



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 223 453 A5

4(51) C 07 D 499/00

## AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

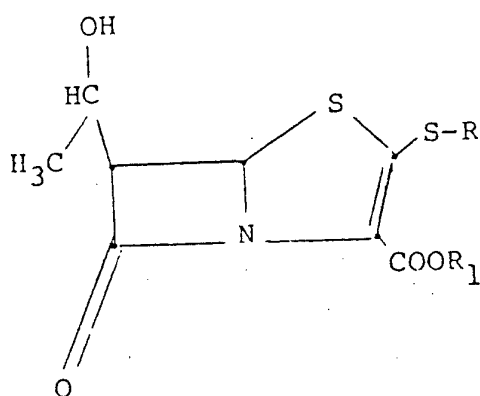
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

|      |                       |      |          |      |          |
|------|-----------------------|------|----------|------|----------|
| (21) | AP C 07 D / 268 285 2 | (22) | 11.10.84 | (44) | 12.06.85 |
| (31) | 542,310               | (32) | 14.10.83 | (33) | US       |

(71) siehe (73)  
 (72) Hamanaka, Ernest S., CA  
 (73) Pfizer Inc., New York, US

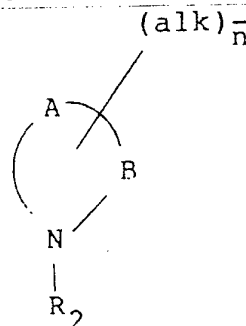
## (54) Verfahren zur Herstellung von 2-Azacycloalkylthiopentem-Derivaten

(57) Bestimmte 2-Azacycloalkylthio-2-pentem-3-carbonsäure-Verbindungen sind als antibakterielle Mittel zur Behandlung von Säugern brauchbar und haben die Formel



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon, worin R

--- I



A Alkylen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkylen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, worin ein Kohlenstoffatom einen Oxo-Substituenten hat, oder Alkylen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, worin eine Methylengruppe ersetzt ist durch Sauerstoff, S(O)<sub>m</sub> oder N-R<sub>3</sub>;

B Carbonyl, Thiocarbonyl, Methylen oder Imin ist;

R<sub>1</sub> Wasserstoff ist oder eine Estergruppe bildet, die in vivo hydrolysiert wird;

R<sub>2</sub> Wasserstoff, Formyl, Alkylcarbonyl, N-Alkyl-aminocarbonyl, N-Alkylaminosulfonyl, Aminosulfonyl, Aminocarbonyl, Alkoxy carbonyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, Alkylsulfonyl, Alkyl oder Alkyl substituiert durch Aminocarbonyl, Alkyl-S(O)<sub>m</sub>-, Hydroxyl, Amino, Alkylcarbonylamino, Formamido oder Alkylsulfonylamino, worin jedes Alkyl 1 bis 4 Kohlenstoffatome hat, ist;

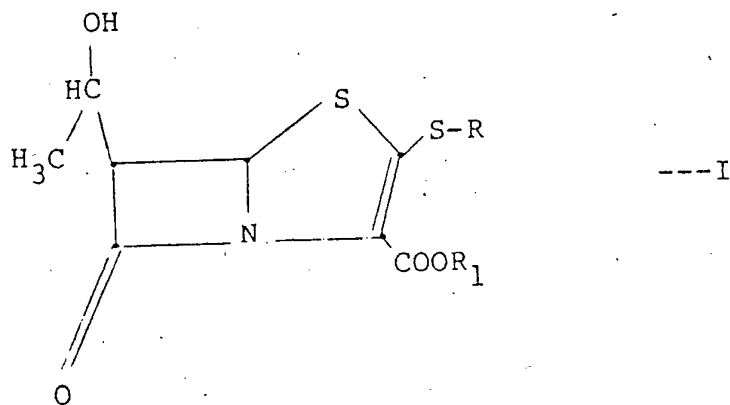
R<sub>3</sub> Wasserstoff, Methyl, Formyl, Methylcarbonyl oder Methylsulfonyl ist;

alk Alkylen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist;

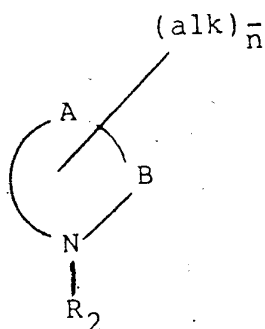
n Null oder eins und

m Null, eins oder zwei ist.

Die vorliegende Erfindung ist auf eine Verbindung der Formel



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon gerichtet, worin  
R



A Alkylen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkylen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, worin ein Kohlenstoffatom einen Oxo-Substituenten hat, oder Alkylen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, worin ein Methylen ersetzt ist durch Sauerstoff,  $S(O)_m$  oder  $N-R_3$ ,

B Carbonyl, Thiocarbonyl, Methylen oder Imin ist,

$R_1$  Wasserstoff ist oder eine Estergruppe, die in vivo hydrolysiert wird, bildet,

$R_2$  Wasserstoff, Formyl, Alkylcarbonyl, N-Alkylaminocarbonyl, N-Alkylaminosulfonyl, Aminosulfonyl, Aminocarbonyl, Alkoxy-carbonyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, Alkylsulfonyl, Alkyl oder Alkyl substituiert durch Aminocarbonyl, Alkyl- $S(O)_m$ -, Hydroxyl, Amino, Alkylcarbonylamino, Formamido oder Alkylsulfonylamino, worin jedes Alkyl 1 bis 4 Kohlenstoffatome hat, ist;

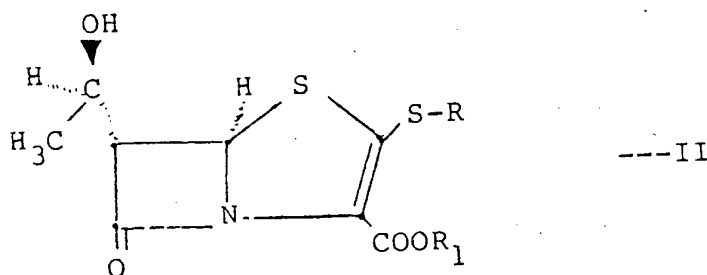
$R_3$  Wasserstoff, Methyl, Formyl, Methylcarbonyl oder Methylsulfonyl ist,

alk Alkylen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist,

n Null oder eins ist und

m Null, eins oder zwei ist.

Im Bereich der vorliegenden Erfindung liegt eine Verbindung der Formel



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon, worin

R wie oben für Verbindungen der Formel I definiert ist.

Bevorzugte Verbindungen der Formeln I und II umfassen solche, worin A Alkylen, B Carbonyl,  $R_2$  Wasserstoff oder Methyl und n Null ist. Besonders bevorzugt sind Verbindungen, worin  $R_1$  Wasserstoff und R 2-Pyrrolidon-3-yl, 2-Pyrrolidon-4-yl, Piperidin-2-on-3-yl, 1-Methyl-piperidin-2-on-3-yl oder 2-Piperidon-5-yl ist.

Bevorzugt sind auch Verbindungen, worin A Alkylen, B Methylen,  $R_2$  Formyl und n Null ist. Insbesondere bevorzugt ist die Verbindung, worin  $R_1$  Wasserstoff und R 1-Formyl-3-pyrrolidinyll oder 1-Formylpiperidin-3-yl ist.

Weiter bevorzugt sind Verbindungen, worin A Carbonylethylen oder

Carbonylpropylen, B Carbonyl,  $R_2$  Wasserstoff oder Methyl ist, mit der Maßgabe, daß das Ethylen oder Propylen von A an B gebunden ist; insbesondere die Verbindungen, worin  $R_1$  Wasserstoff und R Pyrrolidin-2,5-dion-3-yl ist.

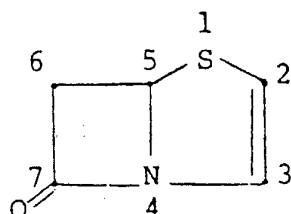
Außerdem bevorzugt sind Verbindungen, worin A 1-Oxaalkylen, B Carbonyl,  $R_2$  Wasserstoff oder Methyl und n eins ist, mit der Maßgabe, daß der Sauerstoff von 1-Oxaalkylen an B gebunden ist; insbesondere, worin  $R_1$  Wasserstoff und R (3-Methyl-1,3-oxazolidin-2-on-4-yl)methyl, (3-Methyl-1,3-oxazolidin-2-on-5-yl)methyl, (1,3-Oxazolidin-2-on-4-yl)methyl oder (1,3-Oxazolidin-2-on-5-yl)-methyl ist.

Von der vorliegenden Erfindung umfaßt sind Verbindungen, worin A 1-Oxaalkylen und B Carbonyl,  $R_2$  Wasserstoff oder Methyl und n Null ist, insbesondere, wenn  $R_1$  Wasserstoff und R 3-Methyl-perhydro-1,3-oxazolidin-2-on-5-yl ist.

Von der Erfindung auch umfaßt sind Verbindungen, worin A 1-Thiaalkylen, B Carbonyl,  $R_2$  Wasserstoff oder Methyl und n eins ist; insbesondere, wenn  $R_1$  Wasserstoff und R (1,3-Thiazolidin-2-on-4-yl)methyl ist.

Weiter von der vorliegenden Erfindung umfaßt ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, eine Verbindung der Formel I oder II und einen pharmazeutisch annehmbaren Verdünner oder Träger aufweisend; und ein Verfahren zum Behandeln einer bakteriellen Infektion in einem Säuger, umfassend die Verabreichung einer antibakteriell wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I oder II.

Die Verbindungen der Formeln I und II sind als antibakterielle Mittel brauchbar und sind Derivate des bicyclischen Kerns der Formel



-----III

In dieser Beschreibung wird der Kern der Formel III durchweg durch die Bezeichnung "2-Penem" identifiziert, und Ringatome sind beziffert, wie gezeigt. Das am Ring-Kohlenstoff 6 hängende Kohlenstoffatom erhält die Ziffer 8. Auch wird in dieser Beschreibung die Abkürzung "PNB" für die p-Nitrobenzyl-Gruppe verwendet.

Die Beziehung zwischen dem Wasserstoff am Brücken-Kohlenstoff 5 und dem verbleibenden Wasserstoff am Kohlenstoff 6 in Verbindungen der Formel I kann entweder cis oder trans sein. Die vorliegende Erfindung umfaßt beide Isomeren sowie deren Gemische. Das trans-Isomer ist in pharmazeutischen Anwendungen im allgemeinen bevorzugt, und das cis-Isomer kann leicht in das trans-Isomer umgewandelt werden.

Im allgemeinen wird der Kohlenstoff 5 die nach der stereochemischen Prelog-Ingold-R, S-Regel mit R bezeichnete absolute Stereochemie haben, die in dieser Anmeldung Anwendung findet. So wird z.B. eine Verbindung der Formel II, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff und R 2-Pyrrolidon-3-yl ist, als (5R,6S)-6-[(R)-1-Hydroxyethyl]-2-(2-pyrrolidon-3-yl)thio-3-carboxyl-2-penem bezeichnet.

Ersichtlich sind verschiedene optisch aktive Isomere der neuen Verbindungen möglich. Die vorliegende Erfindung umfaßt solche optisch aktiven Isomeren sowie deren Gemische.

Die vorliegende Erfindung umfaßt solche Penems, in denen die 3-Carboxyl-Gruppe mit einer nicht-toxischen Estergruppe, die in vivo hydrolysiert wird, verestert ist. Diese Ester werden in Säugerblut oder -gewebe rasch zur Freisetzung der entsprechenden Penem-3-carbonsäure gespalten. Typische Beispiele für solche leicht hydrolysierbaren esterbildenden Reste sind Alkanoyloxymethyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, 1-(Alkanoyloxy)ethyl mit 4 bis 9 Kohlenstoffatomen, 1-Methyl-1-(alkanoyloxy)ethyl mit 5 bis 10 Kohlenstoffatomen, Alkoxy-carbonyloxymethyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, 1-(Alkoxy-carbonyloxy)ethyl mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen, 1-Methyl-1-(alkoxy-carbonyloxy)-

ethyl mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, N-(Alkoxycarbonyl)amino-methyl mit 3 bis 9 Kohlenstoffatomen, 1-(N-[Alkoxycarbonyl]amino)-ethyl mit 4 bis 10 Kohlenstoffatomen, 3-Phthalidyl, 4-Crotonolactonyl,  $\gamma$ -Butyrolacton-4-yl, Carboxyalkylcarbonyloxymethyl mit 4 bis 12 Kohlenstoffatomen oder 5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl-methyl.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I oder II, worin  $R_1$  eine Gruppe ist, die einen Ester bildet, der in vivo hydrolysiert wird, wird die Säure der Formel I oder II ( $R_1$  ist Wasserstoff) mit einer Base zur Bildung des entsprechenden Anions umgesetzt. Geeignete Kationen umfassen Natrium, Kalium, Calcium, Tetraalkylammonium und dergleichen. Das Anion kann durch Lyophilisieren einer wässrigen Lösung von I oder II, z.B. einer wässrigen Lösung, die Tetrahydrofuran und Natriumbicarbonat oder Tetra-butylammoniumhydroxid enthält, hergestellt werden.

Das anfallende Anion von I oder II wird mit dem entsprechenden Chlorid oder Bromid von  $R_1$  in einem reaktionsinerten Lösungsmittel, wie Aceton oder Dimethylformamid, bei etwa 20 bis etwa 50°C, vorzugsweise bei 25°C, umgesetzt.

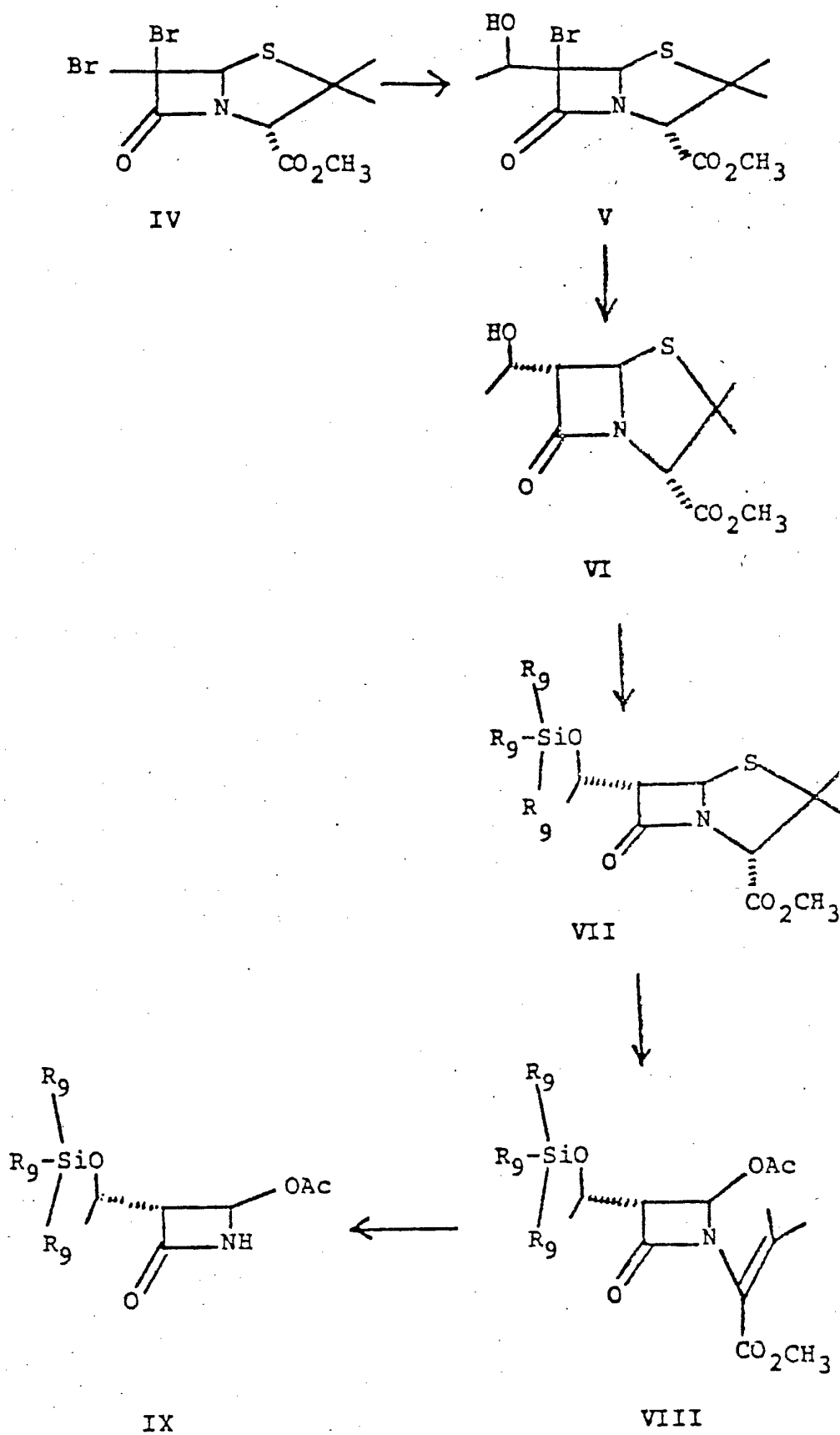
Die Verbindungen der Formel II können nach den Schemata A-C synthetisiert werden.

Wie in Schema A gezeigt, kann eine Verbindung der Formel II nach der Arbeitsweise von Yoshida et al., Chem. Pharm. Bull., 29, 2899-2909 (1981) aus dem bekannten Dibrompenam der Formel IV hergestellt werden. Das Dibrompenam (IV) erfährt eine Austauschreaktion mit t-Butylmagnesiumchlorid bei einer Temperatur zwischen etwa -90 und -40°C, vorzugsweise etwa -78°C, in einem reaktionsinerten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Diethylether oder Toluol, vorzugsweise Tetrahydrofuran. Andere organometallische Reagentien können auch verwendet werden. Das anfallende Reaktionsgemisch wird in situ mit dem geeigneten Aldehyd behandelt, z.B. mit Acetaldehyd für das 1-Hydroxyethyl-Derivat. Der Alde-

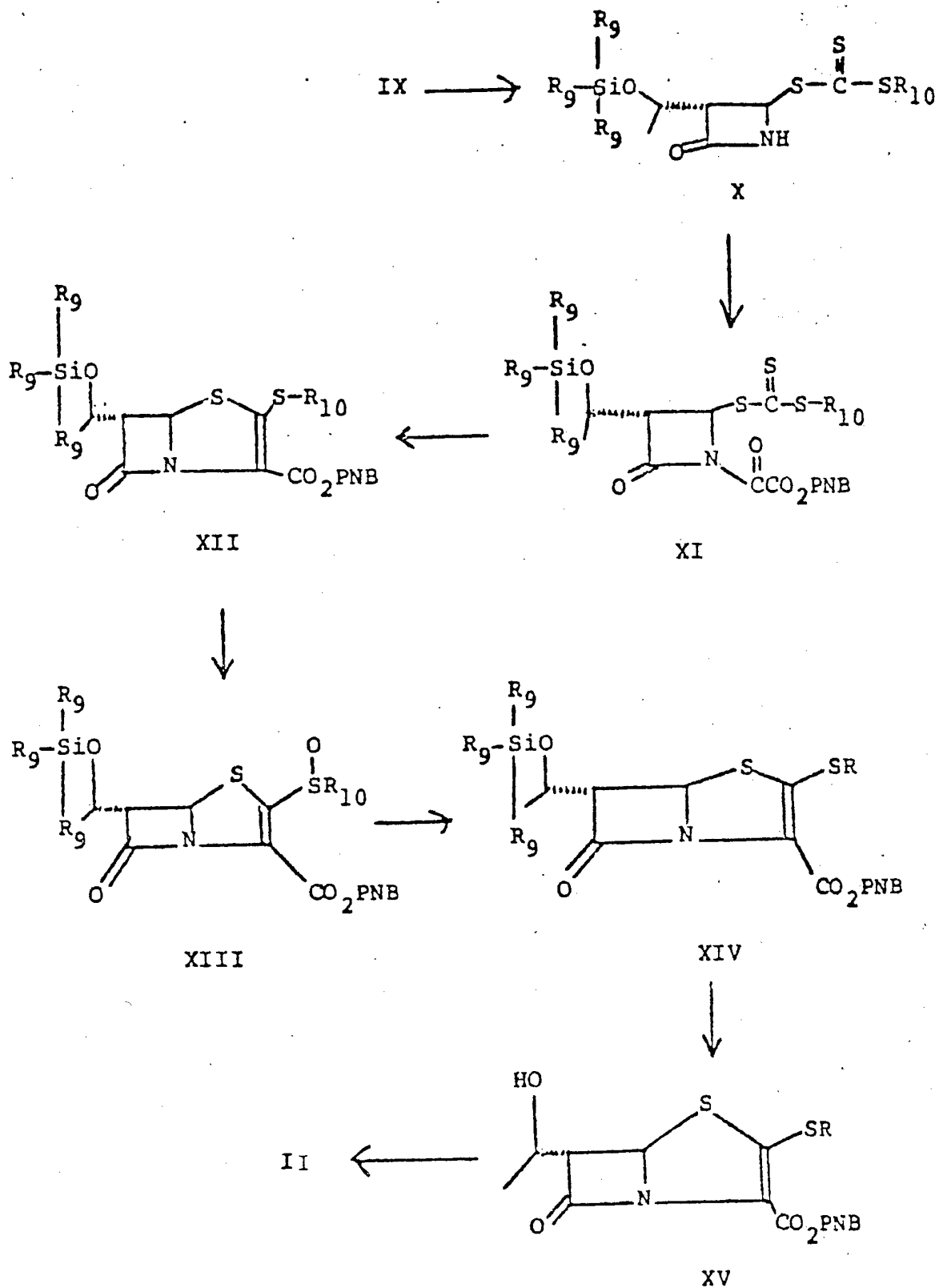
hyd wird bei etwa  $-80$  bis  $-60^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei etwa  $-78^{\circ}\text{C}$  für Acetaldehyd, zugesetzt.

Das anfallende Bromhydroxypenam V wird hydriert, um den 6-Brom-Substituenten zu entfernen. Ein geeigneter Hydrierkatalysator ist ein Edelmetallkatalysator, wie Palladium. Die Reaktion wird in einem protischen Lösungsmittel, wie 1:1 Methanol/Wasser oder 1:1 Tetrahydrofuran/Wasser, vorzugsweise 1:1 Methanol/Wasser, bei einem Druck von etwa 1 bis 4 bar (1 bis 4 at), vorzugsweise 4 bar, und bei einer Temperatur zwischen etwa 0 und  $30^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei etwa  $25^{\circ}\text{C}$ , durchgeführt.

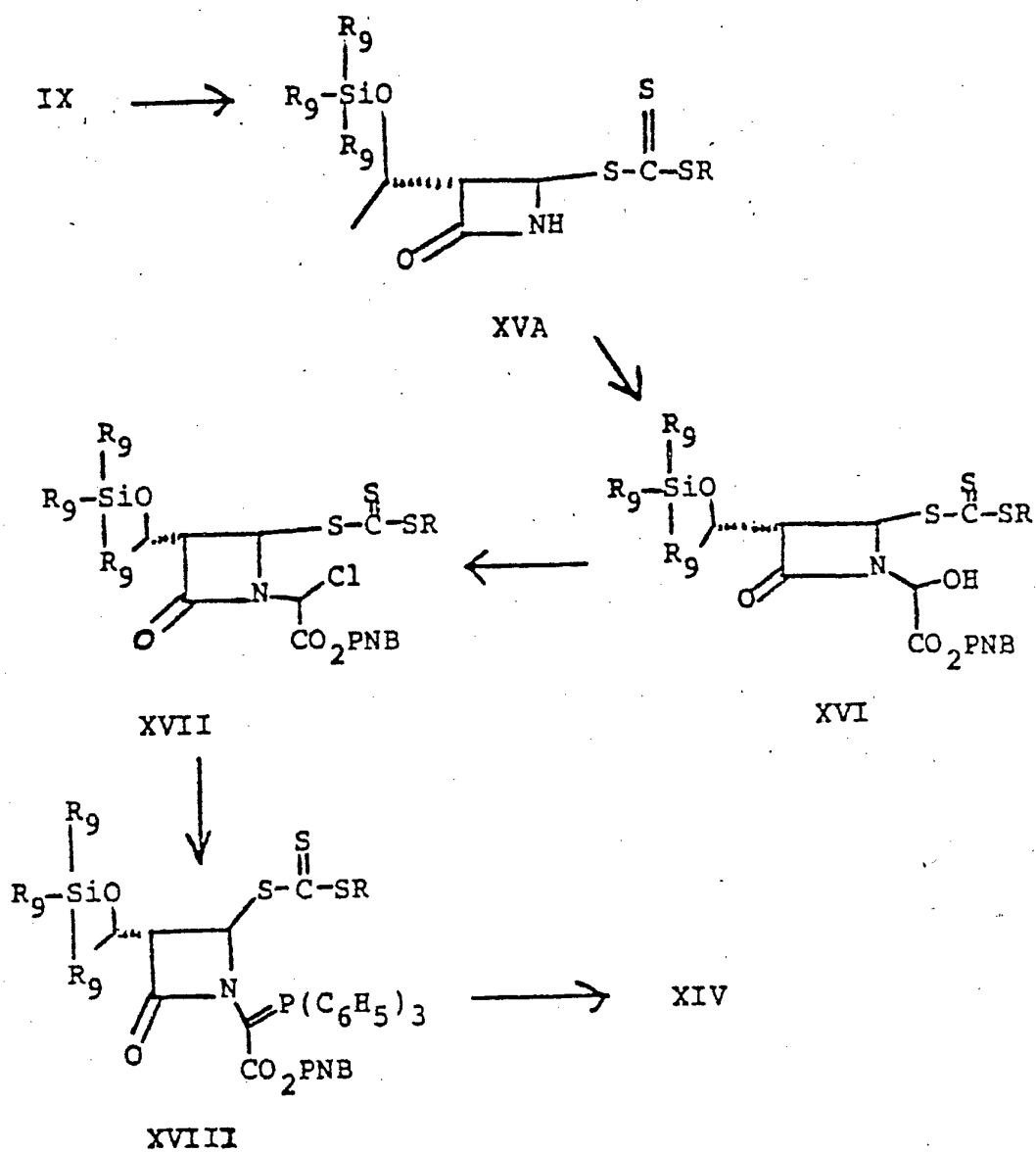
SCHEMA A



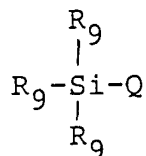
SCHEMA B



SCHEMA C



Der anfallende Alkohol der Formel VI kann durch ein Trialkylhalogensilan der Formel



geschützt werden, worin  $R_9$  jedesmal ein Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und Q Chlor, Brom oder Jod ist. So bildet Dimethylt-butylchlorsilan in Gegenwart eines Amin-Protonenakzeptors, wie Imidazol, in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel, wie N,N-Dimethylformamid, bei einer Temperatur im Bereich zwischen etwa 5 und 40°C, vorzugsweise bei etwa 25°C, eine Trialkylsilyl-Hydroxylschutzgruppe, wie in Formel VII gezeigt.

Behandeln von VII mit Quecksilber(II)acetat in Essigsäure bei einer Temperatur von etwa 90°C liefert das Olefin VIII.

Um das gewünschte Azetidinon IX zu erhalten, wird das Olefin VIII in einem reaktionsinerten Lösungsmittel, wie Dichlormethan bei einer Temperatur zwischen etwa -80 und -40°C, vorzugsweise bei etwa -78°C, ozoniert. Das Reaktionsprodukt wird mit einem Alkohol, wie Methanol, behandelt, um das Azetidin IX zu ergeben.

Wie in Schema B gezeigt, wird eine Verbindung der Formel IX mit Tri-thiocarbonatsalz der Formel  $M^+R_{10}-S-C(S)-S^-$  behandelt, worin  $R_{10}$  Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Ethyl, und M ein Metall, wie Natrium oder Kalium, ist, um eine Verbindung der Formel X zu erhalten. Diese Umwandlung von IX in X wird in einem organischen Lösungsmittel oder Wasser durchgeführt, vorzugsweise einem Gemisch aus Wasser und Dichlormethan, bei einer Temperatur im Bereich von etwa 0 bis 35°C, vorzugsweise bei etwa 25°C.

Die Verbindung der Formel X wird mit p-Nitrobenzyl-chloroxalat in Gegenwart eines tert.-Alkylamins kondensiert, worin jedes Alkyl z.B. 1 bis 4 Kohlenstoffatome hat, wie Ethyl-di-isopropylamin, um die Verbindung der Formel XI zu erhalten. Diese Kon-

densationsreaktion wird in einem reaktionsinerten Lösungsmittel, vorzugsweise Dichlormethan, bei einer Temperatur im Bereich von etwa 5 bis 25°C, bevorzugt bei etwa 10°C, durchgeführt.

Die anfallende Verbindung der Formel XI wird unter Verwendung eines Trialkylphosphits, worin jedes Alkyl 1 bis 4 Kohlenstoffatome hat, wie Triethylphosphit, in einem reaktionsinerten Lösungsmittel, wie Trichlormethan, bei einer Temperatur im Bereich von etwa 40 bis 80°C, vorzugsweise bei etwa 60°C, cyclisiert, um das Penem der Formel XII zu erhalten.

Die Thiogruppe der Verbindung XII wird zu dem entsprechenden Sulfoxid XIII mit einem oxidierenden Mittel, wie m-Chlorperbenzoesäure, in einem reaktionsinerten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, bei einer Temperatur im Bereich von etwa -10 bis -30°C, vorzugsweise -20°C, oxidiert.

Das Sulfoxid in der Verbindung der Formel XIII wird mit dem Mercaptid der Formel  $R-S^-$  durch Verwendung von z.B. dem Natrium- oder Kaliumsalz des geeigneten Mercaptids substituiert, das mit dem Sulfoxid XIII in einem polaren organischen Lösungsmittel, wie Ethanol oder Acetonitril, bei einer Temperatur im Bereich von etwa -10 bis -50°C, vorzugsweise bei etwa -35°C, umgesetzt wird.

Die Ausgangs-Mercaptane der Formel  $R-SH$  oder Ausgangs-Thioacetate der Formel  $R-S-C(O)CH_3$  sind für viele der Bedeutungen von R bekannt, und solche, die nicht bekannt sind, können nach analogen, auf dem Fachgebiet bekannten Methoden hergestellt werden. Zur Übersicht siehe J.L. Wardell, "Preparation of Thiols" in The Chemistry of the Thiol Group, S. Patai, John Wiley & Sons, London, 1974, Kapitel 4. Siehe auch Volante, Tetrahedron Letters 22, 3119-3122 (1981) zur Umwandlung von Alkoholen in Thiole und Thiolester unter Verwendung von Triphenylphosphin und einem Dialkylazodicarboxylat in Gegenwart des Alkohols und einer geeigneten Thiolsäure.

Für Verbindungen der Formel XIV wird die Trialkylsilylgruppe vorzugsweise vor der Hydrogenolyse zum Entfernen der Säureschutzgruppe (PNB) entfernt, um eine Verbindung der Formel XV zu erhalten. Die Trialkylsilylgruppe wird mit einem Tetraalkylammoniumfluorid in einem etherischen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur im Bereich von etwa 15 bis 40°C, vorzugsweise bei etwa 25°C, entfernt.

Umwandeln einer Verbindung der Formel XV in eine Verbindung der Formel II erfolgt unter Anwendung einer herkömmlichen Hydrogenolyse-Reaktion, und erfolgt für diese Art von Umwandlung herkömmlicherweise. So wird eine Lösung einer Verbindung der Formel XV unter einer Atmosphäre aus Wasserstoff oder Wasserstoff im Gemisch mit einem inerten Verdünnungsmittel, wie Stickstoff oder Argon, in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Edelmetall-Hydrogenolysekatalysators, wie einem Palladium-auf-Calciumcarbonat- oder einem Palladium-auf-Celite (eine Diatomeenerde) Katalysator, gerührt oder geschüttelt. Passende Lösungsmittel für diese Hydrogenolyse sind niedere Alkanole, wie Methanol; Ether, wie Tetrahydrofuran und Dioxan; niedermolekulare Ester, wie Ethylacetat und Butylacetat; Wasser; und Gemische dieser Lösungsmittel. Es ist jedoch üblich, Bedingungen zu wählen, unter denen das Ausgangsmaterial löslich ist, wie wässriges Tetrahydrofuran. Die Hydrogenolyse erfolgt gewöhnlich bei Raumtemperatur und bei einem Druck von etwa 0,5 bis etwa 5 bar (etwa 0,5 bis etwa 5 kg/cm<sup>2</sup>). Der Katalysator ist gewöhnlich in einer Menge von etwa 10 Gew.-%, bezogen auf das Ausgangsmaterial, bis zu einer Menge gleich dem Gewicht des Ausgangsmaterials, zugegen, wenngleich größere Mengen verwendet werden können. Die Reaktion erfordert gewöhnlich etwa 1 h, worauf die Verbindung der Formel II einfach durch Filtrieren und anschließendes Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum gewonnen wird. Wenn Palladium-auf-Calciumcarbonat als Katalysator verwendet wird, wird das Produkt als Calciumsalz isoliert, und wenn Palladium-auf-Celite verwendet wird, wird das Produkt als Natriumsalz isoliert.

Die Verbindungen der Formel I oder II können nach für  $\beta$ -Lactam-Verbindungen herkömmlichen Methoden gereinigt werden. Beispielsweise kann die Verbindung der Formel I durch Gelfiltration an Sephadex oder durch Umkristallisieren gereinigt werden.

Eine alternative Synthesearbeitsweise ist im Schema C gezeigt. Das Azetidin der Formel IX wird mit einem Trithiocarbonat der Formel  $M^+R-S-C(S)-S^-$ , worin M ein Metall, wie Natrium oder Kalium, ist, unter Anwendung der zuvor zur Herstellung von X beschriebenen Arbeitsweise umgesetzt.

Das anfallende Trithiocarbonat XVA wird mit (p-Nitrobenzyloxy-carbonyl) (dihydroxy) methan in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Benzol, Toluol oder Dimethylformamid, vorzugsweise Benzol, bei einer Temperatur im Bereich von etwa 25-110°C, vorzugsweise bei etwa 80°C, behandelt, um den Alkohol der Formel XVI zu ergeben.

Das entsprechende Chlorid XVII wird aus dem Alkohol XVI durch Behandeln mit Thionylchlorid in einem reaktionsinerten organischen Lösungsmittel, wie Dichlormethan, in Gegenwart eines gehinderten Amins, das als Säureakzeptor dient, wie 2,6-Lutidin, bei einer Temperatur im Bereich von etwa -10 bis 75°C, vorzugsweise bei 0°C, hergestellt.

Das Chlorid XVII wird mit einem Triarylphosphin, wie Triphenylphosphin, in einem reaktionsinerten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, in Gegenwart eines tertiären Amins, wie 2,6-Lutidin, bei einer Temperatur von etwa 25°C umgesetzt, um die Verbindung der Formel XVIII zu erhalten, die durch Rückflußkochen in einem aromatischen Lösungsmittel, wie Toluol, cyclisiert wird, um das Penem der Formel XIV zu ergeben.

Trithiocarbonatsalze der Formel  $M^+R-S-(C=S)-S^-$  werden aus dem geeigneten Mercaptan der Formel  $R-SH$  oder durch Behandeln eines Thioacetats der Formel  $RSC(O)CH_3$  mit einem Alkalimetallalkoholat,

gefolgt von Schwefelkohlenstoff, hergestellt.

Durch Anwendung der zuvor erwähnten Arbeitsweise von Yoshida et al. ist die Stereochemie am Kohlenstoff 6 des Penem sowie die Hydroxyethylgruppe am Kohlenstoff 6 die in Formel II gezeigte. So ist die hauptsächliche Stereochemie für das Produkt des Ringschlusses nach den Schemata B oder C die, bei der der Wasserstoff an der Penem-Ring-Position 5 trans zum Wasserstoff am Kohlenstoff 6 ist und in  $\alpha$ -Konfiguration. Alternativ kann die Stereochemie als 5R,6S; 6-(R)-1-Hydroxyethyl beschrieben werden.

Die Verbindungen der Formel I oder II sind sauer und bilden Salze mit basischen Mitteln. Solche Salze werden als im Rahmen dieser Erfindung liegend angesehen. Diese Salze können nach Standardtechniken hergestellt werden, wie durch Zusammenbringen der sauren und basischen Komponenten, gewöhnlich in einem stöchiometrischen Verhältnis, in einem wässrigen, nicht-wässrigen oder teilweise wässrigen Medium, je nach Eignung. Sie werden dann durch Filtrieren, durch Fällen mit einem Nicht-Lösungsmittel und anschließendes Filtrieren, durch Verdampfen des Lösungsmittels oder im Falle wässriger Lösungen durch Lyophilisieren, je nach Eignung, gewonnen. Basische Mittel, die bei der Salzbildung in geeigneter Weise eingesetzt werden, gehören sowohl zu den organischen als auch anorganischen Typen, und sie umfassen Ammoniak, organische Amine, Alkalimetallhydroxide, -carbonate, -bicarbonate, -hydride und -alkoholate, sowie Erdalkalimetallhydroxide, -carbonate, -hydride und -alkoholate. Repräsentative Beispiele für solche Basen sind primäre Amine, wie n-Propylamin, n-Butylamin, Anilin, Cyclohexylamin, Benzylamin und Octylamin; sekundäre Amine wie Diethylamin, Morpholin, Pyrrolidin und Piperidin; tertiäre Amine, wie Triethylamin, N-Ethylpiperidin, N-Methylmorpholin und 1,5-Diazabicyclo[4,3,0]non-5-en; Hydroxide, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniumhydroxid und Bariumhydroxid; Alkoholate, wie Natriumethylat und Kaliumethylat; Hydride, wie Calciumhydrid und Natriumhydrid; Carbonate, wie Kaliumcarbonat und Natriumcarbonat; Bicarbonate, wie Natriumbi-

carbonat und Kaliumbicarbonat; und Alkalimetallsalze langkettiger Fettsäuren, wie Natrium-2-ethylhexanoat.

Bevorzugte Salze der Verbindungen der Formel I oder II sind Natrium-, Kalium- und Calciumsalze.

Die pharmazeutisch annehmbaren Salze der Formel I oder II sind solche, die frei von wesentlichen nachteiligen Nebenwirkungen bei der Dosis gewöhnlicher Anwendung sind, und sie umfassen z.B. die Natrium-, Kalium- oder Calciumsalze von diesen.

Die antibakterielle Aktivität der Verbindungen der Formel I oder II und ihrer Salze in vitro kann durch Messen ihrer Mindesthemmkonzentrationen (MHK-Werte) in  $\mu\text{g/ml}$  gegenüber einer Vielfalt von Mikroorganismen demonstriert werden. Die befolgte Arbeitsweise ist die von International Collaborative Study on Antibiotic Sensitivity Testing (Ericsson and Sherris, Acta. Pathologica et Microbiologia Scandinav, Supp. 217, Abschnitt B: 64-68 [1971]) empfohlene und verwendet Hirn-Herz-Infusions (BHI)-Agar und die Inocula replizierende Vorrichtung. Röhrchen für das Wachstum über Nacht werden zur Verwendung als Standard-Inoculum 100-fach verdünnt (20 000 bis 10 000 Zellen in etwa 0,002 ml werden auf die Agar-Oberfläche gebracht; 20 ml BHI-Agar/Platte). Zwölf 2-fach-Verdünnungen der Testverbindung werden verwendet, wobei die Ausgangskonzentration des Testwirkstoffs 200  $\mu\text{g/ml}$  ist. Einzelne Kolonien bleiben außer Betracht, wenn die Platten nach 18 h bei 37°C abgelesen werden. Die Suszeptibilität (MHK) des Testorganismus wird als die niedrigste Konzentration der Verbindung angenommen, die in der Lage ist, vollständige Wachstums hemmung hervorzurufen, beurteilt mit dem freien Auge.

Die Verbindungen der Formel I oder II und die pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon eignen sich zur Kontrolle bakterieller Infektionen in Säugern, den Menschen eingeschlossen. Sie finden Verwendung bei der Kontrolle von durch susceptible Bakterien in

menschlichen Personen verursachten Infektionen, z.B. Infektionen, verursacht durch susceptible Stämme von *Staphylococcus aureus*.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können oral oder parenteral, d.h. intramuskulär, subkutan, intraperitoneal oder intravenös, alleine oder kombiniert mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger entsprechend pharmazeutischer Standardpraxis verabreicht werden. Das Verhältnis von aktivem Bestandteil zu Träger wird von der chemischen Natur, der Löslichkeit und Stabilität des aktiven Bestandteils sowie der in Betracht gezogenen Dosierung abhängen. Das Verhältnis des pharmazeutisch annehmbaren Trägers zu der Penem-Verbindung wird normalerweise im Bereich von 1:10 bis 4:1 sein. Für die orale Verabreichung können die Verbindungen dieser Erfindung in Form von Tabletten, Kapseln, Rauten-, Rundpastillen, Pulvern, Sirupen, Elixieren, wässrigen Lösungen und Suspensionen und dergleichen verwendet werden. Im Falle von Tabletten umfassen Träger, die verwendet werden können, Lactose, Natriumcitrat und Salze von Phosphorsäure. Verschiedene den Zerfall fördernde Mittel, wie Stärke, und Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum, werden gewöhnlich in Tabletten verwendet. Brauchbare Verdünnungsmittel für Kapseln umfassen Lactose und hochmolekulare Polyethylenglykole. Wenn wässrige Suspensionen für orale Verwendung erforderlich sind, wird der aktive Bestandteil mit emulgierenden und suspendierenden Mitteln kombiniert. Süßungs- und/oder Aromatisierungsmittel können zugesetzt werden. Für parenterale Verabreichung werden gewöhnlich sterile Lösungen des aktiven Bestandteils hergestellt, und die pH-Werte der Lösungen werden geeignet eingestellt und gepuffert. Für intravenöse Verwendung sollte die Gesamtkonzentration an gelösten Stoffen gesteuert werden, um das Präparat isotonisch zu machen. Der verschreibende Arzt wird letztlich die für einen gegebenen menschlichen Patienten geeignete Dosis bestimmen, und diese kann erwartungsgemäß mit dem Alter, dem Gewicht und der Reaktion des Einzelpatienten sowie der Natur und der Schwere der Symptome des Patienten variieren. Die Verbindungen der Formel I oder II werden normalerweise oral in Dosierungen im Bereich von etwa 10 bis

etwa 200 mg/kg Körpergewicht pro Tag und parenteral in Dosen von etwa 10 bis etwa 400 mg/kg Körpergewicht pro Tag verwendet. In manchen Fällen kann es nötig sein, Dosierungen außerhalb dieser Grenzwerte zu verwenden.

Die folgenden Beispiele und Herstellungen sind lediglich zur weiteren Veranschaulichung gegeben. Infrarot (IR-)Spektren wurden entweder als Kaliumbromid-Preßlinge (KBr-Preßling), Nujol-aufschlammungen oder als Lösungen in Chloroform ( $\text{CHCl}_3$ ), Methylenchlorid ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) oder Dimethylsulfoxid (DMSO) gemessen, und diagnostische Absorptionsbanden sind entweder in Mikrometern oder in Wellenzahlen ( $\text{cm}^{-1}$ ) angegeben. Kernmagnetische Resonanzspektren (NMR) wurden für Lösungen in Deuterochloroform ( $\text{CDCl}_3$ ), Perdeuteromethanol ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) oder Perdeuterodimethylsulfoxid ( $\text{DMSO-d}_6$ ) oder Gemischen von diesen gemessen, und Peak-Lagen sind in Teilen pro Million nach niederem Feld hin von Tetramethylsilan ausgedrückt. Die folgenden Abkürzungen für Peakformen werden verwendet: s = Singulett; d = Dublett; t = Triplett; q = Quadruplett; m = Multipllett, b = breit; c = komplex. Die Abkürzungen "ss" und "sss" bedeuten, daß ein bestimmtes Proton als zwei bzw. drei Singuletts aufgrund des Vorliegens von Diastereoisomeren auftrat. In den Beispielen und Herstellungen bedeutet die Abkürzung "PNB" die p-Nitrobenzylgruppe.

#### Beispiel 1

Natrium(5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-2-(2-pyrrolidon-3-yl)thio-2-penem-3-carboxylat

Der pH einer Suspension von 73 mg 10 % Pd auf Diatomeenerde in einem Gemisch aus 20 ml Tetrahydrofuran und 20 ml destilliertem Wasser wurde mit 0,02 m wässriger Natriumbicarbonatlösung auf 8,3 eingestellt. Eine Lösung von 73 mg p-Nitrobenzyl-(5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-2-(2-pyrrolidon-3-yl)thio-2-penem-3-carboxylat in einem Gemisch aus 8 ml Tetrahydrofuran und 8 ml Wasser wurde dann zugegeben und das anfallende Gemisch 75 min bei 3,85 bar (55 psi) hydriert; weitere 73 mg 10 % Pd auf Diatomeen-

erde wurden dann zugegeben, und der pH des Gemischs wurde mit 0,02 m wässriger Natriumbicarbonatlösung auf 7,0 eingestellt. Das Gemisch wurde 75 min bei 3,85 bar (55 psi) hydriert; dann wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt, um Tetrahydrofuran zu entfernen. Der pH der anfallenden wässrigen Lösung wurde auf 7,0 eingestellt und die Lösung mit zwei 15 ml-Portionen Ethylacetat extrahiert. Die wässrige Lösung wurde dann lyophilisiert, was 38 mg (69 % Ausbeute) der Titelverbindung als amorphen Feststoff ergab.

Das IR-Spektrum der Titelverbindung als Kaliumbromid-Preßling hatte Absorptionen bei 2,94, 5,65 und 6,3  $\mu\text{m}$ .

## Beispiel 2

Die Arbeitsweisen von Beispiel 1 wurden unter Verwendung der geeigneten Verbindungen der Formel XV angewandt, um die Natriumsalze von Verbindungen der Formel II zu erhalten, deren Ausbeute, Kaliumbromid-Preßling (sofern nicht anders angegeben)-Infrarot-Spektrum und R wie in Tabelle 1 gezeigt sind.

Tabelle 1

| <u>R</u>                                  | <u>IR (<math>\mu\text{m}</math>)</u> | <u>Ausbeute (%)</u> |
|-------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------|
| 2-Pyrrolidon-4-yl                         | 2,92, 5,68, 6,0<br>und 6,15          | 88                  |
| 1-Formyl-3-pyrrolidinyl                   | 2,92, 5,64, 6,03<br>und 6,3          | 89                  |
| (3-Methyl-1,3-oxazolidin-2-on-5-yl)methyl | 2,94, 5,7 und 6,25                   | 78                  |
| (3-Methyl-1,3-oxazolidin-2-on-4-yl)methyl | 2,94, 5,7 und 6,28                   | 90                  |
| 2-Piperidon-5-yl                          | 5,64, 6,02 und<br>6,3 (DMSO)         | 93                  |
| Piperidin-2-on-3-yl                       | 2,94, 5,66, 6,06<br>und 6,25         | 79                  |
| 1-Methylpiperidin-2-on-3-yl               | 2,93, 5,64 und 6,15                  | 98                  |
| 1-Formylpiperidin-3-yl                    | 2,9, 5,65 und 6,03                   | 73                  |

Tabelle 1 (Fortsetzung)

| <u>R</u>                                                                       | <u>IR (μm)</u>               | <u>Ausbeute (%)</u> |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------|
| 3-Methyl-perhydro-1,3-oxazin-2-on-5-yl<br>(aus weniger löslichem Diastereomer) | 2,92, 5,63, 5,99<br>und 6,08 | 57                  |
| 3-Methyl-perhydro-1,3-oxazin-2-on-5-yl<br>(aus löslicherem Diastereomer)       | 5,65 (DMSO)                  | 84                  |

Beispiel 3

Natrium(5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-2-(pyrrolidin-2,5-dion-3-yl)thio-2-penem-3-carboxylat

Die Arbeitsweisen von Beispiel 1 wurden angewandt, mit der Ausnahme, daß der Ausgangs-pH 7,5 war und für die Ausgangsverbindung der Formel XV R Pyrrolidin-2,5-dion-3-yl war. Die Verbindung wurde in 90 % Ausbeute erhalten und hatte Infrarotspektrum-Absorptionen, als Kaliumbromid-Preßling, bei 2,92, 5,63, 5,8 und 6,2 μm.

Beispiel 4

Die Arbeitsweisen von Beispiel 3 wurden unter Verwendung geeigneter Verbindungen der Formel XV angewandt, um die Natriumsalze von Verbindungen der Formel II zu erhalten, deren Ausbeute, Kaliumbromid-Preßling (sofern nicht anders angegeben)-Infrarotspektrum und R wie in Tabelle 1A gezeigt sind.

Tabelle 1A

| <u>R</u>                          | <u>IR (μm)</u> | <u>Ausbeute (%)</u> |
|-----------------------------------|----------------|---------------------|
| (1,3-Oxazolidin-2-on-4-yl)methyl  | 5,72 (b)       | 95                  |
| (1,3-Oxazolidin-2-on-5-yl)methyl  | 5,72 (b)       | 87                  |
| (1,3-Thiazolidin-2-on-4-yl)methyl | 5,65           | 100                 |

Herstellung A

p-Nitrobenzyl (5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-2-(2-pyrrolidon-3-yl)-thio-2-penem-3-carboxylat

Zu einer Lösung von 118 mg (0,204 mMol) p-Nitrobenzyl (5R,6S)-6-[(R)-1-t-butyldimethylsilyloxyethyl]-2-(2-pyrrolidon-3-yl)thio-2-penem-3-carboxylat in 6 ml Tetrahydrofuran wurden 0,11 ml (2,04 mMol) Essigsäure und 0,612 ml (0,612 Mol) einer 1 m Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran gegeben. Nach 20 h Rühren unter Stickstoff bei Raumtemperatur wurden 50 ml Ethylacetat zugegeben und die anfallende Lösung mit 40 ml gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung, 40 ml Wasser und 40 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die Ethylacetat-Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt (110 mg) wurde an Siliciumdioxidgel (50 g) unter Eluieren mit 95:5 Ethylacetat/Methanol chromatographiert, um 73 mg (77 % Ausbeute) der Titelverbindung als amorphen Feststoff zu ergeben.

Das NMR-Spektrum einer Deuteriochloroform-Lösung der Titelverbindung hatte Peaks bei 1,32 (d,3H); 2,0-3,2 (c,3H); 3,2-4,37 (c,5H); 5,3 (q,2H); 5,6 (d,1H); 6,64 (b, 1H); 7,6 (d,2H); und 8,2 (d,2H) ppm. Das Infrarot-Spektrum einer Dichlormethan-Lösung der Titelverbindung hatte Absorption bei 5,58, 5,85 und 6,57 μm.

### Herstellung B

Die Arbeitsweisen der Herstellung A wurden unter Verwendung von Verbindungen der Formel XIV angewandt, um Verbindungen der Formel XV zu erhalten, deren Eigenschaften und R in Tabelle 2 gezeigt sind. Die Lösungsmittel, in denen das Spektrum gemessen wurde, sind in Klammern.

Tabelle 2

| <u>R</u>                                  | <u>IR (μm)</u>                                            | <u>NMR(ppm)</u>                                                                                                                                                                 | <u>Ausbeute(%)</u> |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 2-Pyrrolidon-4-yl                         | 5,58, 5,87 und<br>6,58 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | 1,3(d, 3H);<br>2,0-4,42(c, 8H);<br>5,3 (q, 2H);<br>5,68 (d, 1H);<br>6,25 (b, 1H);<br>7,56 (d, 2H); und<br>8,18 (d, 2h).<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                 | 87                 |
| 1-Formyl-3-pyrrolidinyl                   | 5,57, 5,96 und<br>6,56 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | 1,35(d,3H); 1,8-<br>2,6(c,2H); 3,2<br>(b,1H); 3,3-4,46<br>(c,7H); 5,3(q,2H)<br>5,64(d,1H); 7,6<br>(d,2H); und 8,2<br>(s und d, 3H);<br>(CDCl <sub>3</sub> )                     | 42                 |
| (3-Methyl-1,3-oxazolidin-2-on-5-yl)methyl | 5,56, 5,66 und<br>6,57 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | 1,36 (d,3H); 2,4<br>(b,1H); 2,9 (s, 3H);<br>3,17-3,92 (c, 5H);<br>4,0-4,86 (c, 2H)<br>5,31 (q,2H);<br>5,69 (d, 1H);<br>7,6 (d, 2H); und<br>8,2 (d, 2H).<br>(CDCl <sub>3</sub> ) | 38                 |

Tabelle 2 (Fortsetzung)

| R                                         | IR ( $\mu\text{m}$ )                                  | NMR (ppm)                                                                                                                                                                                   | Ausbeute (%) |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| (3-Methyl-1,3-oxazolidin-2-on-4-yl)methyl | 5,56, 5,67 und 6,56 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )      | 1,35 (d, 3H); 2,2 (b, 1H); 2,89 (s) und 2,81-3,5 (c), (insges. 5H); 3,6-4,49 (c, 5H); 5,3 (q, 2H); 5,67 (d, 1H); 7,56 (d, 2H); und 8,16 (d, 2H).<br>( $\text{CDCl}_3$ )                     | 25           |
| Pyrrolidin-2,5-dion-3-yl                  | 5,57, 5,75 und 6,54 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )      | 1,3 (d, 3H); 2,1 (b, 1H); 2,5-4,4 (c, 6H); 5,3 (q, 2H); 5,65 (d, 1H); 7,56 (d, 2H); und 8,16 (d, 2H).<br>( $\text{CDCl}_3$ )                                                                | 32           |
| 2-Piperidon-5-yl                          | 5,64 und 6,0 (Nujol-Aufschlammung)                    | 1,18 (d, 3H); 1,74-2,8 (c, 4H); 3,05-3,74 (c, 4H); 4,03 (m, 1H); 5,25 (d, 1H); 5,37 (q, 2H); 5,78 (d, 1H); 7,66 (b, 1H); 7,7 (d, 2H); und 8,25 (d, 2H).<br>( $\text{DMSO}-d_6$ , 250MHz)    | 86           |
| (1,3-Oxazolidin-2-on-4-yl)methyl          | 5,5, 5,67, 5,91 und 6,58 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) | 2,0 (b, 1H); 1,27 (d, 3H); 3,1 (m, 2H); 3,7 (dd, 1H); 3,8-4,67 (c, 4H); 5,31 (q, 2H); 5,68 (d, 1H); 7,1 (b, 1H); 7,6 (d, 2H); und 8,18 (d, 2H).<br>( $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ ) | 57           |

Tabelle 2 (Fortsetzung)

| <u>R</u>                          | <u>IR (<math>\mu\text{m}</math>)</u>                    | <u>NMR (ppm)</u>                                                                                                                                                                                                                                   | <u>Ausbeute (%)</u> |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| (1,3-Oxazolidin-2-on-5-yl)methyl  | 5,58, 5,67 und<br>6,58 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )     | 1,29 (d, 3H);<br>2,2 (b, 1H);<br>3,1-3,98 (C, 5H);<br>4,1 (m, 1H);<br>4,83 (C, 2H);<br>5,3 (q, 2H);<br>5,7 (d, 1H);<br>7,1 (b, 1H);<br>7,58 (d, 2H); und<br>8,17 (d, 2H).<br>( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ )                                   | 56                  |
| (1,3-Thiazolidin-2-on-4-yl)methyl | 5,61, 5,97, 6,06,<br>6,6 und 6,7 (KBr)                  | 1,18 (d, 3H);<br>3,13-3,46 (C,<br>3H); 3,62 (dd,<br>1H); 3,88 (dd,<br>1H); 4,02 (m,<br>1H); 4,1 (m, 1H);<br>5,25 (d, 1H);<br>5,38 (q, 2H);<br>5,76 (d, 1H);<br>7,7 (d, 2H);<br>8,24 (d, 2H); und<br>8,42 (s, 1H).<br>(250 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) | 64                  |
| Piperidin-2-on-3-yl               | 5,56, 5,9, 6,0<br>und 6,56 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) | 1,3 (d, 3H);<br>1,65-2,45 (C, 4H);<br>3,28 (C, 2H);<br>3,52-4,42 (C,<br>4H); 5,32 (q, 2H);<br>5,65 und 5,7<br>(2d, insges. 1H);<br>7,12 (b, 1H);<br>7,6 (d, 2H); und<br>8,2 (d, 2H).<br>( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ )                        | 65                  |

Tabelle 2 (Fortsetzung)

| <u>R</u>                        | <u>IR (μm)</u>                                                  | <u>NMR (ppm)</u>                                                                                                                                                                  | <u>Ausbeute (%)</u> |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 1-Methylpiperidin-<br>2-on-3-yl | 5,56, 5,92, 6,07<br>und 6,56 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | 1,3 (d, 3H); 1,7-<br>2,45 (c, 5H); 2,96<br>(s, 3H); 3,3 (m,<br>2H); 3,65-4,45 (c,<br>3H); 5,3 (q, 2H);<br>5,6 (d, 1H); 7,57<br>(d, 2H); und 8,2<br>(d, 2H). (CDCl <sub>3</sub> )  | 40                  |
| 1-Formylpiperidin-<br>3-yl      | 5,57, 5,97 und<br>6,56 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )       | 1,12-2,33 (c)<br>und 1,3 (d)<br>(insges. 8H);<br>2,78-4,62 (c,<br>7H); 5,28 (q,<br>2H); 5,63 (d, 1H);<br>7,54 (d, 2H);<br>7,98 (s, 1H);<br>und 8,16 (2H).<br>(CDCl <sub>3</sub> ) | 64                  |

Herstellung C

p-Nitrobenzyl (5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-2-(3-methylperhydro-  
1,3-oxazin-2-on-5-yl)thio-2-penem-3-carboxylat

Tetrabutylammoniumfluorid (1,25 ml einer 1 m Lösung in Tetrahydrofuran, 1,25 mmol) und Essigsäure (0,25 ml) wurden zu einer Lösung von p-Nitrobenzyl (5R,6S)-6-[(R)-1-t-butyltrimethylsilyloxyethyl]-2-(3-methyl-perhydro-1,3-oxazin-2-on-5-yl)thio-2-penem-3-carboxylat (0,24 g, 0,39 mmol) in 2 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gegeben. Die anfallende Lösung wurde 20 h unter Stickstoff bei 25°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde dann mit 100 ml Ethylacetat verdünnt und mit 10 ml Wasser, zwei 20 ml-

Portionen Salzlösung, 20 ml Wasser und 20 ml Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der zurückbleibende Feststoff wurde mit 5 ml Methanol verrieben, dann wurden 15 ml Diethylether zugegeben und das anfallende Gemisch filtriert, um 71 mg des weniger löslichen Diastereomeren als leicht gelbbraun gefärbten Feststoff zu ergeben. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand an Siliciumdioxidgel (75 g) chromatographiert, wobei mit 9:1 Ethylacetat/Methanol eluiert wurde, um das löslichere Diastereomer als Feststoff zu ergeben. Verreiben des Feststoffs mit 1:1 Diethylether/Petrolether und Filtrieren ergab 52 mg des löslicheren Diastereomeren als leicht gelbbraun gefärbten Feststoff (Gesamtausbeute 63 %).

#### Weniger lösliches Diastereomer

NMR(DMSO- $d_6$ , 250 MHz): 1,2 (d, 3H); 2,86 (s, 3H); 3,4 (dd, 1H); 3,83 (dd, 1H); 3,9-4,1 (c, 3H); 4,25 (dd, 1H); 4,51 (dd, 1H); 5,26 (d, 1H); 5,38 (q, 2H); 5,8 (d, 1H); 7,7 (d, 2H); und 8,26 (d, 2H) ppm.

#### Löslicheres Diastereomer

NMR(DMSO- $d_6$ , 250 MHz): 1,2 (d, 3H); 2,86 (s, 3H); 3,35 (dd, 1H); 3,81 (dd, 1H); 3,9-4,1 (c, 3H); 4,29 (dd, 1H); 4,54 (dd, 1H); 5,26 (d, 1H); 5,39 (q, 2H); 5,83 (d, 1H); 7,7 (d, 2H); und 8,26 (d, 2H) ppm.

IR (KBr); 2,92, 5,61, 5,85, 5,91 und 6,61  $\mu$ m.

#### Herstellung D

p-Nitrobenzyl(5R,6S)-6-[(R)-1-t-Butyldimethylsilyloxyethyl]-2-(2-pyrrolidon-3-yl)thio-2-penem-3-carboxylat

Natriummethylat (27 mg, 0,5 mMol) wurde zu einer Lösung von 80 mg (0,5 mMol) 2-Pyrrolidon-3-yl-thioacetat in 5 ml wasserfreiem Ethanol gegeben, unter Stickstoff auf  $-30^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Nach 30 min bei  $-30^{\circ}\text{C}$  wurde eine Lösung von 300 mg (0,5 mMol) rohen p-Nitrobenzyl(5R,6S)-6-[(R)-1-t-butyldimethylsilyloxyethyl]-2-ethyl-

sulfinyl-2-penem-3-carboxylats der Herstellung I in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, die auf  $-50^{\circ}\text{C}$  gekühlt worden war, zugegeben. Die anfallende Lösung wurde 60 min bei  $-30^{\circ}\text{C}$  gerührt, dann wurden 0,029 ml (0,5 mMol) Essigsäure zugegeben und die Lösung im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in 50 ml Ethylacetat gelöst und die anfallende Lösung wurde mit 40 ml gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung, 40 ml Wasser und 40 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die Ethylacetatschicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Chromatographie des Rohprodukts (370 mg) an Siliciumdioxidgel (120 g) unter Eluieren mit 1:1 Chloroform/Ethylacetat lieferte 118 mg (41 % Ausbeute) der Titelverbindung als viskoses Harz.

Das Infrarot-Spektrum der Dichlormethanolösung der Titelverbindung hatte Absorptionen bei 5,58, 5,86 und 6,58  $\mu\text{m}$ . Das NMR-Spektrum einer Deuteriochloroform-Lösung der Titelverbindung hatte Peaks bei 0,06 (s, 3H); 0,1 (s, 3H); 0,84 (s, 9H); 1,24 (d, 3H); 1,91-2,98 (c, 2H); 3,23-4,4 (c, 5H); 5,29 (q, 2H); 5,6 (d, 1H); 6,6 (b, 1H); 7,55 (d, 2H); und 8,16 (d, 2H) ppm.

#### Herstellung E

Die Arbeitsweisen der Herstellung D wurden unter Verwendung des geeigneten Thioacetats angewandt, um Verbindungen der Formel XIV zu erhalten, deren Eigenschaften und R wie in Tabelle 3 gezeigt sind.

Tabelle 3

| <u>R</u>                | <u>IR (<math>\mu\text{m}</math>)</u>                | <u>NMR (ppm)</u>                                                                                                                                                                                                                               | <u>Ausbeute (%)</u> |
|-------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 2-Pyrrolidon-4-yl       | 5,58, 5,86 und<br>6,57 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) | 0,04 (s, 3H)<br>0,09 (s, 3H);<br>0,82 (s, 9H);<br>1,25 (d, 3H);<br>2,1-4.42 (c, 7H);<br>5,29 (q, 2H);<br>5,62 (d, 1H);<br>6,44 (b, 1H);<br>7,57 (d, 2H); und<br>8,16 (d, 2H).<br>( $\text{CDCl}_2$ )                                           | 31                  |
| 1-Formyl-3-pyrrolidiny1 | 5,58, 6,02 und<br>6,57 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) | 0,02 (s, 3H);<br>0,09 (s, 3H);<br>0,85 (s, 9H);<br>1,24 (d, 3H);<br>0,08-2,42 (c, 2H);<br>3,3-4,47 (c, 7H);<br>5,28 (q, 2H);<br>5,64 (d, 1H);<br>7,55 (d, 2H); und<br>8,16 (d) und 8,18<br>(s), <del>insges.</del> 3H).<br>( $\text{CDCl}_3$ ) | 37                  |

Tabelle 3 (Forts.)

| <u>R</u>                                  | <u>IR(μm)</u>                                                | <u>NMR(ppm)</u>                                                                                                                                                                                                                                        | <u>Ausbeute (%)</u> |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| (3-Methyl-1,3-oxazolidin-2-on-5-yl)methyl | 5,57, 5,66 5,9 und 6,57 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )   | 0,05 (s, 3H);<br>0,1 (s, 3H);<br>0,85 (s, 9H);<br>1,26 (d, 3H);<br>2,89 (s, 3H);<br>3,12-3,89 (c, 5H);<br>4,04-4,8 (c, 2H);<br>5,3 (q, 2H);<br>5,67 (d, 1H);<br>7,6 (d, 2H); und<br>8,2 (d, 2H).<br>(CDCl <sub>3</sub> )                               | 49                  |
| (3-Methyl-1,3-oxazolidin-2-on-4-yl)methyl | 5,56, 5,67, 5,88 und 6,57 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | 0,02 (s, 3H);<br>0,08 (s, 3H);<br>0,82 (s, 9H);<br>1,26 (d, 3H);<br>2,9 (s) und<br>2,8-3,5 (c),<br>(insges. 5H);<br>3,65-4,54 (c, 5H);<br>5,3 (q, 2H);<br>5,69 (d, 1H);<br>7,6 (d, 2H); und<br>8,2 (d, 2H).<br>(CDCl <sub>3</sub> )                    | 48                  |
| 2-Piperidon-5-yl                          | 5,62 und 6,0<br>(Nujol-Aufschlammung)                        | 0,04 (s, 3H);<br>0,08 (s, 3H);<br>0,84 (s, 9H);<br>1,27 (d, 3H);<br>1,85-2,7 (c, 4H);<br>3,34-3,84 (c, 4H);<br>4,28 (m, 1H); 5,33<br>(q, 2H); 5,69<br>(d, 1H); 6,06<br>(b, 1H); 7,63<br>(d, 2H); und<br>8,22 (d, 2H).<br>(CDCl <sub>3</sub> , 250 MHz) | 34                  |

Tabelle 3 (Forts.)

| <u>R</u>                    | <u>IR(μm)</u>                                                   | <u>NMR(ppm)</u>                                                                                                                                                                                                                                                 | <u>Ausbeute (%)</u> |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Piperidin-2-on-3-yl         | 5,57, 5,98 und<br>6,56 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )       | 0,03 (s, 3H);<br>0,06 (s, 3H);<br>0,84 (s, 9H);<br>1,22 (d, 3H);<br>1,66-2,4 (c, 4H);<br>3,34 (c, 2H);<br>3,6-4,5 (c, 3H);<br>5,26 (q, 2H);<br>5,56 und 5,62<br>(2d, insges. 1H);<br>6,5 (b, 1H);<br>7,54 (d, 2H);<br>und 8,14 (d, 2H).<br>(CDCl <sub>3</sub> ) | 29                  |
| 1-Methylpiperidin-2-on-3-yl | 5,57, 5,93, 6,08<br>und 6,56 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | 0,03 (s, 3H);<br>0,06 (s, 3H);<br>0,82 (s, 9H);<br>1,22 (d, 3H);<br>1,6-2,36 (c, 4H);<br>2,96 (s, 3H); 3,3<br>(m, 2H); 3,67-4,43<br>(c, 3H); 5,28 (q,<br>2H); 5,57 (d, 1H);<br>7,57 (d, 2H); und<br>8,18 (d, 2H).<br>(CDCl <sub>3</sub> )                       | 40                  |

Tabelle 3 (Forts.)

| <u>R</u>               | <u>IR(μm)</u>                                         | <u>NMR(ppm)</u>                                                                                                                                                                                                                    | <u>Ausbeute(%)</u> |
|------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 1-Formylpiperidin-3-yl | 5,8, 5,98, 6,58<br>(CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | 0,03 (s, 3H);<br>0,06 (s, 3H);<br>0,82 (s, 9H);<br>1,1-2,3 (c) und<br>1,23 (d) insgesamt<br>7H); 2,8-4,5 (c,<br>7H); 5,26 (q,<br>2H); 5,62 (d,<br>1H); 7,54 (d, 2H);<br>7,98 (s, 1H); und<br>8,14 (d, 2H).<br>(CDCl <sub>3</sub> ) | 48                 |

Herstellung F

Die Arbeitsweisen der Herstellung D wurden unter Verwendung von gereinigtem p-Nitrobenzyl-(5R,6S)-6-[(R)-1-t-butyldimethylsilyloxyethyl]-2-ethylsulfinyl-2-penem-3-carboxylat der Herstellung H und dem geeigneten Thioacetat angewandt, um Verbindungen der Formel XIV zu erhalten, deren Eigenschaften und R wie in Tabelle 3A gezeigt sind.

Tabelle 3A

| <u>R</u>                         | <u>IR( μm)</u>                                                  | <u>NMR(ppm)</u>                                                                                                                                                                                                                            | <u>Ausbeute(%)</u> |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| (1,3-Oxazolidin-2-on-4-yl)methyl | 5,57, 5,67, 5,92<br>und 6,58 (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) | 0,03 (s, 3H);<br>0,06 (s, 3H);<br>0,82 (s, 9H);<br>1,22 (d, 3H);<br>3,1 (2d, 2H);<br>3,72 (dd, 1H);<br>3,82-4,68 (c,<br>4H); 5,26 (q, 2H);<br>5,64 (d, 1H);<br>5,98 (b, 1H);<br>7,54 (d, 2H),<br>und 8,16 (d, 2H).<br>(CDCl <sub>3</sub> ) | 40                 |

Tabelle 3A (Forts.)

| <u>R</u>                              | <u>IR( <math>\mu</math>m)</u>                            | <u>NMR(ppm)</u>                                                                                                                                                                                                                    | <u>Ausbeute(%)</u> |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| (1,3-Oxazolidin-<br>2-on-5-yl)methyl  | 5,6, 5,67, 5,92<br>und 6,58 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) | 0,03 (s, 3H);<br>0,06 (s, 3H);<br>0,82 (s, 9H);<br>1,22 (d, 3H);<br>3,1-4,0 (c,<br>5H); 4,22 (m, 1H);<br>4,8 (m, 1H); 5,29<br>(q, 2H); 5,65 (d,<br>1H); 5,84 (b, 1H);<br>7,56 (d, 2H); und<br>8,16 (d, 2H).<br>( $\text{CDCl}_3$ ) | 48                 |
| (1,3-Thiazolidin-<br>2-on-4-yl)methyl | 5,56, 5,89 und<br>6,54 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )      | 0,03 (s, 3H);<br>0,06 (s, 3H);<br>0,82 (s, 9H);<br>1,22 (d, 3H);<br>3,0-4,42 (c,<br>7H); 5,3 (q, 2H);<br>5,66 (d, 1H);<br>6,0 (b, 1H);<br>7,56 (d, 2H);<br>und 8,16 (d, 2H).<br>( $\text{CDCl}_3$ )                                | 50                 |

Tabelle 3A (Forts.)

| <u>R</u>                                              | <u>IR (μm)</u> | <u>NMR(ppm)</u>                                                                                                                                                                                                                                                                       | <u>Ausbeute(%)</u> |
|-------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 3-Methyl-perhydro-<br>1,3-oxazin-2-on-5-yl-<br>methyl |                | 0,05 (s, 3H);<br>0,08 (s, 3H);<br>0,84 (s, 9H);<br>1,27 (d, 3H);<br>3,0 (s, 3H);<br>3,37 (dd, 1H);<br>3,67 (dd, 1H);<br>3,8 (c, 2H);<br>4,14-4,34 (c,<br>2H); 4,47 (dd, 1H);<br>5,33 (q, 2H);<br>5,72 (d, 1H);<br>7,62 (d, 2H); und<br>8,23 (d, 2H).<br>(CDCl <sub>3</sub> , 250 MHz) | 82                 |

### Herstellung G

p-Nitrobenzyl (5R,6S)-6-[(R)-1-t-butyldimethylsilyloxyethyl]-2-(pyrrolidin-2,5-dion-3-yl)thio-2-penem-3-carboxylat

Natriummethylat (54 mg, 1,0 mMol) wurde zu einer Lösung von 87 mg (0,5 mMol) Pyrrolidin-2,5-dion-3-yl-thioacetat in 5 ml wasserfreiem Ethanol, auf -35°C gekühlt, unter Stickstoff gegeben. Nach 40 min bei -35°C wurde eine Lösung von 300 mg (ca. 0,5 mMol) rohen p-Nitrobenzyl-(5R,6S)-6-[(R)-1-t-butyldimethylsilyloxyethyl]-2-ethylsulfinyl-2-penem-3-carboxylats in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, auf -50°C gekühlt, gegeben. Die anfallende Lösung wurde 60 min bei -40°C bis -35°C gerührt, 0,058 ml (1,0 mMol) Essigsäure wurden zugesetzt und die Lösung im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in 50 ml Ethylacetat gelöst und die anfallende Lösung mit 40 ml gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung, 40 ml Wasser und 40 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die Ethylacetatschicht

wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Chromatographie des Rohprodukts (360 mg) an Siliciumdioxidgel (120 g) unter Eluieren mit 3:1 Chloroform/Ethylacetat lieferte 123 mg (42 % Ausbeute) der Titelverbindung als viskoses Harz.

Das Infrarot-Spektrum der Titelverbindung in einer Dichlormethan-Lösung hatte Absorptionen bei 5,56, 5,72 und 6,5  $\mu\text{m}$ . Das NMR-Spektrum einer Deuteriochloroform-Lösung der Titelverbindung hatte Peaks bei 0,04 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,86 (s, 9H); 1,25 (d, 3H); 2,54-4,54 (c, 5H); 5,3 (q, 2H); 5,7 (d, 1H); 7,6 (d, 2H) und 8,2 (d, 2H) ppm.

#### Herstellung H

Reinigung von p-Nitrobenzyl-(5R,6S)-6-[(R)-1-t-butyldimethylsiloxyethyl]-2-ethylsulfinyl-2-penem-3-carboxylat

8,0 g des gemäß Herstellung I hergestellten Titel-Penem-sulfoxids wurden an Siliciumdioxidgel (500 g) chromatographiert. Elution mit Hexan/Ethylacetat (1:) lieferte 4,6 g gereinigte Titelverbindung als Diastereomeren-Gemisch.

#### Herstellung I

p-Nitrobenzyl(5R,6S)-6-[(R)-1-t-butyldimethylsilyloxyethyl]-2-ethylsulfinyl-2-penem-3-carboxylat

Eine Lösung von 970 mg (4,78 mMol, 85 % Reinheit) m-Chlorperbenzoesäure in 25 ml Methylenchlorid wurde zu einer Lösung von 2,5 g (4,78 mMol) p-Nitrobenzyl(5R,6S)-6-[(R)-1-t-butyldimethylsilyloxyethyl]-2-ethylthio-2-penem-3-carboxylat in 125 ml Methylenchlorid, unter einer Stickstoffatmosphäre auf  $-20^{\circ}\text{C}$  gekühlt, gegeben. Das Gemisch wurde 3 h bei  $-20^{\circ}\text{C}$  gerührt, dann nacheinander mit zwei 70 ml-Portionen gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung, 70 ml Wasser und 70 ml gesättigter

wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die Methylenchloridlösung wurde mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einem gelben Schaum der Titelverbindung (2,2 g, 86 % Ausbeute) eingeengt.

Das IR-Spektrum der Titelverbindungen als Dichlormethan-Lösung hatte Absorptionen bei 5,54, 5,86 und 6,53  $\mu\text{m}$ . Das NMR-Spektrum der Titelverbindung als Deuteriochloroform-Lösung hatte Peaks bei 0,06, 0,08, 0,1 und 0,12 (4s, insgesamt 6H); 0,8 (s, 9H); 1,12-1,58 (m, 6H); 3,1 (m, 2H); 3,86 (m, 1H); 4,3 (m, 1H); 5,3 (m, 2H); 5,67 und 5,78 (2d, insgesamt 1H); 7,54 (d, 2H); und 8,18 (d, 2H) ppm.

#### Herstellung J

##### p-Nitrobenzyl(5R,6S)-6-[(R)-1-t-butyldimethylsilyloxyethyl]-2-ethylthio-2-penem-3-carboxylat

p-Nitrobenzyl-oxalylchlorid (5,85 g, 0,024 Mol) wurde zu einem Gemisch von 7,3 g (0,02 Mol) (3- $\alpha$ -t-Butyldimethylsilyloxyethyl-4-ethylthio(thiocarbonyl)thio-2-oxo-azetidin und 4,8 g (0,048 Mol) Calciumcarbonat in 70 ml Methylenchlorid, unter einer Stickstoffatmosphäre auf 10°C gekühlt, gegeben. Eine Lösung von 4,17 ml (0,024 Mol) Diisopropylethylamin in 20 ml Methylenchlorid wurde mit einer Geschwindigkeit zugetropft, um die Temperatur unter 12°C zu halten. Das Gemisch wurde 60 min bei 10°C gerührt, dann mit zwei 50 ml-Portionen eiskaltem Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einem viskosen Öl eingeengt. Das anfallende rohe p-Nitrobenzyl-(3- $\alpha$ -t-butyldimethylsilyloxyethyl-2-oxo-azetidinyloxoacetat wurde in 300 ml Ethanol-freiem Chloroform gelöst und die anfallende Lösung unter Stickstoff rückflußgekocht, während eine Lösung von 6,85 ml (0,04 Mol) Triethylphosphit in 50 ml Ethanol-freiem Chloroform über 2 h zuge- tropft wurde. Die anfallende Lösung wurde 16 h rückflußgekocht, dann im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde an Siliciumdioxidgel (800 g) chromatographiert, wobei mit 95:5 Toluol/

Ethylacetat eluiert wurde, um 5,5 g (53 % Ausbeute) der Titelverbindung als gelben Schaum zu ergeben.

Das Infrarot-Spektrum der Titelverbindung als Dichlormethan-Lösung hatte Absorptionen bei 5,56, 5,89 und 6,54  $\mu\text{m}$ . Das NMR-Spektrum der Titelverbindung als Deuteriochloroform-Lösung hatte Peaks bei 0,07 (s, 3H); 0,1 (s, 3H); 0,85 (s, 9H); 1,12-1,53 (m, 6H); 2,97 (q, 2H); 3,7 (m, 1H); 4,25 (m, 1H); 5,3 (q, 2H); 5,63 (d, 1H); 7,38 (d, 2H); und 8,18 (d, 2H) ppm.

Das NMR-Spektrum der Zwischenstufe (1-Azetidinyl)-oxoacetat als Deuteriochloroform-Lösung hatte Peaks bei 0,06 (s, 6H); 0,8 (s, 9H); 1,14-1,62 (m, 6H); 3,14-3,63 (m, 3H); 4,33 (m, 1H); 5,16 (s, 2H); 6,7 (d, 1H); 7,5 (d, 2H); und 8,17 (d, 2H) ppm.

#### Herstellung K

#### 3- $\alpha$ -t-Butyldimethylsilyloxyethyl-4-ethylthio(thiocarbonyl)thio-2-oxo-azetidin

Ethanthiol (8,5 ml, 0,115 Mol) wurde zu einer Lösung von 4,18 g (0,104 Mol) Natriumhydroxid in 250 ml Wasser, unter einer Stickstoffatmosphäre auf 0 bis 5°C gekühlt, gegeben. Nach 15 min wurden 7,73 ml (0,12 Mol) Schwefelkohlenstoff zugesetzt und das Gemisch 35 min bei 0 bis 5°C gerührt. Eine Lösung von 15,0 g (0,0522 Mol) 4-Acetoxy-3-t-butyldimethylsilyloxyethyl-2-azetidinon in 500 ml Methylenchlorid wurde zugesetzt, und das Gemisch wurde 24 h bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und mit zwei 150 ml-Portionen Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchlorid-Portionen wurden mit zwei 200 ml-Portionen Wasser und 200 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das rohe Titelprodukt (18 g) wurde an Siliciumdioxidgel (500g) unter Eluieren mit 99:1 Chloroform/Ethylacetat chromatographiert, um 9,1 g (48 % Ausbeute) des Titel-Trithiocarbonats als gelben Schaum zu ergeben.

Das Infrarot-Spektrum der Titelverbindung in Dichlormethan-Lösung hatte Absorptionen bei 5,62 und 9,2  $\mu\text{m}$ . Das NMR-Spektrum einer Deuteriochloroform-Lösung der Titelverbindung hatte Peaks bei 0,08 (s, 6H); 0,8 (s, 9H); 1,02-1,5 (m, 6H); 3,0-3,48 (m, 3H); 4,12 (m, 1H); 5,54 (d, 1H); und 6,57 (b, 1H) ppm.

#### Herstellung L

##### 2-Pyrrolidon-3-yl-p-toluolsulfonat

Zu einer Lösung von 1,0 g (0,01 Mol) 3-Hydroxy-2-pyrrolidon in 50 ml Methylenchlorid, unter Stickstoff auf 0° gekühlt, wurden 2,44 g (0,02 Mol) 4-Dimethylaminopyridin, dann 1,9 g (0,01 Mol) p-Toluolsulfonylchlorid gegeben. Die anfallende Lösung wurde 30 min bei 0°, dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde in 50 ml 1 n wässriger Chlorwasserstoffsäurelösung, 50 ml Wasser und 50 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einem amorphen Feststoff (2,1 g, 83 % Ausbeute) der Titelverbindung eingeengt.

Das NMR-Spektrum einer Deuteriochloroform-Lösung der Titelverbindung hatte Peaks bei 2,44 (s) und 1,83-2,64 (c) (insgesamt 5H); 3,1-3,44 (m, 2H); 4,86 (t, 1H); 7,33 (d, 2H); und 7,8 (d+b, 3H) ppm.

#### Herstellung M

Die Arbeitsweisen der Herstellung L wurden mit 1-Formyl-3-hydroxypyrrolidin als Ausgangsmaterial angewandt, um 1-Formyl-3-pyrrolidiny-p-toluolsulfonat in 82 % Ausbeute zu erhalten. Das NMR-Spektrum einer Deuteriochloroform-Lösung des Produkts hatte Peaks bei 1,9-2,3 (c, 2H); 2,46 (s, 3H); 3,36-3,78 (c, 4H); 5,1 (c, 1H); 7,32 (d, 2H); 7,77 (d, 2H); und 8,13 (d, 1H) ppm.

Ähnlich wurde 3-Methyl-perhydro-1,3-oxazin-2-on-5-yl-p-toluol-

sulfonat aus dem entsprechenden Alkohol (81 %) hergestellt. Das NMR-Spektrum einer Deuteriochloroform-Lösung hatte Peaks bei 2,44 (s, 3H); 2,9 (s, 3H); 3,46 (m, 2H); 4,18 (m, 2H); 4,9 (m, 1H), 7,3 (d, 2H) und 7,74 (d, 2H) ppm.

#### Herstellung N

##### 2-Pyrrolidon-4-yl-p-toluolsulfonat

Zu einer Lösung von 0,71 g (7,02 mMol) 4-Hydroxy-2-pyrrolidon in 35 ml Methylenchlorid, unter Stickstoff auf 0°C gekühlt, wurden 1,72 g (14,04 Mol) 4-Dimethylaminopyridin, dann 1,34 g (7,02 mMol) p-Toluolsulfonylchlorid gegeben. Die anfallende Lösung konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen und wurde 3 h gerührt. Die Lösung wurde dann mit 2 x 30 ml 1 n wässriger Chlorwasserstoffsäurelösung, 30 ml gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung und 30 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einem amorphen Feststoff (1,5 g, 84 % Ausbeute) der Titelverbindung eingeengt.

Das NMR-Spektrum einer Deuteriochloroform-Lösung der Titelverbindung hatte Peaks bei 2,46 (s) und 2,02-2,84 (c) (insgesamt 5H); 3,24-2,86 (c, 2H); 5,17 (c, 1H); 7,1 (b, 1H); 7,34 (d, 2H); und 7,76 (d, 2H) ppm.

#### Herstellung O

Die Arbeitsweisen der Herstellung N wurden unter Verwendung von 5-Hydroxymethyl-3-methyl-1,3-oxazolidin-2-on als Ausgangs-Alkohol angewandt, um (3-Methyl-1,3-oxazolidin-2-on-5-yl)methyl-p-toluolsulfonat in 85 % Ausbeute zu ergeben, dessen NMR-Spektrum als Deuteriochloroform-Lösung Peaks bei 2,44 (s, 3H); 2,82 (s, 3H); 3,16-3,8 (m, 2H); 4,12 (d, 2H); 4,66 (c, 1H); 7,33 (d, 2H); und 7,74 (d, 2H) ppm hatte. Ähnlich wurde mit 4-Hydroxymethyl-3-methyl-1,3-oxazolidin-2-on als Ausgangs-Alkohol (3-methyl-1,3-oxazolidin-2-on-4-yl)-methyl-p-toluolsulfonat in 88%

Ausbeute erhalten, mit einem NMR-Spektrum als Deuterochloroform-Lösung mit Peaks bei 2,45 (s, 3H); 2,77 (s, 3H); 3,66-4,52 (c, 5H); 7,32 (d, 2H); und 7,74 (d, 2H) ppm.

Ähnlich wurde 1-Formylpiperidin-3-yl-p-toluolsulfonat aus dem entsprechenden Alkohol in 75 % Ausbeute hergestellt. NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,22-2,17 (c, 4H); 2,46 (s, 3H); 2,96-3,9 (c, 4H); 4,53 (m, 1H); 7,34 (d, 2H); 7,8 (d, 2H); 7,93 (d, 1H).

#### Herstellung P

##### 2-Pyrrolidon-3-yl-thioacetat

Ein Gemisch aus 855 mg (7,5 mMol) Kaliumthioacetat und 1,27 g (5 mMol) rohen 2-Pyrrolidon-3-yl-p-toluolsulfonats in 40 ml Aceton wurde ca. 20 h unter Stickstoff rückflußgekocht. Das Gemisch wurde dann filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde zwischen 50 ml Ethylacetat und 50 ml Wasser verteilt und die Ethylacetat-Schicht mit 40 ml Wasser und 40 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die Ethylacetat-Lösung wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde an Siliciumdioxidgel chromatographiert, wobei mit Ethylacetat eluiert wurde, um 180 mg (23 % Ausbeute) der Titelverbindung zu ergeben.

Das NMR-Spektrum der Titelverbindung als Deuterochloroform-Lösung hatte Peaks bei 2,38 (s) und 1,7-2,98 (c) (insgesamt 5H); 2,27-3,6 (m, 2H); 4,17 (t, 1H); und 7,74 (b, 1H) ppm.

#### Herstellung Q

Die Arbeitsweisen der Herstellung P wurden mit den in Tabelle 4 gezeigten Ausgangs-p-Toluolsulfonaten angewandt, um die entsprechenden Thioacetate zu erhalten, deren Ausbeute und NMR-Spektren als Deuterochloroform-Lösungen wiedergegeben sind.

Tabelle 4

| <u>p-Toluolsulfonat</u>                   | <u>Ausbeute an entsprechendem Thioacetat(%)</u> | <u>NMR (ppm)</u>                                                           |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 2-Pyrrolidon-4-yl                         | 61                                              | 2,34(s) und 2,0-4,4 (c)(insges.8H); und 7,44 (b, 1H).                      |
| 1-Formyl-3-pyrrolidinyl                   | 95                                              | 2,4(s) und 1,63-3,06 (c) (insges. 5H); 3,14-4,26 (c,4H); und 8,14 (b, 1H). |
| (3-Methyl-1,3-oxazolidin-2-on-5-yl)methyl | 77                                              | 2,38(s, 3H); 2,82 (s,3H); 3,03-3,81 (c, 4H); und 4,57 (m, 1H).             |
| (3-Methyl-1,3-oxazolidin-2-on-4-yl)methyl | 68                                              | 2,36(s, 3H); 2,82(s) und 2,75-3,45(m)(insges. 5H); und 3,64-4,57 (c, 3H).  |

Herstellung R

Pyrrolidin-2,5-dion-3-yl-thioacetat

Maleinimid (5,0 g, 0,051 Mol) wurde zu 10 ml (0,14 Mol) Thioessigsäure, unter Stickstoff auf 0°C gekühlt, gegeben. Das Gemisch wurde 70 min bei 0°C gerührt, dann filtriert. Das Filtrat wurde mit Ethylacetat verdünnt, und die anfallende Lösung wurde mit 50 ml gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung und 50 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die Ethylacetatschicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einem gelben Öl (5,4 g) eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Blitzchromatographie an Siliciumdioxidgel (350 g) unter Eluieren mit 1:3 Ethylacetat/Hexan gereinigt, um 3,81 g (43 %) der Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben. Das NMR-Spektrum der Titelverbindung als Deuterochloroform-Lösung hatte Peaks bei 2,38 (s) und 2,3-3,54 (m) (insgesamt 5H); 4,24 (m, 1H); und 8,86 (b, 1H) ppm.

### Herstellung S

#### 2-Piperidon-5-yl-p-toluolsulfonat

2-Piperidon-5-ol (0,575 g, 5 mMol) wurde in 15 ml Dimethylformamid gelöst, und die Lösung wurde mit 50 ml Dichlormethan verdünnt. Die Lösung wurde unter Stickstoff auf 0°C gekühlt, und 0,95 g (5 mMol) p-Toluolsulfonylchlorid und 1,22 g (10 mMol) 4-Dimethylaminopyridin wurden zugesetzt. Die Lösung wurde 3 h bei 0°C, dann 20 h bei 25°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 125 ml Dichlormethan verdünnt und die Lösung mit 20 ml 1 n wässriger Chlorwasserstoffsäurelösung, zwei 20 ml-Portionen Wasser und 20 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Diethylether wurde zu dem Rückstand gegeben und die Titelverbindung als anfallendes festes Produkt nach Filtration (0,8 g, 60 % Ausbeute) erhalten. Das NMR-Spektrum der Titelverbindung als Deuteriochloroform-Lösung hatte Peaks bei 2,4 (s) und 1,67-2,6 (c) (insgesamt 7H); 3,43 (c, 2H); 4,86 (m, 1H); 6,96 (b, 1H); 7,3 (d, 2H); und 7,76 (d, 2H) ppm.

### Herstellung T

#### 2-Piperidon-5-yl-thioacetat

Eine Lösung von 1,9 g (6 mMol) Tetrabutylammonium-thioacetat und 0,807 g (3 mMol) 2-Piperidon-5-yl-p-toluolsulfonat in 15 ml Aceton wurde 70 min unter Stickstoff rückflußgekocht. Die Lösung wurde dann im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in 75 ml Ethylacetat gelöst. Die Ethylacetat-Lösung wurde nacheinander mit 10 ml Wasser, 10 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung, 10 ml Wasser und 10 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Extrakte wurden mit zwei 50 ml-Portionen Ethylacetat gewaschen. Die vereinigten Ethylacetat-Fractionen wurden über wasserfreiem Na-

triumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde an Siliciumdioxidgel (100 g) unter Eluieren mit Ethylacetat chromatographiert, um 0,229 g (44 %) der Titelverbindung als gelblichen Feststoff zu ergeben. Das NMR-Spektrum der Titelverbindung als Deuterochloroform-Lösung hatte Peaks bei 2,4 (s) und 1,64-2,68 (c) (insgesamt 7H); 2,73-4,1 (c, 3H); und 7,05 (b, 1H) ppm.

#### Herstellung U

##### (1,3-Oxazolidin-2-on-4-yl)methyl-p-toluolsulfonat

p-Toluolsulfonylchlorid (1,01 g, 0,0053 Mol) wurde zu einer gerührten Lösung von 2-Oxo-1,3-oxazolidin-4-methanol (0,619 g, 0,0053 Mol) und 4-Dimethylaminopyridin (1,30 g, 0,0106 Mol) in 60 ml Methylenchlorid bei 0°C unter einer Stickstoffatmosphäre gegeben. Nach einer Stunde bei 0°C wurden weitere 0,121 g p-Toluolsulfonylchlorid zugesetzt und das Reaktionsgemisch 30 min bei 0°C und 1 h bei 25°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde dann mit zwei 50 ml-Portionen 1 n wässriger Chlorwasserstoffsäurelösung, 50 ml Wasser, 50 ml gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung und 50 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einem weißen Feststoff der Titelverbindung eingeengt (1,22 g, 85 % Ausbeute). NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,45 (s, 3H); 3,87-4,54 (c, 5H); 6,18 (b, 1H); 7,3 (d, 2H); und 7,73 (d, 2H) ppm.

#### Herstellung V

Unter Anwendung der Arbeitsweisen der Herstellung U wurde der geeignete Ausgangsmaterial-Alkohol in das entsprechende Tosylat umgewandelt, dessen R, Ausbeute und NMR-Spektrum in Tabelle 4 gezeigt sind.

Tabelle 4

| <u>R</u>                              | <u>NMR (ppm)</u>                                                                                                   | <u>Ausbeute (%)</u> |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| (1,3-Oxazolidin-<br>2-on-5-yl)methyl  | 2,46 (s, 3H); 3,54<br>(m, 2H); 4,13 (d,<br>2H); 4,8 (m, 1H);<br>6,23 (b, 1H); 7,33<br>(d, 2H); und 7,8<br>(d, 2H). | 84                  |
| (1,3-Thiazolidin-<br>2-on-4-yl)methyl | 2,45 (s, 3H); 3,32<br>(m, 2H); 3,86-4,32<br>(c, 3H); 6,06 (b, 1H);<br>7,32 (d, 2H); und 7,74<br>(d, 2H).           | 88                  |

Herstellung W

1-Methylpiperidin-2-on-3-yl-methylsulfonat

Methansulfonylchlorid (0,8 ml, 0,01 Mol) wurde zu einer gerührten Lösung von 1-Methyl-2-oxo-3-piperidinol (1,29 g, 0,01 Mol) und 4-Dimethylaminopyridin (2,44 g, 0,02 Mol) in 50 ml Methylenchlorid bei 0°C unter Stickstoff getropft. Die anfallende Lösung wurde 15 min bei 0°C und 2,5 h bei 25°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 50 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, die 6,8 ml 6 n wässriger Chlorwasserstoffsäurelösung enthielt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einem dicken Öl der Titelverbindung eingengt (1,8 g, 87 % Ausbeute). NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,6-2,37 (c, 4H); 2,96 (s, 3H); 3,1-3,4 (c) und 3,24 (s) (insgesamt 5H); und 4,9 (m, 1H) ppm.

Ähnlich wurde 2-Oxo-piperidin-3-ol in 25 % Ausbeute in Piperidin-2-on-3-yl-methylsulfonat umgewandelt. NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,03 (c, 4H); 3,06-3,45 (c) und 3,25 (s) (insgesamt 5H); 4,96 (m, 1H); 6,26 (b, 1H) ppm.

### Herstellung X

#### (1,3-Oxazolidin-2-on-4-yl)methyl-thioacetat

Eine Lösung von 2-Oxo-1,3-oxazolidin-4-ylmethyl-p-toluolsulfonat (1,22 g, 0,0045 Mol) und Tetrabutylammoniumthioacetat (1,71g, 0,0054 Mol) in 75 ml Aceton wurde 90 min unter Stickstoff rückflußgekocht. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne eingengt und der Rückstand an Siliciumdioxidgel (250 g) chromatographiert. Elution mit 4:1 Ethylacetat/Hexan ergab 580 mg der Titelverbindung (75 % Ausbeute). NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,38 (s, 3H); 3,06 (d, 2H); 3,84-4,67 (c, 3H); und 6,3 (b, 1H) ppm.

### Herstellung Y

Unter Anwendung der Arbeitsweisen der Herstellung X wurde das geeignete p-Tosylat in das entsprechende Thioacetat umgewandelt, dessen R, NMR-Spektrum in Deuterochloroform und Ausbeute wie in Tabelle 5 gezeigt sind.

Tabelle 5

| <u>R</u>                          | <u>NMR (ppm)</u>                                                         | <u>Ausbeute(%)</u> |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| (1,3-Oxazolidin-2-on-5-yl)methyl  | 2,37 (s, 3H); 3,22 (d, 2H); 3,47 (m, 2H); 4,7 (m, 1H); und 6,26 (b, 1H); | 76                 |
| (1,3-Thiazolidin-2-on-4-yl)methyl | 2,4 (s, 3H); 3,13 (d, 2H); 3,32 (m, 2H); 3,93 (m, 1H); und 6,63 (b, 1H). | 58                 |
| 3-Methyl-perhydro-1,3-oxazin-5-yl | 2,4 (s, 3H); 2,98 (s, 3H); und 3,0-4,6 (c, 5H).                          | 61                 |

### Herstellung Z

#### 1-Formyl-3-piperidiny1-thioacetat

Eine Lösung von 1-Formyl-3-piperidiny1-p-toluolsulfonat (1,12 g, 0,007 Mol) und Kaliumthioacetat (0,91 g, 0,008 Mol) in 10 ml Dimethylformamid wurde 20 h unter Stickstoff auf 70°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 150 ml Ethylacetat verdünnt und die anfallende Lösung mit vier 50 ml-Portionen Wasser und 50 ml Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumacetat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde an Siliciumdioxidgel (125 g) unter Eluieren mit 4:1 Ethylacetat/Hexan chromatographiert, um 0,16 g (21 % Ausbeute) der Titelverbindung zu ergeben.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,13-2,3 (c) und 2,32 (s) (insgesamt 7H); 2,84-4,0 (c, 5H); und 7,9 (d, 1H) ppm.

### Herstellung AA

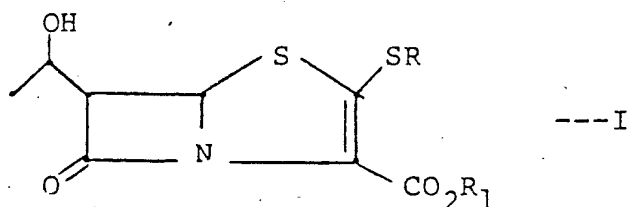
#### 1-Methylpiperidin-2-on-3-yl-thioacetat

Ein Gemisch aus 1-Methyl-2-oxo-3-piperidiny1-methansulfonat (1,7 g, 0,008 Mol) und Kaliumthioacetat (1,39 g, 0,012 Mol) in 80 ml Aceton wurde 20 h unter Stickstoff rückflußgekocht. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand in 50 ml Ethylacetat und 50 ml Wasser gelöst. Die Ethylacetat-Schicht wurde mit 50 ml Wasser und 50 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumacetat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde an Siliciumdioxidgel unter Elution mit Ethylacetat chromatographiert, um 600 mg (40 % Ausbeute) der Titelverbindung zu ergeben. NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,7-2,5 (c) und 2,38 (s) (insgesamt 7H); 3,0 (s, 3H); 3,36 (m, 2H); und 4,2 (m, 1H) ppm.

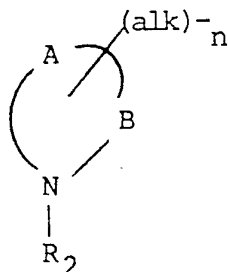
Ähnlich wurde Piperidin-2-on-3-yl-methylsulfonat in Piperidin-2-on-3-yl-thioacetat in 56 % Ausbeute umgewandelt. NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,5-2,5 (c) und 2,36 (s) (insgesamt 7H); 3,32 (c, 2H); 4,13 (m, 1H); 7,18 (b, 1H) ppm.

# Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel



oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon, worin R



A Alkylen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkylen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, worin ein Kohlenstoffatom einen Oxo-Substituenten hat, oder Alkylen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, worin ein Methylen ersetzt ist durch Sauerstoff, S(O)<sub>m</sub> oder NR<sub>3</sub>, ist,

B Carbonyl, Thiocarbonyl, Methylen oder Imin ist,

R<sub>1</sub> Wasserstoff ist oder eine Estergruppe, die in vivo hydrolysiert wird, bildet,

R<sub>2</sub> Wasserstoff, Formyl, Alkylcarbonyl, N-Alkylaminocarbonyl, N-Alkylaminosulfonyl, Aminosulfonyl, Aminocarbonyl, Alkoxy-carbonyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, Alkylsulfonyl, Alkyl oder Alkyl substituiert durch Aminocarbonyl, Alkyl-S(O)<sub>m</sub>, Hydroxyl, Amino-Alkylcarbonylamino, Formamido oder Alkylsulfonylamino, worin jedes Alkyl 1 bis 4 Kohlenstoffatome hat, ist,

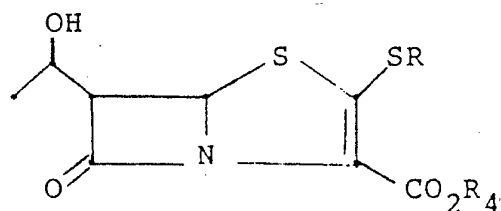
R<sub>3</sub> Wasserstoff, Methyl, Formyl, Methylcarbonyl oder Methylsulfonyl ist,

alk Alkylen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist,

n Null oder eins ist und

m Null, eins oder zwei ist,

gekennzeichnet durch die Stufe der Umwandlung einer Verbindung der Formel



in die entsprechende Verbindung der Formel I durch Hydrogenolyse, worin R<sub>4</sub> eine Carbonsäure-Schutzgruppe, die durch Hydrogenolyse entfernt wird, ist.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß A Alkylen, B Carbonyl, R<sub>2</sub> Wasserstoff oder Methyl und n Null ist.

3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß A Alkylen, B Methylen,  $R_2$  Formyl und n Null ist.

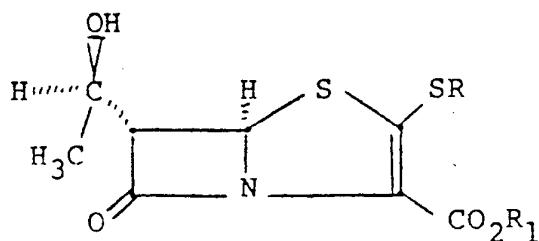
4. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß A Carbonylethylen oder Carbonylpropylen, B Carbonyl und  $R_2$  Wasserstoff oder Methyl ist, mit der Maßgabe, daß das Ethylen oder Propylen von A an B gebunden ist.

5. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß A 1-Oxaalkylen oder 1-Thioalkylen, B Carbonyl,  $R_2$  Wasserstoff oder Methyl und n eins ist.

6. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß A 1-Oxaalkylen, B Carbonyl,  $R_2$  Wasserstoff oder Methyl und n Null ist.

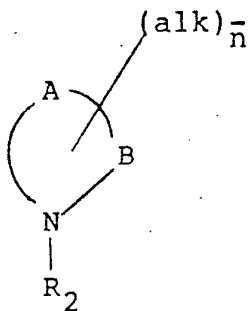
7. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß  $R_1$  Wasserstoff und  $R_2$ -Pyrrolidon-3-yl, 2-Pyrrolidon-4-yl, Piperidin-2-on-3-yl, 1-Methylpiperidin-2-on-3-yl, 2-Piperidon-5-yl, 1-Formyl-3-pyrrolidinyll oder 1-Formylpiperidin-3-yl, Pyrrolidin-2,5-dion-3-yl, (3-Methyl-1,3-oxazolidin-2-on-4-yl)methyl, (3-Methyl-1,3-oxazolidin-2-on-5-yl)methyl, (1,3-Oxazolidin-2-on-4-yl)methyl, (1,3-Oxazolidin-2-on-5-yl)methyl, (1,3-Thiazolidin-2-on-4-yl)methyl oder 3-Methyl-perhydro-1,3-oxazolidin-2-on-5-yl ist.

8. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel



oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon, worin

R



A Alkylen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkylen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, worin ein Kohlenstoffatom einen Oxo-Substituenten hat, oder Alkylen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, worin ein Methylen ersetzt ist durch Sauerstoff,  $S(O)_m$  oder  $N-R_3$ ,

B Carbonyl, Thiocarbonyl, Methylen oder Imin,

$R_1$  Wasserstoff ist oder eine Estergruppe, die in vivo hydrolysiert wird, bildet,

$R_2$  Wasserstoff, Formyl, Alkylcarbonyl, N-Alkylaminocarbonyl, N-Alkylaminosulfonyl, Aminosulfonyl, Aminocarbonyl, Alkoxy-carbonyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, Alkylsulfonyl, Alkyl oder Alkyl substituiert durch Aminocarbonyl,  $Alkyl-S(O)_m$ -, Hydroxyl, Amino, Alkylcarbonylamino, Formamido oder Alkylsulfonylamino, worin jedes Alkyl 1 bis 4 Kohlenstoffatome hat, ist,

$R_3$  Wasserstoff, Methyl, Formyl, Methylcarbonyl oder Methylsulfonyl ist,

alk Alkylen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist,

n Null oder eins und

m Null, eins oder zwei ist.

9. Verfahren nach Punkt 8, gekennzeichnet dadurch, daß

R<sub>1</sub> Wasserstoff ist und R 2-Pyrrolidon-3-yl, 2-Pyrrolidon-4-yl, 1-Formyl-3-pyrrolidiny1, Pyrrolidin-2,5-dion-3-yl, (3-Methyl-1,3-oxazolidin-2-on-4-yl)methyl, (3-Methyl-1,3-oxazolidin-2-on-5-yl)methyl, 2-Piperidon-5-yl, Piperidin-2-on-3-yl, 1-Methylpiperidin-2-on-3-yl, 2-Piperidon-5-yl. 1-Formyl-piperidin-3-yl, (1,3-Oxazolidin-2-on-4-yl)methyl, (1,3-Oxazolidin-2-on-5-yl)methyl oder (1,3-Thiazolidin-2-on-4-yl)methyl ist.