 2H, CHMe).

C. (5R,6S)-3-[2-(3-Hydroxymethylpyridinio)-ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat



Zu einer Lösung von

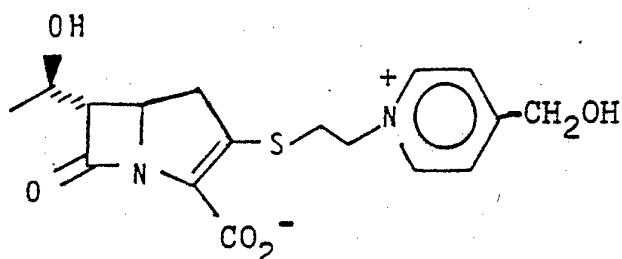
p-Nitrobenzyl-(5R,6S)-3-[2-(3-hydroxymethylpyridinio)-ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat-diphenylphosphat (0,145 g, 0,194 mMol) in 10 ml THF mit einem Gehalt von 5 Tropfen H₂O gibt man 6,0 ml Phosphatpuffer (0,05 M, pH 7,4), 0,145 g 10% Palladium-auf-Kohle und 10 ml Ether. Die Mischung hydriert man (Parr) 1 h bei 2,76 bar (40 psi), filtriert dann durch ein Celite-Kissen, wäscht den Filterkuchen mit wenig H₂O und Ether, trennt die wäßrige Phase ab und extrahiert dreimal mit Ether. Die wäßrige Lösung kühlt man dann auf 0°C und stellt den pH mit pH 7,4 Puffer auf 7,0 ein. Nachdem man die restlichen, flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt hat, gibt man die wäßrige Lösung auf eine C₁₈-Umkehrphasensäule, die man mit Wasser eluiert. Die Lyophilisation der geeigneten Fraktionen ergibt das Produkt (36 mg, 51%) als hellgelben Feststoff. Weitere Reinigung durch Umkehrphasen-HPLC ergibt das reine Produkt (31 mg, 41%) als Feststoff.

IR (KBr) ν_{max} : 3300 (br, OH), 1755 (β -Lactam CO), 1590 ($-\text{CO}_2^-$) cm^{-1}
 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 8,78–7,94 (m, 4H, aromatisch), 4,83 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H, $\text{N}-\text{CH}_2$), 4,83 (s, 2H, CH_2OH), 4,16 (d von q, $J = J' = 6,2$ Hz, 1H, H-1'), 3,98 (d von t, $J = 9,1$ Hz, $J' = 2,6$ Hz, 1H, H-5), 3,75–3,20 (m, 3H), 3,20–2,65 (m, 2H), 1,22 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, CHMe)
 UV (H_2O) λ_{max} : 294 (ϵ 7614), 266 (ϵ 6936) nm
 $\tau_{1/2}$ (pH 7,4; 36,8°C) 14,0 h.

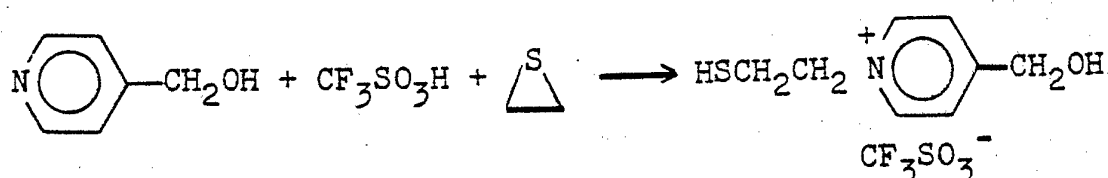
Beispiel 4

Herstellung von

(5R,6S)-3-[2-(4-Hydroxymethylpyridinio)-ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat



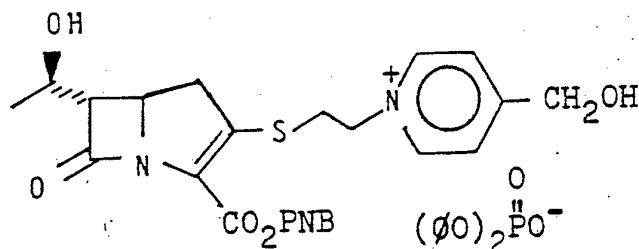
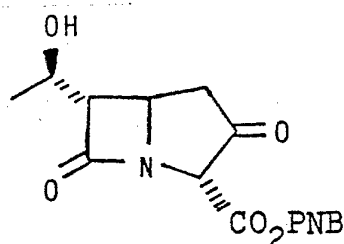
A. 4-Hydroxymethyl-1-(2-mercaptoethyl)-pyridinium-trifluormethansulfonat



Zu einer Lösung von 4-Pyridinmethanol (1,635 g, 0,015 Mol) in 10 ml CH_2Cl_2 gibt man unter N_2 bei 0°C tropfenweise Trifluormethansulfonsäure (1,327 ml, 0,015 Mol) zu. Ein gelbbraunes Öl trennt sich schnell ab. Dann gibt man ein zusätzliches Äquivalent 4-Pyridinmethanol (1,635 g, 0,015 Mol) zu dieser Mischung und entfernt das Lösungsmittel bei vermindertem Druck, wobei man ein Öl erhält. Zu diesem Öl gibt man Ethylensulfid (0,891 ml, 0,015 Mol) und erhitzt die erhaltene, homogene Mischung auf einem Ölbad 3 h auf etwa 60°C. Die Reaktionsmischung nimmt man dann in 15 ml Wasser auf und wäscht die wässrige Lösung mit CH_2Cl_2 (5 x 5 ml). Nachdem man restliches, organisches Lösungsmittel im Vakuum entfernt hat, gibt man die wässrige Lösung auf eine C_{18} -Umkehrphasensäule. Man eluiert mit Wasser und engt die geeigneten Fraktionen anschließend ein, wobei man ein Öl erhält, das man im Vakuum über P_2O_5 weiter trocknet, wobei man das Produkt (4,64 g, 97%) als farbloses Öl erhält.

IR (Film) ν_{max} : 3455 (st, OH), 2565 (schw, SH) cm^{-1}
 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -Aceton) δ : 9,07, 8,18 (ABq, $J = 6,8$ Hz, 4H, aromatisch), 5,03 (s, 2H, CH_2OH), 4,96 (1, $J = 6,5$ Hz, 2H, $\text{N}-\text{CH}_2$), 4,09 (br.s, 1H, -OH).

B. p-Nitrobenzyl-(5R,6S)-3-[2-(4-hydroxymethylpyridinio)-ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat-diphenylphosphat



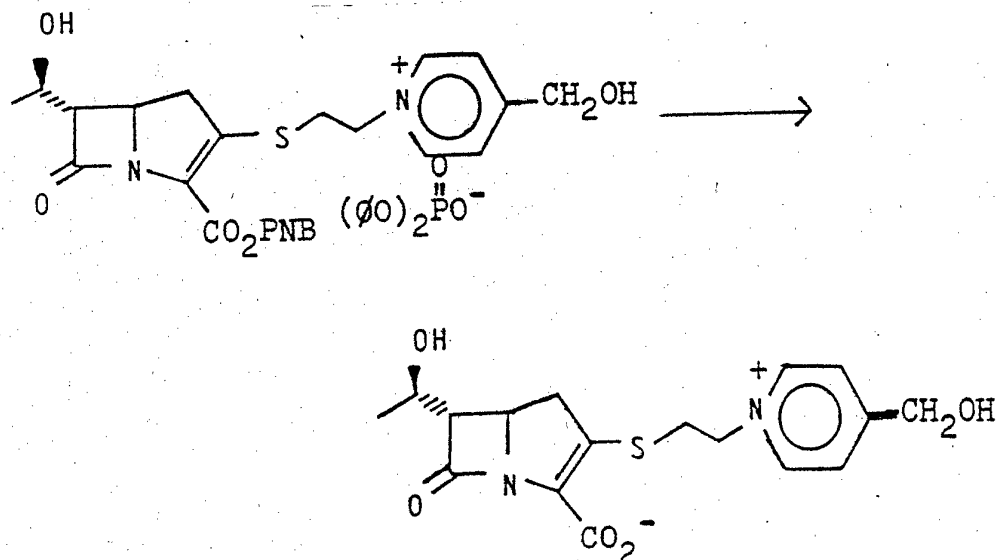
Zu einer Lösung von p-Nitrobenzyl-(5R,6S)-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat (0,348 g, 1,0 mMol) in 5 ml trockenem Acetonitril gibt man unter N_2 bei 0°C tropfenweise Diisopropylethylamin (0,191 ml, 1,1 mMol) und anschließend Diphenylchlorphosphat (0,228 ml, 1,1 mMol). Die resultierende, goldgelbe Lösung rührt man 40 min bei 0°C, gibt diese Lösung zu einer Lösung von 4-Hydroxymethyl-1-(2-mercaptoethyl)-pyridinium-trifluormethansulfonat (0,447 g, 1,4 mMol) in 1 ml

Acetonitril, gefolgt von Diisopropylethylamin (0,191 ml, 1,1 mMol), wobei sich ein rötlich-schwarzes, gummiartiges Produkt aus der Reaktionsmischung abtrennt, filtriert nach 20 min bei 0°C die Reaktionsmischung und konzentriert im Vakuum. Den Rückstand nimmt man in einer möglichst kleinen Menge Acetonitril-Wasser (1:1) auf und gibt die Mischung auf eine C₁₈-Umkehrphasensäule. Man eluiert mit 25 % Acetonitril-Wasser und lyophilisiert anschließend die relevanten Fraktionen, wobei man das Produkt (0,353 g, 47 %) als cremefarbenen Feststoff erhält.

IR (KBr) ν_{max} : 3240 (br, OH), 1775 (β -Lactam CO), 1695 ($-\text{CO}_2\text{PNB}$) cm^{-1}

¹H-NMR (d_6 -Aceton) δ : 9,24–7,84 (m, 8H aromatisch), 7,4–6,9 (m, 10H, Diphenylphosphat), 5,52, 5,24 (ABq, J = 14 Hz, 2H, benzylich), 5,15–4,80 (m, 4H), 4,45–3,05 (m, 7H), 1,35 (d, J = 6,6 Hz, 3H, CHMe).

C. (5R,6S)-3-[2-(4-Hydroxymethylpyridinio)-ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat



Eine Mischung von

p-Nitrobenzyl-(5R,6S)-3-[2-(4-hydroxymethylpyridinio)-ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat-diphenylphosphat (0,348 g, 0,465 mMol) und 10 % Palladium-auf-Kohle (0,35 g) in 11 ml Phosphatpuffer (0,05 M, pH 7,4), 5 ml THF und 10 ml Ether hydriert man 1,25 h bei 2,76 bar (40 psi). Die Mischung filtriert man durch ein Celite-Kissen, wäscht die wäßrige Phase mit Ether (3×), stellt den pH der wäßrigen Lösung unter Verwendung eines weiteren pH 7,4-Puffers auf 7,0 ein, entfernt restliche, flüchtige Bestandteile im Vakuum und gibt die wäßrige Lösung auf eine C₁₈-Umkehrphasensäule. Man eluiert mit 2 % Acetonitril-Wasser und lyophilisiert anschließend, wobei man einen gelbbraunen Feststoff erhält. Dieses Material chromatographiert man erneut (C₁₈-Umkehrphase/H₂O), wobei man das gewünschte Produkt (0,060 g, 36 %) als hellgelben Feststoff erhält.

IR (KBr) ν_{max} : 3400 (br, OH), 1755 (β -Lactam OH), 1590 ($-\text{CO}_2^-$) cm^{-1}

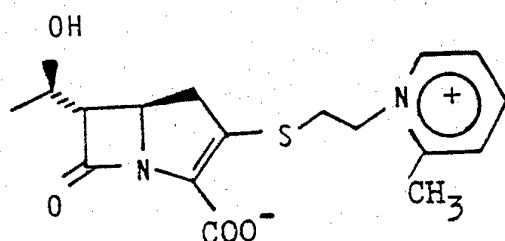
¹H-NMR (D_2O) δ : 8,73, 7,96 (ABq, J = 6,8 Hz, 4H, arom.), 4,93 (s, 2H, CH₂OH), 4,77 (t, J = 6,0 Hz, 2H, N-CH₂), 4,15 (d von q, J = J' = 6,3 Hz, 1H, H-1'), 3,96 (d von t, J = 9,2 Hz, J' = 2,6 Hz, 1H, H-5), 3,65–3,20 (m, 3H), 3,13–2,62 (m, 2H), 1,21 (d, J = 6,3 Hz, 3H, CHMe)

UV (H₂O) λ_{max} : 295 (ϵ 6880), 256 (ϵ 5595), 224 (ϵ 8111) nm

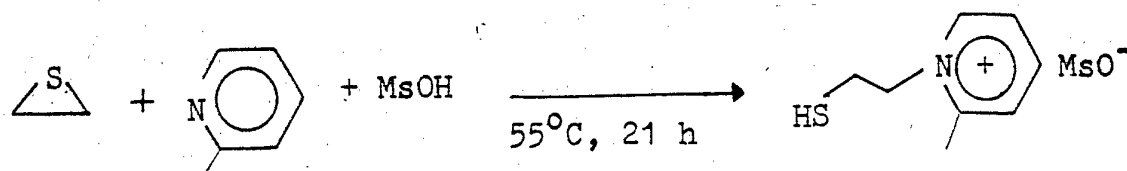
$\tau_{1/2}$: (pH 7,4, 36,8°C) 14,5 h.

Beispiel 5

Herstellung von 3-[2-(1-(2-Methylpyridinium))-ethylthio]-6 α -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat



A. 1-(2-Mercaptoethyl)-2-methylpyridinium-methansulfonat



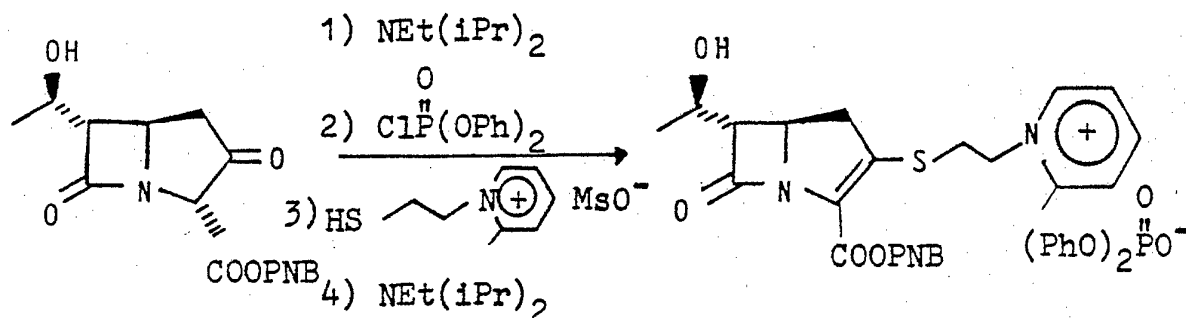
Zu einer Suspension von 2-Methylpyridinium-methansulfonat in 2-Methylpyridin, hergestellt durch Zugabe von Methansulfonsäure (0,65 ml, 0,010 Mol) zu kaltem 2-Methylpyridin (2,17 ml, 0,022 Mol), gibt man Ethylensulfid (0,655 ml, 0,011 Mol), rührt die Reaktionsmischung 21 h unter einer Stickstoffatmosphäre bei 55 °C, kühlt auf 23 °C und verdünnt mit 5 ml Wasser. Die wässrige Lösung wird mit Ether (6 × 4 ml) gewaschen. Man entfernt Spuren von organischen Lösungsmitteln durch Abpumpen. Die Lösung gibt man dann auf eine Säule (2,5 × 10,0 cm) von μ -Bondapak C-18, eluiert die Säule mit Wasser und lyophilisiert die geeigneten Fraktionen, wobei man 2,13 g (85 %) der Titelverbindung erhält.

IR (Film) $\nu_{\max}$: 2520 (SH), 1623 (Pyridinium), 1574, 1512, 1485, 1412, 1195 (Sulfonat), 1038 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ : 2,37 (3H, s, CH_3SO_3^-), 2,83 (3H, s, CH_3 am Pyridinium), 3,09 (2H, J = 6,9 Hz, CH_2S), 4,71 (2H, t, J = 6,9 Hz, CH_2N^+), 7,93 (2H, m, Hm von Pyridinium), 8,44 (1H, m, Hp von Pyridinium), 8,89 (1H, m, Ho von Pyridinium)

UV (H_2O) $\lambda_{\max}$: 266 (ϵ 3550) m μ .

B. p-Nitrobenzyl-3-[2-(1-(2-methylpyridinium)-ethylthio)-6 α -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat-diphenylphosphat



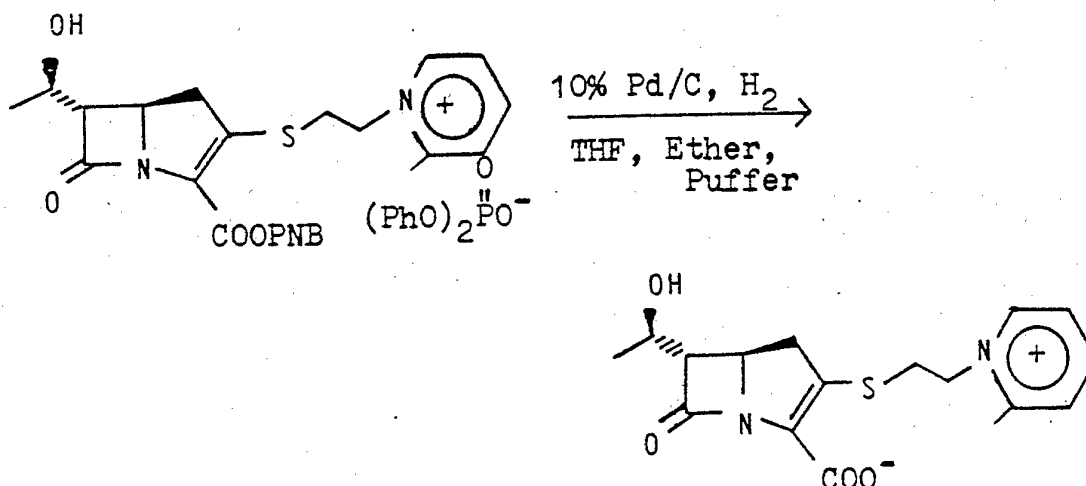
Zu einer kalten (0 °C) Lösung von p-Nitrobenzyl-6 α -[1-(R)-hydroxyethyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat (0,523 g, 1,50 mMol) in Acetonitril (6 ml) (aufbewahrt unter Stickstoff) gibt man Diisopropylethylamin (0,314 ml, 1,80 mMol) und anschließend Diphenylchlorphosphat (0,373 ml, 1,80 mMol). Die Reaktionsmischung rührt man 30 min bei 0 °C und behandelt mit einer Lösung von 1-(2-Mercaptoethyl)-2-methylpyridinium-methansulfonat (0,530 g, 2,16 mMol) in 18 ml Acetonitril und anschließend mit Diisopropylethylamin (0,314 ml, 1,8 mMol). Die Reaktionsmischung rührt man 1 h bei 0 °C, verdünnt mit kaltem (0 °C) Wasser (26 ml) und gibt die Mischung auf eine μ -Bondapak C₁₈-Säule (3,5 × 7,0 cm). Man eluiert die Säule mit 25 % Acetonitril-75 % Wasser und mit 50 % Acetonitril-50 % Wasser. Nach Lyophilisation der geeigneten Fraktionen erhält man 1,06 g (96 %) der Titelverbindung als gelbliches Pulver.

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3650–3100 (OH), 1770 (C=O von β -Lactam), 1695 und 1690 (C=O des PNB-Esters), 1630 (Pyridinium), 1595 (Phenyl), 1518 (NO_2), 1335 (NO_2), 890 cm^{-1} (NO_2)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 1,15 (3H, d, J = 6,1 Hz, CH_3CHOH), 2,87 (s, CH_3 am Pyridinium), 3,6–4,4 (2H, m, H-5, CH_2CHOH), 4,75 (2H, m, CH_2N^+), 5,37 (Zentrum des ABq, J = 14 Hz, CH_2 von PNB), 6,5–7,4 (10H, m, Phenyl), 7,70 (2H, d, J = 8,8 Hz, Ho von PNB), 8,0 (2H, m, Hm von Pyridinium), 8,24 (2H, d, J = 8,8 Hz, Hm von PNB), 8,50 (1H, m, Hp von Pyridinium), 8,95 (1H, br.d, J = 6,1 Hz, Ho von Pyridinium)

UV (H_2O) $\lambda_{\max}$: 265 (ϵ 11990), 314 (ϵ 8020) m μ .

C. 3-[2-(1-(2-Methylpyridinium))-ethylthio]-6 α -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat



Zu einer Lösung von

p-Nitrobenzyl-3-[2-(1-(2-methylpyridinium))-ethylthio]-6 α -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat-diphenylphosphat (0,66 g, 0,90 mMol) in feuchtem Tetrahydrofuran (34 ml) gibt man Ether (34 ml), Kaliumphosphat-monobasischen Natriumhydroxid-Puffer (0,15 M, 16,5 ml, pH 7,22) und 10 % Palladium-auf-Kohle (0,66 g) und hydriert die erhaltene Mischung 1,25 h bei einem Druck von 1,76 bar (40 psi) und 23 °C. Die organische Schicht trennt man ab und extrahiert mit Puffer (2 × 6 ml). Die Wasserschichten vereinigt man, filtriert durch ein Celite-Kissen, wäscht mit Ether (40 ml), entfernt Spuren organischer

Lösungsmittel durch Anlegen eines Vakuums und gibt auf eine μ -Bondapak- C_{18} -Säule ($2,5 \times 10$ cm). Man eluiert die Säule mit Wasser und lyophilisiert die geeigneten Fraktionen, wobei man 0,098 g (31 %) der Titelverbindung als gelbliches Pulver erhält.

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3650–3100 (OH), 1755 (C=O von β -Lactam), 1630 (Pyridinium), 1595 cm^{-1} (Carboxylat)

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1,20 (3H, d, $J = 6,3$ Hz, CH_3CHOH), 2,83 (s, CH_3 am Pyridinium), 2,7–3,1 (5H, H-4, CH_3 am Pyridinium), 3,1–3,7 (3H, m, CH_2S , H-6), 3,90 (dd, $J = 9,1$ Hz, $J = 2,6$ Hz, H-5), 3,1 (m, CH_3CHOH), 4,78 (t, $J = 6,2$ Hz, CH_2N^+), 7,8 (2H, m, Hm von Pyridinium), 8,3 (1H, m, Hp von Pyridinium), 8,65 (1H, s, Ho von Pyridinium)

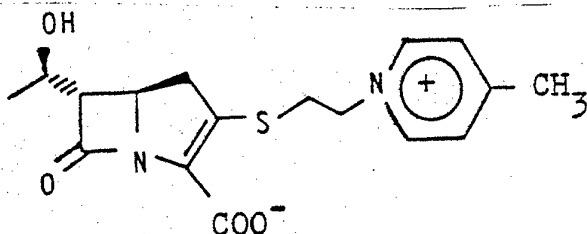
UV (H_2O) $\lambda_{\max}$: 268 (ϵ 9350), 196 (ϵ 8840) m μ

$[\alpha]_D^{23} = +41^\circ$

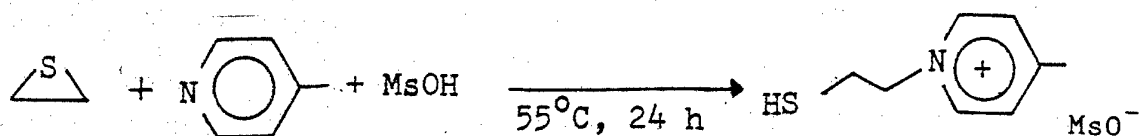
$\tau_{1/2} = 15,0$ h (gemessen bei einer Konzentration von 10^{-4} M in Phosphatpuffer pH 7,4 bei $36,8^\circ\text{C}$).

Beispiel 6

Herstellung von 3-[2-(1-4-Methylpyridinium))-ethylthio]-6 α -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]-hept-2-en-2-carboxylat



A. 1-(2-Mercaptoethyl)-4-methylpyridinium-methan-sulfonat



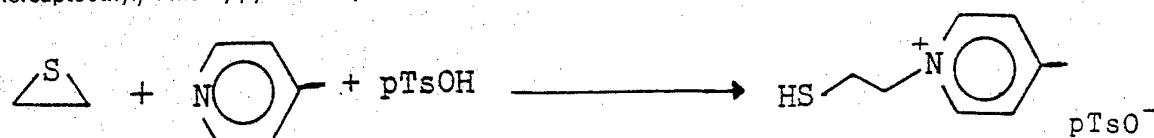
Zu einer Suspension von 4-Picoliniummethansulfonat in 4-Picolin, hergestellt durch Zugabe von Methansulfonsäure (0,65 ml, 0,010 Mol) zu 4-Picolin (2,14 ml, 0,022 Mol), gibt man unter Kühlen Ethylensulfid (0,655 ml, 0,011 Mol), rührt die Reaktionsmischung 24 h unter einer Stickstoffatmosphäre bei 55°C , kühlt auf 23°C und verdünnt mit Wasser (5 ml) und Ether (10 ml). Die organische Schicht trennt man ab, wäscht die wässrige Schicht mit Ether (5×5 ml) und gibt auf eine μ -Bondapak C_{18} -Säule ($2,5 \times 10$ cm), nachdem man Spuren von Ether bei vermindertem Druck entfernt hat. Man eluiert die Säule mit einer 15 % Acetonitril-85 % Wasser-Mischung und lyophilisiert die geeigneten Fraktionen. Dabei erhält man 2,66 g (100 %) eines farblosen Sirups.

IR (Film) $\nu_{\max}$: 2500 (SH), 1640 (Pyridinium), 1572, 1520, 1478, 1200 (Sulfonat), 1040, 833 und 768 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,31 (3H, s, CH_3SO_3^-), 2,62 (s, CH_3 am Pyridinium), 2,2–2,9 (4H, SH, CH_3 am Pyridinium), 3,04 (2H, m, CH_2S), 4,68 (2H, t, $J = 6,4$ Hz, CH_2N^+), 8,01 (2H, d, $J = 6,6$ Hz, Hm von Pyridinium), 8,89 (2H, d, $J = 6,6$ Hz, Ho von Pyridinium),

UV (H_2O) $\lambda_{\max}$: 256 (ϵ 4100), 221 (ϵ 7544) m μ .

B. 1-(2-Mercaptoethyl)-4-methylpyridinium-p-toluolsulfonat



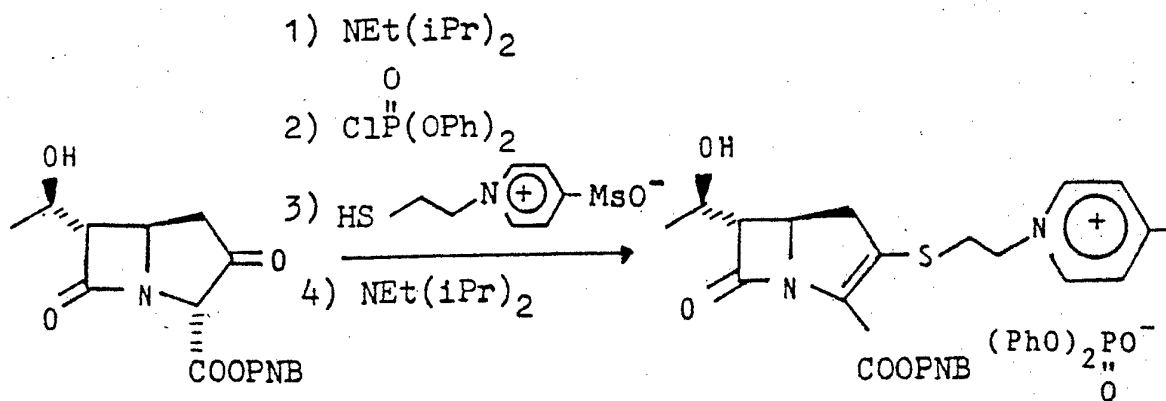
Zu einer Suspension von p-Toluolsulfonsäure (1,72 g, 0,01 Mol) in Benzol (6,5 ml) gibt man 4-Picolin (1,17 ml, 0,012 Mol), rührt die erhaltene Mischung 30 min unter einer Stickstoffatmosphäre bei 23°C , behandelt mit Ethylensulfid (0,65 ml, 0,011 Mol) und rührt 24 h bei 75°C . Man gibt mehr Ethylensulfid (0,65 ml, 0,011 Mol) zu, rührt weitere 24 h bei 75°C , kühlt die Reaktionsmischung auf 23°C und verdünnt mit 5 ml Wasser und 8 ml Ether. Die wässrige Schicht trennt man ab, wäscht mit Ether (3×8 ml), entfernt Spuren organischer Lösungsmittel im Vakuum und chromatographiert auf μ -Bondapak C-18 unter Verwendung von Wasser als Elutionsmittel. Man erhält 2,94 g (90 %) der Titelverbindung als farblosen Sirup.

IR (Film) $\nu_{\max}$: 2510 (SH), 1640 (Pyridinium), 1595, 1582, 1474, 1200 (Sulfonat), 1031, 1010, 818 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,29 (3H, s, CH_3 am Pyridinium), 2,61 (s, CH_3 Ph), 2,4–2,8 (4H, SH, CH_3 Ph), 3,03 (2H, m [Zugabe von D_2O ergibt ein t, $J = 6,4$ Hz, bei 3,04], CH_2S), 4,68 (2H, t, $J = 6,4$ Hz, CH_2N^+), 7,11, 7,49 (4H, 2d, $J = 7,9$ Hz, Phenyl), 8,00 (2H, d, $J = 6,5$ Hz, Hm von Pyridinium), 8,89 (2H, d, $J = 6,5$ Hz, Ho von Pyridinium)

UV (H_2O) $\lambda_{\max}$: 256 (ϵ 4315), 222 (ϵ 17045) m μ .

C. p-Nitrobenzyl-3-[2-(1-4-methylpyridinium))-ethylthio]-6 α -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo-[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat-diphenylphosphat



Zu einer kalten (0°C) Lösung von p-Nitrobenzyl-6 α -[1-(R)-hydroxyethyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat (0,522 g, 1,5 mMol) in Acetonitril (6 ml) (aufbewahrt unter Stickstoff) gibt man Diisopropylethylamin (0,314 ml, 1,8 mMol) und anschließend Diphenylchlorphosphat (0,373 ml, 1,9 mMol), rührt die Reaktionsmischung 45 min und behandelt sie tropfenweise mit einer Lösung von 1-(2-Mercaptoethyl)-4-methylpyridiniummethansulfonat (0,539 ml, 2,16 mMol) in Acetonitril (1,8 ml) und anschließend mit Diisopropylethylamin (0,314 ml, 1,8 mMol). Man rührt die Reaktionsmischung 1 h bei 0°C , verdünnt mit kaltem (0°C) Wasser (24 ml) und gibt auf eine μ -Bondapak C-18-Säule ($2,5 \times 8,5$ cm). Die Säule eluiert man zuerst mit einer 25% Acetonitril-75% Wasser-Mischung (100 ml), dann mit einer 50% Acetonitril-50% Wasser-Mischung (100 ml) und erhält nach Lyophilisation der geeigneten Fraktionen 0,91 g (83%) der Titelverbindung als gelbliches Pulver.

IR (KBr) ν_{max} : 3700 – 2800 (OH), 1770 (C = O von β -Lactam), 1700 (C = O des PNB-Esters), 1640 (Pyridinium), 1595 (Phenyl), 1520 (NO_2), 1340 (NO_2), 890 cm^{-1} (NO_2)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,16 (3H, d, $J = 6,2$ Hz, CH_3CHOH), 2,61 (s, CH_3 am Pyridinium), 3,1–3,7 (3H, m, H-6, CH_2S), 3,7–4,4 (2H, m, H-5, CH_2CHOH), 4,79 (2h, br.t, $J = 6,3$ Hz, CH_2N^+), 5,17 (d, $J = 4,9$ Hz, OH), 5,37 (Zentrum des ABq, $J = 14,1$ Hz, CH_2 von PNB), 6,7–7,4 (10H, m, Phenyl), 7,69 (2H, d, $J = 8,8$ Hz, Ho von PNB), 8,00 (2H, d, $J = 6,5$ Hz, Hm von Pyridinium), 8,23 (2H, d, $J = 8,8$ Hz, Hm von PNB), 8,92 (2H, d, $J = 6,5$ Hz, Ho von Pyridinium)

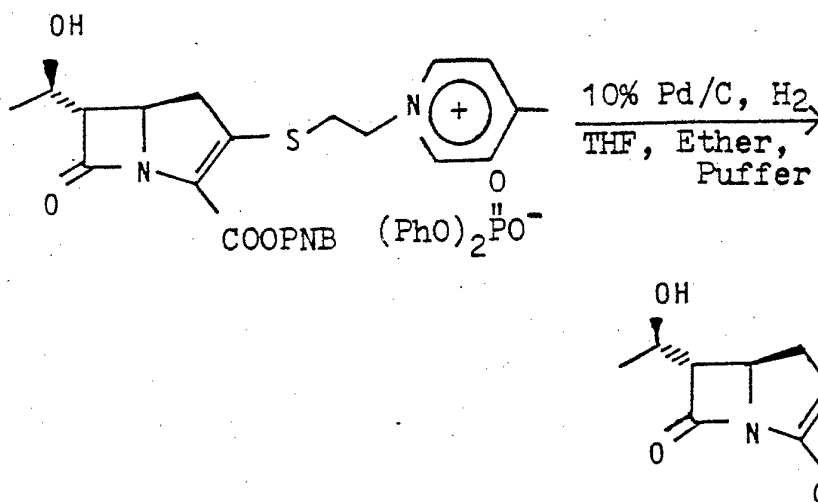
UV (H_2O) λ_{max} : 262 (ϵ 10835), 311 (ϵ 9670) m μ

Analyse: für $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{SP} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$

berechnet: C 56,84% H 5,17% N 5,52% S 4,21%

gefunden: 56,89 5,13 5,19 4,41

D. 3-[2-(1-(4-Methylpyridinium))-ethylthio]-6 α -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat



Zu einer Lösung von

p-Nitrobenzyl-3-[2-(1-(4-methylpyridinium))-ethylthio]-6 α -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat-diphenylphosphat (0,587 g, 0,80 mMol) in feuchtem Tetrahydrofuran (30 ml) gibt man Ether (30 ml), Kaliumphosphatmonobasisches Natriumhydroxid-Puffer (0,15 M, 14,7 ml, pH 7,22) und 10% Palladium-auf-Kohle (0,59 g), hydriert die erhaltene Mischung 1,25 h bei 23°C unter einem Druck von 1,76 bar (40 psi), trennt die organische Schicht ab und extrahiert mit dem Puffer (2×6 ml). Die wäßrigen Extrakte vereinigt man, filtriert durch ein Celite-Kissen, wäscht mit Ether (3×20 ml), entfernt Spuren organischer Lösungsmittel durch Abpumpen und gibt auf eine μ -Bondapak C-18-Säule ($2,5 \times 10$ cm). Elution der Säule mit Wasser und Lyophilisation der geeigneten Fraktionen liefert 0,136 g (49%) der Titelverbindung als gelbliches Pulver.

IR (KBr) ν_{max} : 3700 – 3000 (OH), 1770 (C = O von β -Lactam), 1642 (Pyridinium), 1592 cm^{-1} (Carboxylat)

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1,19 (3H, d, $J = 6,3$ Hz, CH_3CHOH), 2,59 (3H, s, CH_3 am Pyridinium), 2,84 (d, $J = 9,1$ Hz, H-4), 2,90 (d, $J = 9,1$ Hz, H-4), 3,0–3,6 (3H, m, CH_2S , H-6), 3,86 (dd, $J = 9,1$ Hz, $J = 2,6$ Hz, H-5), 4,12 (m, CH_2CHOH), 4,5–4,9 (CH_2N^+ , maskiert durch HOD), 7,80 (2H, d, $J = 6,6$ Hz, Hm von Pyridinium), 8,58 (2H, d, $J = 6,6$ Hz, Ho von Pyridinium),

UV (H_2O) λ_{max} : 256 (ϵ 5510), 262 (ϵ 5360), 296 (ϵ 7050) nm

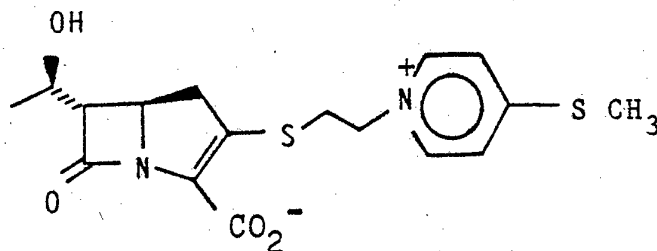
$[\alpha]_D^{25} = +20,8^\circ$ (C 0,48, H_2O)

$\tau_{1/2} = 12,8$ h (gemessen bei einer Konzentration von 10^{-4} M in einem Phosphatpuffer pH 7,4 bei $36,8^\circ\text{C}$).

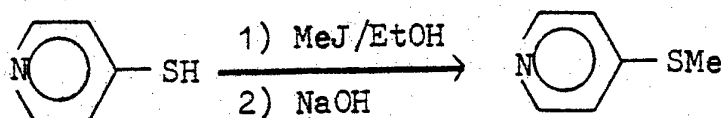
Beispiel 7

Herstellung von

(5R)-3-[2-(4-Methylthiopyridinio)-ethylthio]-(6S)-[1(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]-hept-2-en-2-carboxylat



A. 4-Methylthiopyridin⁺



A. 4-Methylthiopyridin⁺

4-Mercaptopyridin (5,55 g, 50,0 mMol; Aldrich) löst man in 50 ml siedendem, absolutem Ethanol. Das unlösliche Material filtriert man über Celite ab. Das Filtrat erwärmt man zum erneuten Lösen und, wenn es auf etwa 50°C abgekühlt ist, gibt man Methyljodid (3,17 ml, 51,0 mMol; Aldrich) auf ein Mal zu. Die Mischung kühlt man, um auszukristallisieren. Den Feststoff filtriert man ab, wobei man 6,77 g (26,7 mMol; Ausbeute 53,5 %) der Titelverbindung als Hydrojodid erhält.

¹H-NMR (D₂O) δ: 2,70 (3H, s, -SCH₃) und 7,65–7,77–8,35–8,48 ppm (4H, A₂B₂-Typ, arom.Hs)

IR (Nujol) ν_{max}: 1615, 1585 (aromat.) und 780 cm⁻¹

UV (H₂O) λ_{max}: 227 (ε 2,02 × 10⁴) und 298 nm (ε 1,64 × 10⁴).

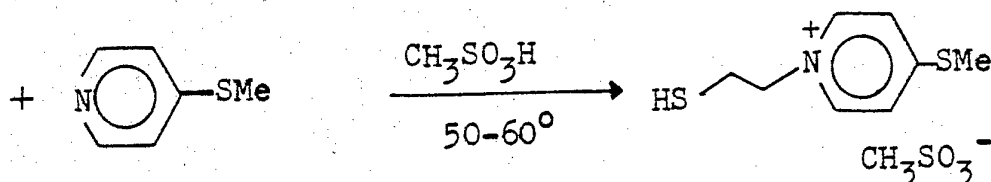
Das Hydrojodid (6,33 g, 25,0 mMol) löst man in 40 ml Wasser, entfernt unlösliches Material, wäscht mit 10 ml Wasser, gibt bei 0 bis 5° NaOH-Pellets (5 g) zum Filtrat und extrahiert mit Et₂O (3 × 25 ml), wobei die wäßrige Schicht mit NaCl gesättigt wird, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Kochsalzlösung (2×), trocknet (MgSO₄) und engt ein, wobei man 2,92 g (23,4 mMol, Gesamtausbeute 50 %) der Titelverbindung als Öl erhält.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,48 (3H, s, -SCH₃) und 7,03–7,13–8,38–8,48 ppm (4H, A₂B₂-Typ, arom.Hs)

IR (Film) ν_{max}: 1580 und 800 cm⁻¹.

* Die Herstellung dieser Verbindung ist von King und Ware in J. Chem. Soc., 873 (1939), beschrieben. Das dort beschriebene Verfahren wurde eingesetzt.

B. 4-Methylthio-N-(2-mercaptoethyl)-pyridinium-methansulfonat



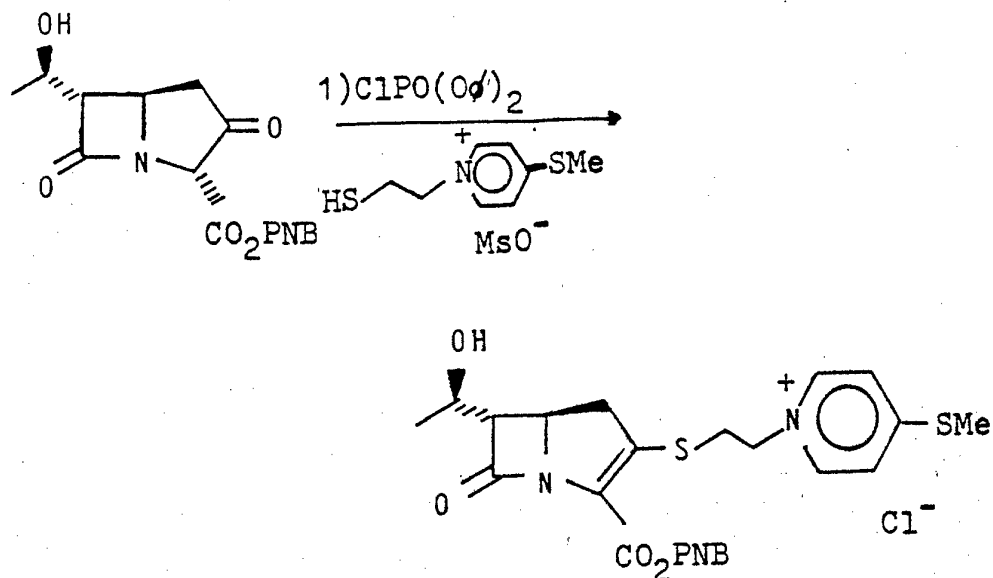
4-Methylthiopyridin (2,75 g, 22,0 mMol) gibt man langsam unter Kühlen in einem Eisbad zu Methansulfonsäure* (0,65 ml, 10,5 mMol). Zu diesem Feststoff gibt man Ethylensulfid⁺ (0,66 ml, 11,0 mMol; Aldrich) und erwärmt die Mischung 21 h auf 50 bis 60°C. Mit fortschreitender Umsetzung geht der Feststoff in Lösung. Nach dem Abkühlen löst man die Reaktionsmischung in 5 ml Wasser, wäscht mit Et₂O (5 × 4 ml), filtriert die flockige, wäßrige Schicht über Celite und reinigt das Filtrat durch Umkehrphasen-Silikagel-Säulenchromatographie (C₁₈-Mikro-Bondapack 10 g), wobei man mit Wasser eluiert. Es wurden jeweils Fraktionen von 10 ml gesammelt. Die Fraktionen 2 und 3 vereinigt man und reinigt sie wiederum mit der Umkehrphasensäule. Fraktion 2 ergibt 1,258 g (4,48 mMol; Ausbeute 42,6 %) der Titelverbindung als viskoses Öl.

¹H-NMR (DMSO-d₆, CFT-20) δ: 2,32 (3H, s, MeSO₃⁻), 2,72 (3H, s, -SMe), 2,68 (1H, m, SH), 2,9–3,2 (3H, m, -CH₂S-), 4,59 (2H, t, J = 6,4 Hz, -CH₂N⁺), 7,97 (2H, d, J = 7,2 Hz, arom.Hs) und 8,72 ppm (2H, d, J = Hz, arom.Hs)

IR (rein) ν_{max}: 1630, 1200 (br., -SO₃⁻), 785 und 770 cm⁻¹.

* Diese Reagentien wurden vor ihrer Verwendung destilliert.

C. (5R)-p-Nitrobenzyl-3-[2-(4-methylthiopyridino)-ethylthio]-(6S)-[1(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo-[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat-chlorid



Zu einer Lösung von (5R)-p-Nitrobenzyl-3,7-dioxo-(6S)-[(1R)-hydroxyethyl]-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-(2R)-carboxylat (475 mg, 1,36 mMol) und Diisopropylethylamin (0,24 ml, 1,4 mMol) in 5 ml CH₃CN gibt man unter Stickstoffatmosphäre bei 0 bis 5 °C Diphenylchlorphosphat (0,29 ml, 1,41 mMol), rührt die Mischung 30 min bei 0 bis 5 °C, gibt zu dieser Mischung eine ölige Suspension von 4-Methylthio-N-(2-mercaptoethyl)-pyridinium-methansulfonat (678 mg, 1,45 mMol; 60%ige Reinheit) in 1,5 ml CH₃CN und anschließend Diisopropylethylamin (0,24 ml, 1,4 mMol) und rührt die Mischung 1 h bei 0 bis 5 °C. Unmittelbar nach der Zugabe der Base bildet sich ein gelbes Präzipitat. Das Präzipitat filtriert man ab und wäscht es mit 3 ml kaltem CH₃CN, wobei man 413 mg eines gelblichen Feststoffs erhält. Diesen verreibt man mit 10% MeOH in Wasser (5 ml), wobei man 341 mg (0,618 mMol, Ausbeute 45,4%) der Titelverbindung als weiße Kristalle erhält; Fp. 118 bis 120 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, CFT-20) δ: 1,16 (3H, d, J = 6,1 Hz, 1'-CH₃), 2,72 (3H, s, -SCH₃), 3,1–3,7 (5H, m), 3,7–4,3 (2H, m), 4,71 (2H, t, J = 6,3 Hz, -CH₂N⁺), 5,15 (1H, d, J = 4,9 Hz, OH), 5,20–5,35–5,40–5,55 (2H, ABq, CO₂CH₂-Ar), 7,70 (2H, d, J = 8,8 Hz, Nitrophenyl-Hs), 7,97 (2H, d, J = 7,0 Hz, Pyridinio-Hs), 8,25 (2H, d, J = 8,8 Hz, Nitrophenyl-Hs) und 8,76 ppm (2H, d, J = 7,1 Hz, Pyridinio-Hs)

IR (Nujol) ν_{max}: 3250 (OH), 2775 (β-Lactam), 1700 (Ester) und 1625 cm⁻¹ (Pyridinio)

UV (abs. EtOH) λ_{max}: 308 nm (ε 4,47 × 10⁴)

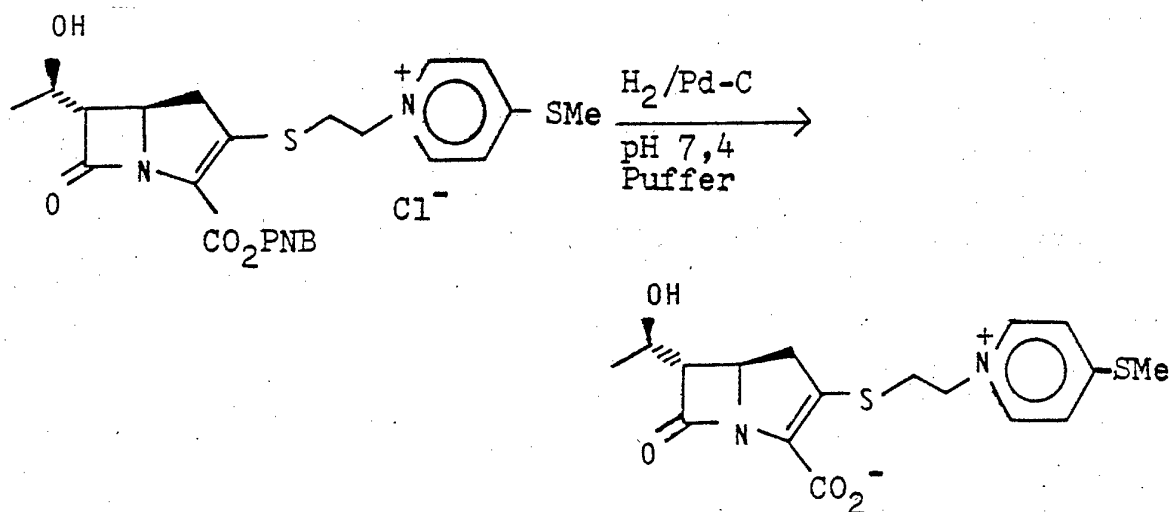
[α]_D²³ = +24,8° (c 0,5, MeOH)

Analyse: für C₂₄H₂₆N₃O₆S₂Cl · H₂O

berechnet: C 50,56% H 4,95% N 7,37%

gefunden: 50,63 4,72 6,89.

D. (5R)-3-[2-(4-Methylthiopyridinio)-ethylthio]-(6S)-[(1R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat



(5R)-p-Nitrobenzyl-3-[2-(4-methylthiopyridinio)-ethylthio]-(6S)-[(1R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat-chlorid (380 mg, 0,688 mMol) löst man in 31,5 ml THF und einem pH 7,40 Phosphatpuffer (31,5 ml, 0,05 M; Fisher), verdünnt mit Et₂O (31,5 ml), mischt diese Lösung mit 10% Pd-C (380 mg; Engelhardt) und hydriert 1 h bei Raumtemperatur mit einem Parr-Schüttler bei 2,4 bar (35 psi). Die wäßrige Schicht filtriert man über Celite, um den Katalysator zu entfernen, und wäscht das Celite-Kissen mit Wasser (2 × 5 ml). Das Filtrat und die Waschwasser vereinigt man und wäscht mit Et₂O (2 × 30 ml). Die wäßrige Schicht befreit man bei vermindertem Druck von organischen Lösungsmitteln und reinigt durch Umkehrphasen-Säulenchromatographie (C₁₈-Microbondapak, 13 g; Waters Associates), wobei man mit Wasser eluiert. Fraktionen mit einer UV-Absorption bei 307 nm sammelt man (etwa 1 l) und lyophilisiert, wobei man 127 mg (0,334 mMol, Ausbeute 48,5%) der Titelverbindung als gelbliches Pulver

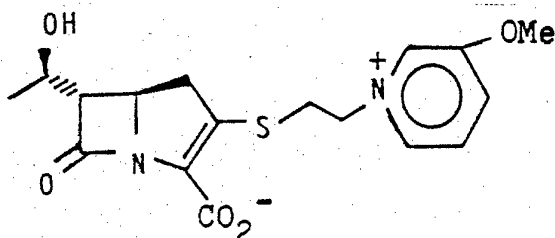
erhält.

¹H-NMR (D₂O, CFT-20) δ: 1,20 (3H, d, J = 6,4 Hz, 1'-CH₃), 2,64 (3H, s, -SCH₃), 2,81 (2H, m, -SCH₂-), 3,19 (1H, dd, J_{8-1'} = 6,1 Hz, J₆₋₅ = 2,6 Hz, 6-H), 3,32 (2H, dd, J = 11 Hz, J = 5,5 Hz, 4-Hs), 3,92 (1H, dt, J = 9,2 Hz, J₅₋₆ = 2,6 Hz, 5-H), 4,1 (1H, m, 1'-H), 4,61 (2H, t, J = 5,9 Hz, -CH₂N⁺), 7,70 (2H, d, J = 7,1 Hz, arom.Hs) und 8,40 ppm (2H, d, J = 7,1 Hz, arom.Hs)
 IR (KBr, Pille) ν_{max}: 3400 (OH), 1750 (β-Lactam), 1630 (Pyridinium) und 1590 cm⁻¹ (Carboxylat)
 UV (H₂O) λ_{max}: 231 (ε 9800) und 307 nm (ε 25000)
 [α]_D²⁵ = +3,14° (c 0,5, H₂O).

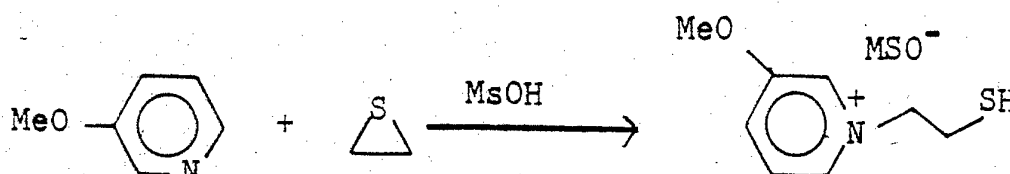
Beispiel 8

Herstellung von

3-[2-(3-Methoxy-1-pyridinium)-ethylthio]-6α-[1'-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat



A. 1-(2-Mercaptoethyl)-3-methoxypyridinium-methansulfonat

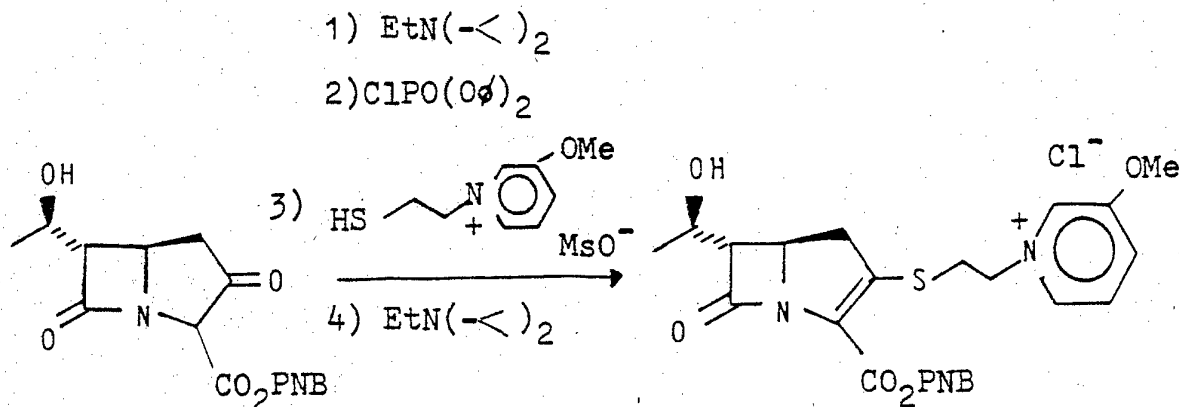


Zu vorgekühltem (5°C) 3-Methoxypyridin (698 mg, 6,4 mMol) gibt man tropfenweise Methansulfonsäure (0,216 ml, 3,05 mMol) und Ethylensulfid (0,19 ml, 3,2 mMol). Die Mischung erwärmt man dann 18 h auf 60°C, kühlt auf 20°C, verdünnt mit Wasser (10 ml) und wäscht mit Ether (3 × 10 ml). Die wässrige Phase behandelt man 15 min bei hohem Vakuum und gibt auf eine C₁₈-Umkehrphasensäule. Die Titelverbindung eluiert man mit Wasser. Man vereinigt die geeigneten Fraktionen und engt bei hohem Vakuum ein, wobei man das gewünschte Thiol erhält (61,6 mg, Ausbeute 76,3%).

IR (CH₂Cl₂) ν_{max}: 2550 (schw. SH) und 1620, 1600, 1585 cm⁻¹ (m, arom.)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,90–7,90 (4H, m, arom.C-H), 4,72 (2H, t, J = 6,6 Hz, CH₂N⁺), 4,01 (CH, s, OCH₃), 3,5–3,0 (m, versteckt. CH₂S), 2,66 (1H, dd, J = 9,5 Hz, J = 7,5 Hz, SH) und 2,31 ppm (3H, s, CH₃SO₃⁻).

B. p-Nitrobenzyl-3-[2-(3-methoxy-1-pyridiniumchlorid)-ethylthio]-6α-[1'-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat

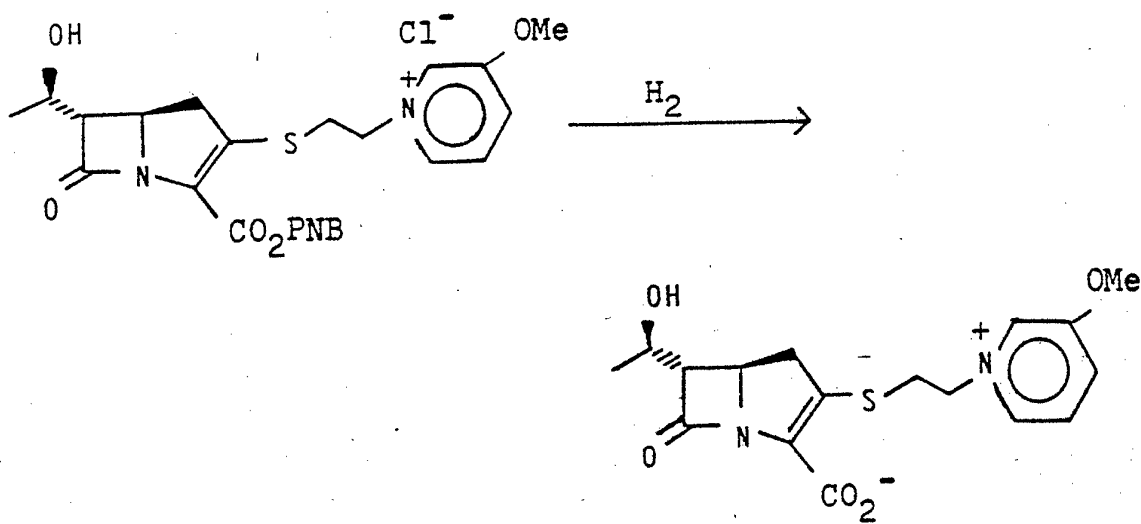


Eine kalte (0°C) Lösung von p-Nitrobenzyl-6α-[1'-(R)-hydroxyethyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat (1,04 g, 3 mMol) in 12 ml Acetonitril behandelt man tropfenweise mit Diisopropylethylamin (0,63 ml, 3,6 mMol) und Diphenylchlorphosphat (0,75 ml, 3,6 mMol) und rührt 30 min bei 0°C. Das erhaltene Enolphosphat behandelt man mit 1-(2-Mercaptoethyl)-3-methoxypyridinium-methansulfonat (1,14 g, 4,30 mMol) in 7 ml CH₃CN, 0,63 ml (4,30 mMol) Diisopropylethylamin, rührt 30 min und kühlt 30 min auf -10°C. Den präzipitierten Feststoff filtriert man aus der Mischung ab, wäscht ihn mit kaltem Acetonitril (2 ml) und trocknet, wobei man die Titelverbindung erhält (1,32 g, Ausbeute 82%).

IR (Nujol) ν_{max}: 3320 (m, OH), 1780, 1765 (st., β-Lactam (C=)), 1700, 1695 (m, Ester C=O) und 1520 cm⁻¹ (st, NO₂)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,01 (1H, bs, H-3 arom.), 8,75 (1H, bd, J = 5,4 Hz, H-6 arom.), 8,35–7,95 (4H, m, H-aromat.), 7,70 (2H, d, J = 7,7 Hz, H-aromat.), 5,37 (2H, Zentrum des ABQ, J = 13 Hz, CH₂PNB), 5,17 (1H, d, J = 4,9 Hz, OH), 4,87 (2H, t, J = 6,3 Hz, CH₂-N⁺), 4,35–3,75 (2H, m, H-5 und H-1'), 4,00 (3H, s, OCH₃), 3,56 (Teil eines t, J = 6,3 Hz, CH₂S), 3,5–3,20 (3H, m, H-6, H-3) und 1,16 ppm (3H, d, J = 6,1 Hz, CH₃CHO).

C. 3-[2-(3-Methoxy-1-pyridinium)-ethylthio]-6 α -[1'-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat



Eine Lösung von p-Nitrobenzyl-3-[2-(3-methoxy-1-pyridiniumchlorid)-ethylthio]-6 α -[1'-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat (600 mg, 1,12 mMol) in THF (25 ml), Ether (25 ml) und pH 7,4 Phosphatpuffer (0,1 M, 25 ml) hydriert man 1 h in einem Parr-Schüttler bei 2,76 bar (40 psi) über 10% Pd/C. Die Mischung verdünnt man mit Ether und filtriert die wäßrige Phase durch ein Nr. 52 gehärtetes Filterpapier. Die wäßrige Schicht wäscht man mit Ether (2 $\times$ 20 ml), legt ein Vakuum an und gibt auf eine Silikagel-Umkehrphasensäule. Die Titelverbindung eluiert man mit Wasser, das 2% und 5% Acetonitril enthält. Die geeigneten Fraktionen vereinigt man und lyophilisiert, wobei man einen gelben Feststoff erhält, den man mittels HPLC reinigt, wobei man das Penemcarboxylat erhält (150 mg, 38%).

IR (Nujol) ν_{max} : 1750 (st, β -Lactam C=O) und 1580 cm^{-1} (st, Carboxylat)

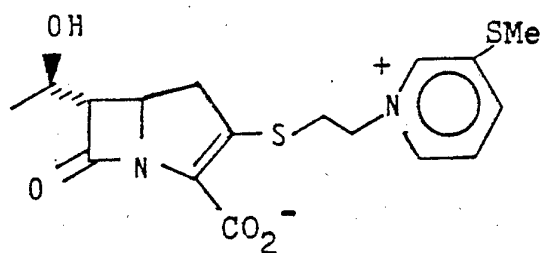
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 8,55–8,30 (2H, m, H-2, H-6 arom.), 8,17–7,75 (2H, m, H-3, H-4 arom.), 4,77 (2H, t, $J = 5,9$ Hz, CH_2N^+), 4,10 (1H, Teil von 5 Linien, $J = 6,3$ Hz, H-1'), 3,97 (3H, s, OCH_3), 3,85, 3,82 (2 Linien, Teil von dt, $J = 2,6$ Hz, Teil von H-5), 3,42 (2H, t, $J = 5,9$ Hz, $\text{CH}_2\text{-S}$), 3,25 (1H, dd, $J = 6,1$ Hz, $J = 2,6$ Hz, H-6), 2,99–2,60 (2H, 6 Linien, Teil von H-4) und 1,20 ppm (3H, d, $J = 6,4$ Hz, CH_3)

UV (H_2O , c 0,05) λ_{max} : 290 (ϵ 10517), 223 (ϵ 6643)
 $\tau_{1/2}$ (0,1 M pH 7,4 Phosphatpuffer, 37°C) = 20 h.

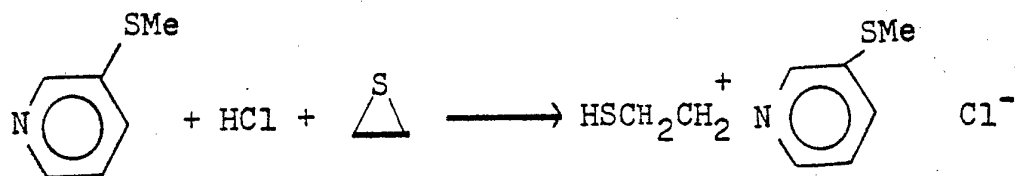
Beispiel 9

Herstellung von

(5R,6S)-3-[2-(3-Methylthiopyridinio)-ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo-[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat



A. 3-Methylthio-1-(2-mercaptoethyl)-pyridiniumchlorid



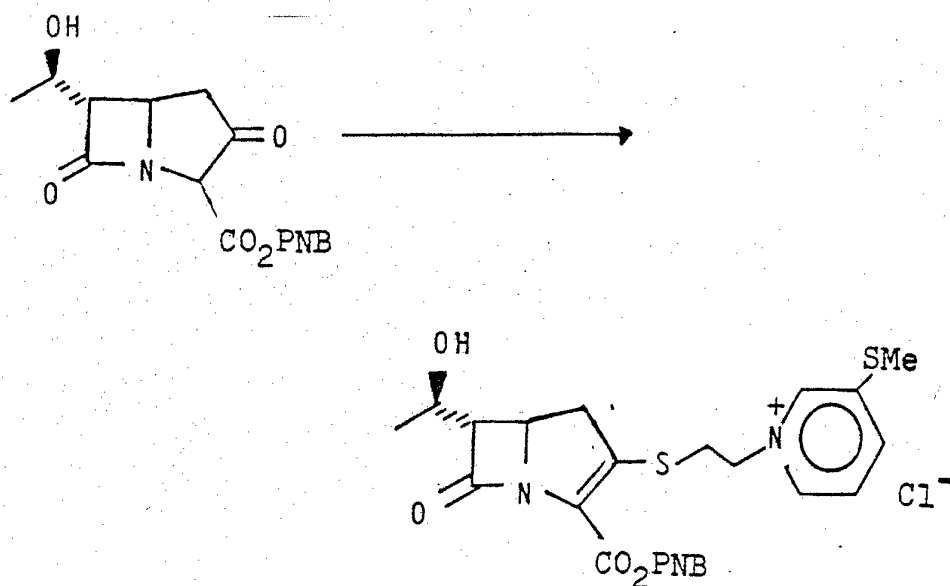
Zu einer Lösung von 3-Methylthiopyridin (2,00 g, 0,016 Mol) (hergestellt nach dem Verfahren von J. A. Zoltewiez und C. Nisi, J. Org. Chem. **34**, 765, 1969) in 10 ml Ether gibt man 15 ml 1N HCl, schüttelt die Mischung gründlich, trennt die wäßrige Phase ab, wäscht mit 10 ml Ether und engt dann ein. Das zurückgebliebene Hydrochlorid trocknet man dann im Vakuum (P_2O_5), wobei man einen weißen Feststoff erhält. Zu diesem Hydrochlorid-Feststoff gibt man 3-Methylthiopyridin (1,88 g, 0,015 Mol) und Ethylensulfid (0,89 ml, 0,015 Mol) und erwärmt die erhaltene Mischung (Ölbad) 15 h unter N_2 auf 55 bis 65°C. Man erhält ein leicht getrübbtes Öl, das man in 125 ml Wasser aufnimmt und mit CH_2Cl_2 wäscht. Die wäßrige Lösung konzentriert man auf etwa 25 ml, gibt dann einige

tropfen Acetonitril zu, um die Mischung homogen zu machen, gibt die erhaltene, wässrige Lösung auf eine C₁₈-Kernsilica-Säule, eluiert mit Wasser und engt anschließend die relevanten Fraktionen ein, wobei man das Produkt als schwachgelbes, viskoses Öl erhält (2,66 g, 80%).

IR (Film) ν_{max} : 2410 (br, -SH) cm^{-1}

¹H-NMR (d_6 -DMSO + D₂O) δ : 8,88–7,88 (m, 4H, arom.), 4,70 (t, J = 6,5 Hz, 2H, N-CH₂), 3,08 (schräges t, J = 6,5 Hz, 2H, S-CH₂), 2,64 (s, 3H, S-Me).

B. p-Nitrobenzyl-(5R,6S)-3-[2-(3-methylthiopyridinio)-ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat-chlorid

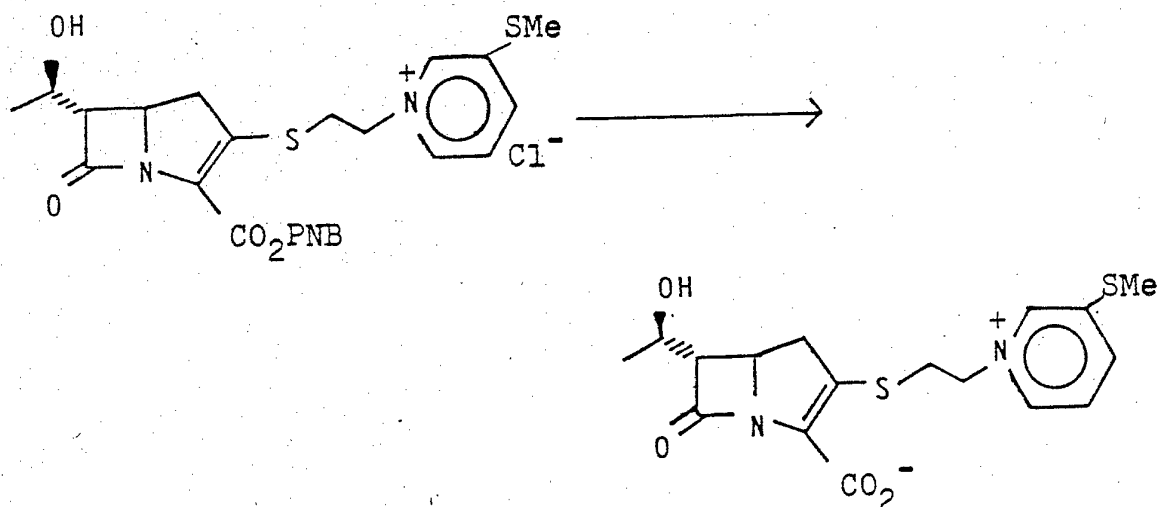


Eine Lösung von p-Nitrobenzyl-(5R,6S)-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat (0,522 g, 1,50 mMol) in 7 ml trockenem Acetonitril kühlt man auf 0°C, gibt dann Diisopropylethylamin (0,287 ml, 1,65 mMol) tropfenweise zu, gibt zu der erhaltenen, gelbbraunen Lösung tropfenweise Diphenylchlorophosphat (0,342 ml, 1,65 mMol) und hält die Reaktionsmischung 30 min bei 0°C. Man gibt dann Diisopropylethylamin (0,313 ml, 1,80 mMol) zu und anschließend eine Lösung von 3-Methylthio-1-(2-mercaptoethyl)-pyridiniumchlorid (0,398 g, 1,80 mMol) in 0,70 ml trockenem DMF. Etwa 1 min nach beendeter Zugabe trennt sich ein Präzipitat aus der Reaktionsmischung ab. Bei weiteren Kühlen auf –10°C während 10 min erhält eine feste, orangefarbene Masse. Diesen Feststoff verreibt man anschließend mit Acetonitril und filtriert den Rückstand ab. Den Rückstand wäscht man mit Acetonitril, dann Aceton und trocknet schließlich im Vakuum, wobei man das Produkt (0,455 g, 55%) als cremefarbenen Farbstoff erhält. Das vereinigte Filtrat engt man ein, wobei man ein gelbes Öl erhält, das man in so wenig wie möglich Acetonitril aufnimmt und 30 min auf 0°C kühlt. Man filtriert diese Mischung und erhält weitere 0,139 g des Produktes als hellgelben Feststoff. Die Gesamtausbeute beträgt 0,594 g (72%).

IR (KBr) ν_{max} 3345 (br, -OH), 1770 (β -Lactam CO), 1680 (-CO₂PNB) cm^{-1}

¹H-NMR (d_6 -DMSO) δ : 8,98–7,96 (m, 4H, Pyridinium arom.), 8,20–7,65 (ABq, J = 7,0 Hz, 4H, PNB arom.), 5,53–4,80 (m, 4H), 4,3–3,7 (m, 2H), 3,6–3,25 (m, 6H), 2,66 (s, 3H, S-Me), 1,16 (d, J = 6,0 Hz, 3H, CHMe).

C. (5R,6S)-3-[2-(3-Methylthiopyridinio)-ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat



Zu einer Mischung von

p-Nitrobenzyl-(5R,6S)-3-[2-(3-methylthiopyridinio)-ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat-chlorid (0,551 g, 1,0 mMol) und 10% Palladium-auf-Kohle (0,55 g) in 25 ml Phosphatpuffer (0,05 M, pH 7,4) gibt man 5 ml THF und 25 ml Ether. Die Mischung hydriert man (Parr) 1 h bei 2,76 bar (40 psi). Die Reaktionsmischung filtriert man dann durch Celite und wäscht den Filterkuchen mit Wasser und Ether. Die wässrige Phase trennt man ab, wäscht mit zusätzlichem Ether (3x), entfernt

restliche, organische Lösungsmittel im Vakuum und kühlt die wässrige Lösung auf 0°C und stellt den pH mit gesättigter, wässriger NaHCO₃ auf 7,0 ein. Diese Lösung gibt man unmittelbar danach auf eine C₁₈-Umkehrphasensäule, eluiert mit Wasser und lyophilisiert anschließend die geeigneten Fraktionen, wobei man das Produkt (0,210 g, 55%) als hellgelben Feststoff erhält. Dieses Material reinigt man wiederum durch Umkehrphasen-HPLC, wobei man das Produkt (0,210 g, 55%) als hellgelben Feststoff erhält.

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3400 (br, -OH), 1755 (β -Lactam CO), 1590 (-CO₂⁻) cm⁻¹

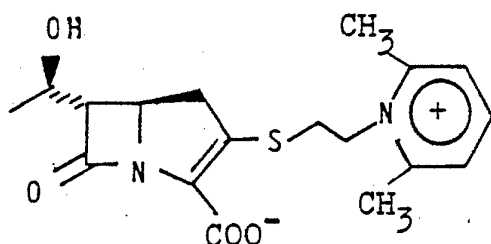
¹H-NMR (D₂O) δ : 8,60–7,76 (m, 4H, arom.), 4,76 (t, J = 5,8 Hz, 2H, N-CH₂), 4,13 (d von q, J = J' = 6,3 Hz, 1H, H-1'), 3,95 (d von t, J = 9,0 Hz, J' = 2,8 Hz, 1H, H-5), 3,45–2,75 (m, 5H), 2,59 (s, 3H, S-Me), 1,20 (d, J = 6,4 Hz, 3H, CHMe)

UV (H₂O): $\lambda_{\max}$: 296 (ϵ 8509), 273 (ϵ 13005), 231 (ϵ 11576) nm
 $\tau_{1/2}$ (pH 7,4, 36,8°C) = 20 h.

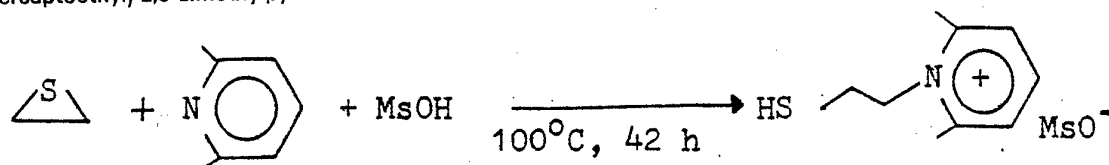
Beispiel 10

Herstellung von

3-[2-(1-(2,6-Dimethylpyridinium))-ethylthio]-6 α -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]-hept-2-en-2-carboxylat



A. 1-(2-Mercaptoethyl)-2,6-dimethylpyridinium-methan-sulfonat



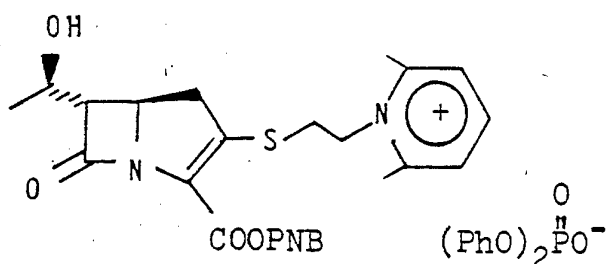
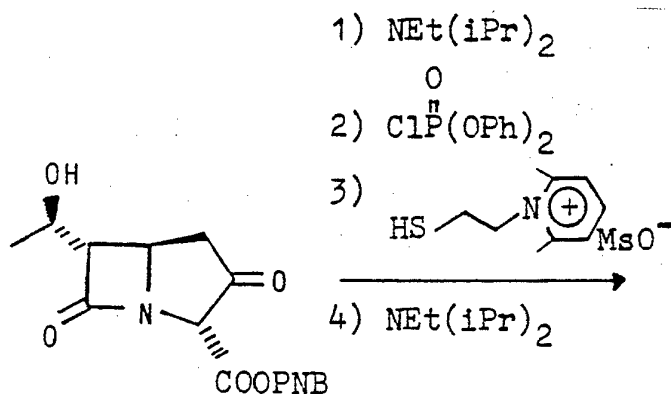
Eine Mischung von 2,6-Dimethylpyridin (19,2 ml, 0,165 Mol) und Methansulfonsäure (3,27 ml, 0,050 Mol) rührt man 15 min, behandelt mit Ethylensulfid (4,17 ml, 0,070 Mol) und rührt 42 h unter Stickstoffatmosphäre bei 100°C. Nach Kühlen auf 25°C verdünnt man die Reaktionsmischung mit Ether (45 ml) und Wasser (30 ml), trennt die beiden Schichten und extrahiert die organische Schicht mit Wasser (2 $\times$ 5 ml). Die wässrigen Schichten vereinigt man, filtriert durch ein Celite-Kissen, wäscht mit Ether (2 $\times$ 15 ml), entfernt im Vakuum Spuren organischer Lösungsmittel und gießt auf eine μ -Bondapak C-18-Säule (3,0 $\times$ 12 cm). Man eluiert mit einer 3% Acetonitril-97% Wasser-Mischung und lyophilisiert die geeigneten Fraktionen, wobei man 2,5 g der unreinen Titelverbindung als Sirup erhält. Diesen Sirup reinigt man wiederum durch HPLC (μ -Bondapak C-18), wobei man 0,90 g (7%) der Titelverbindung erhält.

IR (Film) $\nu_{\max}$: 2520 (SH), 1640 und 1625 (Pyridinium), 1585, 1490, 1200 cm⁻¹ (Sulfonat)

¹H-NMR (DMSO-d₆ + D₂O) δ : 2,36 (3H, s, CH₃SO₃⁻), 4,62 (2H, m, CH₂N⁺), 7,74 (2H, m, Hm von Pyridinium), 8,24 (1H, m, Hp von Pyridinium)

UV (H₂O) $\lambda_{\max}$: 272 (ϵ 4080) m μ

B. p-Nitrobenzyl-3-[2-(1-(2,6-dimethylpyridinium))-ethylthio]-6 α -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo-[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat-diphenylphosphat



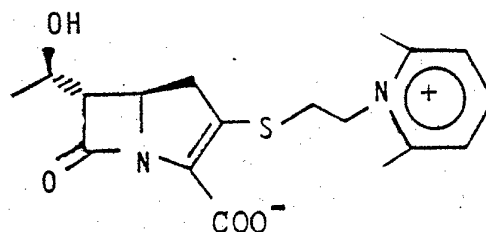
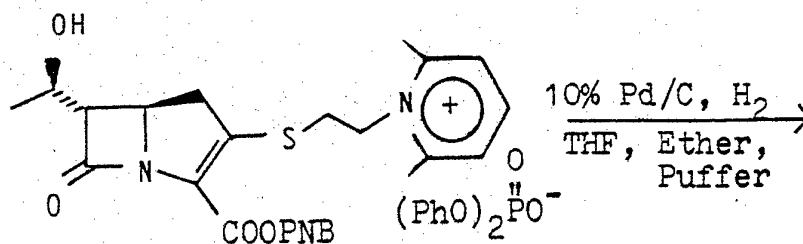
Zu einer kalten (0°C) Lösung von p-Nitrobenzyl-3-[2-(1-(2,6-dimethylpyridinium))-ethylthio]-6 α -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat (1,89 mmol) in 6 ml Acetonitril (aufbewahrt unter Stickstoffatmosphäre) gibt man Diisopropylethylamin (0,394 ml, 2,26 mmol) und Diphenylchlorophosphat (0,468 ml, 2,26 mmol), rührt die Reaktionsmischung 30 min und behandelt mit einer Lösung von 1-(2-Mercaptoethyl)-2,6-dimethylpyridinium-methansulfonat (0,720 g, 2,73 mmol) in 3 ml Acetonitril und anschließend mit Diisopropylethylamin (0,394 ml, 2,26 mmol). Die Reaktionsmischung rührt man 2 h bei 0°C, verdünnt mit kaltem (0°C) Wasser (27 ml) und gießt auf eine μ -Bondapak C-18-Säule (2,5 $\times$ 9,0 cm). Man eluiert mit einer Acetonitril-Wasser-Mischung und lyophilisiert die geeigneten Fraktionen, wobei man 0,92 g (65%) der Titelverbindung erhält.

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3700–3000 (OH), 1765 (C=O von β -Lactam), 1690 (C=O des PNB-Esters), 1620 (Pyridinium), 1590 (Phenyl), 1517 (NO₂), 1330 (NO₂), 880 cm⁻¹ (NO₂)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1,15 (3H, d, J = 6,2 Hz, CH₃CHOH), 2,7–3,7 (11H, CH₂S, 2-CH₃ am Pyridinium, H-4, H-6), 3,7–4,4 (2H, CH₃CHOH, H-5), 4,7 (2H, m, CH₂N⁺), 5,14 (1H, d, J = 4,5 Hz, OH), 5,37 (Zentrum von ABq, J = 13,2 Hz, CH₂ von PNB), 6,7–7,5 (10H, m, Phenyl), 7,5–8,7 (7H, Pyridinium, H von PNB)

UV (H₂O) $\lambda_{\max}$: 274 (ϵ 14150), 319 (ϵ 9445) m μ

C. 3-[2-(1-(2,6-Dimethylpyridinium))-ethyl-thio]-6 α -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat



Zu einer Lösung von

p-Nitrobenzyl-3-[2-(1-(2,6-dimethylpyridinium))-ethylthio]-6 α -[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat-di-phenylphosphat (0,80 g, 1,07 mmol) in feuchtem Tetrahydrofuran (42 ml) gibt man Ether (42 ml), Kaliumphosphat-monobasisches Natriumhydroxid-Puffer (0,15 M, pH 7,22, 21 ml) und 10% Palladium-auf Kohle (0,80 g), hydriert die erhaltene Mischung 1 h bei 23°C und einem Druck von 2,76 bar (40 psi) und filtriert durch ein Celite-Kissen. Die beiden Schichten trennt man und extrahiert die organische Schicht mit dem Puffer (3 $\times$ 8 ml). Die wässrigen Phasen vereinigst man, wäscht mit 50 ml Ether, entfernt Spuren organischer Lösungsmittel im Vakuum und gibt auf eine μ -Bondapak C-18-Säule (3,0 $\times$ 10,2 cm). Man eluiert die Säule mit einer 5% Acetonitril-95% Wasser-Mischung und lyophilisiert die geeigneten Fraktionen, wobei man 0,246 g (63%) der Titelverbindung als gebliches Pulver erhält.

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3700–2800 (OH), 1750 (C=O von β -Lactam), 1620 (Pyridinium), 1585 cm⁻¹ (Carboxylat)

¹H-NMR (D₂O) δ : 1,23 (3H, d, J = 6,4 Hz, CH₃CHOH), 2,5–3,5 (11H, H-4, H-6, CH₂S, 2CH₃ am Pyridinium), 3,8–4,4 (2H, CH₃CHOH, H-5), 4,5–4,9 (CH₂N⁺, HOD), 7,64 und 7,74 (2H, A-Teil des A₂B-Systems, Hm von Pyridinium), 8,07, 8,16, 8,18 und 8,27 (1H, B-Teil des A₂B-Systems, Hp von Pyridinium)

UV (H₂O) $\lambda_{\max}$: 277 (ϵ 9733), 300 (ϵ 8271) m μ

$[\alpha]_D^{25}$ = +50,7° (C 0,48, H₂O)

Analyse: für C₁₈H₂₂N₂O₄S $\cdot$ 1,5 H₂O

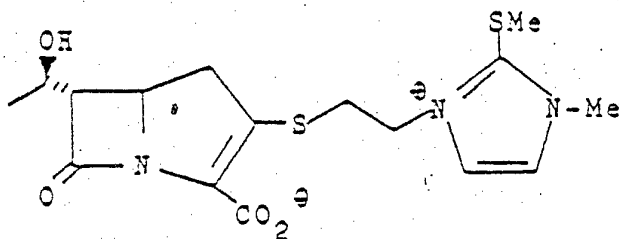
berechnet: C 55,51% H 6,47% N 7,19%

gefunden: 55,14 6,23 6,46.

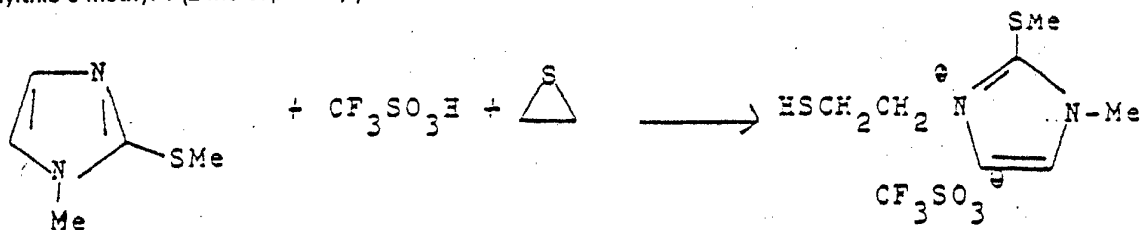
Beispiel 11

Herstellung von

(5R,6S)-3-[2-(2-Methylthio-3-methylimidazolio)-ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat



A. 2-Methylthio-3-methyl-1-(2-mercaptoethyl)-imidazolium-trifluormethansulfonat

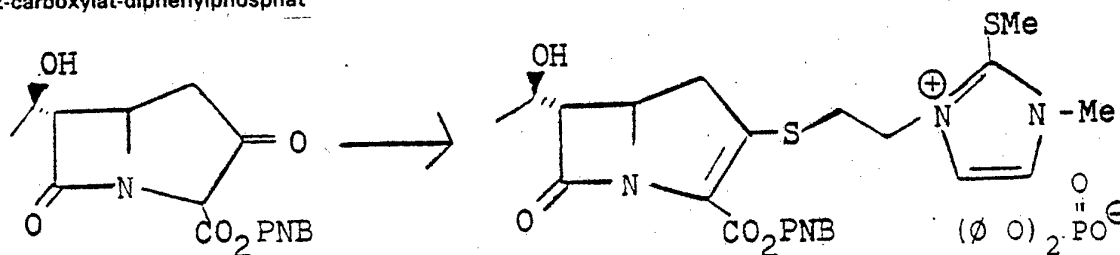


Trifluormethansulfonsäure (1,38 ml, 0,015 Mol) gibt man tropfenweise zu 2-Methylthio-1-methylimidazol (4,0 g, 0,03 Mol) (hergestellt, wie von A. Wohl und W. Marckwald in Chem. Ber. **22**, 1353 (1889), beschrieben) bei 0°C unter N₂, gibt dann Ethylensulfid (0,9 ml, 0,015 Mol) zu, erwärmt die Mischung unter N₂ 24 h auf 55°C, verreibt die Reaktionsmischung mit Ether (3×) und nimmt den Rückstand in Aceton auf. Dann filtriert man und verdampft. Man erhält so das Produkt (4,2 g, 82%) als semi-kristallinen Feststoff, den man ohne weitere Reinigung verwendet.

IR (Film) λ : 2550 (schw. Sch.) cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-Aceton) δ : 7,97 (s, 2H), 4,66 (t, J = 7 Hz, 2H, Methylen), 4,17 (s, 3H, N-Me), 3,20 (d von t, J = 7 Hz, J' = 9 Hz, 2H, Methylen), 2,72 (s, 3H, S-Me), 2,20 (t, J = 9 Hz, 1H, -SH).

B. p-Nitrobenzyl-(5R,6S)-3-[2-(2-methylthio-3-methylimidazolio)-ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat-diphenylphosphat



Zu einer Lösung von p-Nitrobenzyl-(5R,6S)-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat (1,40 g, 4,0 mMol) in 50 ml trockenem Acetonitril gibt man unter N₂ bei 0°C tropfenweise Diisopropylethylamin (0,76 ml, 4,4 mMol) und anschließend Diphenylchlorphosphat (0,91 ml, 4,1 mMol), rührt die Reaktionsmischung 1 h bei Raumtemperatur, gibt

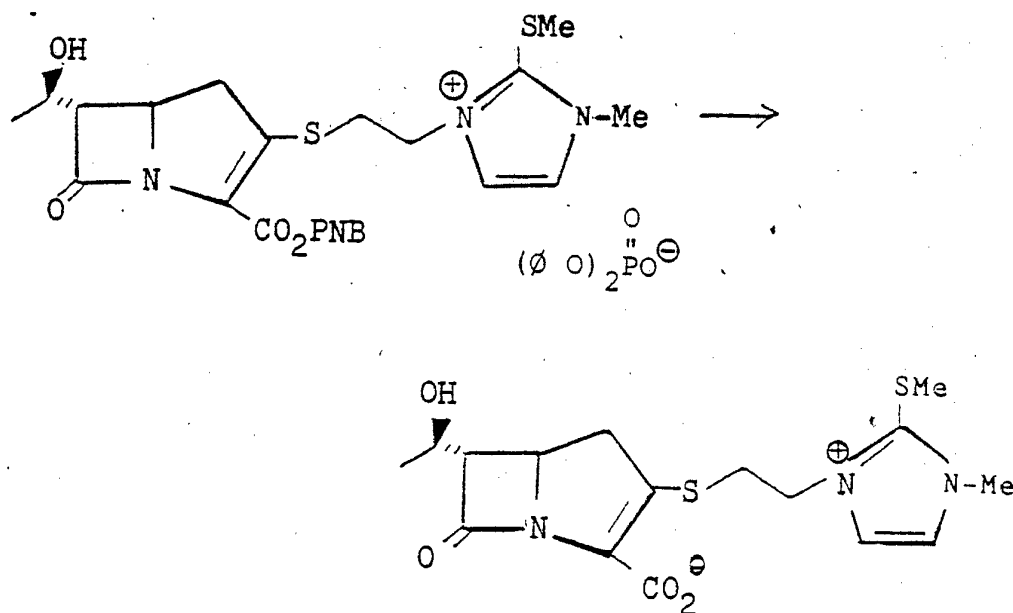
Diisopropylethylamin (0,76 ml, 4,4 mMol) und dann eine Lösung von

2-Methylthio-3-methyl-1-(2-mercaptoethyl)-imidazolium-trifluormethansulfonat (2,0 g, 5,9 mMol) in 5 ml Acetonitril tropfenweise zu, hält die Reaktionsmischung 1,5 h bei Raumtemperatur und konzentriert dann im Vakuum, wobei man ein gummiartiges Produkt erhält. Dieses gummiartige Produkt nimmt man in Wasser auf und gibt es auf eine C₁₈-Umkehrphasensäule. Man eluiert mit Wasser, dann 20% Acetonitril-Wasser und schließlich 30% Acetonitril-Wasser. Anschließend lyophilisiert man die geeigneten Fraktionen und erhält das Produkt (0,90 g, 30%) als hellgelben Feststoff.

IR(KBr) λ_{max} : 3380 (br, OH), 1770 (β -Lactam CO) cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-Aceton) δ : 8,35 (brs, 1H, 8,24, 7,78 (ABq, J = 8,8 Hz, 4H, arom.), 7,89 (brs, 1H), 7,25–6,91 (m, 10H, Diphenylphosphat), 5,50, 5,25 (ABq, J = 12 Hz, 2H, benzyl.), 4,75–4,27 (m, 3H), 4,03 (s, 3H, N-Me), 4,15–2,75 (m, 8H), 2,59 (s, 3H, S-Me), 1,22 (d, J = 6,2 Hz, 3H, -CHMe).

C. (5R,6S)-3-[2-(2-Methylthio-3-methylimidazolio)-ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat



Zu einer Lösung von

p-Nitrobenzyl-(5R,6S)-3-[2-(2-methylthio-3-methylimidazolio)-ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat-diphenylphosphat (1,20 g, 1,56 mMol) in einer Mischung von 70 ml THF, 70 ml Ether und 31 ml Phosphatpuffer (0,05 M, pH 7,4) gibt man 1,2 g 10%iges Palladium-auf-Kohle, hydriert die Mischung (Parr) 55 min bei einem Druck von 2,41 bar (35 psi), filtriert die Reaktionsmischung durch Celite und wäscht den Filterkuchen mit Wasser und Ether. Die wäßrige Phase trennt man ab, kühlt auf 0°C und stellt den pH mit gesättigter, wäßriger NaHCO₃ auf 7,0 ein. Nach Entfernung restlicher organischer Lösungsmittel im Vakuum gibt man die wäßrige Lösung auf eine C₁₈-Umkehrphasensäule. Man eluiert mit Wasser und dann mit 8% Acetonitril-Wasser und lyophilisiert anschließend die geeigneten Fraktionen, wobei man 0,25 g eines Feststoffs erhält. Dieses Material reinigt man wiederum durch Umkehrphasen-HPLC, wobei man das Produkt (0,114 g, 19%) als schmutzigweißen Feststoff erhält.

IR(KBr) $\nu_{\max}$: 3420 (OH), 1750 (β -Lactam CO), 1590 ($-\text{CO}_2^-$) cm⁻¹

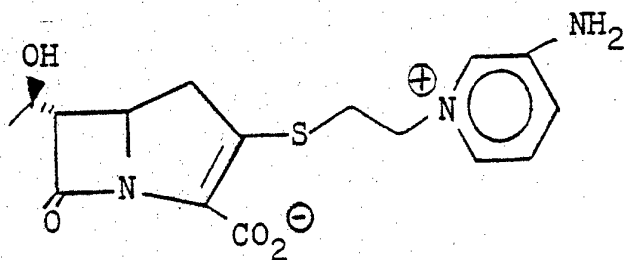
¹H-NMR (D₂O): δ : 7,58 (s, 2H), 4,52 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,28–3,82 (m, 2H), 3,90 (s, 3H, N-Me), 3,40–2,87 (m, 5H), 2,40 (s, 3H, S-Me), 1,20 (d, J = 6,4 Hz, 3H, -CHMe)

UV (H₂O) $\lambda_{\max}$: 297 (ϵ 7572), 262 (ϵ 6259), 222 (ϵ 7955) nm.

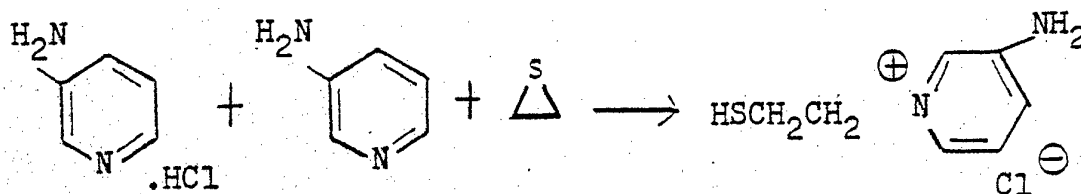
Beispiel 12

Herstellung von (5R,

6S)-3-[2-(3-Aminopyridinio)-ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]-hept-2-en-2-carboxylat



A. 3-Amino-1-(2-mercaptoethyl)-pyridiniumchlorid

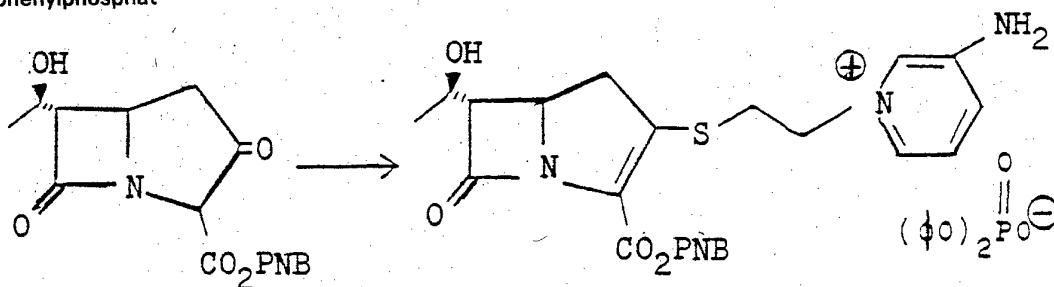


3-Aminopyridin (1,50 g, 0,016 Mol) nimmt man in 15 ml 1N methanolischer HCl auf, verdampft die erhaltene Lösung, wobei man das Hydrochlorid als Öl erhält, gibt 3-Aminopyridin (1,32 g, 0,015 Mol) und Ethylensulfid (0,89 ml, 0,015 Mol) zu diesem Öl und erwärmt die erhaltene Mischung (Ölbad) 2 h unter N₂ auf 60 bis 65°C. Ein weiteres Äquivalent Ethylensulfid (0,89 ml, 0,015 Mol) gibt man zu und erwärmt weiterhin 65 h bei 55 bis 65°C. Die Reaktionsmischung wäscht man mit CH₂Cl₂ und nimmt dann in 25 ml Wasser auf. Die wäßrige Lösung gibt man auf eine C₁₈-Umkehrphasensäule, die man mit Wasser eluiert. Nach Verdampfen der relevanten Fraktionen erhält man das Produkt (1,26 g, 44%) als farbloses, viskoses Öl.

IR (Film) $\nu_{\max}$: 3180 (NH₂) cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ : 8,19–7,59 (m, 4H, arom.), 4,59 (t, J = 6,2 Hz, 2H, N-CH₂), 3,5 (brs, 2H, -NH₂), 3,20–2,77 (m, 3H).

B. p-Nitrobenzyl-(5R,6S)-3-[2-(3-aminopyridinio)-ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]-hept-2-en-2-carboxylat-diphenylphosphat

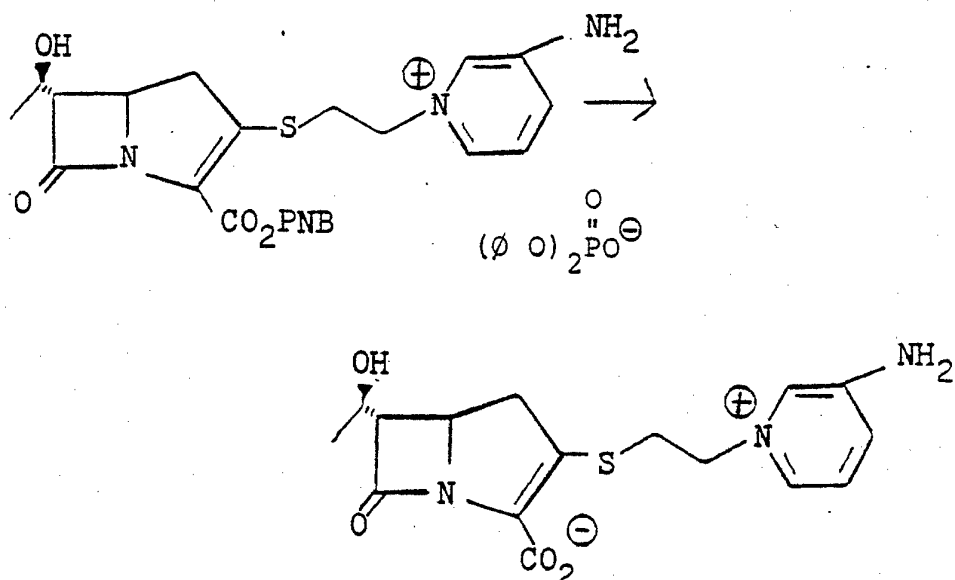


Zu einer Lösung von p-Nitrobenzyl-(5R,6S)-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat (0,696 g, 2,0 mMol) in 10 ml trockenem Acetonitril gibt man unter N₂ bei 0°C tropfenweise Diisopropylethylamin (0,382 ml, 2,2 mMol) und anschließend Diphenylchlorphosphat (0,457 ml, 2,2 mMol), rührt 30 min bei 0°C, gibt eine Lösung von 3-Amino-1-(2-mercapto-ethyl)-pyridiniumchlorid (0,475 g, 2,5 mMol) in 1 ml trockenem DMF und anschließend weiteres Diisopropylethylamin (0,435 ml, 2,5 mMol) zu, hält die Reaktionsmischung 1,5 h bei 0°C und konzentriert dann im Vakuum. Das erhaltene, gummiartige Produkt nimmt man in Acetonitril-Wasser (1:1) auf und gibt auf eine C₁₈-Umkehrphasensäule. Man eluiert mit Wasser, anschließend mit 20% Acetonitril-Wasser und lyophilisiert dann die relevanten Fraktionen, wobei man das Produkt (0,730 g, 50%) als beigefarbenen Feststoff erhält.

IR (KBr) ν : 3330 (br, OH), 3180 (br, NH₂), 1770 (β -Lactam CO), 1690 ($-\text{CO}_2\text{PNB}$) cm⁻¹

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ : 8,29–7,63 (m, 8H, arom.), 7,2–6,7 (m, 10H, Diphenylphosphat), 5,47, 5,18 (ABq, J = 14 Hz, 2H, benzyl.), 4,73–4,45 (m, 3H), 4,2–3,8 (m, 1H), 3,6–2,6 (m, 8H), 1,15 (d, J = 6,2 Hz, 3H), CHMe.

C. (5R,6S)-3-[2-(3-Aminopyridinio)-ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat



Zu einer Mischung von p-Nitrobenzyl-(5R,6S)-3-[2-(3-aminopyridinio)-ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat-di-phenylphosphat (0,730 g, 1,0 mMol) und 10%igem Palladium-auf-Kohle (0,7 g) in 25 ml eines Phosphatpuffers (0,05 M, pH 7,4) gibt man 8 ml THF und 20 ml Ether, hydriert die Mischung dann 1 h bei einem Druck von 2,76 bar (40 psi) (Parr), filtriert die erhaltene Mischung durch ein Celite-Kissen und wäscht den Filterkuchen mit Wasser und Ether. Die wäßrige Phase trennt man ab, wäscht zweimal mit Ether und entfernt dann restliche, flüchtige Bestandteile im Vakuum. Die wäßrige Lösung gibt man unmittelbar danach auf eine C₁₈-Umkehrphasensäule, die man mit Wasser eluiert. Lyophilisation der relevanten Fraktionen ergibt 0,45 g eines schmutzigweißen Feststoffs. Dieses Material reinigt man wiederum durch Umkehrphasen-HPLC, wodurch man das gewünschte Produkt (0,123 g 35 %) als elfenbeinfarbenen Feststoff erhält.

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3340 (br), 1750 (br, β -Lactam CO), 1580 (br, $-\text{CO}_2^-$) cm^{-1}

¹H-NMR (D_2O) δ : 8,07–7,59 (m, 4H, arom.), 4,61 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H, N-CH₂), 4,14 (d von q, $J = J' = 6,3$ Hz, 1H, H-1'), 3,97 (d von t, $J = 9,2$ Hz, $J' = 2,6$ Hz, 1H, H-5), 3,38 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H, S-CH₂), 3,24 (d von d, $J = 6,0$ Hz, $J' = 2,6$ Hz, 1H, H-6), 3,17–2,57 (m, 2H, H-4), 1,21 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, CHMe)

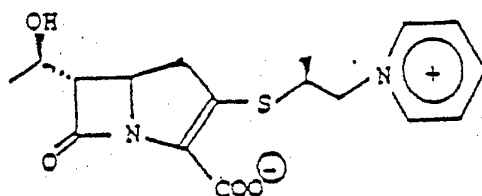
UV (H_2O) $\lambda_{\max}$: 299 (ϵ 7949), 256 (ϵ 8822) nm

$\tau_{1/2}$ pH 7,4, 36,8°C = 18,5 h.

Beispiel 13

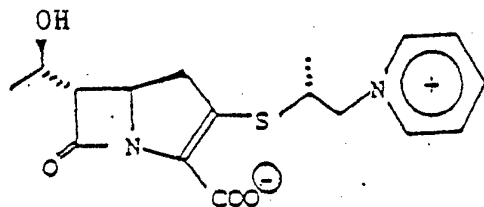
Herstellung von

(5R,6S)-3-[1-(S)-Methyl-2-(1-pyridinium)-ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat

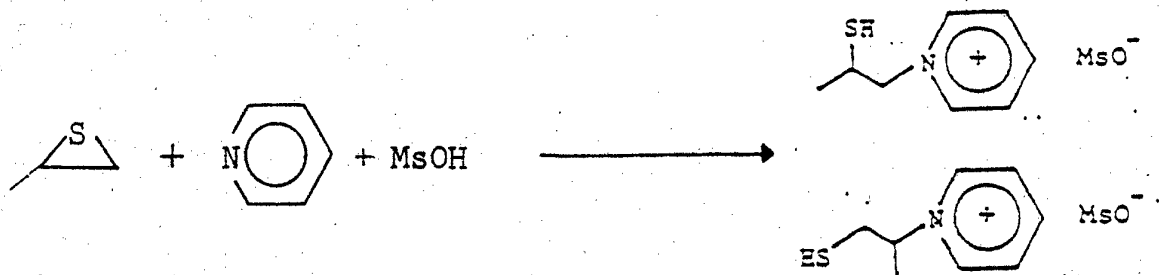


und

(5R,6S)-3-[1-(R)-Methyl-2-(1-pyridinium)-ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat



A. dl-1-(2-Mercapto-2-methylethyl)-pyridinium-methansulfonat
dl-1-(2-Mercapto-1-methylethyl)-pyridinium-methansulfonat



Methansulfonsäure (1,95 ml, 0,030 Mol) gibt man langsam zu kaltem Pyridin (7,83 ml, 0,097 Mol), rührt die erhaltene Mischung 15 min bei 40°C, behandelt mit dl-Propylensulfid (2,59 ml, 0,033 Mol) und rührt 90 h unter einer Stickstoffatmosphäre bei 60°C. Das Pyridin entfernt man im Vakuum, mischt den Rückstand mit Wasser und reinigt chromatographisch (HPLC, präparative Bondapak C-18). Die geeigneten Fraktionen vereinigt man und lyophilisiert, wobei man dl-1-(2-Mercapto-2-methylethyl)-pyridinium-methansulfonat (1,14 g, 15%) als farblosen Sirup erhält.

IR (Film) $\nu_{\max}$: 2520 (SH), 1640 (Pyridinium), 1180 (st, CH_3SO_3^-), 1040 (CH_3SO_3^-) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3CHS), 2,30 (s, 3H, CH_3SO_3^-), 2,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, SH), 3,2–3,7 (m, CHSH), 4,52 (dd, $J_{\text{gem}} = 12,9$ Hz, $J = 8,4$ Hz, CHCH_2N^+), 4,87 (dd, $J_{\text{gem}} = 12,9$ Hz, $J = 6,0$ Hz, CHCH_2N^+), 8,0–8,4 (m, 2H, Hm von Pyridinium), 8,5–8,8 (m, 1H, Hp von Pyridinium), 9,04 (dd, $J = 1,4$ Hz, $J = 6,7$ Hz, 2H, Ho von Pyridinium)

UV (H_2O) $\lambda_{\max}$: 208 (ϵ 5267), 259 (ϵ 3338)

Analyse: für $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

berechnet: C 37,88% H 6,71% N 4,91% S 22,47%

gefunden: 37,49 6,85 4,86 22,09

Ferner erhält man dl-1-(2-Mercapto-1-methylethyl)-pyridinium-methansulfonat (0,82 g, 11%) als farblosen Sirup.

IR (Film) $\nu_{\max}$: 2500 (SH), 1628 (Pyridinium), 1180 (Sulfonat), 1035 (Sulfonat) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,69 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3CHN^+), 2,31 (s, 3H, CH_3SO_3^-), 3,0–3,3 (m, 2H, CH_2S), 4,2–5,2 (m, 1H, CHN^+), 8,0–8,4 (m, 2H, Hm von Pyridinium), 8,5–8,8 (m, 1H, Hp von Pyridinium), 9,0–9,2 (m, 2H, Ho von Pyridinium)

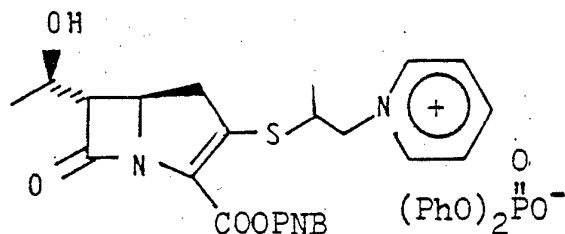
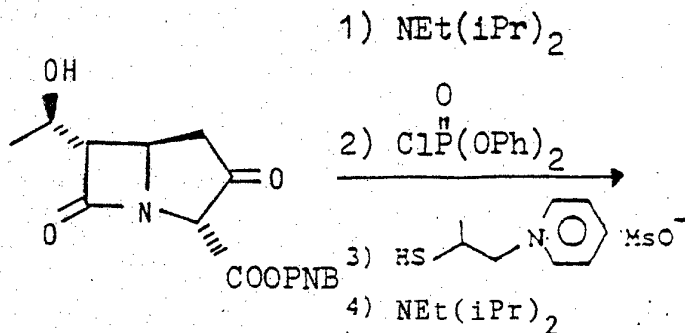
UV (H_2O) $\lambda_{\max}$: 209 (ϵ 4987), 258 (ϵ 3838)

Analyse: für $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}_2 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$

berechnet: C 39,11% H 6,56% N 5,07%

gefunden: 39,13 5,92 5,20

B. (5R,6S)-p-Nitrobenzyl-3-[1-(R,S)-methyl-2-(1-pyridinium)-ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat-diphenylphosphat



Zu einer kalten (0 °C) Lösung von (5R,6S)-p-Nitrobenzyl-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat (0,523 g, 1,5 mMol) in 6 ml Acetonitril (unter Stickstoffatmosphäre aufbewahrt) gibt man Diisopropylethylamin (0,314 ml, 1,8 mMol) und nachfolgend Diphenylchlorphosphat (0,373 ml, 1,8 mMol), rührt die Reaktionsmischung 30 min und behandelt mit einer Lösung von dl-1-(2-Mercapto-2-methylethyl)-pyridinium-methansulfonat (0,539 g, 2,16 mMol) in 2 ml Acetonitril und Diisopropylethylamin (0,314 ml, 1,8 mMol). Die Reaktionsmischung rührt man 1 h bei 0 °C, verdünnt mit kaltem (0 °C) Wasser (24 ml) und chromatographiert über eine präp. Bondapak C-18-Säule (2,5 × 8,5 cm), wobei man 25 % bis 50 % Acetonitril in Wasser als Eluierungsmittel verwendet. Nach Lyophilisation erhält man 1,07 g (97 %) der Titelverbindung als gelbliches Pulver.

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3700–3100 (OH), 1770 (C=O von β -Lactam), 1695 (C=O des PNB-Esters), 1630 (Pyridinium), 1590 (Phenyl), 1518 (NO₂), 1348 (NO₂), 885 (NO₂) cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1,14 (d, J = 6,1 Hz, 3H, CH₃CHO), 1,33 (d, J = 6,3 Hz, 3H, CH₃CHS), 4,6–5,0 (m, CH₂N⁺), 5,14 (d, J = 5,2 Hz, 1H, OH), 5,37 (Zentrum von ABq, J = 12,4 Hz, 2H, CH₂ von PNB), 6,6–7,5 (m, 10H, Phenyl des Phosphats), 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 2H, Ho von PNB), 8,0–8,4 (m, 4H, Hm von PNB, Hm von Pyridinium), 8,4–8,8 (m, 1H, Hp von Pyridinium), 9,08 (d, J = 5,6 Hz, 2H, Ho von Pyridinium)

UV (H₂O) $\lambda_{\max}$: 263 (ϵ 13325), 308 (ϵ 8915)

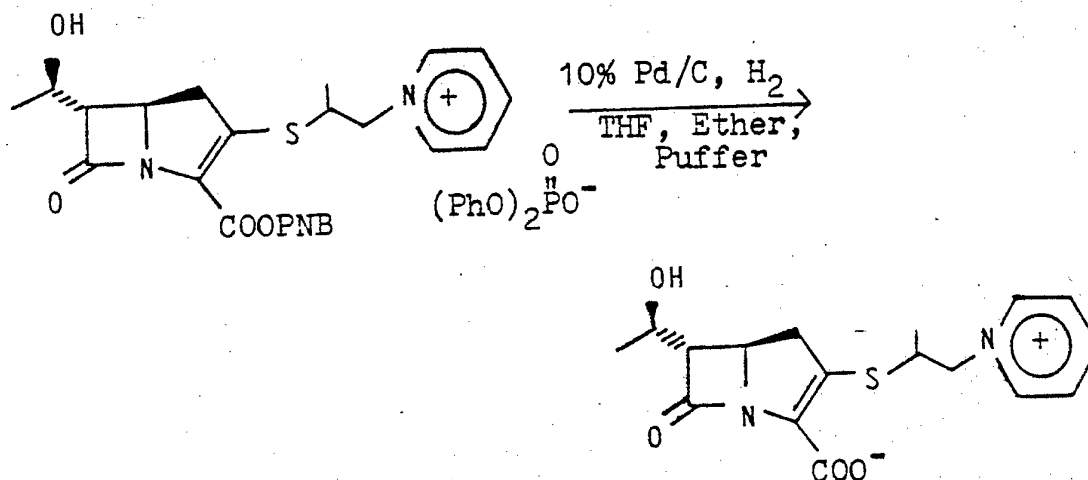
Analyse: für C₃₆H₃₆N₃O₁₀SP.H₂O

berechnet: C 57,52 % H 5,10 % N 5,59 % S 4,27 %

gefunden: 57,76 4,96 5,36 4,35.

C. (5R,6S)-3-[1-(R und

S)-Methyl-2-(1-pyridinium)-ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]-hept-2-en-2-carboxylat



Zu einer Lösung von

(5R,6S)-p-Nitrobenzyl-3-[1-(R,S)-methyl-2-(1-pyridinium)-ethylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat-diphenylphosphat (0,60 g, 0,82 mMol) in feuchtem Tetrahydrofuran (33 ml) gibt man Ether (33 ml), Kaliumphosphatmonobasisches Natriumhydroxid-Puffer (17 ml, 0,15 M, pH 7,22) und 10%iges Palladium-auf-Kohle (0,60 g) und hydriert die erhaltene Mischung 1 h bei 23 °C und einem Druck von 2,76 bar (40 psi). Die beiden Schichten trennt man und extrahiert die organische Schicht mit Wasser (3 × 7 ml). Die wässrigen Schichten vereint man, filtriert durch ein Celite-Kissen, wäscht mit Ether (3 × 20 ml) und chromatographiert auf einer präp. Bondapak C-18-Säule (2,5 × 9,5 cm), wobei man Wasser als Eluierungsmittel verwendet. Man erhält 0,18 g (63 %) einer Mischung von Diastereoisomeren. Die beiden Diastereoisomere trennt man durch HPLC (präp. Bondapak C-18), wobei man Wasser als Eluierungsmittel verwendet. Man erhält 0,068 g (23 %) des Isomeren mit der geringeren Retentionszeit, als Verbindung „B“ bezeichnet.

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 1770 (C=O von β -Lactam), 1633 (Pyridinium), 1593 (Carboxylat) cm⁻¹

¹H-NMR (D₂O) δ : 1,20 (d, J = 6,3 Hz, 3H, CH₃CHO), 1,42 (d, J = 6,9 Hz, 3H, CH₃CHS), 2,3–3,2 (m, 3H, H-4, H-6), 3,5–3,9 (m, 1H, SCH), 3,9–4,2 (m, 2H, H-5, CH₃CHO), 4,3–5,1 (m, CH₂N⁺), 7,8–8,2 (m, 2H, Hm von Pyridinium), 8,4–8,7 (m, 1H, Hp von Pyridinium), 8,7–9,0 (m, 2H, Ho von Pyridinium)

UV (H₂O) $\lambda_{\max}$: 260 (ϵ 6727), 300 (ϵ 8245)

$[\alpha]_D^{25}$ = –39,3° (c, H₂O)

$\tau_{1/2}$ = 12,6 h (gemessen bei einer Konzentration von 10⁻⁴ M in Phosphatpuffer pH 7,4 bei 36,8 °C).

Als Isomer mit höherer Retentionszeit erhält man ferner 0,081 g (28 %), mit Verbindung „A“ bezeichnet.

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 1755 (C=O von β -Lactam), 1630 (Pyridinium), 1590 (Carboxylat) cm⁻¹

¹H-NMR (D₂O) δ : 1,18 (d, J = 6,3 Hz, 3H, CH₃CHO), 1,40 (d, J = 7,0 Hz, 3H, CH₃CHS), 2,84 (d, J = 9,3 Hz, 2H, H-4), 3,26 (dd, J = 2,7 Hz, J = 5,9 Hz, 1H, H-6), 3,4–4,2 (m, 3H, SCH, CH₃CHO), H-5), 4,2–5,1 (m, CH₂N⁺), 7,7–8,1 (m, 2H, Hm von Pyridinium), 8,3–8,65 (m, 1H, Hp von Pyridinium), 8,65–8,9 (m, 2H, Ho von Pyridinium)

UV (H₂O) $\lambda_{\max}$: 259 (ϵ 5694), 296 (ϵ 6936)

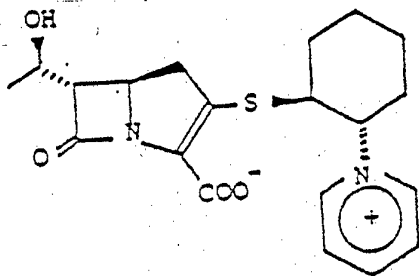
$[\alpha]_D^{25}$ = +96,9° (c 0,56, H₂O)

$\tau_{1/2}$ = 15,6 h (gemessen bei einer Konzentration von 10⁻¹ M in Phosphatpuffer pH 7,4 bei 36,8 °C)

Beispiel 14

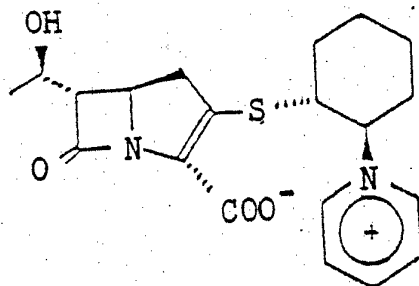
Herstellung von

(5R,6S)-3-[2-[(S)-(1-Pyridinium)]-1-(S)-cyclohexylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat

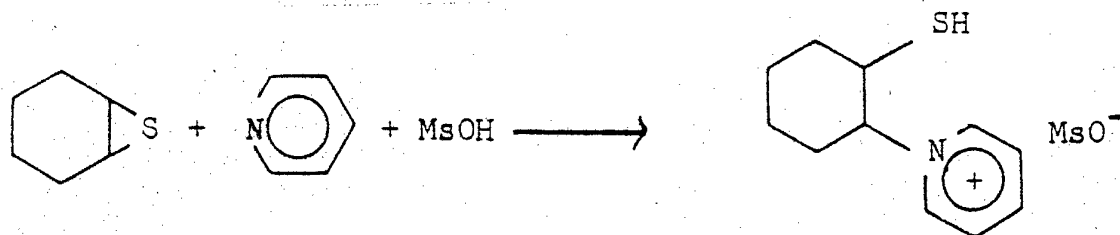


und

(5R,6S)-3-[2-[(R)-(1-Pyridinium)]-1-(R)-cyclohexylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat



A. dl-1-(2-Mercapto-1-cyclohexyl)-pyridinium-methansulfonat



Methansulfonsäure (0,65 ml, 0,01 Mol) gibt man tropfenweise unter Kühlen zu Pyridin (2,42 ml, 0,03 Mol), rührt die Mischung 10 min unter einer Stickstoffatmosphäre, behandelt mit dl-Cyclohexensulfid [1,377 g (85%ige Reinheit), 0,0102 Mol] und rührt 25 h bei 72 °C. Überschüssiges Pyridin entfernt man in Vakuum. Spuren werden zusammen mit Wasser destilliert. Den Rückstand mischt man mit Wasser und chromatographiert über eine präp. Bondapak C-18-Säule (5 × 13 cm) mit 0–2 % Acetonitril in Wasser als Eluierungsmittel. Nach Lyophilisation erhält man 1,57 g (53 %) eines farblosen Sirups.

IR (Film) ν_{max} : 2500 (SH), 1625 (Pyridinium), 1190 (SO_3^-)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,2–2,5 (m, 8H, Cyclohexyl H), 2,32 (s, 3H, CH_3SO_3^-), 2,82 (d, $J = 9,8$ Hz, SH), 3,0–3,5 (m, 1H, CHSH), 4,2–4,9 (m, 1H, CHN^+), 8,0–8,3 (m, 2H, Hm von Pyridinium), 8,4–8,8 (m, 1H, Hp von Pyridinium), 8,9–9,3 (m, 2H, Ho von Pyridinium)

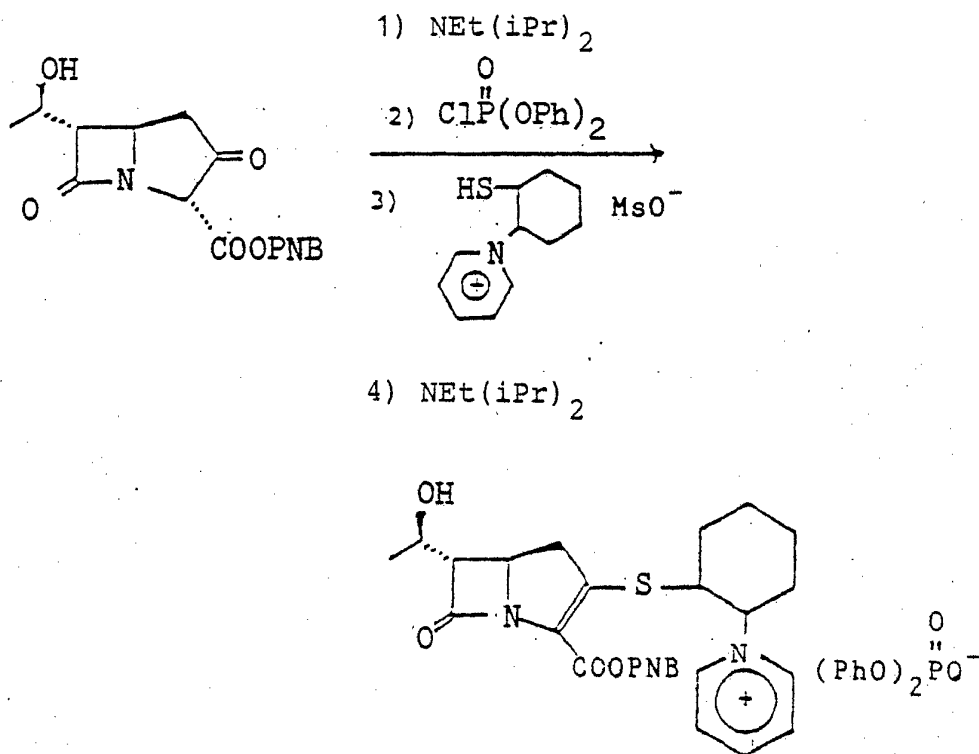
UV (H_2O) λ_{max} : 214 (ϵ 5365), 258 (ϵ 3500)

Analyse: für $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

berechnet: C 46,88 % H 6,88 % N 4,56 %

gefunden: 46,61 6,46 4,65

B. (5R,6S)-p-Nitrobenzyl-3-[2-[(R oder S)-(1-pyridinium)]-1-(R oder S)-cyclohexylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat-diphenylphosphat



Zu einer kalten (0°C) Lösung von (5R,6S)-p-Nitrobenzyl-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo[3.2.0]-heptan-2-carboxylat (1,37 g, 3,93 mMol) in 15 ml Acetonitril (unter einer Stickstoffatmosphäre aufbewahrt) gibt man Diisopropylethylamin (0,822 ml, 4,7 mMol) und Diphenylchlorphosphat (0,979 ml, 4,7 mMol). Die erhaltene Lösung rührt man 30 min, behandelt mit einer Lösung von di-1-(2-Mercapto-1-cyclohexyl)-pyridinium-methansulfonat (1,64 g, 5,66 mMol) in 4,7 ml Acetonitril und anschließend mit Diisopropylethylamin (0,822 ml, 4,7 mMol). Die Reaktionsmischung rührt man 1 h bei 0°C , verdünnt mit kaltem (0°C) Wasser (75 ml) und chromatographiert mit Hilfe einer präp. Bondapak C-18 Säule, wobei man 25–50% Acetonitril in Wasser als Eluierungsmittel verwendet. Nach Lyophilisation der geeigneten Fraktionen erhält man 1,9 g (53%) der Titelverbindung.

IR (KBr) ν_{max} : 3700–3000 (OH), 1770 (C=O von β -Lactam), 1700 (C=O des PNB-Esters), 1628 (Pyridinium), 1590 (Phenyl), 1515 (NO_2), 880 (NO_2) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1,13 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, CH_3CHO), 1,2–2,5 (m, 8H, Cyclohexyl H), 2,7–3,5 (m, 4H, H-4, CHS), 3,5–4,4 (m, 2H, CH_3CHO , H-5), 4,4–5,0 (m, 1H, CHN^+), 5,30 (Zentrum von ABq, $J = 12,8$ Hz, CH_2 von PNB), 6,7–7,4 (m, 10H, Phenyl), 7,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, Ho von PNB), 7,9–8,4 (m, 4H, Hm von PNB, Hm von Pyridinium), 8,4–8,8 (m, 1H, Hp von Pyridinium), 9,0–9,4 (m, 2H, Ho von Pyridinium)

UV (H_2O) λ_{max} : 263 (ϵ 9038), 309 (ϵ 6394)

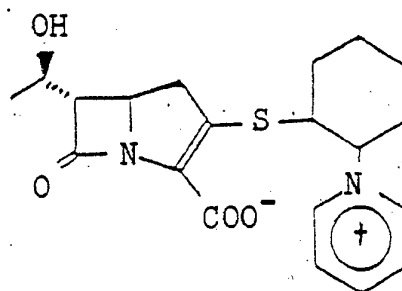
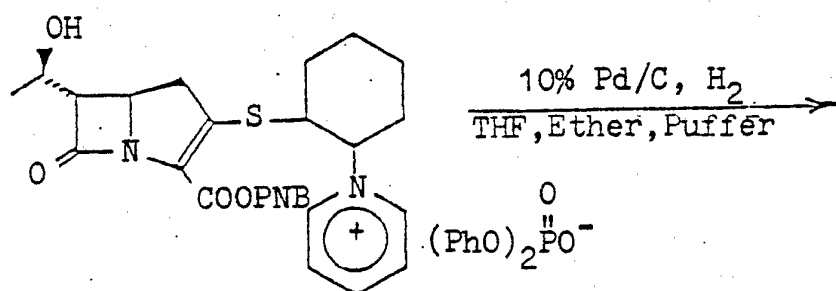
Analyse: für $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{SP} \cdot \text{H}_2\text{O}$

berechnet C 59,16% H 5,35% N 5,31%

gefunden: 58,95 5,15 5,57

C. (5R,6S)-3-[2-[(R oder S)-(1-Pyridinium)]-1-(R oder

S)-cyclohexylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat



Zu einer Lösung von (5R,6S)-p-Nitrobenzyl-3-[2-[(R oder S)-(1-pyridinium)]-1-(R oder S)-cyclohexylthio]-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat-diphenylphosphat (1,85 g, 2,34 mMol) in feuchtem Tetrahydrofuran (96 ml) gibt man Ether (96 ml), Kaliumphosphat-monobasisches Natriumhydroxid-Puffer (0,15 M, pH 7,22, 50 ml) und 10% Palladium-auf-Kohle (1,9 g) und hydriert die erhaltene Mischung 1,25 h bei 23°C unter einem Druck von 2,76 bar (40 psi). Die organische Schicht trennt man ab, wäscht mit Wasser (3 × 20 ml), filtriert die wäßrigen Lösungen durch ein Celite-Kissen, wäscht mit Ether (2 × 60 ml) und entfernt Spuren organischer Lösungsmittel durch Pumpen und chromatographiert auf einer präp. Bondapak C-18-Säule (4,5 × 9 cm) mit 0–5% Acetonitril in Wasser als Eluierungsmittel. Man erhält nach Lyophilisation 0,705 g (76%) einer Mischung von Diastereoisomeren. Die Trennung dieser Diastereoisomere geschieht mittels HPLC (präp. Bondapak C-18) mit 4% Acetonitril in Wasser als Eluierungsmittel. Das Diastereoisomere mit der geringeren Retentionszeit wird mit Verbindung „A“ bezeichnet (0,29 g, 31%).

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 1750 (C=O von β -Lactam), 1620 (Sch, Pyridinium), 1685 (Carboxylat) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1,21 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, CH_3CHO), 1,4–2,5 (m, 8H, Cyclohexyl H), 2,5–3,05 (m, 2H, H-4), 3,05–3,25 (m, 1H, H-6), 3,3–3,7 (m, 1H, CHS), 3,9–4,3 (m, 2H, H-5, CH_3CHO), 4,3–4,8 (m, CHN^+), 7,8–8,2 (m, 2H, Hm von Pyridinium), 8,3–8,7 (m, 1H, Hp von Pyridinium), 8,8–9,1 (m, 2H, Ho von Pyridinium)

UV (H_2O) $\lambda_{\max}$: 260 (ϵ 7123), 300 (ϵ 8685)

$[\alpha]_D^{23} = +6,2^\circ$ (c 0,63, H_2O)

$\tau_{1/2} = 16,6$ h (gemessen bei einer Konzentration von 10^{-4} M in Phosphatpuffer pH 7,4 bei 36,8°C)

Analyse: für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

berechnet: C 56,59% H 6,65% N 6,60% S 7,55%

gefunden: 56,83 6,47 6,59 7,43.

Das Diastereoisomere mit der höheren Retentionszeit wird als Verbindung „B“ bezeichnet (0,35 g, 38%).

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 1750 (C=O von β -Lactam), 1622 (Sch, Pyridinium), 1588 (Carboxylat) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1,19 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, CH_3CHO), 1,3–2,5 (m, 8H, Cyclohexyl H), 2,5–3,1 (m, 2H, H-4), 3,1–3,3 (m, 1H, H-6), 3,3–3,8 (m, 2H, H-5, CHS), 4,1 (Zentrum von m, 1H, CH_3CHO), 4,25–4,7 (m, 1H, CHN^+), 7,8–8,1 (m, 2H, Hm von Pyridinium), 8,3–8,7 (m, 1H, Hp von Pyridinium), 8,75–9,0 (m, 2H, Ho von Pyridinium)

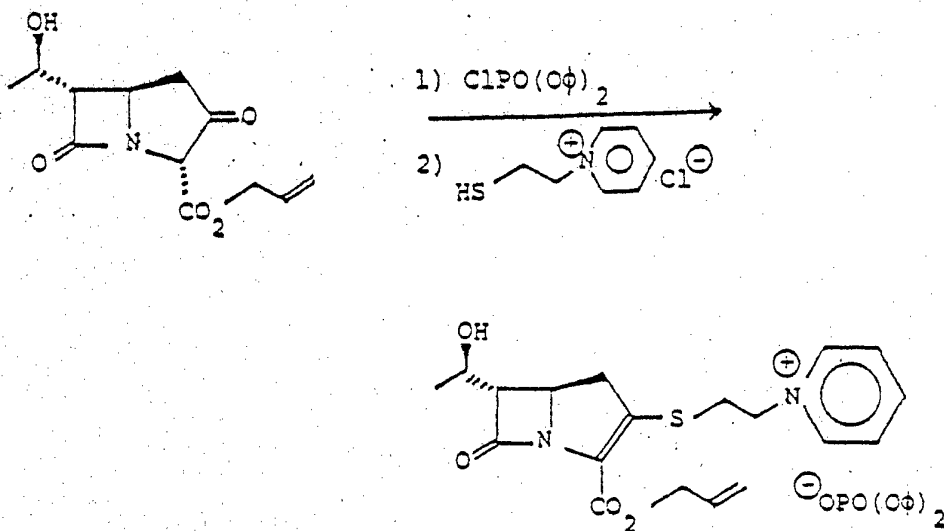
UV (H_2O) $\lambda_{\max}$: 259 (ϵ 5992), 296 (ϵ 7646)

$[\alpha]_D^{23} = +65,3^\circ$ (c 0,43, H_2O)

$\tau_{1/2} = 20,2$ h (gemessen bei einer Konzentration von 10^{-4} M in Phosphatpuffer pH 7,4 bei 36,8°C)

Beispiel 15

A. (5R)-Allyl-3-[(2-Pyridinioethyl)-thio]-(6S)-[(1R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat-diphenylphosphat

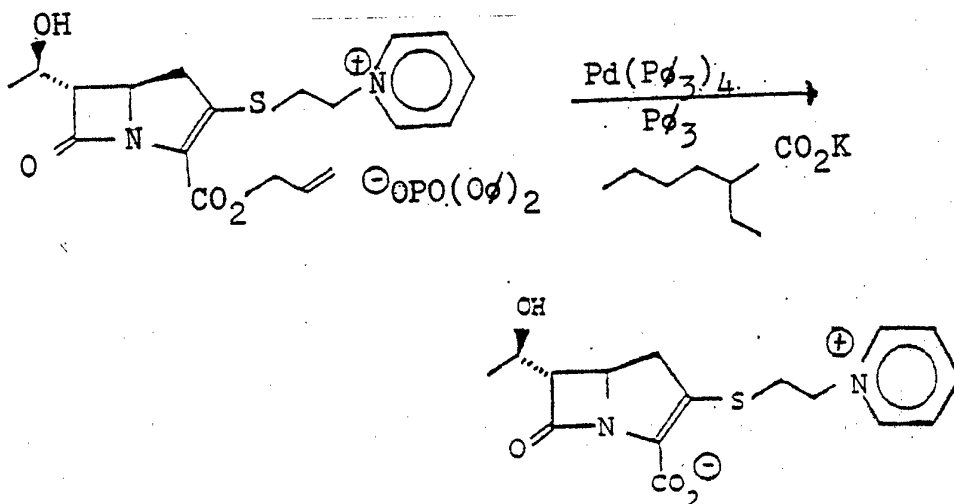


Zu einer Lösung von (5R)-Allyl-3,7-dioxo-(6S)-[(1R)-hydroxyethyl]-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-(2R)-carboxylat (473 mg, 1,87 mMol) in 6 ml (CH_3CN gibt man bei etwa -10°C unter Stickstoffatmosphäre Diisopropylethylamin (0,42 ml, 2,4 mMol) und anschließend Diphenylchlorphosphat (0,50 ml, 2,4 mMol). Die Mischung rührt man 30 min bei 0°C , kühlt auf -15°C , gibt eine ölige Suspension von N-(2-Mercaptoethyl)-pyridiniumchlorid (527 mg, 3,00 mMol) in 1 ml CH_3CN mit einem Gehalt von 5 Tropfen DMF und anschließend Diisopropylethylamin (0,42 ml, 2,4 mMol) zu. Man rührt die Mischung 30 min bei -15°C , verdünnt mit 20 ml Wasser, reinigt diese Mischung direkt auf einer Umkehrphasen-Silikagelsäule (C_{18} PrepPAK, 12 g, Waters Associates) unter Elution mit Wasser (200 ml) 10% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (100 ml), 20% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (100 ml), 30% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (100 ml) und danach mit 40% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (100 ml). Die geeigneten Fraktionen sammelt man, entfernt das organische Lösungsmittel mit Hilfe einer Vakuumpumpe und lyophilisiert, wobei man 786 mg (1,26 mMol, Ausbeute 67,3%) der Titelverbindung als bräunliches Pulver erhält.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, CFT-20) δ : 1,16 (3H, d, $J = 6$ Hz, $1'-\text{CH}_3$), 2,6–3,7 (m), 3,75–4,3 (2H, m, 5-H und $1'-\text{H}$), 4,65 (2H, m, $-\text{CO}_2\text{CH}_2-$), 4,87 (2H, t, $J = 6$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{N}^+$), 5–6,2 (3H, m, olefinische Protonen), 6,6–7,4 (m, arom. Protonen), 8,15 (2H, t, $J = 7$ Hz, arom. Protonen meta zum Stickstoff), 8,63 (1H, t, $J = 7$ Hz, arom. Proton para zum Stickstoff), 9,07 ppm (2H, d, $J = 7$ Hz, arom. Protonen ortho zum Stickstoff)

IR (Film) ν : 3400 (OH), 1770 (β -Lactam), 1690 (Ester), 1625 (Pyridinio).

B. (5R)-3-[(2-Pyridinioethyl)-thio]-(6S)-[(1R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat



Zu einer Lösung von

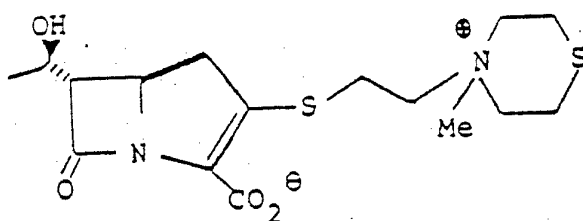
(5R)-Allyl-3-[(2-Pyridinioethyl)-thio]-(6S)-[(1R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat-diphenylphosphat (156 mg, 0,25 mMol) in 2 ml CH₃CN gibt man nacheinander bei etwa 22 °C eine Lösung von Kalium-2-ethylhexanoat in EtOAc (0,5 M, 0,6 ml; 0,3 mMol), Triphenylphosphin (15 mg, 0,057 mMol) und Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium (15 mg, 0,013 mMol) und rührt die Mischung 2 h bei etwa 22 °C unter einer Stickstoffatmosphäre. Nach Zugabe von 7 ml wasserfreiem Et₂O filtriert man das Präzipitat, wäscht mit 7 ml wasserfreiem Et₂O und trocknet im Vakuum, wobei man 101 mg eines bräunlichen Feststoffs erhält. Diesen reinigt man mittels Umkehrphasen-Säulenchromatographie (C₁₈ PrepPAK, 12 g, Waters Associates) unter Elution mit Wasser. Geeignete Fraktionen (Fr.7–12, jeweils 20 ml) werden gesammelt und lyophilisiert, wobei man 53 mg (0,16 mMol, Ausbeute 64%) der Titelverbindung als gelbliches Pulver erhält. Dieses Material ist mit Kaliumdiphenylphosphat und Kalium-2-ethylhexanoat verunreinigt.

¹H-NMR (D₂O, CFT-20) δ: 0,80 (t, J = 6,4 Hz, Me von Ethylhexanoat), 1,21 (3H, d, J = 6,3 Hz, 1'-Me), 2,93 (2H, dd, J₁₋₅ = 9 Hz, J_{gem} = 4 Hz, 1-Hs), 3,28 (1H, dd, J₈₋₁ = 6,2 Hz, J₆₋₅ = 2,5 Hz, 6-H), 3,42 (2H, t, J = 6 Hz, -CH₂S), 3,98 (1H, td, J₅₋₁ = 9 Hz, J₅₋₆ = 2,5 Hz, 5-H), 4,15 (1H, q, J = 6,2 Hz, 1'-H), 4,80 (2H, t, J = 6,0 Hz, -CH₂N⁺), 7–7,5 (m, Phenylprotonen vom Diphenylphosphat), 8,03 (2H, m, Hm von Pyridinium), 8,56 (1H, m, Hp von Pyridinium) und 8,81 ppm (2H, d, J = 6,5 Hz, Ho von Pyridinium).

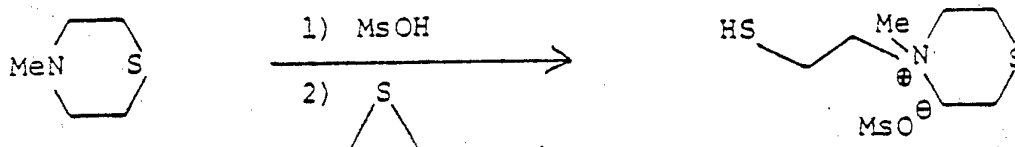
Beispiel 16

Herstellung von

3-[2-(N-Methyl-thiomorpholinium)-ethyl-thio]-6α-[1'-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]-hept-2-en-2-carboxylat



A. N-Methyl-N-(2-mercaptoethyl)-thiomorpholinium-methansulfonat



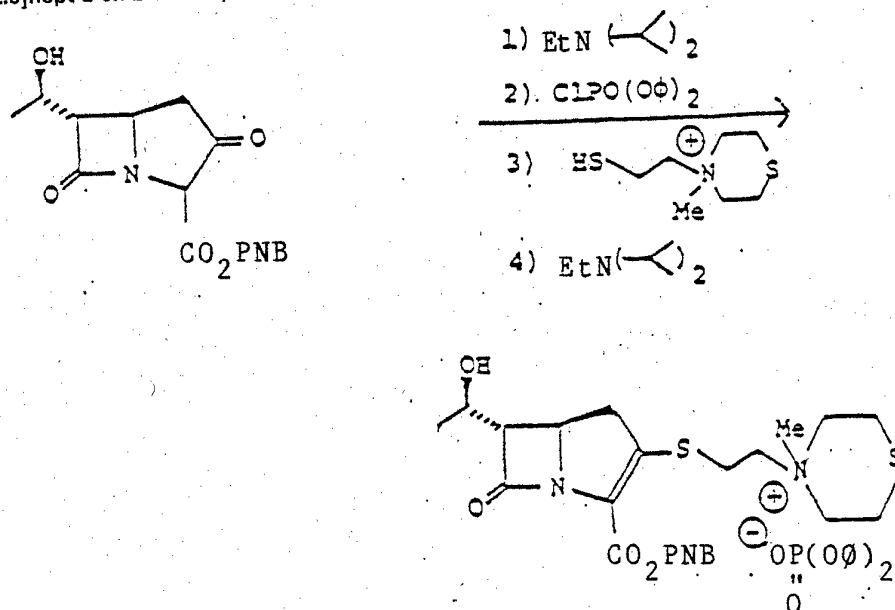
Zu vorgekühltem (Eisbad) N-Methylthiomorpholin (5,00 g, 42,7 mMol) (s. J. M. Lehn und J. Wagner, Tetrahedron, **26**, 4227 [1970]) gibt man Methansulfonsäure (1,47 ml, 20,5 mMol) und Ethylensulfid (1,30 ml, 21,4 mMol), erhitzt die Mischung 24 h auf 65 °C und verdünnt mit 25 ml Wasser. Die wäßrige Lösung wäscht man mit Diethylether (3 × 25 ml), pumpt unter Vakuum und gießt auf eine

Silikagel-Umkehrphasensäule. Die Titelverbindung eluiert man mit Wasser. Die geeigneten Fraktionen vereinigt man und engt ein, wobei man das Thiol als Öl erhält (4,80 g, Ausbeute 86%).

IR (Film) $\nu_{\max}$: 2550 cm^{-1} (schw, SH),

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,25–2,95 (6H, m, CH_2N^+), 3,32 (3H, s, CH_3N^+), 3,20–2,65 (7H, m, CH_2S , SH) und 2,32 ppm (3H, s, CH_3SO_3).

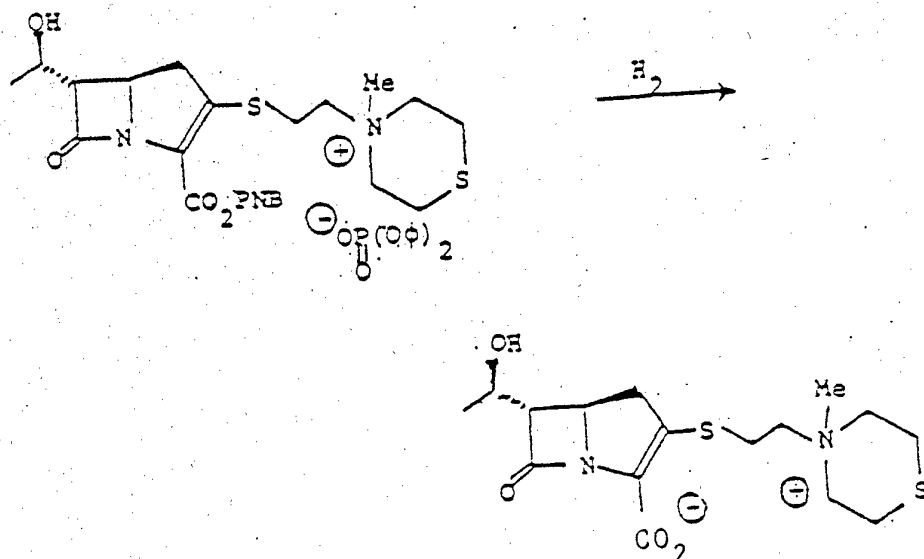
B. p-Nitrobenzyl-3-[2-(N-methyl-thiomorpholinium-diphenylphosphat)-ethylthio]-6 α -[1'-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat



Eine kalte (Eisbad) Lösung von p-Nitrobenzyl-6 α -[1'-(R)-hydroxyethyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat (557 mg, 1,60 mMol) in 8 ml CH_3CN behandelt man tropfenweise mit Diisopropylethylamin (0,336 ml, 1,92 mMol) und Diphenylchlorphosphat (0,400 ml, 1,92 mMol), rührt 30 min, behandelt die Reaktionsmischung mit N-Methyl-N-(2-mercaptoethyl)-thiomorpholinium-methansulfonat (893 mg, 2,29 mMol) in 4 ml CH_3CN und mit Diisopropylethylamin (0,336 ml, 1,92 mMol) und rührt 30 min. Die Lösung verdünnt man mit 20 ml Wasser und gießt auf eine Silikagel-Umkehrphasensäule. Die angestrebte Verbindung eluiert man mit einer 50% Acetonitril-Wasser-Mischung, vereinigt die geeigneten Fraktionen, pumpt 2 h unter Vakuum und lyophilisiert, wobei man die Titelverbindung erhält (1,01 g, 85%).

IR (Nujol) $\nu_{\max}$: 1760 (s, β -Lactam C=O), 1510 cm^{-1} (st, NO_2) cm^{-1}
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,25 (2H, d, $J = 8,8$ Hz, H-aromat.), 7,70 (2H, d, $J = 8,8$ Hz, H-aromat.), 7,33–6,84 (10H, m, H-arom.), 5,37 (2H, Zentrum von ABq, $J = 14,2$ Hz, CH_2), 5,14 (1H, d, $J = 4,5$ Hz, OH), 4,35–3,80 (2H, m, H-1' und H-5), 3,75–3,45 (6H, m, CH_2N^+), 3,31 (3H, s, CH_3N^+), 3,45–2,75 (9H, m, CH_2S , H-6 und H-4) und 1,15 ppm (3H, d, $J = 6,2$ Hz, CH_3).

C. 3-[2-(N-Methyl-thiomorpholinium)-ethylthio]-6 α -[1'-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat



Eine Lösung von p-Nitrobenzyl-3-[2-(N-methyl-thiomorpholinium-diphenylphosphat)-ethylthio]-6 α -[1'-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat (1,31 g, 1,76 mMol) in 0,1 M pH 7,4 Phosphatpuffer (48,8 ml), Tetrahydrofuran (20 ml) und Diethylether (20 ml) hydriert man 1 h bei 2,76 bar (40 psi) über 10% Pd/C (1,5 g) in einem Parr-Schüttler. Die Reaktionsmischung verdünnt man mit 40 ml Diethylether und trennt die Phasen. Die organische Phase wäscht man mit Wasser (2 $\times$ 5 ml), vereinigt die wäßrigen Phasen, filtriert durch ein Nr. 52 gehärtetes Filterpapier, wäscht mit Diethylether (2 $\times$ 20 ml) und legt Vakuum an. Die wäßrige Lösung gießt man auf

eine Silikagel-Umkehrphasensäule und eluiert das angestrebte Carbapenem mit 5 % Acetonitril-Wasser. Die geeigneten Fraktionen vereinigt man und lyophilisiert, wobei man die Titelverbindung als amorphen Feststoff erhält (205 mg, 31 %).

IR (Nujol) $\nu_{\max}$: 1750 (st, β -Lactam C=O), 1590 cm^{-1} (st, C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 4,25–3,95 (2H, m, H-1', H-5), 3,70–3,40 (6H, m, CH_2N^+), 3,55 (1H, dd, $J = 6,1 \text{ Hz}$, $J = 2,6 \text{ Hz}$, H-6), 3,08 (3H, s, CH_3N^+), 3,25–2,75 (8H, CH_2S , H-4) und 1,24 ppm (3H, d, $J = 6,4 \text{ Hz}$, CH_3)

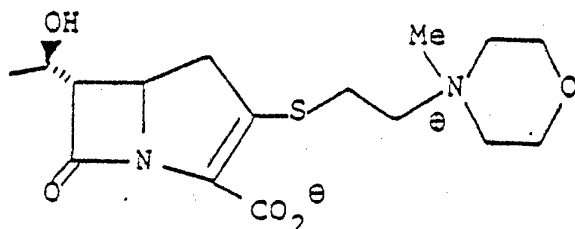
UV (H_2O ; ϵ 0,062) $\lambda_{\max}$: 299 (ϵ 10962)

$\tau_{1/2} = 17,7 \text{ h}$ (0,1 M pH 7 Phosphatpuffer, 37 °C).

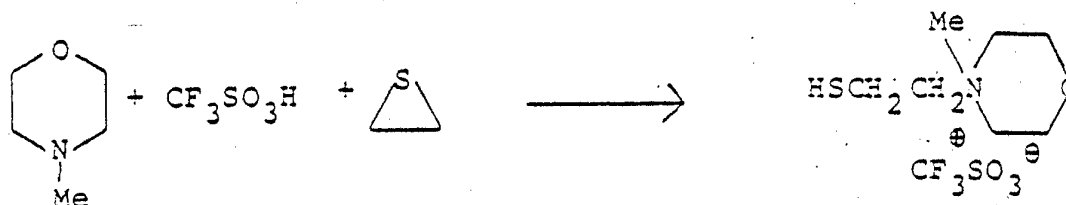
Beispiel 17

Herstellung von (5R,

6S)-3-[2-(1-Methylmorpholino)-ethylthio]-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]-hept-2-en-2-carboxylat



A. 1-Methyl-1-(2-mercaptoethyl)-morpholinium-trifluor-methansulfonat

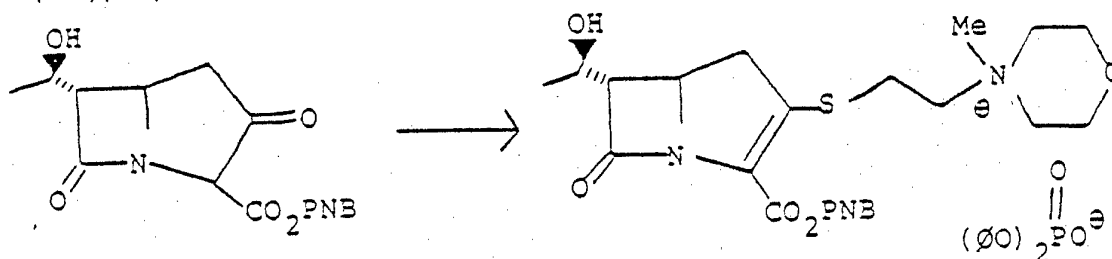


Zu N-Methylmorpholin (3,29 ml, 0,030 Mol) gibt man bei 10 °C tropfenweise Trifluormethansulfonsäure (1,327 ml, 0,015 Mol) und anschließend Ethylensulfid (0,89 ml, 0,015 Mol), erhitzt die entstehende, gelbbraune Lösung 18 h unter N_2 auf dem Ölbad bei 50 bis 60 °C, entfernt dann flüchtiges Material im Vakuum und nimmt das verbleibende Öl in 10 ml Wasser auf. Die wäßrige Lösung wäscht man mit Diethylether (3 $\times$ 5 ml), entfernt dann restliche organische Lösungsmittel im Vakuum und gibt die entstehende, wäßrige Lösung auf eine C_{18} -Umkehrphasensäule, die man mit Wasser, dann 5 % Acetonitril- H_2O und schließlich 10 % Acetonitril- H_2O eluiert. Verdampfen der relevanten Fraktionen liefert einen weißen Feststoff, der im Vakuum getrocknet wird (P_2O_5), wobei man das Produkt erhält (1,92 g, 41 %).

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 2560 (–SH) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -Aceton) δ : 4,25–3,6 (m, 8H), 3,49 (s, 3H, N-Me), 3,35–2,7 (m, 5H).

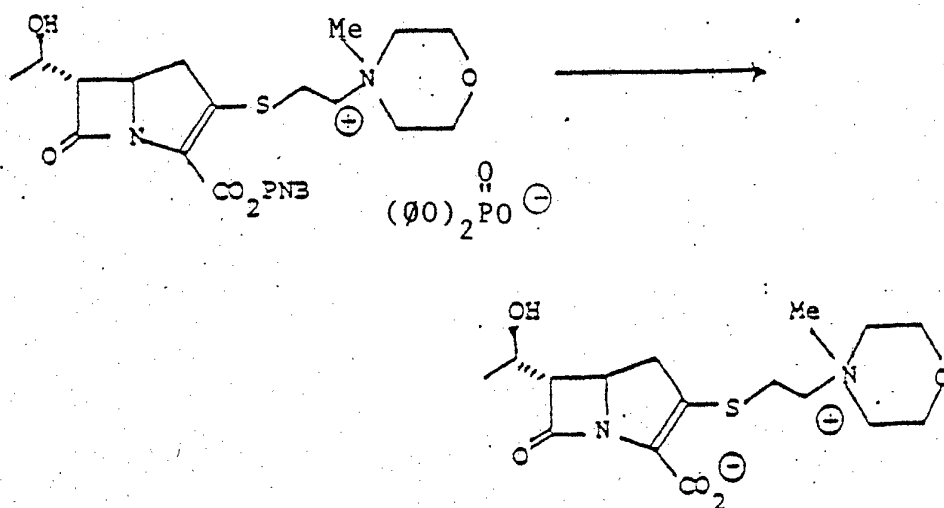
B. p-Nitrobenzyl-(5R,6S)-3-[2-(1-methylmorpholino)-ethylthio]-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]-hept-2-en-2-carboxylat-diphenylphosphat



Zu einer Lösung von p-Nitrobenzyl-(5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat (0,348 g, 1,0 mMol) in 25 ml trockenem Acetonitril gibt man tropfenweise Diisopropylethylamin (0,191 ml, 1,1 mMol) und danach Diphenylchlorphosphat (0,228 ml, 1,1 mMol) bei 0 °C unter N_2 , gibt nach 1stündigem Rühren bei 0 °C Diisopropylethylamin (0,226 ml, 1,3 mMol) zu dem erhaltenen Enolphosphat und danach 1-Methyl-1-(2-mercaptoethyl)-morpholinium-trifluormethan-sulfonat (0,373 g, 1,2 mMol). Die Reaktionsmischung rührt man 1,5 h bei Raumtemperatur, konzentriert im Vakuum, nimmt das verbleibende Material in Wasser auf und gibt auf eine C_{18} -Umkehrphasensäule. Elution mit Wasser, dann 20 % Acetonitril- H_2O und schließlich 30 % Acetonitril- H_2O und nachfolgende Lyophilisation der relevanten Fraktionen ergibt das Produkt (0,360 g, 40 %) als amorphen Feststoff.

IR (Film): 3300 (–OH), 1770 (β -Lactam CO), 1700 (– CO_2PNB) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -Aceton) δ : 8,25, 7,80 (ABq, $J = 8,6 \text{ Hz}$, 4H, arom.), 7,4–6,8 (m, 10H, Diphenylphosphat), 5,56, 5,27 (ABq, $J = 14,2 \text{ Hz}$, 2H, benzyl.), 4,42 (d von t, $J = 9,2 \text{ Hz}$, $J' = 2,7 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 4,1–2,7 (m, 17H), 3,40 (s, 3H, N-Me), 1,22 (d, $J = 6,2 \text{ Hz}$, 3H, –CHMe).



Zu einer Lösung von

p-Nitrobenzyl-(5R,6S)-3-[2-[(1-methylmorpholino)-ethylthio]-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat-diphenylphosphat (0,360 g, 0,49 mMol) in 13 ml Phosphatpuffer (0,05 M pH 7,4) gibt man 0,36 g 10% Palladium-auf-Kohle, 20 ml Tetrahydrofuran und 20 ml Diethylether und hydriert die diese Mischung (Parr) 1 h unter einem Druck von 2,2 bar (32 psi). Die Mischung filtriert man durch Celite, wäscht das Filterkissen mit Wasser und Diethylether, trennt die wäßrige Phase ab und stellt den pH mit zusätzlichem pH 7,4 Phosphatpuffer auf 7,0 ein. Nach Entfernung restlicher organischer Lösungsmittel im Vakuum gibt man die wäßrige Lösung auf eine C_{18} -Umkehrphasensäule. Elution mit Wasser und Lyophilisation der relevanten Fraktionen liefert 0,130 g eines amorphen Feststoffs. Dieses Material reinigt man erneut mittels Umkehrphasen-HPLC, wobei man das reine Produkt (0,058 g, 34%) als amorphen Feststoff erhält.

IR (KBr) $\nu_{\max}$: 3420 (br, OH), 1750 (β -Lactam CO), 1590 ($-\text{CO}_2^-$) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 4,35–2,77 (m, 17H), 3,18 (s, 3H, N-Me), 1,23 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, CHMe)

UV (H_2O) $\lambda_{\max}$: 300 (ϵ 6344) nm

$\tau_{1/2}$ (pH 7,4; 36,8 °C) = 18,5 h.