



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 258 235 A5

4(51) C 07 D 499/00

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 294 262 2
(31) 3928/85-3
919/86-5

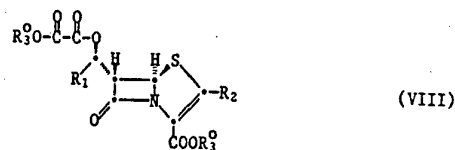
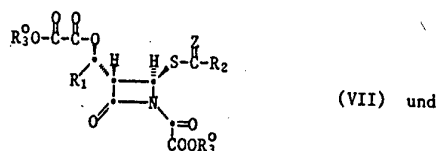
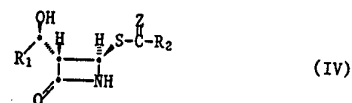
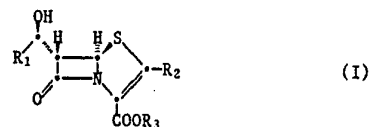
(22) 09.09.86
(32) 11.09.85
06.03.86

(44) 13.07.88
(33) CH

(71) siehe (73)
(72) Hungerbühler, Ernst, Dr.; Kalvoda, Jaroslav, Dr., CH
(73) Ciba Geigy AG, 4002 Basel, CH
(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

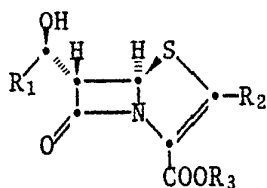
(54) Verfahren zur Herstellung von β -Lactamverbindungen

(57) Die Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) oder Salzen davon, ausgehend von Verbindungen der Formel (II), (III) über Verbindungen der Formeln (IV), (VII) und (VIII), in welchen Verbindungen R_1 Wasserstoff oder Niederalkyl, R_2 ein organischer Rest, der eine funktionelle Gruppe tragen kann, die gegebenenfalls durch eine übliche Schutzgruppe R_2^0 geschützt sein kann, R_3 Wasserstoff oder eine übliche Carboxylschutzgruppe R_3^0 , W eine gegen einen Thiocarbonsäurerest der Formel III austauschbare Gruppe und Z Sauerstoff oder Schwefel darstellen. Formeln (I) bis (IV) und (VII), (VIII)



Patentansprüche:

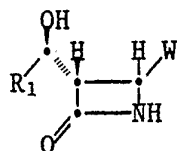
1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



(I),

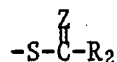
oder Salzen davon, **dadurch gekennzeichnet**, daß man

a) eine Verbindung der Formel



(II)

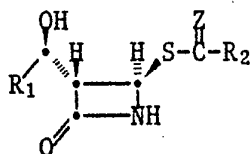
mit einer den Thiocarbonsäurerest der Formel



(III)

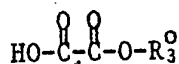
einführender Verbindung behandelt,

b) eine erhältliche Verbindung der Formel



(IV)

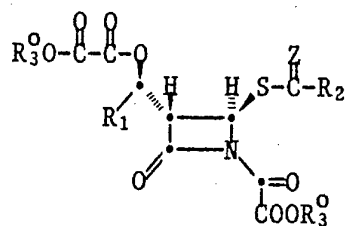
mit einem den Acylrest eines Oxalsäurehalbesters der Formel



(V)

einführenden Acylierungsmittel behandelt,

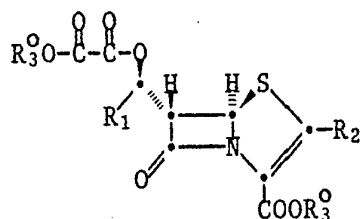
c) eine erhältliche Verbindung der Formel



(VII)

mit einer organischen Verbindung des dreiwertigen Phosphors behandelt, und

d) in einer erhältlichen Verbindung der Formel



(VIII),

die Oxalylestergruppe $-\text{CO}-\text{COO}-\text{R}_3^0$ und gewünschtenfalls die Schutzgruppe R_3^0 und/oder eine gegebenenfalls im Rest R_2 vorhandene Schutzgruppe R_2^0 in beliebiger Reihenfolge abspaltet und durch Wasserstoff ersetzt, und gewünschtenfalls eine erhältliche Verbindung der Formel I mit salzbildender Gruppe in ein Salz oder ein erhältliches Salz in die freie Verbindung überführt, in welchen Verbindungen R_1 Wasserstoff oder Niederalkyl, R_2 ein organischer Rest, der eine funktionelle Gruppe tragen kann, die gegebenenfalls durch eine übliche Schutzgruppe R_2^0 geschützt sein kann, R_3 Wasserstoff oder eine übliche Carboxylschutzgruppe R_3^0 , W eine gegen einen Thiocarbonsäurerest der der Formel III austauschbare Gruppe und Z Sauerstoff oder Schwefel darstellen.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß in den Ausgangsverbindungen und Zwischenprodukten R_1 Wasserstoff oder Methyl darstellt, W einen Acyloxyrest, einen Sulfonylrest $-\text{SO}_2-\text{R}_0$, worin R_0 ein organischer Rest ist, einen Halogenrest oder Azido bedeutet, Z Sauerstoff oder Schwefel ist, R_2 ein organischer Rest mit bis zu 18, insbesondere bis zu 10, und bevorzugt bis zu 5 Kohlenstoffatomen, der bis zu 5, bevorzugt bis zu 4, Stickstoffatome, und/oder bis zu 5, bevorzugt bis zu 2 Sauerstoffatome, und/oder bis zu 3, bevorzugt 2 Schwefelatome oder insbesondere 1 Schwefelatom enthalten kann, und der sowohl über eines seiner Kohlenstoffatome als auch über ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom mit dem Penemring verbunden sein kann, ist, und R_3^0 eine Carboxylschutzgruppe bedeutet.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß in den Ausgangsverbindungen und Zwischenprodukten R_1 Wasserstoff oder Methyl, W Niederalkanoyloxy, gegebenenfalls durch Nitro substituiertes Benzoyloxy oder Phenylniederalkanoyloxy, eine Gruppe $-\text{SO}_2-\text{R}_0$, worin R_0 gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Benzyl oder gegebenenfalls z. B. durch Niederalkyl oder Halogen substituiertes Phenyl ist, oder Halogen, Z Sauerstoff oder Schwefel, R_2 gegebenenfalls substituiertes Niederaliphatyl, Niederaliphatyloxy, Niederaliphatylthio, Cycloaliphatyl, Cycloaliphatyloxy, Cycloaliphatylthio, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylniederaliphatyl, Arylniederaliphatyloxy, Arylniederaliphatylthio, Heterocyclyl, Heterocycloxy, Heterocyclylthio, Heterocyclyniederaliphatyl, Heterocyclyniederaliphatyloxy, Heterocyclyniederaliphatylthio, Heterocyclioxyniederaliphatyl oder Heterocyclylthioniederaliphatyl, wobei Niederaliphatyl, Cycloaliphatyl und Heterocyclyl gesättigt oder ungesättigt sein können und R_3^0 Niederalkyl, Arylmethyl, Heteroarylmethyl, Niederalkanoylmethyl, Aroylmethyl, Halogenniederalkyl, Niederalkenyl, 2-Niederalkylsulfonyl-, 2-Cyano-, 2-Triniederalkylsilyl- oder 2-Triphenylsilylethyl bedeuten.
4. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß in den Ausgangsverbindungen und Zwischenprodukten R_3^0 Allyl bedeutet.
5. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß in den Ausgangsverbindungen und Zwischenprodukten R_1 Wasserstoff oder Methyl, W Benzoyloxy, Z Sauerstoff oder Schwefel, R_2 Aminomethyl, 2-Aminoprop-1-yl, Carbamoyloxymethyl, 1-Methyltetrazol-5-ylthiomethyl, 2-(1-Tetrazolyl)propyl, 2-Oxo-5-tetrahydrofurylmethyl, 2-Oxo-5-pyrrolidylmethyl, 2-Aminoethylthio, 2-Formamidinoethylthio, 2-Carbamoyloxyethylthio, 1-Imidazolyl, 4,5-Dimethyl-1-imidazolyl, 4-Methyl-5-thiazolyl, 5-Methyl-4-thiazolyl und 2-Amino-4-methyl-5-thiazolyl, und ihre geschützten Derivate und R_3^0 Allyl bedeuten.
6. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß in den Ausgangsverbindungen und Zwischenprodukten R_2^0 Allyloxycarbonyl bedeutet.
7. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man (3R,4R,1'R)-3-(1'-Hydroxyethyl)-4-benzoyloxy-2-azitidinon oder (3S,4R,1'R)-3-(1'-Hydroxyethyl)-4-tert.-butylsulfonyl-2-azetidinon mit N-Allyloxycarbonylthioglycin umsetzt, das erhältliche (3S,4R,1'R)-3-(1'-Hydroxyethyl)-4-(N-allyloxycarbonylthioglycylthio)-2-azitidinon in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin mit Oxalsäureallylesterchlorid behandelt, und aus den erhältlichen (5R,6S,1'R)-2-penem-3-carbonsäureallylester die

Schutzgruppen an der 1'-Hydroxygruppe und an der 3-Carboxylgruppe abspaltet und die (5R,6S,1'R)-2-Aminomethyl-6-(1'-hydroxyethyl)-2-penem-3-carbonsäure isoliert.

8. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß in den Ausgangsverbindungen und Zwischenprodukten R_2^0 Cinnamylloxycarbonyl bedeutet.
9. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man (3R,4R,1'R)-3-(1'-Hydroxyethyl)-4-benzoyloxy-2-azetidinon, (3R,4R,1'R)-3-(1'-Hydroxyethyl)-4-acetoxy-2-azetidinon oder (3S,4R,1'R)-3-(1'-Hydroxyethyl)-4-tert.-butylsulfonyl-2-azetidinon mit N-Cinnamylloxycarbonylthioglycin umsetzt, das erhältliche (3S,4R,1'R)-3-(1'-Hydroxyethyl)-4-(N-Cinnamylloxycarbonylthioglycylthio)-2-azetidinon in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin mit Oxalsäureallylesterchlorid behandelt, und aus den erhältlichen (5R,6S,1'R)-2-Allyloxycarbonylaminomethyl-6-[1'-(allyloxyoxalyloxy)ethyl]-2-penem-3-carbonsäureallylester die Schutzgruppen an der 1'-Hydroxygruppe und an der 3-Carboxylgruppe abspaltet und die (5R,6S,1'R)-2-Aminomethyl-6-(1'-hydroxyethyl)-2-penem-3-carbonsäure isoliert.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von β -Lactamverbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit antibiotischer Wirksamkeit.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Erfindungsgemäß herstellbare Verbindungen der Formel I sind beispielsweise in den folgenden Patentanmeldungen beschrieben:

Ciba-Geigy GB-PS 2.013.676, EP-PS 109362, EP-PS 110826, EP-PS 112283, EP-PS 125208, EP-PS 125207, BE-PS 900477, EP-PS 148128; Beecham EP-PS 46363; Bristol Myers NL-PS 7909055, NL-PS 7909056; US-PS 4.282.150; Farmitalia BE-PS 881862, GB-PS 2097786; DE-PS 3312393, BE-PS 900316; Hoechst EP-PS 69377, GB-PS 2122619, GB-PS 2140807; Merck EP-PS 2210, EP-PS 72014, EP-PS 87792, EP-PS 115308; Pfizer EP-PS 130025, EP-PS 132101; Sankyo BE-PS 889151, DE-PS 3231596; Schering Corp. US-PS 4443463, BE-PS 881012, US-PS 4423055, EP-PS 35188, EP-PS 58317, US-PS 4431654, US-PS 4435412, US-PS 4435413, US-PS 4503064, EP-PS 109044, EP-PS 118875, EP-PS 123650, EP-PS 121502; Shionogi EP-PS 115969; Sumitomo EP-PS 70204, EP-PS 126587; Takeda EP-PS 69373.

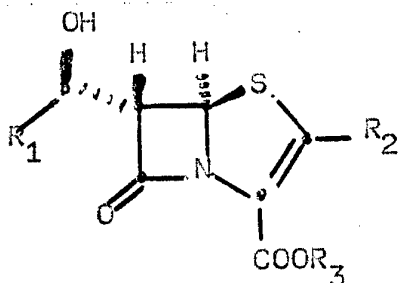
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines verbesserten Verfahrens zur Herstellung von β -Lactam-Verbindungen der Formel I.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue, leicht zugängliche Ausgangsverbindungen und einfache Verfahrensschritte für die Herstellung von β -Lactam-Verbindungen aufzufinden.

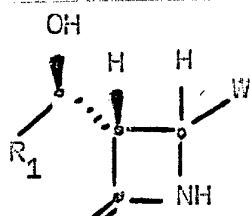
Erfindungsgemäß wird ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



(I)

oder Salzen davon zur Verfügung gestellt. Es ist dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel



(II)

mit einer den Thiocarbonsäurerest der Formel



einführenden Verbindung behandelt,

b) eine erhältliche Verbindung der Formel



mit einem den Acylrest eines Oxalsäurehalbesters der Formel



einführenden Acylierungsmittel behandelt,

c) eine erhältliche Verbindung der Formel



mit einer organischen Verbindung des dreiwertigen Phosphors behandelt, und

d) in einer erhältlichen der Formel



die Oxalylestergruppe $-\text{CO}-\text{COO}-\text{R}_3^0$ und gewünschtenfalls die Schutzgruppe R_3^0 und/oder eine gegebenenfalls im Rest R_2 vorhandene Schutzgruppe R_2^0 in beliebiger Reihenfolge abgespalten und durch Wasserstoff ersetzt, und gewünschtenfalls eine erhältliche Verbindung der Formel I mit salzbildender Gruppe in ein Salz oder ein erhältliches Salz in die freie Verbindung überführt, in welchen Verbindungen R_1 Wasserstoff oder Niederalkyl, R_2 ein organischer Rest, der eine funktionelle Gruppe tragen kann, die gegebenenfalls durch eine übliche Schutzgruppe R_2^0 geschützt sein kann, R_3 Wasserstoff oder eine übliche Carboxylschutzgruppe R_3^0 , W eine gegen einen Thiocarbonsäurerest der Formel III austauschbare Gruppe und Z Sauerstoff oder Schwefel darstellen.

Die erfindungsgemäße Verbesserung des Verfahrens beruht auf einigen überraschenden Tatsachen. So ist besonders überraschend, daß die Verwendung der Verbindung der Formel II, worin die Hydroxygruppe ungeschützt ist, bei der Thiolisierungsreaktion (Stufe a)) praktisch ausschließlich die 3,4-trans-Verbindung der Formel IV liefert. Bisher war es immer üblich diese Hydroxygruppe mit einer Schutzgruppe zu versehen, wobei aber in der nachfolgenden Thiolisierungsstufe als Nebenprodukt immer auch die 3,4-cis-Verbindung entsteht. Es ist also ein großer Vorteil, daß die 1'-Hydroxygruppen in den Zwischenprodukten der Formeln II und IV nicht selektiv geschützt zu werden brauchen, etwa wie bisher immer üblich durch andere Acylgruppen oder durch Silylgruppen, sondern daß in einem Schritt die Verbindung der Formel IV sowohl am Azetidinonstickstoff mit den für den folgenden Ringschluß nötigen Acylrest des Oxalsäurehalbesters als auch an der Hydroxygruppe in der 1'-Stellung in schützender Weise mit dem gleichen Acylrest substituiert wird.

Es ist auch überraschend, daß das notwendigerweise als Zwischenprodukt entstehende Phosphoran nur am β -Lactam-N-benachbartem Carbonyl gebildet wird (Stufe c)) und daß die theoretisch mögliche Reaktion mit der Carbonylgruppe der 1'-Oxalylestergruppe nicht stattfindet.

Schließlich beruht die erfindungsgemäße Verbesserung des Verfahrens auch auf den überraschenden Tatsachen, daß der Acylrest des Oxalsäurehalbesters der Formel V aus dem Zwischenprodukt der Formel VIII äußerst leicht, das heißt ohne Isomerisierung oder sonstige Zerstörung des Penemgerüsts, und, je nach Wunsch und den angewendeten Reaktionsbedingungen, entweder selektiv oder gleichzeitig mit den anderen Schutzgruppen R_2^0 oder R_3^0 abgespalten und durch Wasserstoff ersetzt werden kann.

Zahlreiche Penemverbindungen der Formel I sind bekannt, und die Substituenten R_1 , R_2 und R_3 haben insbesondere die bekannten Bedeutungen.

Die den veröffentlichten Druckschriften entnehmbaren Bedeutungen für die Reste R_1 , R_2 und R_3 werden hiermit durch Verweis

Die in den Formeln I bis VIII auftretenden Substituenten R_1 , R_2 , R_2^0 , R_3 , R_3^0 , W und Z haben insbesondere die folgenden Bedeutungen, wobei der im Zusammenhang mit Definitionen von Gruppen bzw. Verbindungen verwendete Ausdruck „Nieder“ bedeutet, daß die entsprechenden Gruppen bzw. Verbindungen, sofern nicht ausdrücklich anders definiert, 1 bis 7, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten.

R_1 ist als Niederalkyl, insbesondere Methyl, aber auch Ethyl, Propyl, Isopropyl oder Butyl. Bevorzugt sind solche Verbindungen, worin R_1 Wasserstoff oder insbesondere Methyl bedeutet.

R_2 ist insbesondere ein, z. B. in der Penemchemie bekannter organischer Rest mit bis zu 18, insbesondere bis zu 10, und bevorzugt bis zu 5 Kohlenstoffatomen, der bis zu 5, bevorzugt bis zu 4, Stickstoffatome, und/oder bis zu 5, bevorzugt bis zu 2, Sauerstoffatome, und/oder bis zu 3, bevorzugt 2 Schwefelatome oder insbesondere 1 Schwefelatom enthalten kann, und der sowohl über eines seiner Kohlenstoffatome als auch über ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom mit dem Penemring verbunden sein kann, und ist z. B. gegebenenfalls substituiertes Niederaliphatyl, Niederaliphatyloxy, Niederaliphatylthio, Cycloaliphatyl, Cycloaliphatyloxy, Cycloaliphatylthio, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylniederaliphatyl, Arylniederaliphatyloxy, Arylniederaliphatylthio, Heterocyclyl, Heterocycliloxy, Heterocyclylthio, Heterocyclyniederaliphatylthio, Heterocycliloxy, Heterocyclylthio, Heterocyclyniederaliphatyl oder Heterocyclylthioniederaliphatyl, wobei Niederaliphatyl, Cycloaliphatyl und Heterocyclyl gesättigt oder ungesättigt sein können.

Niederaliphatyl ist z. B. Niederalkyl, ferner auch Niederalkenyl und Niederaliphatyloxy oder Niederaliphatylthio ist ein entsprechender über ein Sauerstoff- oder Schwefelatom gebundener Niederaliphatylrest.

Cycloaliphatyl ist beispielsweise Cycloalkyl oder ungesättigtes Cycloalkyl, wie Cycloalkenyl oder Cycloalkadienyl.

Cycloaliphatyloxy oder Cycloaliphatylthio ist ein entsprechender über ein Sauerstoff- oder Schwefelatom gebundener Cycloaliphatylrest.

Aryl ist beispielsweise ein entsprechender monocyclischer oder auch polycyclischer, wie bicyclischer Rest, insbesondere Phenyl oder Naphthyl. Aryloxy oder Arylthio ist ein entsprechender über ein Sauerstoff- oder Schwefelatom gebundener Arylrest.

Arylniederaliphatyl, Arylniederaliphatyloxy oder Arylniederaliphatylthio ist beispielsweise Phenylniederalkyl, Phenylniederalkoxy oder Phenylniederalkylthio.

Heterocyclyl, Heterocycliloxy oder Heterocyclylthio ist insbesondere ein entsprechender monocyclischer oder polycyclischer, insbesondere monocyclischer oder bicyclischer, ferner auch tricyclischer Rest, wie ein gegebenenfalls partiell gesättigter monocyclischer 5- oder 6gliedriger Heteroarylrest mit mindestens einem Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff und Schwefel, insbesondere ein solcher Rest mit 1–4 Ringstickstoffatomen und gegebenenfalls einem zusätzlichen Ringheteroatom aus der Gruppe Sauerstoff und Schwefel, z. B. ein entsprechender aza-, diaza-, triaza-, tetraza-, oxa-, oxaza-, oxadiaz-, oxatriaza-, thia-, thiaza-, thiadiaz- oder thiatriaza-cyclischer Rest aromatischen Charakters oder ein entsprechender Dihydro- oder Tetrahydrorest, ferner ein gegebenenfalls partiell gesättigtes Benzo-, Dibenzo-, Pyrido- oder Pyrimidoderivat eines solchen 5- oder 6gliedrigen Restes. Entsprechende Heteroarylreste sind beispielsweise Pyrrolyl, wie 2- oder 3-Pyrrolyl, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Diazolyl, wie Imidazolyl, z. B. 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, oder Pyrazolyl, z. B. 3- oder 4-Pyrazolyl, Triazolyl, z. B. 1,2,3-Triazol-4-yl, 1,2,4-Triazol-5-yl oder 1,2,4-Triazol-3-yl, Tetrazolyl, z. B. 1H- oder 2H-Tetrazol-5-yl oder -1-yl, Pyridyl, z. B. 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Diazinyl, wie Pyrimidyl, z. B. 2-, 4- oder 5-Pyrimidyl oder Pyrazinyl, z. B. 2-Pyrazinyl, Triazinyl, z. B. 1,2,4-Triazin-6-yl oder 1,3,5-Triazin-2-yl, Furyl, z. B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Tetrahydrofuryl, Thienyl, z. B. 2- oder 3-Thienyl, Oxazolyl, z. B. 2- oder 4-Oxazolyl, Oxadiazolyl, z. B. 1,2,4-Oxadiazol-3-yl, 1,2,5-Oxadiazol-3-yl, 1,2,4-Oxadiazol-5-yl oder 1,3,4-Oxadiazol-2-yl, Isoxazolyl, z. B. 3-Isoxazolyl, Thiazolyl, z. B. 2- oder 4-Thiazolyl, Thiadiazolyl, z. B. 1,2,4-Thiadiazol-3-yl, 1,2,5-Thiadiazol-3-yl, 1,2,4-Thiadiazol-5-yl oder 1,3,4-Thiadiazol-2-yl, oder Isothiazolyl, z. B. 3- oder 4-Isothiazolyl. Die genannten 5- und 6gliedrigen Heteroarylreste können auch in partiell gesättigter Form vorliegen. Solche Reste sind beispielsweise Dihydroimidazolyl, z. B. 2,3-Dihydroimidazol-4-yl, Dihydropyridyl, z. B. 1,2-Dihydropyrid-3-yl, Dihydropyrimidyl, z. B. 1,2-Dihydropyrimid-4-yl, Dihydro- und Tetrahydropyrazinyl, z. B. 2,3-Dihydropyrazin-5-yl oder 3,4,5,6-Tetrahydropyrazin-2-yl, oder Dihydro- oder Tetrahydrotriazinyl, z. B. 2,3,4,5-Tetrahydro-1,2,4-triazin-6-yl. Polycyclische Derivate der genannten Heteroarylreste sind z. B. Indol-2- oder -3-yl, Benzimidazol-2-yl, Benzopyrazol-3-yl, Chinolin-2-yl oder Chinolin-4-yl, Benzothiazol-2-yl, Benzoxazol-2-yl, Pyrido[2,3-b]-pyrid-3-yl oder Pyrido[2,3-b]pyrid-4-yl.

Heterocyclyniederaliphatyl, Heterocyclyniederaliphatyloxy oder Heterocyclyniederaliphatylthio, Heterocycliloxy, Heterocyclylthioniederaliphatyl oder Heterocyclylthioniederaliphatyl sind z. B. Niederalkyl, Niederalkoxy oder Niederalkylthioester, die durch einen oder zwei, insbesondere einen der obengenannten über eines seiner Kohlenstoffatome oder über ein Sauerstoff- oder Schwefelatom gebundenen Heterocyclylreste oder durch einen gegebenenfalls partiell gesättigten monocyclischen, 5- oder 6gliedrigen, über eines seiner Ringstickstoffatome gebundenen Heteroarylrest, welcher als Ringheteroatom 1–4 Stickstoffatome enthält, substituiert sind. Bei den zuletzt genannten über ein Stickstoffatom gebundenen Resten handelt es sich beispielsweise um Imidazol-1-yl, Tetrahydro- oder 4,5-Dihydro-imidazol-1-yl, Pyrazol-1-yl, 1,2,4-Triazol-1-yl, 1,2,3-Triazol-1-yl, Tetrazol-1-yl, Tetrazol-2-yl, 1-Pyridinio, 1,2-Dihydro-1-pyridyl, 1,4-dihydro-1-pyridyl, 1,2-Dihydro-pyrimid-1-yl oder 1,4-Dihydro-pyrimid-1-yl. Die Heterocyclylreste können auch über ein Sauerstoff- oder Schwefelatom an den niederaliphatischen Rest gebunden sein.

Die genannten organischen Reste R_2 sind unsubstituiert oder können z. B. durch gegebenenfalls veräthertes oder verestertes, inklusive geschütztes, Hydroxy, z. B. Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy, Niederalkanoyloxy oder Halogen; gegebenenfalls veräthertes Mercapto, z. B. Mercapto, Niederalkylthio oder Phenylthio; Niederalkyl; durch Hydroxy, Niederalkoxy, gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy, wie Carboxy, Niederalkoxy-carbonyl oder Carbamoyl, gegebenenfalls N-niederalkyliertes Amino, z. B. Amino, Niederalkylamino oder Diniederalkylamino, Niederalkylenamino, Niederalkanoylamino, gegebenenfalls durch Amino und/oder Carboxy substituiertes Niederalkoxy-carbonylamino, Mercapto, Niederalkylthio oder Sulfo substituiertes Niederalkyl; Niederalkylen; gegebenenfalls niederalkyliertes Azaniederalkylen, Oxa-, Dioxa- oder Thianiederalkylen; gegebenenfalls substituiertes, inklusive geschütztes, Amino, z. B. Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Niederalkylenamino, Guanidino, Acylamino, wie Niederalkanoylamino, oder gegebenenfalls durch Amino und/oder Carboxyl substituiertes Niederalkoxy-carbonylamino; gegebenenfalls funktionell abgewandeltes, inklusive geschütztes Carboxyl oder Sulfo, z. B. Carboxyl, verestertes Carboxyl, wie Niederalkoxy-carbonyl, amidiertes Carboxyl, wie gegebenenfalls substituiertes Carbamoyl, z. B. Carbamoyl oder N-mono- oder N,N-diniederalkyliertes Carbamoyl, Cyano, Sulfo oder Sulfamoyl; gegebenenfalls z. B. durch Niederalkyl, Nitro, Amino, Hydroxy, Niederalkoxy, Carboxy und/oder Halogen substituiertes Phenyl; Cycloalkyl; Nitro; Oxo und/oder Oxido substituiert, wie mono- oder auch poly-, wie insbesondere mono- oder di-, ferner auch trisubstituiert sein, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

Die im Zusammenhang mit R_2 genannten Reste bzw. deren Substituenten haben beispielsweise die folgenden Bedeutungen: Niederalalkyl ist z. B. n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch n-Pentyl, n-Hexyl oder n-Heptyl, in erster Linie jedoch Methyl oder Ethyl.

Niederalkenyl ist z. B. Vinyl, Allyl, 2-Methylallyl, n-Propenyl oder Isopropenyl.

Niederalkoxy ist z. B. Methoxy, ferner Ethoxy, n-Propyloxy, Isopropyloxy, n-Butyloxy, Isobutyloxy oder tert.-Butyloxy, sowie n-Pentyloxy, n-Hexyloxy oder n-Heptyloxy.

Niederalkylthio ist z. B. Methylthio oder Ethylthio, ferner auch n-Propylthio, Isopropylthio oder n-Butylthio.

Cycloalkyl enthält vorzugsweise 3–8, in erster Linie 5 oder 6 Ringglieder und ist zum Beispiel Cyclopentyl oder Cyclohexyl, ferner Cyclopropyl sowie Cycloheptyl, während Cycloalkenyl z. B. 5 oder 6 Ringglieder und Cycloalkadienyl z. B. 6 Ringglieder enthält und z. B. 1-, 2- oder 3-Cyclohexenyl, 1- oder 2-Cyclopentenyl oder 1,4-Cyclohexadienyl ist.

Phenylniederalalkyl ist z. B. Benzyl, 1-Phenylethyl oder 2-Phenylethyl.

Phenylniederalalkoxy ist z. B. Benzyl- oder 1-Phenylethoxy.

Niederalkanoyloxy ist z. B. Formyloxy, Acetyloxy oder Propionyloxy.

Halogen ist z. B. Fluor, Chlor, Brom oder Jod.

Niederalkylamino ist z. B. Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino oder n-Butylamino, während Diniederalkylamino z. B. Dimethylamino, Diethylamino, Di-n-propylamino oder Diisopropylamino bedeutet.

Niederalkylenamino weist insbesondere 4–6 Kohlenstoffatome auf und ist z. B. Pyrrolidino oder Piperidino.

Niederalkanoylamino ist z. B. Formylamino, Acetyl- oder Propionylamino.

Gegebenenfalls durch Amino und/oder Carboxy substituiertes Niederalalkoxycarbonylamino ist z. B. Methoxycarbonylamino, Ethoxycarbonylamino oder Isopropoxycarbonylamino, ferner 2-Amino-2-carboxy-ethoxy-carbonylamino.

Niederalkylen als Substituent des Restes R_2 kann geradkettig oder verzweigt sein und verbindet beispielsweise zwei vicinale Kohlenstoff- und/oder Heteroatome eines organischen Restes R_2 durch 3–5 Kohlenstoffatome. Solche Reste sind beispielsweise 1,3-Propylen, 1,4-Butylen, 1- oder 2-Methyl-1,3-propylen oder 2,2-Dimethyl-1,3-propylen.

Gegebenenfalls niederalkyliertes Azaniederalkylen, Oxaniederalkylen, Dioxaniederalkylen oder Thianiederalkylen ist insbesondere geradkettig, kann aber auch verzweigt sein, und verbindet z. B. vicinale Kohlenstoff- und/oder Heteroatome im organischen Rest R_2 durch 3–5 Kohlenstoffatome. Solche Reste sind beispielsweise 1- oder 2-Aza-1,3-propylen, 1-Aza-1,4-butyl, 1-Methyl-1-aza-, 1-Ethyl-1-aza-, 2-Methyl-2-aza- oder 2-Ethyl-2-aza-1,3-propylen oder 1-Methyl-1-aza- oder 2-Methyl-2-aza-1,4-butyl, ferner 1-Oxa-, 1,3-Dioxa-, 1-Thia- oder 1,3-Dithia-1,3-propylen, oder 1-Oxa-, 1,4-Dioxa-, 1-Thia- oder 1,4-Dithia-1,4-butyl.

N-mono-niederalkyliertes Carbamoyl ist z. B. N-Methyl-, N-Äthyl- oder N-Propylcarbamoyl, während N,N-di-niederalkyliertes Carbamoyl z. B. N,N-Dimethyl- oder N,N-Diethylcarbamoyl bedeutet.

Niederalkanoyl ist z. B. Formyl, Acetyl oder Propionyl; Niederalkenoyl ist z. B. Acryloyl; Cycloalkanoyl weist 5–7 Kohlenstoffatome auf und ist z. B. Cyclohexanoyl, während Phenylniederalkanoyl z. B. Phenylacetyl ist.

Niederalalkoxysulfonyl ist z. B. Methoxysulfonyl oder Ethoxysulfonyl.

Gegebenenfalls durch Amino und Carboxy substituiertes Niederalalkoxycarbonyl ist z. B. Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl oder 2-Amino-2-carboxyethoxycarbonyl.

Niederalkyl-thiocarbamoyl ist z. B. Methyl-thiocarbamoyl oder Ethylthiocarbamoyl.

Niederalkansulfonyl ist z. B. Methansulfonyl, Ethansulfonyl oder Propansulfonyl.

Geeignete niederaliphatische Reste R_2 sind z. B. Niederalalkyl, z. B. Methyl, Ethyl, Isopropyl, Isobutyl oder sek.-Butyl, oder durch Hydroxy, Niederalalkoxy, z. B. Methoxy oder Ethoxy, Niederalkanoyloxy, z. B. Acetyloxy, Carbamoyloxy, Halogen, z. B. Chlor oder Brom, Mercapto, Niederalalkylthio, z. B. Methylthio, Amino, Niederalalkylamino, z. B. Methyl- oder Ethylamino, Diniederalkylamino, z. B. Dimethylamino, Guanidino, Formamidino, Niederalkanoylamino, z. B. Acetyl- oder Propionylamino, durch Amino und Carboxy substituiertes Niederalalkoxy-, wie Ethoxycarbonylamino, z. B. 2-Amino-2-carboxyethoxycarbonylamino, Carboxyl, Niederalalkoxycarbonyl, z. B. Methoxy- oder Ethoxycarbonyl, Carbamoyl, Sulfo, Sulfamoyl und/oder Oxo substituiertes Niederalalkyl, wie insbesondere Methyl, Ethyl, n-Propyl oder n-Butyl. Repräsentative Vertreter solcher niederaliphatischer Reste R_2 sind z. B. Methyl, Isopropyl, Isobutyl, sek.-Butyl, Hydroxymethyl, 1- oder 2-Hydroxyethyl, Mercaptomethyl, 2-Methylthioethyl, Aminomethyl, 1- oder 2-Aminoethyl, 1-, 2- oder 3-Aminopropyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Aminobutyl, Guanidylmethyl, 1- oder 2-Guanidylethyl, 1-, 2- oder 3-Guanidylpropyl, Formamidinomethyl, Formamidino-1- oder -2-ethyl, oder Formamidino-1-, -2- oder -3-propyl, Carboxymethyl, Carbamoylmethyl, 2-Carboxyethyl, 2-Carbamoylethyl, Carbamoyloxymethyl, 1-, 2- oder 3-Carbamoyloxypropyl, Carboxyl oder Niederalalkoxycarbonyl, wie Methoxycarbonyl.

Arylniederalkylreste R_2 sind beispielsweise gegebenenfalls substituiertes Phenylniederalkyl, wie insbesondere Phenylmethyl oder -ethyl, worin die Substituenten, z. B. Niederalalkyl, wie Methyl, Nitro, Hydroxy, Niederalalkoxy, z. B. Methoxy oder Ethoxy, Carboxy und/oder Halogen, z. B. Chlor, sind.

Geeignete Cycloaliphatylreste R_2 sind z. B. Cycloalkenyl, z. B. 1- oder 2-Cyclohexenyl, oder Cyclohexadienyl, z. B. 1,4-Cyclohexadienyl.

Arylreste R_2 sind z. B. Phenyl oder durch Amino, Niederalalkylamino, z. B. Methyl- oder Ethylamino, Diniederalkylamino, z. B.

Dimethylamino, Niederalalkyl, z. B. Methyl, Aminoniederalkyl, z. B. 2-Amino-ethyl, Niederalalkylaminoniederalkyl, z. B. 2-Methylaminoethyl, durch Amino und Carboxy substituiertes Niederalalkoxycarbonylaminoniederalkyl, z. B. 2-(2-Amino-2-carboxyethoxycarbonylamino)ethyl, durch Amino und Carboxy substituiertes Niederalalkoxycarbonylamino, z. B. 2-Amino-2-carboxyethoxycarbonylamino, Nitro, Hydroxy, Niederalalkoxy, z. B. Methoxy oder Ethoxy, Halogen, z. B. Chlor oder Brom, oder Carboxy substituiertes, wie insbesondere mono-, aber auch disubstituiertes Phenyl.

Heterocyclylreste R_2 sind insbesondere gegebenenfalls z. B. durch Niederalalkyl substituiertes Pyrrolyl oder Dihydropyrrolyl, z. B. 1-Methyl-2-pyrrolyl oder 4,5-Dihydro-3-pyrrolyl, oder gegebenenfalls durch Oxo substituiertes Pyrrolidyl, z. B. 2- oder 3-Pyrrolidyl oder 2-Oxo-3- oder -5-pyrrolidyl, gegebenenfalls z. B. durch Carboxy, Niederalalkyl, Aminoniederalkyl oder Amino substituiertes Diazolyl, wie Imidazolyl, z. B. 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 4- oder 5-Methyl- oder 4,5-Dimethyl-1-imidazolyl oder 2-Amino-4-imidazolyl, oder Pyrazolyl, z. B. 3-Pyrazolyl, gegebenenfalls z. B. durch Niederalalkyl, Amino, Carboxyniederalkyl und/oder Phenyl substituiertes Triazolyl, wie 1H-1,2,3-Triazol-4-yl, 1H-1,2,4-Triazol-3-yl oder 1H-1,2,4-Triazol-5-yl, z. B. die entsprechenden unsubstituierten Reste, 1-Methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl, 5-Methyl- oder 5-Amino-1H-1,2,4-triazol-3-yl, 3-Methyl-1-phenyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl, oder 5-Carboxymethyl- oder 5-Phenyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl, gegebenenfalls z. B. durch Niederalalkyl,

enthaltendes Phenyl substituiertes Tetrazolyl, wie 1H-Tetrazol-1-yl, 1H- oder 2H-Tetrazol-5-yl, z. B. 1H-Tetrazol-5-yl, 1-Carboxymethyl-, 1-(2-Carboxyethyl)-, 1-(2-Sulfoethyl)-, 1-(2-Dimethylaminoethyl)- oder 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-yl, gegebenenfalls z. B. durch Niederalkyl oder Amino substituiertes Thiazolyl, wie 2- oder 4-Thiazolyl, oder Isothiazolyl, wie 3-Isothiazolyl, z. B. 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 4-Methyl-5- oder 5-Methyl-4-thiazolyl, 2-Amino-4-thiazolyl, 2-Amino-4-methyl-5-thiazolyl, 4,5-Dimethyl-2-thiazolyl oder 3-Isothiazolyl, gegebenenfalls z. B. durch Niederalkyl, Hydroxy, Amino oder Niederalkylamino substituiertes Thiadiazolyl, wie 1,2,5-Thiadiazol-3-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3-yl oder 1,2,4-Thiadiazol-5-yl, z. B. die entsprechenden unsubstituierten Gruppen, ferner 5-Methyl- oder 5-Amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl, 3-Methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl, 5-Amino- oder 5-Methylamino-1,2,4-thiadiazol-3-yl oder 4-Hydroxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl, gegebenenfalls z. B. durch Amino, Niederalkyl und/oder Phenyl substituiertes Oxazolyl oder Isoxazolyl, wie 2- oder 4-Oxazolyl oder 3-Isoxazolyl, z. B. die entsprechenden unsubstituierten Gruppen, ferner 4-Methyl-2-oxazolyl, 4,5-Diphenyl-2-oxazolyl, 2-Amino-4-oxazolyl oder 5-Methyl-3-isoxazolyl, gegebenenfalls z. B. durch Niederalkyl, Amino oder gegebenenfalls z. B. durch Nitro substituiertes Phenyl substituiertes Oxadiazolyl, wie 1,2,4-Oxadiazol-5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3-yl oder 1,3,4-Oxadiazol-2-yl, z. B. die entsprechenden unsubstituierten Gruppen, ferner 5-Methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-Phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl oder 5-(4-Nitrophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl, gegebenenfalls z. B. durch Halogen, Niederalkyl oder Aminoniederalkyl substituiertes Furyl oder Thienyl, wie 2- oder 3-Furyl oder 2- oder 3-Thienyl, z. B. die entsprechenden unsubstituierten Gruppen, 5-Methyl- oder 5-Aminomethyl-2-furyl, oder 5-Aminomethyl-2-thienyl, durch Oxo substituiertes Tetrahydrofuryl, z. B. 2-Oxotetrahydrofur-5-yl, gegebenenfalls z. B. durch Hydroxy, Halogen, Niederalkyl, Amino und/oder Oxido substituiertes Pyridyl, wie 2-, 3- oder 4-Pyridyl, z. B. die entsprechenden unsubstituierten Gruppen, 1-Oxido-2-pyridyl oder 4-Chlor-1-oxido-2-pyridyl, oder gegebenenfalls z. B. durch Niederalkyl, Amino, Diniederalkylamino, Oxo und/oder Carboxy substituiertes 1,2-Dihydropyrimidyl, wie 1,2-Dihydro-4-pyrimidyl, z. B. 2-Oxo-1,2-dihydro-4-pyrimidyl, 6-Methyl-, 5-Methyl-, 6-Amino-, 6-Dimethylamino-, 5-Carboxy- oder 6-Carboxy-2-oxo-1,2-dihydro-4-pyrimidyl.

Heterocyclniederaliphatre R₂ sind z. B. gegebenenfalls substituierte Heterocyclmethyl-, -ethyl- oder -propylreste, wie z. B. gegebenenfalls z. B. durch Niederalkyl oder Halogen substituiertes Pyrrol- oder Dihydropyrrol-1-ylmethyl, z. B. Pyrrol-, 3-Methyl-pyrrol-, 3,4-Dichlor-pyrrol-, 2,3- oder 2,5-Dihydropyrrol-1-ylmethyl, gegebenenfalls durch Oxo substituiertes Pyrrolidylmethyl, z. B. 2- oder 3-Pyrrolidylmethyl oder 2-Oxo-3- oder 2-Oxo-5-pyrrolidylmethyl, gegebenenfalls z. B. durch Niederalkyl substituiertes Diazolylmethyl, wie Imidazol-1-ylmethyl, Imidazol-4-ylmethyl oder Pyrazol-1-ylmethyl, gegebenenfalls z. B. durch Niederalkyl, Carboxyniederalkyl, Amino und/oder Phenyl substituiertes Triazolylmethyl, wie 1H-1,2,3-Triazol-1-ylmethyl, 1H-1,2,4-Triazol-1-ylmethyl oder 1H-1,2,4-Triazol-3-ylmethyl, z. B. die entsprechenden unsubstituierten Reste, 4- oder 5-Methyl-1,2,3-triazol-1-ylmethyl, 5-Methyl-, 5-Amino oder 5-Phenyl-1H-1,2,4-triazol-3-ylmethyl, gegebenenfalls z. B. durch Niederalkyl, Carboxyniederalkyl, Sulfoniederalkyl, Diniederalkylaminoniederalkyl, Amino oder gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Phenyl substituiertes Tetrazolylmethyl, wie 1H-Tetrazol-1-ylmethyl, -ethyl- oder -prop-1-, -2- oder -3-yl, 2H-Tetrazol-2-ylmethyl oder 1H-Tetrazol-5-ylmethyl, z. B. die entsprechenden unsubstituierten Reste, 5-Amino-, 5-Carboxymethyl-, 5-(2-Carboxyethyl)-, 5-Sulfomethyl-, 5-(2-Dimethylaminoethyl)- oder 5-Phenyl-1H-tetrazol-1-ylmethyl, 5-Amino-, 5-Carboxymethyl-, 5-Sulfomethyl-, 5-(2-Dimethylaminoethyl)- oder 5-Phenyl-2H-tetrazol-2-ylmethyl, oder 1-(2-Carboxyethyl)- oder 1-(2-Dimethylaminoethyl)-2H-tetrazol-5-ylmethyl, unsubstituiertes oder insbesondere durch Oxo und gegebenenfalls zusätzlich z. B. durch Halogen substituiertes Pyridyl- oder Dihydropyridylmethyl, wie Pyridinylmethyl, 2-, 3- oder 4-Pyridylmethyl oder 1,2- oder 1,4-Dihydropyrid-1-ylmethyl, z. B. 2-Oxo-1,2-dihydropyrid-1-ylmethyl oder 4-Oxo-1,4-dihydropyrid-1-ylmethyl, gegebenenfalls insbesondere durch Oxo und gegebenenfalls zusätzlich z. B. durch Niederalkyl, Amino, Diniederalkylamino oder Carboxy substituiertes Dihydropyrimid-1-ylmethyl, wie 2H-1,2-Dihydro- oder 4H-1,4-Dihydro-pyrimid-1-ylmethyl, z. B. 2-Oxo-1,2-dihydro-pyrimid-1-ylmethyl, 6-Methyl-, 5-Methyl-, 6-Amino-, 6-Dimethylamino-, 5-Carboxy- oder 6-Carboxy-2-oxo-1,2-dihydro-pyrimid-1-ylmethyl oder 4-Oxo-1,4-dihydro-pyrimid-1-methyl, Furylmethyl, z. B. 2-Furylmethyl, gegebenenfalls durch Oxo substituiertes Tetrahydrofurylmethyl, z. B. 2-Oxotetrahydrofur-5-ylmethyl, Thienylmethyl, z. B. 2-Thienylmethyl, gegebenenfalls durch z. B. Amino substituiertes Oxazolylmethyl, Thiazolylmethyl oder Thiadiazolylmethyl, z. B. 2-Amino-oxazol-4-ylmethyl, 2-Amino-thiazol-4-ylmethyl oder 5-Amino-1,2,4-thiadiazol-3-ylmethyl, oder Indolylmethyl, z. B. Indol-3-ylmethyl.

Besonders bevorzugt sind solche Reste R₂, die in antibiotisch besonders aktiven Verbindungen der Formel I vorkommen. Solche Reste R₂ sind beispielsweise Aminomethyl, 2-Aminoprop-1-yl, Carbamoyloxymethyl, 1-Methyltetrazol-5-ylthiomethyl, 2-(1-Tetrazolyl)propyl, 2-Oxo-5-tetrahydrofurylmethyl, 2-Oxo-5-pyrrolidylmethyl, 2-Aminoethylthio, 2-Formamidinoethylthio, 2-Carbamoyloxyethylthio, 1-Imidazolyl, 4,5-Dimethyl-1-imidazolyl, 4-Methyl-5-thiazolyl, 5-Methyl-4-thiazolyl und 2-Amino-4-methyl-5-thiazolyl, und ihre geschützten Derivate.

Die in den vorliegenden Verbindungen vorhandenen funktionellen Gruppen, wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino- oder Sulfogruppen sind gegebenenfalls durch übliche Schutzgruppen R₂⁰ und/oder R₃⁰ geschützt. Übliche Schutzgruppen sind insbesondere solche, die in der Penem-, Penicillin-, Cephalosporin- und Peptidchemie verwendet werden können. Solche Schutzgruppen schützen die betreffenden funktionellen Gruppen vor unerwünschten Eliminations- und Substitutionsreaktionen und dergleichen während der Synthese der Verbindung der Formel I aus ihren Vorstufen und können ohne Zerstörung des Penemringsystems abgespalten werden.

Solche Schutzgruppen sind leicht, d. h. ohne daß unerwünschte Nebenreaktionen stattfinden, beispielsweise solvolytisch, reduktiv oder auch unter physiologischen Bedingungen, abspaltbar.

Schutzgruppen dieser Art sowie ihre Einführung und Abspaltung sind beispielsweise beschrieben in

J. F. W. McOmie, „Protective Groups in Organic Chemistry“, Plenum Press, London, New York, 1973,

T. W. Greene, „Protective Groups in Organic Synthesis“, Wiley, New York, 1981,

„The Peptides“, Vol. I, Schroeder und Luecke, Academic Press, London, New York, 1965 und

Houben-Weyl, „Methoden der Organischen Chemie“, Band 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974.

In Verbindungen der Formel I kann eine Hydroxygruppe im Rest R₂ beispielsweise durch Acylreste geschützt sein. Geeignete Acylreste sind z. B. gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Niederalkanoyl, z. B. Acetyl oder Trifluoracetyl, gegebenenfalls durch Nitro substituiertes Benzoyl, z. B. Benzoyl, 4-Nitrobenzoyl oder 2,4-Dinitrobenzoyl, gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Niederalcoxycarbonyl, z. B. 2-Bromethoxycarbonyl oder 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, Niederalkenyloxycarbonyl, z. B. Allyloxycarbonyl, gegebenenfalls im Arylring substituiertes Arylniederalkenyloxycarbonyl, z. B. 3-Phenylallyloxycarbonyl (Cinnamyloxycarbonyl), worin die Aryl- bzw. Phenylgruppe z. B. durch Niederalkoxy, wie Methoxy, Halogen, wie Chlor oder

Phenylniederalkoxycarbonyl, z. B. 4-Nitrobenzyloxycarbonyl. Weitere geeignete Hydroxyschutzgruppen sind z. B. trisubstituiertes Silyl, wie Triniederalkylsilyl, z. B. Trimethylsilyl oder tert.-Butyl-dimethylsilyl, 2-Halogenniederalkylgruppen, z. B. 2-Chlor-, 2-Brom-, 2-Jod- und 2,2,2-Trichlorethyl, und gegebenenfalls durch Halogen, z. B. Chlor, Niederalkoxy, z. B. Methoxy, und/oder Nitro substituiertes Phenylniederalkyl, wie entsprechendes Benzyl.

Bevorzugt als Hydroxyschutzgruppe ist Triniederalkylsilyl, Niederalkenylloxycarbonyl und durch Halogen substituiertes Niederalkoxycarbonyl.

Eine Carboxylgruppe im Rest R_2 , wie auch die Carboxylgruppe in 3-Stellung des Penemringes oder am Oxalsäurehalbester in 1'-Stellung, ist üblicherweise in veresterter Form geschützt, wobei die Estergruppe unter schonenden Bedingungen, z. B. unter schonend reduktiven, wie hydrogenolytischen, oder schonend solvolytischen, wie acidolytischen oder insbesondere basisch oder neutral hydrolytischen Bedingungen, leicht spaltbar ist. Eine geschützte Carboxylgruppe kann ferner eine leicht in eine andere funktionell abgewandelte Carboxylgruppe, wie in eine andere veresterte Carboxylgruppe umwandelbare, veresterte Carboxylgruppe darstellen.

Solche veresterten Carboxylgruppen enthalten als veresternde Gruppen, z. B. R_3^0 , in erster Linie in 1-Stellung verzweigte oder in 1- oder 2-Stellung geeignet substituierte Niederalkylgruppen. Bevorzugte in veresterter Form vorliegende Carboxylgruppen, z. B. auch $-\text{COOR}_3^0$, sind unter anderen Niederalkoxycarbonyl, z. B. Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl oder tert.-Butoxycarbonyl, und Aryl- oder Heteroarylmethoxycarbonyl mit 1 bis 3 Arylresten oder einem monocyclischen Heteroarylrest, wobei diese gegebenenfalls z. B. durch Niederalkyl, wie tert.-Niederalkyl, z. B. tert.-Butyl, Halogen, z. B. Chlor, und/oder Nitro mono- oder polysubstituiert sind. Beispiele für solche Gruppen sind gegebenenfalls z. B. wie oben erwähnt, substituiertes Benzyloxycarbonyl, z. B. 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, gegebenenfalls, z. B. wie oben erwähnt, substituiertes Diphenylmethoxycarbonyl, z. B. Diphenylmethoxycarbonyl, oder Triphenylmethoxycarbonyl, oder gegebenenfalls, z. B. wie oben erwähnt, substituiertes Picolyloxycarbonyl, z. B. 4-Picolyloxycarbonyl, oder Furfuryloxycarbonyl, wie 2-Furfuryloxycarbonyl. Weitere geeignete Gruppen sind Niederalkanoylmethoxycarbonyl, wie Acetonyloxycarbonyl, Aroylmethoxycarbonyl, worin die Aroylgruppe vorzugsweise gegebenenfalls, z. B. durch Halogen, wie Brom, substituiertes Benzoyl darstellt, z. B. Phenacyloxycarbonyl, Halogenniederalkoxycarbonyl, wie 2-Halogenniederalkoxycarbonyl, z. B. 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2-Chlorethoxycarbonyl, 2-Bromethoxycarbonyl oder 2-Jodethoxycarbonyl, oder ω -Halogenniederalkoxycarbonyl, worin Niederalkoxy 4–7 Kohlenstoffatome enthält, z. B. 4-Chlorbutoxycarbonyl, Phthalimidomethoxycarbonyl, Niederalkenylloxycarbonyl, z. B. Allyloxycarbonyl, gegebenenfalls im Arylring substituiertes Arylniederalkenylloxycarbonyl, z. B. 3-Phenylallyloxycarbonyl (Cinnamylloxycarbonyl), worin die Aryl- bzw. Phenylgruppe z. B. durch Niederalkoxy, wie Methoxy, Halogen, wie Chlor oder Fluor, und/oder Nitro ein-, zwei- oder mehrfach substituiert sein kann, oder in 2-Stellung durch Niederalkylsulfonyl, Cyano oder trisubstituiertes Silyl, wie Triniederalkylsilyl oder Triphenylsilyl, substituiertes Ethoxycarbonyl, z. B. 2-Methylsulfonylethoxycarbonyl, 2-Cyanoethoxycarbonyl, 2-Trimethylsilylethoxycarbonyl oder 2-(Di-n-butyl-methyl-silyl)-ethoxycarbonyl.

Eine Carboxylschutzgruppe ist auch eine unter physiologischen Bedingungen spaltbare veresterte Carboxylgruppe. Sie schützt die Verbindungen der Formel I vor Salzbildung im Magen-Darm-Trakt bei oraler Verabreichung, womit die vorzeitige Exkretion verhindert wird, und ist in erster Linie eine Acyloxymethoxycarbonylgruppe oder auch Acylaminomethoxycarbonylgruppe, worin Acyl z. B. den Rest einer organischen Carbonsäure, in erster Linie einer gegebenenfalls, z. B. durch Amino, substituierten Niederalkancarbonsäure oder Arylcarbonsäure, z. B. Benzoesäure, bedeutet oder worin Acyloxymethyl den Rest eines Lactons bildet. Solche Gruppen sind z. B. Niederalkanoyloxymethoxycarbonyl, Aminoniederalkanoyloxymethoxycarbonyl, insbesondere α -Aminoniederalkanoyloxymethoxycarbonyl, Niederalkanoylaminomethoxycarbonyl, Benzaminomethoxycarbonyl, 4-Crotonolactonyl und 4-Butyrolacton-4-yl. Weitere unter physiologischen Bedingungen spaltbare veresterte Carboxylgruppen sind z. B. 5-Indanyloxycarbonyl, 3-Phthalidylloxycarbonyl, 1-Niederalkoxycarbonyloxyniederalkoxycarbonyl, 1-Niederalkoxyniederalkoxycarbonyl oder 2-Oxo-1,3-dioxolen-4-ylmethoxycarbonyl, welches in 5-Stellung des Dioxolenringes gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenyl substituiert ist. Weitere in veresterter Form vorliegende geschützte Carboxylgruppen sind entsprechende organische Silyloxycarbonyl-, ferner entsprechende organische Stannyloxycarbonylgruppen. In diesen enthält das Silicium- bzw. Zinnatom vorzugsweise Niederalkyl, insbesondere Methyl oder Ethyl, ferner Niederalkoxy, z. B. Methoxy, als Substituenten. Geeignete Silyl- bzw. Stannygruppen sind in erster Linie Triniederalkylsilyl, insbesondere Trimethylsilyl oder Dimethyltert.-butylsilyl, oder entsprechend substituierte Stannygruppen, z. B. Tri-n-butylstannyll.

Bevorzugte geschützte Carboxylgruppen sind die 4-Nitrobenzyloxycarbonyl-, Niederalkenylloxycarbonyl-, insbesondere Allyloxycarbonyl-, und die in 2-Stellung durch Niederalkylsulfonyl, Cyano oder Triniederalkylsilyl, z. B. Trimethylsilyl oder Di-n-butylmethylsilyl, substituierte Ethoxycarbonylgruppe.

Eine geschützte Aminogruppe kann beispielsweise in Form einer leicht spaltbaren Acylamino-, Acylimino-, verätherten Mercaptoamino-, Silyl- oder Stannylaminogruppe oder als Enamino-, Nitro- oder Azidogruppe vorliegen.

In einer entsprechenden Acylaminogruppe ist Acyl beispielsweise der Acylrest einer organischen Säure mit z. B. bis zu 18 Kohlenstoffatomen, insbesondere einer gegebenenfalls z. B. durch Halogen oder Phenyl, substituierten Alkancarbonsäure oder gegebenenfalls, z. B. durch Halogen, Niederalkoxy oder Nitro, substituierten Benzoesäure, oder eines Kohlensäurehalbesters. Solche Acylgruppen sind beispielsweise Niederalkanoyl, wie Formyl, Acetyl oder Propionyl, Halogenniederalkanoyl, wie 2-Halogenacetyl, insbesondere 2-Fluor-, 2-Brom-, 2-Jod-, 2,2,2-Trifluor- oder 2,2,2-Trichloracetyl, gegebenenfalls substituiertes Benzoyl, z. B. Benzoyl, Halogenbenzoyl, wie 4-Chlorbenzoyl, Niederalkoxybenzoyl, wie 4-Methoxybenzoyl, oder Nitrobenzoyl, wie 4-Nitrobenzoyl. Insbesondere ist auch Niederalkenylloxycarbonyl, z. B. Allyloxycarbonyl, gegebenenfalls im Arylring substituiertes Arylniederalkenylloxycarbonyl, z. B. 3-Phenylallyloxycarbonyl (Cinnamylloxycarbonyl), worin die Aryl- bzw. Phenylgruppe z. B. durch Niederalkoxy, wie Methoxy, Halogen, wie Chlor oder Fluor, und/oder Nitro ein-, zwei- oder mehrfach substituiert sein kann, oder gegebenenfalls in 1- oder 2-Stellung substituiertes Niederalkoxycarbonyl, wie Niederalkoxycarbonyl, z. B. Methoxy- oder Ethoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyloxycarbonyl, z. B. Benzyloxycarbonyl oder 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, Aroylmethoxycarbonyl, worin die Aroylgruppe vorzugsweise gegebenenfalls, z. B. durch Halogen, wie Brom, substituiertes Benzoyl darstellt, z. B. Phenacyloxycarbonyl, 2-Halogenniederalkoxycarbonyl, z. B. 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, oder 2-Chlorethoxycarbonyl, 2-Bromethoxycarbonyl oder 2-Jodethoxycarbonyl, oder 2-(trisubstituiertes Silyl)-ethoxycarbonyl, wie 2-Triniederalkylsilylethoxycarbonyl, z. B. 2-Trimethylsilylethoxycarbonyl oder 2-(Di-n-butylmethyl-silyl)-ethoxycarbonyl, oder 2-Triarylsilylethoxycarbonyl, wie 2-Triphenylsilylethoxycarbonyl, geeignet.

Kohlenstoffatomen, insbesondere einer entsprechenden aromatischen Dicarbonsäure, wie Phthalsäure. Eine solche Gruppe ist in erster Linie Phthalimino.

Eine verätherte Mercaptoaminogruppe ist in erster Linie eine gegebenenfalls durch Niederalkyl, wie Methyl oder tert.-Butyl, Niederalkoxy, wie Methoxy, Halogen, wie Chlor oder Brom, und/oder Nitro substituierte Phenylthioaminogruppe oder eine Pyridylthioaminogruppe. Entsprechende Gruppen sind beispielsweise 2- oder 4-Nitrophenylthioamino oder 2-Pyridylthioamino.

Eine Silyl- oder Stannylaminogruppe ist in erster Linie eine organische Silyl- bzw. Stannylaminogruppe, worin das Silicium- bzw. Zinnatom vorzugsweise Niederalkyl, z. B. Methyl, Äthyl, n-Butyl oder tert.-Butyl, ferner Niederalkoxy, z. B. Methoxy, als Substituenten enthält. Entsprechende Silyl- oder Stannylgruppen sind in erster Linie Triniederalkylsilyl, insbesondere Trimethylsilyl, ferner Dimethyl-tert.-butylsilyl, oder entsprechend substituiertes Stannyl, z. B. Tri-n-butylstannyl.

Weitere geschützte Aminogruppen sind z. B. Enaminogruppen, die an der Doppelbindung in 2-Stellung einen elektronenziehenden Substituenten, beispielsweise eine Carbonylgruppe, enthalten. Schutzgruppen dieser Art sind beispielsweise 1-Acyl-niederalk-1-en-2-yl-reste, worin Acyl z. B. der entsprechende Rest einer Niederalkancarbonsäure, z. B. Essigsäure, einer gegebenenfalls, z. B. durch Niederalkyl, wie Methyl oder tert.-Butyl, Niederalkoxy, wie Methoxy, Halogen, wie Chlor, und/oder Nitro substituierten Benzoesäure, oder insbesondere eines Kohlensäurehalbesters, wie eines Kohlensäure-niederalkylhalbesters, z. B. -methylhalbesters oder -ethylhalbesters, und Niederalk-1-en insbesondere 1-Propen bedeutet. Entsprechende Schutzgruppen sind in erster Linie 1-Niederalkanoylprop-1-en-2-yl, z. B. 1-Acetyl-prop-1-en-2-yl, oder 1-Niederalkoxycarbonyl-prop-1-en-2-yl, z. B. 1-Ethoxycarbonyl-prop-1-en-2-yl.

Bevorzugte geschützte Aminogruppen sind z. B. Azido, Phthalimido, Nitro, Niederalkenyloxycarbonylamino; z. B.

Allyloxycarbonylamino, Phenylniederalkenyloxycarbonylamino, z. B. 3-Phenylallyloxycarbonylamino (Cinnamyloxycarbonylamino) und gegebenenfalls durch Nitro substituiertes Benzyloxycarbonylamino. Überraschenderweise führt die Verwendung von Cinnamyloxycarbonyl als Schutzgruppe in Verbindungen, worin R_2 eine geschützte Aminomethylgruppe bedeutet, zu kristallinen Zwischenprodukten der Formeln I, IV, VII und VIII.

Eine geschützte Sulfogruppe im Rest R_2 ist in erster Linie eine veresterte, wie mit einem aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen, aromatischen oder araliphatischen Alkohol, z. B. einem Niederalkanol, oder mit einem Silyl- oder Stannylrest, wie Triniederalkylsilyl, veresterte Sulfogruppe. In einer Sulfogruppe kann die Hydroxygruppe beispielsweise wie die Hydroxygruppe in einer veresterten Carboxylgruppe veräthert sein.

Die Bedeutung von R_3^0 als Carboxylschutzgruppe ist den oben definierten geschützten Carboxylgruppen zu entnehmen.

W in einer Verbindung der Formel II wird im Verfahren a) definiert.

Salze von erfindungsgemäßen Verbindungen sind in erster Linie pharmazeutisch annehmbare, nichttoxische Salze von Verbindungen der Formel I. Solche Salze werden beispielsweise von den in Verbindungen der Formel I vorhandenen sauren Gruppen, z. B. Carboxyl- und Sulfogruppen, gebildet und sind in erster Linie Metall- oder Ammoniumsalze, wie Alkalimetall- und Erdalkalimetall-, z. B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Kalziumsalze, sowie Ammoniumsalze mit Ammoniak oder geeigneten organischen Aminen, wie Niederalkylaminen, z. B. Triethylamin, Hydroxyniederalkylaminen, z. B. 2-Hydroxyethylamin, Bis-(2-hydroxyethyl)-amin oder Tris-(2-hydroxyethyl)-amin, basischen aliphatischen Estern von Carbonsäuren, z. B. 4-Aminobenzoessäure-2-diethylaminoethylester, Niederalkylenaminen, z. B. 1-Ethylpiperidin, Cycloalkylaminen, z. B. Dicyclohexylamin, oder Benzylaminen, z. B. N,N'-Dibenzylethyldiamin, Dibenzylamin oder N-Benzyl- β -phenethylamin. Verbindungen der Formel I mit einer basischen Gruppe, z. B. mit einer Aminogruppe, können Säureadditionssalze, z. B. mit anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder mit geeigneten organischen Carbon- oder Sulfonsäure, z. B. Essigsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Oxalsäure, Zitronensäure, Benzoesäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Ascorbinsäure, Methansulfonsäure oder 4-Toluolsulfonsäure bilden. Verbindungen der Formel I mit einer sauren und mit einer basischen Gruppe können auch in Form von inneren Salzen, d. h. in zwitterionischer Form, vorliegen.

Zur Isolierung oder Reinigung können auch pharmazeutisch ungeeignete Salze Verwendung finden. Zur therapeutischen Anwendung gelangen nur die pharmazeutisch annehmbaren, nicht-toxischen Salze, die deshalb bevorzugt sind.

Die einzelnen Stufen des erfindungsgemäßen Verfahrens werden wie folgt durchgeführt.

Stufe a): Die Ausgangsverbindungen der Formel II sind bekannt (z. B. EP 82113, DE-OS 3224055, DE-OS 3013997 oder S. Hanessian et al., J. Am. Chem. Soc. **1985**, 107, 1438-1439) oder können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden. Ein

gegen die Gruppe $-S-C-R_2$ austauschbare Gruppe W ist eine nukleofuge Abgangsgruppe, z. B. ein Acyloxyrest, worin Acyl beispielsweise der Rest einer organischen Carbonsäure, wie Niederalkanoyl, z. B. Acetyl oder Propionyl, gegebenenfalls z. B. durch Nitro substituiertes Benzoyl, z. B. Benzoyl, 4-Nitro- oder 2,4-Dinitrobenzoyl, oder Phenylniederalkanoyl, z. B. Phenylacetyl, ein Sulfonylrest R_0-SO_2- , worin R_0 ein organischer Rest ist, und beispielsweise gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes Niederalkyl, z. B. Methyl, Ethyl, tert.-Butyl, 2-Hydroxyethyl, 1-Hydroxyprop-2-yl oder 1-Hydroxy-2-methylprop-2-yl, Benzyl oder gegebenenfalls z. B. durch Niederalkyl oder Halogen substituiertes Phenyl, z. B. Phenyl, 4-Bromphenyl oder 4-Methylphenyl darstellt, ein Halogenrest, z. B. Brom, Jod oder insbesondere Chlor, oder auch Azido. W ist bevorzugt Acetoxy, Benzoyloxy, Methan-, Benzol- oder Toluolsulfonyl, oder Chlor.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II können als cis-, trans- oder Gemisch von cis-trans-Verbindungen eingesetzt werden, d. h. das C_4 -Atom des Azetidinringes kann die R-, S- oder R,S-Konfiguration haben.

Den Rest der Formel III einführende Verbindungen sind die entsprechenden Thiocarbonsäuren $H-S-C(=Z)-R_2$ selbst oder Salze davon, z. B. Alkalimetallsalze, wie das Natrium- oder Kaliumsalz.

Die Substitution kann in einem organischen Lösungsmittel, wie in einem Niederalkanol, z. B. Methanol oder Ethanol, einem Niederalkanon, z. B. Aceton, einem Niederalkancarbonsäureamid, z. B. Dimethylformamid, einem cyclischen Ether, z. B. Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder in einem ähnlichen inerten Lösungsmittel durchgeführt werden. Die Reaktion wird üblicherweise bei Raumtemperatur durchgeführt, kann aber auch bei erhöhter oder erniedrigter Temperatur, z. B. bei etwa 0°C bis etwa 40°C, durchgeführt werden.

Die eintretende Gruppe wird von dem Rest $R_1-CH(OH)-$ ausschließlich in die trans-Stellung dirigiert.

Stufe b): In den Zwischenprodukten der Formel IV sind vorhandene funktionelle Gruppen im Rest R_2 , z. B. Carboxyl-, Amino- oder Hydroxylgruppen, durch eine der genannten üblichen Schutzgruppen geschützt.

Für den Austausch einer Carboxylgruppe der Formel V einführendes Äquivalentgemisch ist entweder die Carboxylgruppe der Formel IV

selbst oder ein reaktionsfähiges funktionelles Derivat oder ein Salz davon. Da sowohl die 1'-Hydroxygruppe als auch die Aminogruppe im Azetidinonring acyliert werden sollen, müssen mindestens zwei Äquivalente des Acylierungsmittels eingesetzt werden.

Falls eine freie Säure der Formel V zur Acylierung eingesetzt wird, wird die Reaktion üblicherweise in Gegenwart von geeigneten Kondensationsmitteln, wie Carbodiimiden, beispielsweise N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Dicyclohexyl- oder N-Ethyl-N'-3-dimethylaminopropylcarbodiimid, geeigneten Carbonylverbindungen, beispielsweise Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen, wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3'-sulfonat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-1,2-oxazoliumperchlorat, oder einer geeigneten Acylaminoverbindung, z. B. 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydro-chinolin, durchgeführt.

Die Kondensationsreaktion wird vorzugsweise in einem wasserfreien Reaktionsmedium, vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel, z. B. Methylenchlorid, Dimethylformamid, Acetonitril oder Tetrahydrofuran, wenn erwünscht oder notwendig, unter Kühlen oder Erwärmen, z. B. in einem Temperaturbereich von etwa -40°C bis etwa +100°C, bevorzugt von etwa -20°C bis etwa +50°C, und, falls erforderlich, in einer Inertgas-, z. B. Stickstoffatmosphäre, durchgeführt.

Ein reaktionsfähiges, d. h. ein Carboxamid-bildendes, funktionelles Derivat einer Carbonsäure der Formel V ist in erster Linie ein Anhydrid, vorzugsweise ein gemischtes Anhydrid mit einer anorganischen Säure, z. B. einer Halogenwasserstoffsäure, und ist beispielsweise das entsprechende Carbonsäurehalogenid, z. B. das Carbonsäurebromid oder insbesondere -chlorid, ferner das Carbonsäureazid.

Weitere anorganische Säuren, die sich zur Bildung gemischter Anhydride eignen, sind phosphorhaltige Säuren, z. B. Phosphorsäure, Diethylphosphorsäure oder phosphorige Säure, schwefelhaltige Säuren, z. B. Schwefelsäure, oder Cyanwasserstoffsäure. Ein reaktionsfähiges, funktionelles Derivat einer Carbonsäure der Formel V wird außerdem durch Kondensation mit einer organischen Carbonsäure gebildet, z. B. mit einer substituierten oder durch Halogen, z. B. Fluor oder Chlor, oder Cyan substituierten Niederalkylcarbonsäure, z. B. Pivalinsäure, Isovaleriansäure, Trifluoressigsäure oder Cyanessigsäure, mit einem Niederalkylhalbesten der Kohlensäure, z. B. dem Ethyl- oder Isobutylhalbesten der Kohlensäure, oder mit einer organischen, z. B. aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäure, z. B. Methansulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure.

Ein reaktionsfähiges funktionelles Derivat einer Carbonsäure der Formel V ist ebenfalls ein aktivierter Ester, beispielsweise mit einem vinylogenen Alkohol, d. h. einem Enol, z. B. einem vinylogenen Niederalkenol, ein Iminomethylesterhalogenid, z. B. Dimethyliminomethylesterchlorid, hergestellt aus der Carbonsäure der Formel V und z. B. Dimethyl-(1-chloretyliden)-iminiumchlorid der Formel $[(CH_3)_2N^+=C(Cl)CH_3]Cl^-$, das man seinerseits z. B. aus N,N-Dimethylacetamid und Phosgen oder Oxalylchlorid erhalten kann, ein Arylester, z. B. ein durch Halogen, z. B. Chlor, und/oder Nitro substituierter Phenylester, z. B. ein Pentachlor-, 4-Nitrophenyl- oder 2,4-Dinitrophenylester, ein N-heteroaromatischer Ester, z. B. N-Benzotriazolester, oder ein N-Diacyliminoester, z. B. ein N-Succinimino- oder N-Phthaliminoester.

Bevorzugtes Acylierungsmittel sind die Säurehalogenide, z. B. Die Chloride, insbesondere das Oxalsäureallylesterchlorid.

Die Acylierung mit einem reaktionsfähigen funktionellen Derivat der Carbonsäure der Formel V, insbesondere einem Säurehalogenid, wird bevorzugt in Anwesenheit eines geeigneten säurebindenden Mittels, beispielsweise einer geeigneten organischen Base, durchgeführt. Eine geeignete organische Base ist beispielsweise ein Amin, z. B. ein tertiäres Amin, wie Triniederalkylamin, z. B. Trimethylamin, Triäthylamin oder Äthyl-diisopropylamin, oder ein N,N-Diniederalkylanilin, z. B. N,N-Dimethylanilin, oder ein cyclisches tertiäres Amin, z. B. ein N-niederalkyliertes Morpholin, z. B. N-Methylmorpholin, oder ist beispielsweise eine Base vom Pyridin-Typ, z. B. Pyridin. Ein geeignetes säurebindendes Mittel ist ferner eine anorganische Base, beispielsweise ein Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxid, -carbonat oder -hydrogencarbonat, z. B. Natrium-, Kalium- oder Calciumhydroxid, -carbonat oder -hydrogencarbonat.

Die Acylierung mit einem reaktionsfähigen, funktionellen Derivat der Carbonsäure der Formel V wird vorzugsweise in einem inerten, vorzugsweise wasserfreien Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch vorgenommen, beispielsweise in einem Carbonsäureamid, wie einem Formamid, z. B. Dimethylformamid, einem halogenierten Kohlenwasserstoff, z. B.

Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff oder Chlorbenzol, einem Keton, z. B. Aceton, cyclischen Äther, z. B. Tetrahydrofuran, einem Ester, z. B. Essigsäureethylester, oder einem Nitril, z. B. Acetonitril, oder in Mischungen davon, wenn notwendig oder erwünscht, bei erniedrigter oder erhöhter Temperatur, z. B. in einem Temperaturbereich von etwa -40°C bis etwa +100°C, bevorzugt von etwa -10°C bis etwa +50°C, und, falls erforderlich, in einer Inertgas-, z. B. Stickstoffatmosphäre.

Ein bei der Acylierungsreaktion eingesetztes, reaktionsfähiges funktionelles Derivat einer Säure der Formel V kann *in situ* gebildet werden.

Stufe c): Eine organische Verbindung des dreiwertigen Phosphors leitet sich z. B. von phosphoriger Säure ab und ist insbesondere ein Ester derselben mit einem Niederalkanol, z. B. Methanol oder Ethanol, und/oder einer gegebenenfalls substituierten aromatischen Hydroxyverbindung, z. B. Phenol oder Brenzcatechin, oder ein Amidester derselben der Formel $P(OR_a)_3-N(R_b)_2$, worin R_a und R_b unabhängig voneinander Niederalkyl, z. B. Methyl, oder Aryl, z. B. Phenyl, bedeuten. Bevorzugte Verbindungen des dreiwertigen Phosphors sind Triniederalkylphosphite, z. B. Trimethylphosphit, Triethylphosphit oder Triisopropylphosphit.

Die Reaktion wird vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel, wie einem aromatischen Kohlenwasserstoff, z. B. Benzol oder Toluol, einem Äther, z. B. Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder einem halogenierten Kohlenwasserstoff, z. B. Methylenchlorid oder Chloroform, bei einer Temperatur von etwa 20°C bis 80°C, bevorzugt bei etwa 40°C bis etwa 60°C, durchgeführt, wobei man 1 Moläquivalent einer Verbindung der Formel VI mit 2 Moläquivalenten der Phosphorverbindung umsetzt.

Vorzugsweise legt man die Verbindung der Formel VII in einem inerten Lösungsmittel vor und tropft die Phosphorverbindung, vorzugsweise in dem gleichen inerten Lösungsmittel gelöst, über einen längeren Zeitraum, z. B. während eines Zeitraums von 2 bis 4 Stunden, hinzu und erhitzt auf etwa 100 bis 110°C bis zur Beendigung der Reaktion.

In einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens stellt man das Ausgangsmaterial der Formel VII wie oben angegeben her und setzt es ohne Isolierung aus dem Reaktionsgemisch mit der organischen Verbindung des dreiwertigen Phosphors um.

Stufe d): In einer erhältlichen Verbindung der Formel VIII, können die Schutzgruppen R_3^0 , $R_3^0-CO-CO-$, und gegebenenfalls im Rest R_2 vorhandene Schutzgruppen R_2^0 , z. B. aus geschützten Carboxyl-, Hydroxy-, Amino-, und/oder Sulfogruppen, in an sich bekannter Weise, z. B. mittels Solvolyse, insbesondere Hydrolyse, Alkoholyse oder Acidolyse, oder mittels Reduktion, insbesondere Hydrogenolyse oder chemische Reduktion, gegebenenfalls stufenweise und in beliebiger Reihenfolge oder gleichzeitig abgespalten und durch Wasserstoff ersetzt werden.

So kann die Oxalylestergruppe $-CO-CO-R_3^0$, gegebenenfalls stufenweise und/oder selektiv, d. h. unter Erhaltung der Schutzgruppe R_3^0 an der 4-Carboxylgruppe oder anderer Schutzgruppen R_2^0 , abgespalten und durch Wasserstoff ersetzt werden.

Die Abspaltung erfolgt beispielsweise unter alkoholischen Bedingungen, z. B. in Gegenwart von Alkalimetall-, wie Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxiden, oder entsprechenden Carbonaten oder bevorzugt Hydrogencarbonaten, insbesondere von Natriumhydrogencarbonat, die bevorzugt in katalytischen oder bis zu äquivalenten Mengen eingesetzt werden. Als Lösungsmittel dienen Mischungen von Wasser mit wasserlöslichen organischen Lösungsmitteln, wie niederen Alkoholen, z. B. Methanol, Ethanol oder Isopropanol, niedere Ketone, z. B. Aceton, niedere cyclische Ether, z. B. Dioxan oder Tetrahydrofuran, niedere Nitrile, z. B. Acetonitril, niedere Amide, z. B. Dimethylformamid oder niedere Sulfoxide, z. B. Dimethylsulfoxid und dergleichen. Zur gegebenenfalls selektiven Abspaltung der 1'-Oxalylschutzgruppe wird bevorzugt in wäßrigem Methanol, etwa 80%ig, in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat verseift.

Die Temperaturen liegen zwischen dem Erstarrungspunkt und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, etwa zwischen -20 bis +100 °C. Im allgemeinen wird bei tiefen Temperaturen, d. h. bei 0 bis 20 °C, bevorzugt bei etwa 0 °C gearbeitet. Es kann auch zunächst eine Gruppe R_3^0 nach den unten angegebenen Methoden abgespalten werden, worauf der erhaltene 1'-Oxalsäurehalbester unter den oben genannten alkalischen Bedingungen vollständig verseift wird.

Eine geschützte Carboxylgruppe, z. B. eine Gruppe $-COO-R_3^0$, kann in an sich bekannter Weise freigesetzt werden.

Beispielsweise kann man tert.-Niederalkoxycarbonyl oder in 2-Stellung durch eine trisubstituierte Silylgruppe oder in 1-Stellung durch Niederalkoxy substituiertes Niederalkoxycarbonyl oder gegebenenfalls substituiertes Diphenylmethoxycarbonyl z. B. durch Behandeln mit einer Carbonsäure, wie Ameisensäure oder Trifluoressigsäure, gegebenenfalls unter Zugabe einer nucleophilen Verbindung, wie Phenol oder Anisol, in freies Carboxyl überführen. Gegebenenfalls substituiertes Benzyloxycarbonyl kann z. B. mittels Hydrogenolyse, d. h. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines metallischen Hydrierkatalysators, wie eines Palladiumkatalysators, gespalten werden. Ferner kann man geeignet substituiertes Benzyloxycarbonyl, wie 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, auch mittels chemischer Reduktion, z. B. durch Behandeln mit einem Alkalimetall-, z. B. Natriumdithionit, oder mit einem reduzierenden Metall, z. B. Zinn, oder Metallsalz, wie einem Chrom-II-Salz, z. B. Chrom-II-chlorid, üblicherweise in Gegenwart eines wasserstoffabgebenden Mittels, das zusammen mit dem Metall naszierenden Wasserstoff zu erzeugen vermag, wie einer geeigneten Carbonsäure, z. B. einer gegebenenfalls, z. B. durch Hydroxy, substituierten Niederalkancarbonsäure, z. B. Essigsäure, Ameisensäure oder Glykolsäure, oder eines Alkohols oder Thiols, wobei man vorzugsweise Wasser zugibt, in freies Carboxyl überführen. Die Abspaltung einer Allylschutzgruppe kann z. B. durch Umsetzung mit einer Verbindung des Palladiums, z. B. Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium, in Gegenwart eines Allylgruppenakzeptors, wie Acetylaceton oder insbesondere Dimedon, und gegebenenfalls von Triphenylphosphin und unter Zusatz einer Carbonsäure, z. B. 2-Ethylhexansäure, oder eines Salzes davon erfolgen. Durch Behandeln mit einem reduzierenden Metall oder Metallsalz, wie oben beschrieben, kann man auch 2-Halogenniederalkoxycarbonyl (gegebenenfalls nach Umwandlung einer 2-Bromniederalkoxycarbonylgruppe in eine entsprechende 2-Jodniederalkoxycarbonylgruppe) oder Aroylmethoxycarbonyl in freies Carboxyl umwandeln, während Aroylmethoxycarbonyl ebenfalls durch Behandeln mit einem nucleophilen, vorzugsweise salzbildenden Reagenz, wie Natriumthiophenolat oder Natriumjodid, gespalten werden kann. Substituiertes 2-Silylethoxycarbonyl kann auch durch Behandeln mit einem das Fluoridanion liefernden Salz der Fluorwasserstoffsäure, wie einem Alkalimetallfluorid, z. B. Natriumfluorid, in Anwesenheit eines makrocyclischen Polyethers („Kronenäther“) oder mit einem Fluorid einer organischen quaternären Base, wie Tetraniederalkylammoniumfluorid, z. B. Tetrabutylammoniumfluorid, in freies Carboxyl überführt werden. Mit einer organischen Silyl- oder Stannylgruppe, wie Triniederalkylsilyl oder -stannyl, verestertes Carboxyl kann in üblicher Weise solvolytisch, z. B. durch Behandeln mit Wasser oder einem Alkohol, freigesetzt werden. Eine in 2-Stellung durch Niederalkylsulfonyl oder Cyano substituierte Niederalkoxycarbonylgruppe kann z. B. durch Behandeln mit einem basischen Mittel, wie einem Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxid oder -carbonat, z. B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder Natrium- oder Kaliumcarbonat, in freies Carboxyl übergeführt werden.

In erhältlichen Verbindungen der Formel VIII, worin der Rest R_2 geschütztes Hydroxyl als Substituenten enthält, kann die geschützte Hydroxygruppe in an sich bekannter Weise in die freie Hydroxygruppe überführt werden. Beispielsweise wird eine durch eine geeignete Acylgruppe oder eine organische Silyl- oder Stannylgruppe geschützte Hydroxygruppe wie eine entsprechend geschützte Aminogruppe freigesetzt (s. u.); eine Triniederalkylsilylgruppe z. B. auch mit Tetrabutylammoniumfluorid und Essigsäure (unter diesen Bedingungen werden durch trisubstituiertes Silylethoxy geschützte Carboxygruppen nicht gespalten). Eine 2-Halogenniederalkylgruppe und eine gegebenenfalls substituierte Benzylgruppe werden reaktiv abgespalten.

In einer erhältlichen Verbindung der Formel VIII mit einer geschützten Aminogruppe kann diese in an sich bekannter Weise, z. B. je nach Art der Schutzgruppe, vorzugsweise mittels Solvolyse oder Reduktion, in die freie Aminogruppe übergeführt werden. Beispielsweise kann 2-Halogenniederalkoxycarbonylamino (gegebenenfalls nach Umwandlung einer 2-Bromniederalkoxycarbonylamino in eine 2-Jodniederalkoxycarbonylamino) oder 4-Nitrobenzyloxycarbonylamino durch Behandeln mit einem geeigneten chemischen Reduktionsmittel, wie Zink in Gegenwart einer geeigneten Carbonsäure, wie wäßriger Essigsäure, oder katalytisch mit Wasserstoff in Gegenwart eines Palladiumkatalysators gespalten werden. Aroylmethoxycarbonylamino kann auch durch Behandeln mit einem nucleophilen, vorzugsweise salzbildenden Reagenz, wie Natriumthiophenolat, und 4-Nitrobenzyloxycarbonylamino auch durch Behandeln mit einem Alkalimetall-, z. B. Natriumdithionit gespalten werden.

Gegebenenfalls substituiertes Benzyloxycarbonylamino kann z. B. mittels Hydrogenolyse, d. h. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines geeigneten Hydrierkatalysators, wie eines Palladiumkatalysators, und Niederalkenyl- oder Arylniederalkenylloxycarbonylamino, wie Allyloxycarbonylamino oder Phenylallyloxycarbonylamino, durch Umsetzen mit einer Verbindung des Palladiums, z. B. Tetrakis-(triphenylphosphin)palladium, in Gegenwart eines Allylgruppenakzeptors, wie Acetylaceton oder insbesondere Dimedon, und gegebenenfalls von Triphenylphosphin und Behandeln mit einer Carbonsäure, z. B. 2-Ethylhexansäure, oder eines Salzes davon gespalten werden. Eine mit einer organischen Silyl- oder Stannylgruppe geschützte Aminogruppe kann z. B. mittels Hydrolyse oder Alkoholyse, eine durch 2-Halogenniederalkanoyl, z. B. 2-Chloracetyl, geschützte Aminogruppe durch Behandeln mit Thioharnstoff in Gegenwart einer Base oder mit einem Thiolatsalz, wie einem Alkalimetallthiolat, des Thioharnstoffs und anschließender Solvolyse, wie Alkoholyse oder Hydrolyse des entstandenen Kondensationsproduktes freigesetzt werden. Eine durch 2-substituiertes Silylethoxycarbonyl geschützte Aminogruppe kann durch Behandeln mit einem Fluoridanionen liefernden Salz der Fluorwasserstoffsäure, wie einem Alkalimetallfluorid, z. B. Natriumfluorid, in Anwesenheit eines makrocyclischen Polyethers („Kronenäther“) oder mit einem Fluorid einer organischen

quaternären Base, wie Tetraniederalkylammoniumfluorid, z. B. Tetraethylammoniumfluorid, in die freie Aminogruppe übergeführt werden. Eine in Form einer Azido- oder Nitrogruppe geschützte Aminogruppe wird z. B. durch Reduktion in freies Amino überführt, beispielsweise durch katalytische Hydrierung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierkatalysators wie Platinoxid, Palladium oder Raney-Nickel, oder durch Behandeln mit Zink in Gegenwart einer Säure, wie Essigsäure. Eine in Form einer Phthalimidogruppe geschützte Aminogruppe kann durch Umsetzen mit Hydrazin in die freie Aminogruppe überführt werden. Weiterhin kann eine Arylthioaminogruppe durch Behandeln mit einem nucleophilen Reagenz, wie schwefliger Säure, in Amino umgewandelt werden.

Eine geschützte, insbesondere veresterte, Sulfogruppe wird analog einer geschützten Carboxylgruppe freigesetzt.

Salze von Verbindungen der Formel I mit salzbildenden Gruppen können in an sich bekannter Weise hergestellt werden. So kann man Salze von Verbindungen der Formel I mit einer freien Carboxyl- oder Sulfogruppe z. B. durch Behandeln mit Metallverbindungen, wie Alkalimetallsalzen von geeigneten organischen Carbonsäuren, z. B. dem Natriumsalz der α -Ethylcapronsäure, oder mit anorganischen Alkali- oder Erdalkalimetallsalzen, z. B. Natriumhydrogencarbonat, oder mit Ammoniak oder mit einem geeigneten organischen Amin bilden, wobei man vorzugsweise stöchiometrische Mengen oder nur einen kleinen Überschuß des salzbildenden Mittels verwendet. Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel I erhält man in üblicher Weise, z. B. durch Behandeln mit einer geeigneten Säure oder einem geeigneten Anionenaustauscherreagenz. Innere Salze von Verbindungen der Formel I können z. B. durch Neutralisieren von Salzen, wie Säureadditionssalzen, auf den isoelektrischen Punkt, z. B. mit schwachen Basen, oder durch Behandeln mit Ionenaustauschern gebildet werden.

Salze können in üblicher Weise in die freien Verbindungen überführt werden, Metall- und Ammoniumsalze z. B. durch Behandeln mit geeigneten Säuren und Säureadditionssalze z. B. durch Behandeln mit einem geeigneten basischen Mittel.

Bei allen nachträglichen Umwandlungen erhaltener Verbindungen der Formel I werden solche Reaktionen bevorzugt, die unter schwach alkalischen oder insbesondere neutralen Bedingungen erfolgen.

Das Verfahren umfaßt auch diejenigen Ausführungsformen, wonach als Zwischenprodukte anfallende Verbindungen als Ausgangsstoffe verwendet und die restlichen Verfahrensschritte mit diesen durchgeführt werden, oder das Verfahren auf irgendeiner Stufe abgebrochen wird, sowie die einzelnen Verfahrensstufen a) bis d). Ferner können Ausgangsstoffe in Form von Derivaten verwendet oder *in situ*, gegebenenfalls unter den Reaktionsbedingungen, hergestellt werden.

Die Erfindung betrifft auch die neuen Verbindungen der Formel I, IV, VII und VIII.

Neue Verbindungen der Formel I sind insbesondere solche, worin R_2 Cinnamyloxycarbonylaminomethyl ist und R_1 und R_3 die angegebenen Bedeutungen haben, wobei R_1 insbesondere Methyl und R_3 insbesondere Allyl ist.

Neue Verbindungen der Formel IV sind insbesondere solche, worin R_2 Cinnamyloxycarbonylaminomethyl ist und R_1 und Z die angegebenen, insbesondere bevorzugten Bedeutungen haben.

In den neuen Verbindungen der Formeln VII und VIII haben R_2 und R_3 die angegebenen, insbesondere bevorzugten Bedeutungen.

Bevorzugt sind insbesondere Verbindungen der Formeln I, IV, VII und VIII, worin R_2 Cinnamyloxycarbonylaminomethyl ist in kristalliner Form.

Ausführungsbeispiel:

Die folgenden Beispiele dienen zur Illustration der Erfindung. Temperaturen werden in Celsiusgraden angegeben.

In den Beispielen werden folgende Abkürzungen verwendet:

DC: Dünnschichtchromatogramm

IR: Infrarotspektrum

UV: Ultraviolettpektrum

THF: Tetrahydrofuran

F: Schmelzpunkt

Beispiel 1: (3S, 4R, 1'R)-3-(1'-Hydroxyethyl)-4-(N-allyloxycarbonylthioglycylthio)-2-azetidinon

a) Eine Lösung von 14,2 g (40 mmol) N-Allyloxycarbonylthioglycylindicyclohexylammoniumsalz in 60 ml Wasser und 40 ml 1 N wäßriger NaOH wird dreimal mit je 20 ml Methylenchlorid extrahiert und mit ca. 1 ml 0,1 N wäßriger HCl der pH auf 7 bis 8 gestellt. Die erhaltene wäßrige Thioisäurelösung wird bei 30°C innerhalb 5 Minuten zu einer Lösung von 4,70 g (20 mmol) (3R, 4R, 1'R)-3-(1'-Hydroxyethyl)-4-benzoyloxy-2-azetidinon in 100 ml Acetonitril gegeben. Bei einer Innentemperatur von 25°C wird 2 ml 0,1 N wäßrige NaOH zugegeben und 30 bis 35 Minuten bei 25°C weitergerührt. Zur Aufarbeitung werden in einem Scheidetrichter 250 ml Essigsäureethylester und 30 g NaCl vorgelegt und dazu das Reaktionsgemisch gegeben. Nach gutem Schütteln und Abtrennen der wäßrigen Phase wird die organische Phase noch einmal mit 50 ml 5%iger wäßriger NaHCO_3 -Lösung und zweimal mit 50 ml Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält die Titelverbindung als amorphes Pulver. Das Rohprodukt kann an Kieselgel chromatographisch gereinigt werden (Toluol/Essigester 2:3).

Rf-Wert 0,23 (Merck Fertigplatten, Toluol/Essigester = 1:4, Ninhydrin als Entwicklungsreagens).

Die gleiche Verbindung kann auch wie folgt erhalten werden:

b) Eine Lösung von 85,2 g (239 mmol) N-Allyloxycarbonylthioglycylindicyclohexylammoniumsalz in 360 ml Wasser und 240 ml 1 N wäßriger NaOH wird dreimal mit je 40 ml CH_2Cl_2 extrahiert und mit 0,5 ml 1 N wäßriger HCl der pH-Wert der Wasserphase auf 7–8 gestellt. Die erhaltene wäßrige Thioisäurelösung wird bei 28°C innert 5 Minuten zu einer Lösung von 30,1 g (128 mmol) (3S, 4R, 1'R)-3-(1'-Hydroxyethyl)-4-tert.-butylsulfonyl-2-azetidinon in 300 ml Acetonitril und 20 ml H_2O zufließen gelassen. Nach Zugabe von 12 ml 0,1 N wäßriger NaOH wird 30 Minuten bei 25°C weitergerührt. Zur Aufarbeitung werden in einem Scheidetrichter 700 ml Essigsäureethylester und 90 g NaCl vorgelegt und das Reaktionsgemisch dazugegeben. Nach gutem Schütteln und Abtrennen der organischen Phase wird diese noch einmal mit 100 ml 5%iger wäßriger NaHCO_3 -Lösung und zweimal mit 100 ml konz. wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel vollständig entfernt. Der teilweise kristalline Rückstand wird mit 100 ml CH_2Cl_2 versetzt, das kristalline, nicht umgesetzte Edukt abfiltriert und getrocknet. Das Filtrat wird eingedampft und an 300 g Kieselgel mit Toluol/Essigsäureethylester

chromatographisch gereinigt. Man erhält die Titelverbindung vom Rf-Wert 0.23 (Merck Fertigplatten, Toluol/Essigsäureethylester 1:4, Ninhydrin als Entwicklungsreagenz).

c) Eine Lösung von 426 mg (1,2 mmol) N-Allyloxycarbonylthioglycindicyclohexylammoniumsalz in 1,2 ml 1 N wässriger Natronlauge wird dreimal mit 1,5 ml CH_2Cl_2 extrahiert und mit 0,1 N wässriger Salzsäure der pH-Wert der Wasserphase auf 8–9 gestellt. Die erhaltene wässrige Thioisäurelösung wird bei 25°C zu einer Lösung von 173,2 mg (1 mmol) (3S,4R,1'R)-3-(1'-Hydroxyethyl)-4-acetoxy-2-azetidinon in 1,7 ml Acetonitril zufließen gelassen. Nach Zugabe von 0,1 ml 0,1 N wässriger Natronlauge wird 35 Minuten bei 21–23°C weitergerührt. Die Aufarbeitung wird wie im Beispiel 1a) durchgeführt. Nach chromatographischer Reinigung des Rohprodukts (Toluol/Essigsäureethylester 2:3) erhält man die Titelverbindung.

Beispiel 2: (5R,6S,1'R)-(1'-Hydroxyethyl)-2-allyloxycarbonylaminomethylpenem-3-carbonsäureallylester

Eine Lösung von 2,88 g (10,0 mmol) (3S,4R,1'R)-3-(1'-Hydroxyethyl)-4-(N-allyloxycarbonylglycylthio)-2-azetidinon (Rohprodukt vom Verfahren 1a) in 80 ml Methylenchlorid (frisch über Alox filtriert) wird unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß bei –10 bis –15°C nacheinander mit 3,86 ml (31,5 mmol) frisch destilliertem Oxalsäureallylesterchlorid und 7,69 ml (44,8 mmol) N-Ethyl-diisopropylamin versetzt und 30 Minuten bei –10°C weitergerührt. Eine IR-Probe zeigte die charakteristische Oxalimid-Carbonyl-Absorption bei 1820 cm^{-1} .

Zum Aufarbeiten wird das Reaktionsgemisch mit 50 ml CH_2Cl_2 verdünnt und dreimal mit eiskaltem Wasser und einmal mit Eiswasser und 5 ml gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die wässrigen Anteile werden einmal mit CH_2Cl_2 nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet, im Vakuum eingedampft und das Rohprodukt am Hochvakuum getrocknet. Der erhaltene dickflüssige Rückstand enthaltend den (3S,4R,1'R)-2-[4-(N-Allyloxycarbonylglycylthio)-3-(1'-allyloxyoxalyloxyethyl)-2-oxo-1-azetidiny]-2-oxoessigsäureallylester (IR(CH_2Cl_2) 3440 (NH);

1820 ($\text{N}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{C}$); 1720–1760 ($\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{C}$)) wird in 30 ml Dioxan gelöst und unter N_2 -Atmosphäre bei Raumtemperatur mit 7 ml (40,2 mmol) Triethylphosphit versetzt. Nach 15 Stunden bei Raumtemperatur kann im IR kein Oxalimid mehr festgestellt werden (Bande bei 1820 cm^{-1}). Das Reaktionsgemisch wird am Vakuum eingedampft, der Rückstand dreimal mit 2 ml Toluol und 2 ml Decan versetzt und die Schlepptmittel zur Entfernung überschüssigen Phosphits/Phosphats jeweils am Hochvakuum wieder abgezogen. Das erhaltene rohe Phosphoran wird zur Cyclisierung in 250 ml Dioxan gelöst und 5 Stunden bei 105–110°C gerührt. Das Reaktionsgemisch, enthaltend den (5R,6S,1'R)-2-Allyloxycarbonylaminomethyl-6-[1'-(allyloxyoxalyloxy)ethyl]-2-penem-3-carbonsäureallylester (für analytische Zwecke wird eine Probe des rohen Cyclisierungsproduktes an Kieselgel mit Toluol/Essigsäureethylester 4:1 gereinigt: UV (EtOH)

315 nm; IR(CH_2Cl_2) 3440 (NH); 1790, 1770, 1745, 1720 () wird im Vakuum auf ca. 15 ml eingedampft, mit 100 ml Methanol/ H_2O 8:2 und mit 25 ml gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung bei 0°C versetzt. Nach 20 Minuten wird das Reaktionsgemisch auf 300 ml Essigsäureethylester und 50 ml H_2O gegossen, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase nochmals mit 100 ml Essigsäureethylester nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum bis auf ca. 50 ml Volumen eingeeengt. Nach Verdünnen mit 200 ml Methylenchlorid wird mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum vollständig eingedampft. Der Rückstand wird an 80 g Kieselgel mit Toluol/Essigsäureethylester 3:2 chromatographiert wobei nach Kristallisation aus Ether/Hexan 3:7 die Titelverbindung erhalten wird F. 141–141,5°C; Rf-Wert 0.20 (Merck Fertigplatten, Toluol/Essigsäureethylester 1:1).

Beispiel 3: (5R,6S,1'R)-2-Aminomethyl-6-(1'-hydroxyethyl)-2-penem-3-carbonsäure

Eine Lösung von 313 mg (0,85 mmol) (5R,6S,1'R)-2-Allyloxycarbonylaminomethyl-6-(1'-hydroxyethyl)-2-penem-3-carbonsäureallylester und 174,6 mg (1,24 mmol) Dimedon in 7,5 ml Tetrahydrofuran wird während 5 Minuten mit Argon gespült und unter Argon-Atmosphäre bei Raumtemperatur mit 27 mg (0,023 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium versetzt. Nach ca. 5 Minuten beginnt ein Niederschlag auszufallen, der nach weiteren 2 Stunden Rühren abfiltriert, mit ca. 10 ml Tetrahydrofuran gewaschen und anschließend in 4 ml H_2O gelöst wird. Zur beigen Lösung wird eine Mikrospatelspitze Aktivkohle und 2 Mikrospatelspitzen Tonsil gegeben, 5 Minuten gut gerührt und über Hyflo klar filtriert. Am Hochvakuum wird eingeeengt und der erhaltene dicke Kristallbrei mit 3 ml kaltem Ethanol versetzt und abgenutscht. Die farblosen Kristalle werden mit 2 ml Tetrahydrofuran gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhält die Titelverbindung vom Rf-Wert 0,50 (DC: H_2O , OPTI UPC₁₂); $[\alpha]_D^{20} = +176^\circ\text{C}$ ($c = 0,5$, H_2O).

Beispiel 4: (3S,4R,1'R)-3-(1'-Hydroxyethyl)-4-(N-cinnamyloxycarbonylglycylthio)-2-azetidinon

a) Eine Lösung von 301,8 mg (1,2 mmol) N-Cinnamyloxycarbonylthioglycin in 1,2 ml 1 N wässriger NaOH wird mit 0,1 N wässriger HCl auf pH 8 gestellt und zu 235 mg (1 mmol) (3R,4R,1'R)-3-(1'-Hydroxyethyl)-4-benzoyloxy-2-azetidinon in 2 ml Acetonitril bei 25°C gegeben. Nach Zugabe von 0,1 ml 0,1 N wässriger Natronlauge wird 25 Minuten bei 25–26°C gerührt.

Zur Aufarbeitung werden 20 ml Essigsäureethylester und 10 ml Sole mit dem Reaktionsgemisch geschüttelt. Die organische Phase wird mit 5 ml 5%iger wässriger NaHCO_3 -Lösung und zweimal mit 5 ml Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in 20 ml Toluol/Ethylacetat 2:3 gelöst, mit 1 g Kieselgel 15 Minuten verrührt und über eine Glasfritte G 2 filtriert. Man erhält nach dem Einengen die Titelverbindung als amorphes Pulver. Aus Methylenchlorid/Diisopropylether ca. 1:1 erhält man die kristalline Titelverbindung vom F. 100–101°C.

Die gleiche Verbindung kann auch wie folgt erhalten werden:

b) Analog dem Verfahren a) ausgehend von 173 mg (1 mmol)

(3R,4R,1'R)-3-(1'-Hydroxyethyl)-4-acetoxy-2-azetidinon und chromatographischer Reinigung des Rohprodukts, (Kieselgel, Toluol/Ethylacetat 2:3).

c) Analog dem Verfahren a) ausgehend von 235 mg (1 mmol)

(3S,4R,1'R)-3-(1'-Hydroxyethyl)-4-tert.-butylsulfonyl-2-azetidinon und chromatographischer Reinigung des Rohprodukts, (Kieselgel, Toluol/Ethylacetat 2:3).

Das Ausgangsmaterial N-Cinnamyloxycarbonyl-thioglycin kann wie folgt hergestellt werden:

Zu einer Lösung von 78 ml einer 20%igen Phosgen-Lösung in Toluol wird bei 0°C innert 15 Minuten eine Lösung von 13,4 g (100 mmol) Zimtalkohol in 25 ml Toluol getropft. Die rotbraune Emulsion wird unter Durchleiten von Stickstoff auf Raumtemperatur erwärmt und 2 Stunden weitergerührt. Das Toluol wird am Vakuum (0,1 Torr) abgezogen und der Rückstand bei 0°C zu einer Lösung von 3,75 g (50 mmol) Glycin, 12 ml Wasser und 6,07 ml 30%ige wäßrige NaOH gegeben. Anschließend werden bei 5 bis 15°C weitere 6,07 ml 30%ige wäßrige Natronlauge innert 10 Minuten zugetropft. Nach 2 Stunden Rühren (pH 12) wird das Reaktionsgemisch auf 70 ml Essigsäureethylester und 70 ml Wasser gegossen. Die wäßrige Phase wird abgetrennt, mit 20 ml Essigsäureethylester gewaschen, mit 2 N wäßriger Salzsäure auf pH 1–2 gestellt und das ausgefallene N-Cinnamyloxycarbonylglycin mit total 120 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit 10 ml Sole gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Die rohe Titelverbindung wird aus 50 ml Essigsäureethylester und 25 ml Hexan kristallisiert; F. 129–130°C.

Zu einer Suspension von 7,81 g (33,2 mmol) N-Cinnamyloxycarbonylglycin in 66 ml Essigsäureethylester werden bei –10 bis –15°C 4,76 ml (36,4 mmol) Chlorameisensäureisobutylester gegeben und anschließend bei der gleichen Temperatur 4 ml (36,3 mmol) N-Methyl-morpholin zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde bei –10 bis –15°C weitergerührt. Unter gleichzeitigem Einleiten von gasförmigem Schwefelwasserstoff werden innert 30 Minuten weitere 4 ml (36,3 mmol) N-Methyl-morpholin zugetropft. Nach beendigtem H₂S-Einleiten wird unter Rühren während 1 Stunde bei –10 bis –15°C ein schwacher Stickstoffstrom eingeleitet. Nach Zutropfen von 23,2 ml 2 N wäßrige HCl, wobei die Temperatur auf ~0°C steigt, und weiteren 30 Minuten Stickstoffspülung wird das Reaktionsgemisch auf 300 ml Essigsäureethylester gegossen, die wäßrige Phase (pH 1–2) abgetrennt und einmal mit Essigsäureethylester nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit 20 ml Sole gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel am Rotationsverdampfer befreit. Umkristallisation des Rohproduktes aus Ether/Hexan bei 0°C ergibt die analytisch reine Titelverbindung; F. 67–69°C.

Beispiel 5: (5R,6S,1'R)-6-(1'-Hydroxyethyl)-2-cinnamyloxycarbonylaminomethylpenem-3-carbonsäureallylester

Eine Lösung von 310 mg (0,852 mmol) (3S,4R,1'R)-3-(1'-Hydroxyethyl)-4-(N-cinnamyloxycarbonyl-glycylthio)-2-azetidinon (Rohprodukt vom Beispiel 4) in 3,2 ml Methylenchlorid wird unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß bei –10 bis –15°C nacheinander mit 0,216 ml (1,76 mmol) frisch destilliertem Oxalsäureallylesterchlorid und 0,301 ml (1,75 mmol) N-Ethyl-diisopropylamin versetzt und 30 Minuten bei –10°C weitergerührt. Eine IR-Probe (CH₂Cl₂) zeigt die charakteristische Oxalimid-Carbonyl-Absorption bei 1820 cm⁻¹.

Zum Aufarbeiten wird das Reaktionsgemisch mit 2 ml CH₂Cl₂ verdünnt und zweimal mit je 4 ml wäßriger Pufferlösung gewaschen. Die wäßrigen Anteile werden einmal mit CH₂Cl₂ nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet, im Vakuum eingedampft und das Rohprodukt am Hochvakuum getrocknet. Der erhaltene harzige Rückstand enthaltend den (3S,4R,1'R)-2-[4-(N-Cinnamyloxycarbonylglycylthio)-3-(1'-allyloxyoxallyloxyethyl)-2-oxo-1-azetidiny]-2-

oxoessigsäureallylester [IR (CH₂Cl₂) 3440 (NH); 1820 (); 1750, 1725 ()] wird in 0,37 ml Dioxan gelöst und unter N₂-Atmosphäre bei Raumtemperatur mit 0,51 ml (2,1 mmol) Triisopropylphosphit versetzt. Nach 15 Stunden bei Raumtemperatur kann im IR kein Oxalimid mehr festgestellt werden. (Bande bei 1820 cm⁻¹).

Das Reaktionsgemisch wird am Vakuum (Kugelrohr, 0,1 Torr) vom überschüssigen Phosphit und vom Phosphat befreit. Das zurückbleibende rohe Phosphoran wird zur Cyclisierung in 3,3 ml Dioxan gelöst und 12 Stunden bei 100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch, enthaltend den (5R,6S,1'R)-2-Cinnamyloxycarbonylaminomethyl-6-[1'-(allyloxyoxallyloxy)ethyl]-2-penem-3-carbonsäureethylester (für analytische Zwecke wird eine Probe des rohen Cyclisierungsproduktes an Kieselgel mit Toluol/

Essigsäureethylester 9:1 gereinigt; F. 87–88°C, UV (EtOH) 315 nm, IR (CH₂Cl₂) 3440 (NH), 1795, 1770, 1745, 1720 () wird im Vakuum bei Raumtemperatur eingedampft und der Rückstand bei 0°C in 4 ml Methanol gelöst. Anschließend werden 2 ml 5%ige wäßrige NaHCO₃-Lösung bei 0°C zugetropft. Nach 15 Minuten werden 2 ml Wasser zugetropft und nach 30 Minuten wird die ausgefallene Titelverbindung abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert; F. 178–180°C.

Beispiel 6: (5R,6S,1'R)-2-Aminomethyl-6-(1'-hydroxyethyl)-2-penem-3-carbonsäure

Eine Lösung von 48 mg (0,108 mmol) (5R,6S,1'R)-6-(1'-Hydroxyethyl)-2-cinnamyloxycarbonylaminomethyl-2-penem-3-carbonsäureallylester und 22,3 mg (0,159 mmol) Dimedon in 1 ml Tetrahydrofuran wird während 5 Minuten mit Stickstoff gespült und unter Stickstoff-Atmosphäre bei Raumtemperatur mit 1,6 mg Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium versetzt. Nach ca. 30 Minuten beginnt die Titelverbindung auszufallen. Nach weiteren 2,5 Stunden Rühren wird das Produkt abfiltriert, mit Tetrahydrofuran gut gewaschen und am Hochvakuum getrocknet.

Man erhält die Titelverbindung vom Rf 0,50 (DC H₂O, OPTI UPC₁₂); UV(H₂O) 308 nm.