



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 205/08

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



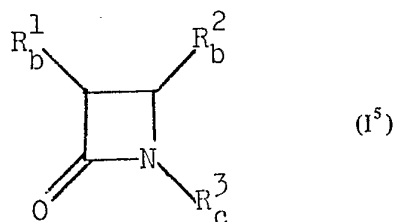
**PATENTSCHRIFT** A5

**630 073**

<p>②① Gesuchsnummer: 12645/76</p> <p>②② Anmeldungsdatum: 06.10.1976</p> <p>③③ Priorität(en): 06.10.1975 GB 40893/75 02.01.1976 GB 94/76 05.01.1976 GB 242/76 25.05.1976 GB 21507/76 21.06.1976 GB 25746/76</p> <p>②④ Patent erteilt: 28.05.1982</p> <p>④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 28.05.1982</p>	<p>⑦③ Inhaber: Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka (JP)</p> <p>⑦② Erfinder: Takashi Kamiya, Suita (JP) Masashi Hashimoto, Toyonaka (JP) Osamu Nakaguti, Sumiyoshi-ku/Osaka (JP) Teruo Oku, Mishima-gun/Osaka (JP) Yoshiharu Nakai, Otsu (JP) Hidekazu Takeno, Nara (JP)</p> <p>⑦④ Vertreter: A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel</p>
--	--

**⑤④ Verfahren zur Herstellung von 2-Azetidinonverbindungen.**

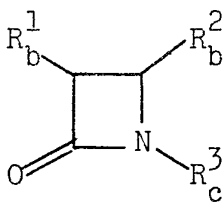
⑤⑦ Es werden Verbindungen der Formel:



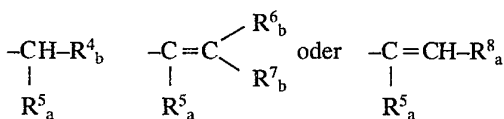
hergestellt, in welcher R<sub>b</sub><sup>1</sup> Acylamino, R<sub>b</sub><sup>2</sup> Wasserstoff, Hydroxymethyl, Aryl, Aralkenyl oder den Rest eines Nucleophils und R<sub>c</sub><sup>3</sup> gewisse, in Anspruch 1 definierte Aralkyl- und Heterocyclus-alkyl-Gruppen, welche in  $\alpha$ -Stellung einen Carboxyrest oder gewisse Derivate davon tragen, bedeuten. Die Herstellung erfolgt durch Acylierung eines entsprechenden 3-Amino-4-R<sub>b</sub><sup>2</sup>-1-R<sub>c</sub><sup>3</sup>-azetidin-2-ons. Hierauf werden Schutzgruppen der Amino-, Hydroxy- und/oder Carboxygruppen abgespalten. Die Verbindungen besitzen eine antimikrobielle Aktivität; sie können zur Behandlung von Infektionskrankheiten verwendet werden.

## PATENTANSPRÜCHE

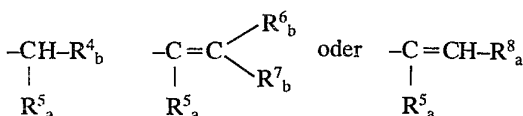
1. Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen der Formel:



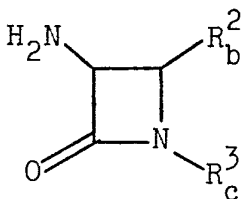
in welcher  $R^1_b$  Acylamino,  $R^2_b$  Wasserstoff, Hydroxymethyl, Aryl, Aralkenyl oder den Rest eines Nucleophils und  $R^3_c$  eine Gruppe der folgenden Formeln darstellen:



in welchen  $R^4_b$  Aryl, Aralkyl, Arylthioalkyl oder eine heterocyclische Gruppe,  $R^5_a$  den Carboxylrest oder ein Säureamid oder ein Ester davon oder ein Nitril,  $R^6_b$  Alkyl, Halogenalkyl oder heterocyclisches Thioalkyl,  $R^7_b$  Halogenalkyl oder heterocyclisches Thioalkyl und  $R^8_a$  Arylthio bedeuten, mit der Bedingung, dass in jenen Fällen, in denen  $R^2_b$  Wasserstoff bedeutet,  $R^3_c$  eine Gruppe der folgenden Formeln bedeutet:

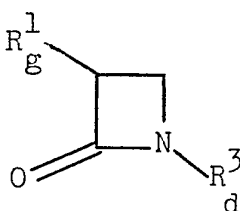


worin  $R^4_b$  einen N-substituiertes oder unsubstituiertes Alkansulfonamido oder Aroylalkoxy tragenden Phenylrest, Naphthyl, Aralkyl, Arylthioalkyl oder eine heterocyclische Gruppe bedeutet und  $R^5_a$ ,  $R^6_b$ ,  $R^7_b$  und  $R^8_a$  die obigen Bedeutungen haben, und ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze an den Carboxy- und Aminofunktionen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



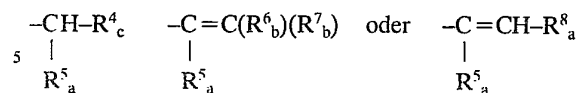
in welcher  $R^2_b$  und  $R^3_c$  die obigen Bedeutungen haben, mit einem der Gruppe  $R^1_b$  entsprechenden Acylierungsmittel umgesetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung neuer Verbindungen der Formel:

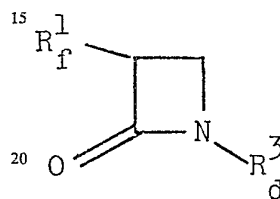


2

in welcher  $R^1_g$  Acylamino mit mindestens einer Aminogruppe und  $R^3_d$  eine Gruppe der Formel:

(I<sup>5</sup>)

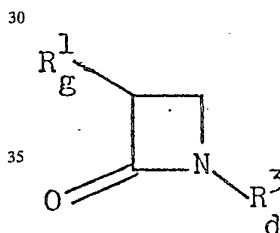
worin  $R^4_c$  N-substituiertes oder unsubstituiertes Alkansulfonamido oder Aroylalkoxy tragendes Phenyl, Naphthyl, Aralkyl, Arylthioalkyl oder eine heterocyclische Gruppe bedeutet, und  $R^5_a$ ,  $R^6_b$ ,  $R^7_b$  und  $R^8_a$  jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 Verbindungen der Formel:



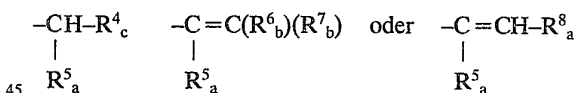
(XIV)

in welcher  $R^3_d$  die obige Bedeutung hat und  $R^1_f$  Acylamino mit mindestens einer geschützten Aminogruppe bedeutet, herstellt und diese Verbindung der Entfernung der Amino-Schutzgruppe unterwirft.

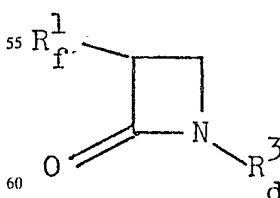
3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung neuer Verbindungen der Formel:

(I<sup>12</sup>)

in welcher  $R^1_g$  Acylamino mit mindestens einer Carboxylgruppe und  $R^3_d$  eine Gruppe der Formel:



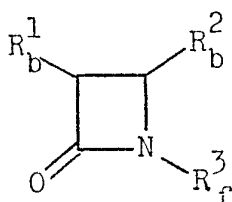
worin  $R^4_c$  N-substituiertes oder unsubstituiertes Alkansulfonamido oder Aroylalkoxy tragendes Phenyl, Naphthyl, Aralkyl, Arylthioalkyl oder eine heterocyclische Gruppe bedeutet, und  $R^5_a$ ,  $R^6_b$ ,  $R^7_b$  und  $R^8_a$  jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 Verbindungen der Formel:



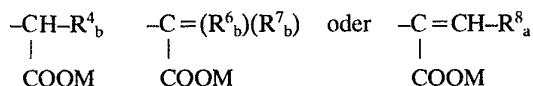
(XIV)

in welcher  $R^3_d$  die obige Bedeutung hat und  $R^1_f$  Acylamino mit mindestens einer geschützten Carboxylgruppe bedeutet, herstellt und diese Verbindungen der Entfernung der Carboxyl-Schutzgruppe unterwirft.

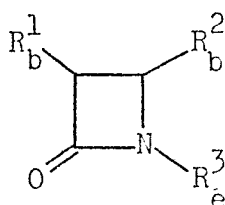
4. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung neuer Verbindungen der Formel:



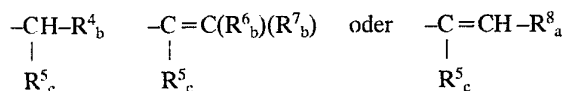
in welcher  $R_b^1$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,  $R_b^2$  Hydroxymethyl, Aryl, Aralkenyl oder den Rest eines Nucleophils bedeutet und  $R_f^3$  für eine Gruppe der Formel:



worin M Wasserstoff oder ein organisches oder anorganisches Kation bedeutet und  $R_b^4$ ,  $R_b^6$ ,  $R_b^7$  und  $R_a^8$  jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 Verbindungen der Formel:

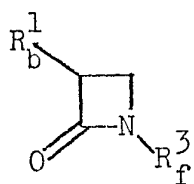


in welcher  $R_b^1$  und  $R_b^2$  die oben angegebenen Bedeutungen haben und  $R_e^3$  eine Gruppe der Formel:

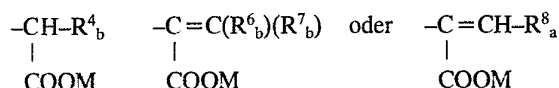


worin  $R_e^5$  verestertes Carboxy bedeutet und  $R_b^4$ ,  $R_b^6$ ,  $R_b^7$  und  $R_a^8$  jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben, herstellt und diese Verbindungen der Entfernung der Carboxy-Schutzgruppe in  $R_e^5$  unterwirft.

5. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung neuer Verbindungen der Formel:

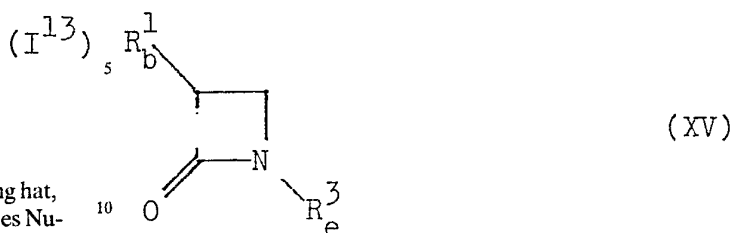


in welcher  $R_b^1$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und  $R_f^3$  eine Gruppe der Formel darstellt:

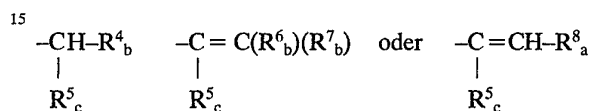


worin  $R_b^4$  einen N-substituiertes oder unsubstituiertes Alkan-sulfonamido oder Aroylalkoxy tragenden Phenylrest, Naphthyl,  $\alpha$ -Methoxybenzyl, 4-Hydroxybenzyl, Phenylthiomethyl oder Thienyl bedeutet,  $R_b^6$ ,  $R_b^7$  und  $R_a^8$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und M Wasserstoff oder ein organisches oder anorganisches Kation bedeutet, dadurch gekenn-

zeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 Verbindungen der Formel:

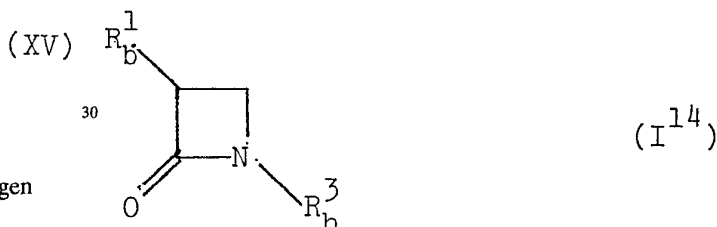


in welcher  $R_b^1$  die obige Bedeutung hat und  $R_e^3$  eine Gruppe der Formel darstellt:



20 in welcher  $R_b^4$ ,  $R_b^6$ ,  $R_b^7$  und  $R_a^8$  die obigen Bedeutungen haben und  $R_e^5$  verestertes Carboxy bedeutet, herstellt und diese Verbindungen der Entfernung der Carboxy-Schutzgruppe in  $R_e^5$  unterwirft.

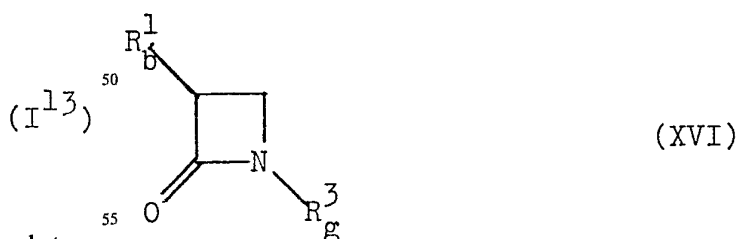
6. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung neuer Verbindungen der Formel:



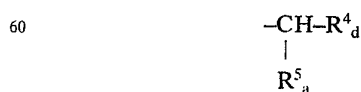
35 in welcher  $R_b^1$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und  $R_h^3$  eine Gruppe der Formel:



worin  $R_e^4$  Aralkyl mit mindestens einer Hydroxylgruppe bedeutet und  $R_a^5$  den Carboxylrest oder ein Säureamid oder ein Ester davon oder ein Nitril darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel

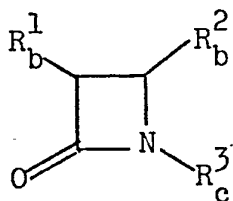


in welcher  $R_b^1$  die obige Bedeutung hat und  $R_g^3$  eine Gruppe der Formel:

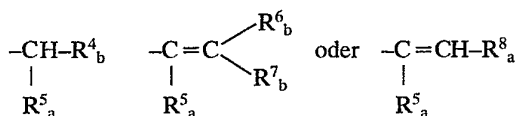


worin  $R_d^4$  Aralkyl mit mindestens einer geschützten Hydroxylgruppe darstellt und  $R_a^5$  die oben angegebenen Bedeutungen hat, der Entfernung der Hydroxy-Schutzgruppe unterwirft.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen 2-Azetidinonverbindungen mit einer antimikrobiellen Aktivität (Wirksamkeit). Diese Verbindungen entsprechen der Formel:

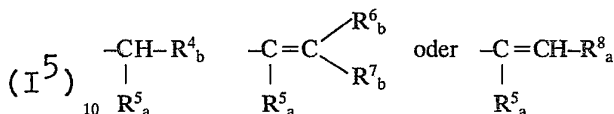


in welcher  $R^1_b$  Acylamino,  $R^2_b$  Wasserstoff, Hydroxymethyl, Aryl, Aralkenyl oder den Rest eines Nucleophils und  $R^3_c$  eine Gruppe der folgenden Formeln darstellen:



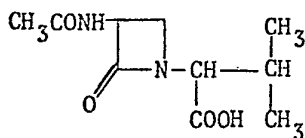
in welcher  $R^4_b$  Aryl, Aralkyl, Arylthioalkyl oder eine heterocyclische Gruppe,  $R^5_a$  den Carboxylrest oder ein Säureamid oder

ein Ester davon oder ein Nitril,  $R^6_b$  Alkyl, Halogenalkyl oder heterocyclisches Thioalkyl,  $R^7_b$  Halogenalkyl oder heterocyclisches Thioalkyl und  $R^8_a$  Arylthio bedeuten, mit der Bedingung, dass in jenen Fällen, in denen  $R^2_b$  Wasserstoff bedeutet,  $R^3_c$  eine Gruppe der folgenden Formeln bedeutet:

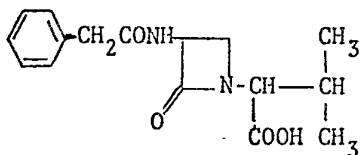


worin  $R^4_b$  einen N-substituiertes oder unsubstituiertes Alkan-sulfonamido oder Aroylalkoxy tragenden Phenylrest, Naphthyl, Aralkyl, Arylthioalkyl oder eine heterocyclische Gruppe bedeutet und  $R^5_a$ ,  $R^6_b$ ,  $R^7_b$  und  $R^8_a$  die obigen Bedeutungen haben, und von ihren pharmazeutisch verträglichen Salzen an den Carboxy- und Aminofunktionen. Die Verbindungen der Formel  $I^5$  haben eine antimikrobielle Aktivität bzw. Wirksamkeit gegenüber verschiedenen pathogenen Mikroorganismen und sind wertvolle Antibiotika für die Behandlung von mikrobiellen Infektionen bei Säugetieren und Menschen.

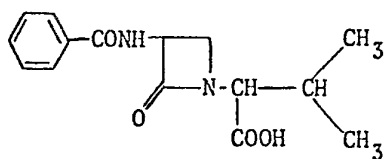
Es sind bereits die verschiedensten Verbindungen bekannt, die den Stand der Technik darstellen, von dem die vorliegende Erfindung ausgeht, und von denen nachfolgend einige Beispiele angegeben sind:



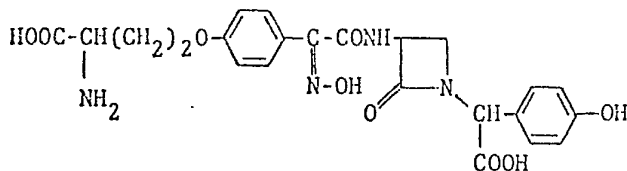
(Tetrahedron, Bd. 23, S. 4769, 1967)



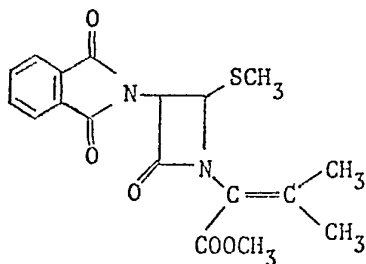
(Tetrahedron, Bd. 23, S. 4769, 1967)



(Tetrahedron, Bd. 23, S. 4769, 1967)



(US-PS 3923 977)



(Tetrahedron Letters, No. 9. S.725-728)

Die vorstehend angegebenen bekannten Verbindungen weisen jedoch kaum eine antimikrobielle Aktivität (Wirksamkeit) gegenüber pathogenen Mikroorganismen auf oder weisen eine antimikrobielle Aktivität (Wirksamkeit) gegenüber nur einem spezifischen Gram-negativen Bakterium, *Pseudomonas aeruginosa*, auf.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist im Anspruch 1 definiert.

Bei den Verbindungen der Formel I<sup>5</sup> kann es sich auch um ein oder mehrere stereoisomere Paare, wie z.B. optische und/oder geometrische Isomere als Folge der Anwesenheit eines oder mehrerer asymmetrischer Kohlenstoffatome und/oder einer oder mehrerer Doppelbindungen im Molekül, handeln; diese Isomeren ebenfalls von der Formel I umfasst.

Spezielle Ausführungsformen des erfindungsgemässen Verfahrens sind in den Ansprüchen 2 bis 6 definiert.

Beispiele der oben genannten Säureamide, Ester und Nitrile werden nachfolgend näher erläutert.

a) Zu den Säureamiden gehören das Säureamid, das N-Alkylsäureamid (wie N-Methylsäureamid, N-Äthylsäureamid und dgl.), das N,N-Dialkylsäureamid (wie N,N-Dimethylsäureamid, N,N-Diäthylsäureamid, N-Äthyl-N-methylsäureamid und dgl.), das N-Phenylsäureamid, das Säureamid mit Pyrazol, Imidazol oder 4-Alkylimidazol und dgl.

b) Zu den Estern gehören z.B. die Silylester, die aliphatischen Ester, die eine aromatische oder eine heterocyclische Gruppe enthaltenden Ester und die Ester mit einer N-Hydroxyverbindung.

Zu geeigneten Silylestern gehören z.B. Trialkylsilylester (z.B. Trimethylsilyl-, Triäthylsilylester und dgl.) und dgl.

Zu geeigneten Beispielen für die aliphatischen Ester gehören: gesättigte oder ungesättigte, acyclische oder cyclische aliphatische Ester, wobei die acyclischen aliphatischen Ester verzweigt sein können, wie z.B. die Alkylester (wie Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, tert.-Butyl-, Octyl-, Nonyl-, Undecylester und dgl.); die Alkenylester (wie Vinyl-, 1-Propenyl-, Allyl-, 3-Butenylester und dgl.); die Alkinylester (wie 3-Butinyl-, 4-Pentinylester und dgl.); die Cycloalkylester (wie Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptylester und dgl.) und dgl.

Zu geeigneten Beispielen für die einen aromatischen Ring enthaltenden Ester gehören z.B. Arylester (wie Phenyl-, Toly-, Xyl-, Naphthyl-, Indanyl-, Dihydroanthrylester und dgl.); Aralkylester (wie Benzyl-, Phenäthylester und dgl.); Aryloxyalkylester (wie Phenoxyethyl-, Phenoxyäthyl-, Phenoxypropylester und dgl.); Arylthioalkylester (wie Phenylthiomethyl-, Phenylthioäthyl-, Phenylthiopropylester und dgl.); Arensulfonalkylester (wie Benzolsulfonmethyl-, Benzolsulfonäthylester und dgl.); Aroylalkylester (wie Phenacyl-, Toluoyläthylester und dgl.) und dgl.

Zu geeigneten Beispielen für Ester, die einen heterocyclischen Ring enthalten, gehören: heterocyclische Ester, heterocyclische Alkylester und dgl.; wobei die geeigneten heterocyclischen Ester enthalten eine gesättigte oder ungesättigte, monocyclische oder kondensierte, 3- bis 10-gliedrige heterocyclische Gruppe, die 1 bis 4 Heteroatome, wie z.B. Sauerstoff-, Schwefel- und Stickstoffatome, aufweist (wie z.B. Pyridyl-, Piperidinyl-, 2-Pyridon-1-yl-, Tetrahydropyran-, Chinolyl-, Pyrazolylester und dgl.) und dgl.; und zu geeigneten heterocyclischen Alkylestern gehören z.B. Alkylester (wie Methyl-, Äthyl-, Propylester und dgl.), die durch eine der oben genannten heterocyclischen Gruppen substituiert sind, und dgl.

Zu geeigneten Beispielen für die Ester mit einer N-Hydroxy-Verbindung gehören die Ester mit N,N-Dialkylhydroxylamin (wie N,N-Dimethylhydroxylamin, N,N-Diäthylhydroxylamin, N,N-Dipropylhydroxylamin und dgl.), Ester mit Aldoxim oder Ketoxim (wie Propanaloxim, Butanaloxim, Acetoxim und dgl.), Ester mit N-Hydroxyimid (wie N-Hydroxyphthalimid, N-Hydroxysuccinimid und dgl.) und dgl.

In den Silylestern, den aliphatischen Estern, den einen aromatischen oder heterocyclischen Ring enthaltenden Estern und den Estern mit einer N-Hydroxyverbindung, wie sie oben erwähnt sind, kann der Rest dieser Ester gegebenenfalls einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, z.B. Alkyl (wie Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, tert.-Butyl- und dgl.), Cycloalkyl (wie Cyclopropyl-, Cyclohexyl- und dgl.), Alkoxy (wie Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, Butoxy-, tert.-Butoxy- und dgl.), Alkanoyloxy (wie Acetoxy-, Propionyloxy-, Pivaloyloxy- und dgl.), Alkylthio (wie Methylthio-, Äthylthio-, Propylthio- und dgl.), Alkansulfinyl (wie Methansulfinyl-, Äthansulfinyl-, Propansulfinyl- und dgl.), Alkansulfonyl (wie Mesyl-, Äthansulfonyl- und dgl.), Phenylazo-, Halogen (wie Chlor-, Brom-, Fluor- und dgl.), Cyano-, Nitro- und dgl.

Konkrete Beispiele dafür sind folgende: Mono(Di- oder Tri)-halogenalkylester (wie Chlormethyl-, Bromäthyl-, Dichlormethyl-, 2,2,2-Trichloräthyl-, 2,2,2-Tribromäthyl-, 2,2,2-Trifluoräthylester und dgl.), Cyanoalkylester (wie Cyanomethyl-, Cyanoäthylester und dgl.), Mono(Di-, Tri-, Tetra- oder Penta)-halogenphenylester (wie 4-Chlorphenyl-, 3,5-Dibromphenyl-, 2,4,5-Trichlorphenyl-, 2,4,6-Trichlorphenyl-, Pentachlorphenylester und dgl.), cycloalkylsubstituierte Alkylester (wie 1-Cyclopropyläthylester und dgl.) und dgl.

Nachfolgend werden einige Beispiele für pharmazeutisch verträgliche Salze an den Carboxy- und Aminofunktionen der erfindungsgemässen Verbindungen näher erläutert.

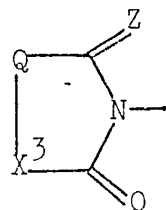
Beispiele für pharmazeutisch verträgliche Salze an der Carboxygruppe sind ein Salz mit einer Base, wie z.B. einer anorganischen Base, d.h. ein Alkalimetallsalz (wie ein Natrium-, Kaliumsalz und dgl.), ein Erdalkalimetallsalz (wie ein Calcium-, Magnesiumsalz und dgl.), ein Ammoniumsalz, ein Salz mit einer organischen Base (wie Methylamin, Trimethylamin, Triäthylamin, Dicyclohexylamin, Pyridin, Äthanolamin, Diäthanolamin, N,N-Dimethylanilin und dgl.), eine Aminosäure (wie Glycin, Alanin, Serin, Asparaginsäure, Arginin, Lysin und dgl.) und dgl.

Beispiele für pharmazeutisch verträgliche Salze an der Aminogruppe sind ein Salz mit einer Säure, wie z.B. einer anorganischen Säure (wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure und dgl.), einer organischen Säure (wie Ameisensäure, Essigsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und dgl.) und dgl.

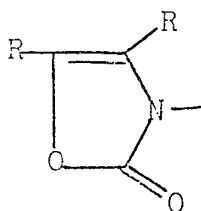
Nachfolgend werden die verschiedenen Substituenten, die sich an den oben angegebenen verschiedenen Gruppen befinden können, näher erläutert und geeignete Beispiele dafür gehen aus der folgenden Beschreibung hervor:

#### 1.) Acylamino [R<sup>1</sup><sub>b</sub>, R<sup>1</sup><sub>f</sub> und R<sup>1</sup><sub>g</sub>]

Acylamino umfasst z.B. ein aliphatisches Acylamino, ein aromatisches Acylamino, ein araliphatisches Acylamino, ein heterocyclisches Acylamino, ein heterocyclisch-aliphatisches Acylamino und ein Acylamino der Formel:



worin Q Oxy- oder Aryl-substituiertes Methylen, X<sup>3</sup> Carbonyl oder Imino und Z Oxo oder substituiertes Methylen bedeuten, wobei es sich bei dem Substituenten um Aryl oder eine heterocyclische Gruppe oder um



handelt, worin R Aryl (wie Phenyl, Toly, Xyl, Naphthyl und dgl.) darstellt.

a) Acylrest von Acylamino

In dem oben genannten Acylamino ist der Acylrest von organischen Carbonsäuren, organischen Sulfonsäuren und organischen Phosphorsäuren abgeleitet, und bei dem Acylrest kann es sich insbesondere handeln um eine aliphatische, aromatische, araliphatische, heterocyclische oder heterocyclisch-aliphatische Acylgruppe, für die nachfolgend einige Beispiele angegeben sind: aliphatisches Acyl, wie z.B.

Alkanoyl (wie Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl, Pivaloyl, Lauroyl, Palmitoyl und dgl.); Alkenoyl (wie Acryloyl, Methacryloyl, Crotonoyl, Isocrotonoyl und dgl.);

Alkylloxalyl (wie Methyloxalyl, Äthyloxalyl, Propyloxalyl, Isopropyloxalyl und dgl.);

Alkansulfonyl (wie Mesyl, Äthansulfonyl, Propansulfonyl, Butansulfonyl und dgl.);

Alkensulfonyl (wie Äthylsulfonyl, Propensulfonyl und dgl.); Alkoxycarbonyl (wie Methoxycarbonyl, Äthoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, Pentyloxycarbonyl und dgl.);

Dialkylphosphoryl (wie Dimethylphosphoryl, Diäthylphosphoryl, Diisopropylphosphoryl und dgl.); und dgl.;

aromatisches Acyl, wie z.B.:

Aroyl (wie Benzoyl, Toluoyl, Xyloyl, Naphthoyl, Phthaloyl und dgl.);

Aryloxalyl (wie Phenylloxalyl, Tolyloxalyl, Naphthylloxalyl und dgl.);

Arensulfonyl (wie Benzolsulfonyl, Toluolsulfonyl, Xylolsulfonyl, Naphthalinsulfonyl und dgl.);

Diarylphosphoryl (wie Di-phenylphosphoryl und dgl.) und dgl.;

araliphatisches Acyl, wie z.B.: Aralkanoyl (wie Phenylacetyl, Tolylacetyl, Xylilacetyl, Naphthylacetyl, Biphenylacetyl, Phenylpropionyl, Tolypropionyl, Naphthylpropionyl, 2-Methyl-3-phenylpropionyl, 2-Methyl-2-phenylpropionyl, 2-Methyl-3-naphthylpropionyl, Phenylbutyryl, Naphthylbutyryl, Phenylvaleryl, Tolyvaleryl, Naphthylvaleryl, Diphenylacetyl, Diphenylpropionyl und dgl.);

Aralkyloxalyl (wie Benzyloxalyl, Phenäthyloxalyl, Phenylpropyloxalyl und dgl.);

Aralkansulfonyl (wie Phenylmesyl, Tolyimesyl, Naphthylmesyl, Phenyläthansulfonyl, Naphthyläthansulfonyl, Phenylpropansulfonyl, Phenylbutansulfonyl und dgl.);

Aralkensulfonyl (wie Phenyläthylsulfonyl, Tolyäthylsulfonyl, Naphthyläthylsulfonyl, Phenylpropensulfonyl, Naphthylpropensulfonyl, Phenylbutensulfonyl und dgl.);

Aralkoxycarbonyl (wie Benzyloxycarbonyl, Phenäthylloxycarbonyl, Phenylpropoxycarbonyl, Diphenylmethoxycarbonyl und dgl.);

Diaralkylphosphoryl (wie Dibenzylphosphoryl und dgl.) und dgl.

Heterocyclisches Acyl, wie z.B.:

heterocyclisches Carbonyl, das eine 3- bis 10-gliedrige monocyclische oder kondensierte heterocyclische Gruppe mit einem oder mehreren Heteroatomen aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält (wie z.B. Aziridincarbonyl, Acetidin-carbonyl, Pyrrolcarbonyl, 2H-Pyrrolcarbonyl, Imidazolcarbonyl, Pyrazolcarbonyl, Pyridincarbonyl, Pyrazincarbonyl, Piperidincarbonyl, Piperazincarbonyl, Pyrimidincarbonyl, Pyridazin-

carbonyl, Triazolcarbonyl, Thiazolincarbonyl, Triazincarbonyl, Pyrrolidincarbonyl, Imidazolidincarbonyl, Oxirancarbonyl, Furroyl, Pyrancarbonyl, Thenoyl, Morpholincarbonyl, Furazancarbonyl, Oxazolcarbonyl, Isoxazolcarbonyl, Thiazolcarbonyl, Thiadiazolcarbonyl, Oxadiazolcarbonyl, Indolcarbonyl, 3H-Indolcarbonyl, Isoindolcarbonyl, Indolizincarbonyl, 1H-Indazolcarbonyl, Purincarbonyl, Benzimidazolcarbonyl, Benzotriazolcarbonyl, Chinolincarbonyl, Isochinolincarbonyl, Naphthiridincarbonyl, Chinoxalincarbonyl, Chinazolincarbonyl, Benzofurancarbonyl, Chromencarbonyl, Isobenzofurancarbonyl, Benzothienphencarbonyl, Xanthencarbonyl, Benzoxazolcarbonyl, Benzisoxazolcarbonyl, Benzothiazolcarbonyl und dgl.);

heterocyclisches Oxalyl (wie Thienyloxalyl, Furyloxalyl, Pyridyloxalyl, Purinyloxalyl, Tetrazolyloxalyl und dgl.) und dgl.

Heterocyclisch-aliphatisches Acyl, wie z.B.:

heterocyclisches Alkanoyl (wie Thienylacetyl, Furylacetyl, Pyridylacetyl, (Pyridyl-1-oxid)acetyl, Pyrrolacetyl, Imidazolylacetyl, Pyrazolylacetyl, Triazolylacetyl, Tetrazolylacetyl, Oxazolylacetyl, Oxadiazolylacetyl, Thiazolylacetyl, Thiazolinylacetyl, Thiadiazolylacetyl, Morpholinylacetyl, Pyranylacetyl, Pyrrolidinyllacetyl, Pyrrolinyllacetyl, Thienylpropionyl, Furylpropionyl, Pyridylpropionyl, Imidazolylpropionyl, Oxazolylpropionyl, Oxadiazolylpropionyl, Thiazolylpropionyl, Thiadiazolylpropionyl; Benzothienylacetyl, Benzoxadiazolylacetyl, Benzothiazolylacetyl, Benzoxazolylacetyl, Benzisoxazolylacetyl, Benzotriazolylacetyl, Indolylacetyl, Purinylacetyl, Purinylpropionyl, Indolylpropionyl und dgl.);

heterocyclisches Alkylloxalyl (wie Thienyloxalyl, Furfuryloxalyl, Pyridylmethyloxalyl, Tetrazolylmethyloxalyl, Thiadiazolylmethyloxalyl und dgl.).

In dem wie oben angegebenen Acylrest kann der aliphatische Kohlenwasserstoffrest, der aromatische Kohlenwasserstoffrest und der heterocyclische Rest in dem Acylrest, wie oben angegeben, einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie z.B. Alkyl (wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, tert.-Pentyl und dgl.), Alkenyl (wie Vinyl, 1-Propenyl, Allyl, Isopropenyl, Butenyl und dgl.), Aryl (wie Phenyl, Toly, Xyl, Mesityl, Naphthyl, Methyl-naphthyl und dgl.), Mono- oder Dialkylamino (wie Methylamino, Äthylamino, Isopropylamino, Butylamino, Dimethylamino, Diäthylamino und dgl.), Arylamino (wie Anilino, Toluidino, Xylidino, Naphthylamino und dgl.), Aralkylamino (wie Benzylamino, Phenäthylamino, Diphenylmethylamino und dgl.), Alkoxy (wie Methoxy, Äthoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Pentyloxy, Isopentyloxy, Neopentyloxy und dgl.), Aryloxy (wie Phenoxy, Tolyloxy, Xylyloxy, Naphthoxy und dgl.), Aralkoxy (wie Benzyloxy, Phenäthylloxy, Phenylpropoxy, Phenylbutoxy, Diphenylmethoxy und dgl.), Alkylthio (wie Methylthio, Äthylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, Isobutylthio, Pentylthio, Isopentylthio, Neopentylthio und dgl.), Arylthio (wie Phenylthio, Tolythio, Xylthio, Naphthylthio und dgl.), Aralkylthio (wie Benzylthio, Phenäthylthio, Phenylpropylthio, Phenylbutylthio, Diphenylmethylthio und dgl.), Alkansulfonamido (wie Mesylamino, Äthansulfonamido, Propansulfonamido und dgl.), Alkanoylamino (wie Formylamino, Acetyl-amino, Propionylamino, Butyrylamino, Isobutyrylamino und dgl.), Carbamoyl, N-Alkylcarbamoyl (wie N-Methylcarbamoyl, N-Äthylcarbamoyl, N-Propylcarbamoyl, N-Isopropylcarbamoyl, N-Butylcarbamoyl, N-Isobutylcarbamoyl und dgl.), Carbazoyl, N-Alkylcarbazoyl (wie N-Methylcarbazoyl, N-Äthylcarbazoyl, N-Propylcarbazoyl, N-Isopropylcarbazoyl und dgl.), Alkoxyimino (wie Methoxyimino, Äthoxyimino, Propoxyimino und dgl.), Hydroxy, Hydroxyimino, Carboxy, Nitro, Halogen, Sulfo, Cyano, Mercapto, Amino, Imino und Kombinationen davon.

Die Alkan- und Arenreste der oben genannten Substituenten können ausserdem eine oder mehrere geeignete funktionelle Gruppen aufweisen, wie z.B. Amino, Mono- oder Dialkylamino

(Methylamino, Äthylamino, Propylamino, Isopropylamino, Dimethylamino, Diäthylamino und dgl.), Hydroxy, Carboxy, Nitro, Halogen, Sulfo, Cyano und dgl. Die Amino-, Imino-, Hydroxy-, Hydroxyimino-, Mercapto- und Carboxygruppe in diesen Substituenten, wie sie oben erwähnt sind, kann durch konventionelle Schutzgruppen geschützt sein.

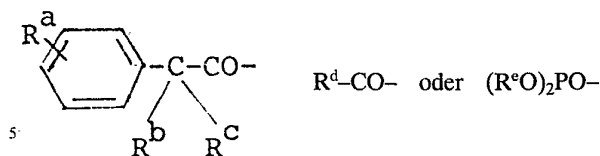
Geeignete Beispiele für derartige Amino- und Imino-Schutzgruppen sind: substituiertes oder unsubstituiertes Alkoxy-carbonyl (wie Methoxycarbonyl, Äthoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, Chlormethoxycarbonyl, Bromäthoxycarbonyl, Tribromäthoxycarbonyl, Trichloräthoxycarbonyl und dgl.), substituiertes oder unsubstituiertes Aralkoxy-carbonyl (wie Benzylloxycarbonyl, Phenäthylloxycarbonyl, Diphenylmethoxycarbonyl, Nitrobenzylloxycarbonyl, Brombenzylloxycarbonyl, Methoxybenzylloxycarbonyl, Dinitrobenzylloxycarbonyl und dgl.), halogeniertes Alkanoyl (wie Trifluoracetyl und dgl.), substituiertes oder unsubstituiertes Aralkyl (wie Benzyl, Diphenylmethyl, Trityl, Brombenzyl, Nitrobenzyl und dgl.), substituiertes oder unsubstituiertes Arylthio (wie Phenylthio, Nitrophenylthio, Dinitrophenylthio und dgl.), substituiertes oder unsubstituiertes Alkyliden (wie Äthylen, Isopropyliden, 2-Carboxyisopropyliden und dgl.) oder sein tautomeres 1-Alkenyl (wie 2-Methoxycarbonyl-1-methylvinyl und dgl.), Aralkyliden (wie Benzyliden, Salicyliden und dgl.) und dgl.

Geeignete Beispiele für die Hydroxy-, Hydroxyimino- und Mercapto-Schutzgruppen sind die gleichen, wie sie oben für die Amino- und Imino-Schutzgruppen angegeben worden sind, sowie zusätzlich: substituiertes oder unsubstituiertes Alkanoyl (wie Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Bromacetyl, Dichloracetyl, Trifluoracetyl und dgl.), substituiertes oder unsubstituiertes Aroyl (wie Benzoyl, Toluoyl, Xyloyl, Nitrobenzoyl, Brombenzoyl, Salicyloyl und dgl.), Aroylmethyl (wie Phenacyl und dgl.) und dgl.

Geeignete Beispiele für die Carboxy-Schutzgruppe sind ein Ester, wie z.B. ein Silylester, ein aliphatischer Ester, Ester, die eine aromatische oder eine heterocyclische Gruppe enthalten, Ester mit einer N-Hydroxyverbindung und konkrete Beispiele dafür sind die gleichen, wie sie oben bei der Erläuterung des Esters der Verbindung (I) und dgl. angegeben worden sind.

Bevorzugte konkrete Beispiele für den oben erläuterten Acylrest sind: Bromacetyl, Dichloracetyl, Glykolyal, Glycyl, Phenylglykolyal, Phenylglycyl, 2-Hydroxyimino-2-phenylacetyl, 2-Hydroxyimino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl, 4-Hydroxyphenylglycyl, N-(2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl)-phenylglycyl, N-Benzylloxycarbonylpyranilglycyl, 3,5-Dinitrobenzoyl, Azidoacetyl, 3-Amino-3-phenylpropionyl, 2-Brom-2-phenylacetyl, Methoxyacetyl, 2-(2-Amino-2-carboxyäthoxy)acetyl, Methylthioacetyl, 2-(2-Amino-2-carboxyäthylthio)acetyl, Phenoxyacetyl, Naphthoxyacetyl, Phenylthioacetyl, Methoxybenzoyl, 4-Methoxyphenyloxalyl, 4-Hydroxyphenyloxalyl, 5-Methylisoxazol-carbonyl, 2-Hydroxyimino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl, 2-Hydroxyimino-2-(4-methoxyphenyl)-acetyl, 2-(3-Mesylaminophenyl)glycyl, Cyanoacetyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)acetyl, 2-(2-Imino-4-thiazolin-4-yl)-acetyl, 2-Hydroxyimino-2-[4-(3-tert.-butoxycarbonylamino-3-methoxy-carbonylpropoxy)phenyl]acetyl, 2-Hydroxyimino-2-[4-(3-phthalimido-3-methoxycarbonylpropoxy)phenyl]acetyl, 4-(3-tert.-Butoxycarbonylamino-3-methoxycarbonylpropoxy)-phenylglyoxyloyl, 4-(3-Phthalimido-3-methoxycarbonylpropoxy)-phenylglyoxyloyl, 2-Benzoyloxymino-2-[4-(3-tert.-butoxycarbonylamino-3-methoxycarbonylpropoxy)phenyl]acetyl, 4-[3-(4-Methoxybenzylloxycarbonyl)-3-tert.-butoxycarbonylamino]-phenylglyoxyloyl, 2-[3-(3-Amino-3-carboxypropoxy)phenyl]-2-hydroxyiminoacetyl, 3-(3-Amino-3-carboxypropoxy)phenylglyoxyloyl und dgl.

Geeignete Beispiele für das oben genannte Acyl sind insbesondere Phthalimido oder eine Gruppe der Formel



worin bedeuten:

R<sup>a</sup> Wasserstoff oder Alkoxy, das durch mindestens einen Substituenten aus der Gruppe Amino und Carboxy substituiert sein kann,

R<sup>b</sup> Wasserstoff oder Amino und

R<sup>c</sup> Wasserstoff

oder worin R<sup>b</sup> und R<sup>c</sup> miteinander verbunden sein können unter Bildung von Oxo oder Hydroxyimino,

R<sup>d</sup> Aryloxyalkyl, heterocyclisches Alkyl, Aryl oder Aralkoxy, worin der Arenrest durch mindestens einen Substituenten substituiert sein kann, und

R<sup>e</sup> Alkyl,

wobei in den Definitionen der oben angegebenen Gruppen das Amino, Hydroxyimino und Carboxy durch eine oder mehrere geeignete Schutzgruppen, für die weiter oben geeignete Beispiele angegeben sind, geschützt sein kann.

Nachfolgend sind einige geeignete Beispiele für die Gruppen angegeben, die durch R<sup>a</sup>, R<sup>d</sup> und R<sup>e</sup> dargestellt werden:

Geeignete Beispiele für Alkoxy für R<sup>a</sup> sind: Methoxy, Äthoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, sec.-Butoxy, Pentyloxy, Isopentyloxy und dgl.

Geeignete Beispiele für Aryloxyalkyl für R<sup>d</sup> sind: Phenoxy-methyl, Phenoxyäthyl, Tolyloxymethyl, Xylyloxymethyl, Naphthylloxymethyl und dgl.

Geeignete Beispiele für den heterocyclischen Rest von heterocyclischem Alkyl für R<sup>d</sup> sind die gleichen, wie sie weiter oben für den heterocyclischen Rest von heterocyclischem Acyl in Acylamino angegeben worden sind, und geeignete Beispiele für den Alkylrest sind: Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Pentyl, Hexyl und dgl.

Geeignete Beispiele für Alkyl für R<sup>e</sup> sind die gleichen, wie sie weiter oben für den Alkylrest für R<sup>d</sup> angegeben worden sind.

In den Definitionen der oben angegebenen Gruppen können die Alkan-, Aren-, und heterocyclischen Reste mindestens einen geeigneten Substituenten aufweisen, wobei geeignete Beispiele für den Substituenten die gleichen sein können, wie sie oben in bezug auf die Erläuterung der Substituenten von Acylamino unter (1-a) angegeben worden sind.

2.) Aralkyl [R<sup>4</sup><sub>a</sub>, R<sup>4</sup><sub>b</sub>, R<sup>4</sup><sub>c</sub> und R<sup>4</sup><sub>d</sub>]

Geeignete Beispiele für Aralkyl sind: Benzyl, Diphenylmethyl, Trityl, Phenäthyl, Phenylpropyl, Phenylbutyl, 4-Methylbenzyl, 3,4-Dimethylbenzyl, 4-Methylphenäthyl, Naphthylmethyl und dgl., die gegebenenfalls mindestens einen Substituenten aufweisen können. Geeignete Beispiele für den Substituenten sind die gleichen, wie sie oben bei der Erläuterung der Substituenten von Acylamino unter (1-a) angegeben worden sind.

3.) Geschütztes Amino, geschütztes Hydroxy und geschütztes Carboxy [R<sup>4</sup><sub>e</sub> und R<sup>4</sup><sub>f</sub>]

Geeignete Beispiele für jede dieser Schutzgruppen sind die gleichen wie sie weiter oben bei der Erläuterung von Amino-, Hydroxy- und Carboxy-Schutzgruppen für Acylamino unter (1-a) jeweils angegeben worden sind.

4.) Aryl [R<sup>4</sup><sub>g</sub> und R<sup>4</sup><sub>h</sub>], Arylrest von Arylthio [R<sup>4</sup><sub>i</sub>] und Arylthioalkyl [R<sup>4</sup><sub>j</sub>, R<sup>4</sup><sub>k</sub> und R<sup>4</sup><sub>l</sub>]

Geeignete Beispiele für Aryl und den Arylrest sind folgende: Phenyl, Toly, Xylyl, Mesityl, Naphthyl und dgl., die mindestens einen geeigneten Substituenten aufweisen können. Geeignete Substituenten sind beispielsweise die gleichen, wie sie bei der obigen Erläuterung der Substituenten von Acylamino unter (1-a) angegeben worden sind, sowie ausserdem N-substituiertes

oder unsubstituiertes Alkansulfonamido, wie Alkansulfonamido (z.B. Mesylamino, Äthansulfonamido, Propansulfonamido und dgl.), N-Arylglyoxyloylalkansulfonamido (wie N-Phenylglyoxyloylmesylamino, N-Phenylglyoxyloyläthansulfonamido, N-Tolylglyoxyloylpropansulfonamido, N-Naphthylglyoxyloylmesylamino und dgl.), N-Aroylaminoalkanoylalkansulfonamido [wie N-(Benzamidoacetyl)mesylamino, N-(Phthalimidoacetyl)mesylamino, N-(Benzamidoacetyl)äthansulfonamido, N-(Phthalimidoacetyl)propansulfonamido, N-(Phthalimidopropionyl)mesylamino und dgl.], Aroylalkoxy (wie Phenacyloxy, Benzoyl-äthoxy, Benzoylpropoxy, Toluoylmethoxy, Toluoyläthoxy, Xyloymethoxy, Naphthoylmethoxy und dgl.) und dgl.

#### 5.) Aralkenyl [ $R^2_b$ ]

Geeignete Beispiele für Aralkenyl sind folgende: Styryl, Cinnamyl, Tolylylvinyl, Xylylvinyl, Naphthylvinyl und dgl., wobei der Arylrest durch mindestens einen geeigneten Substituenten substituiert sein kann. Bei den geeigneten Substituenten kann es sich beispielsweise um diejenigen handeln, wie sie bei der Erläuterung der Substituenten von Acylamino oben unter (1-a) angegeben worden sind.

#### 6.) Rest eines Nukleophils [ $R^2_b$ ]

Zu geeigneten Beispielen für einen Rest eines Nukleophils für  $R^2_b$  gehören: Halogen, ein Rest eines N-Nukleophils, wie z.B. disubstituiertes Amino, Azido, ein Rest eines O-Nukleophils, wie Alkoxy, Aryloxy, Aralkoxy, ein Rest eines S-Nukleophils, wie Alkylthio, Arylthio, Aralkylthio, heterocyclisches Thio und dgl., wobei der Arylrest und der heterocyclische Rest durch mindestens einen geeigneten Substituenten substituiert sein können.

Geeignete Beispiele für disubstituiertes Amino sind folgende: N,N-Dialkylamino (wie N,N-Dimethylamino, N-Äthyl-N-methylamino, N-Methyl-N-propylamino, N,N-Diäthylamino, N-Äthyl-N-propylamino, N,N-Dipropylamino, N,N-Diisopropylamino und dgl.); N-Alkyl-N-arylamino (wie N-Methylanilino, N-Äthylanilino, N-Propylanilino, N-Isopropylanilino, N-Methyltoluidino, N-Propylanilino, N-Isopropylanilino, N-Methyltoluidino, N-Äthyltoluidino, N-Propyltoluidino, N-Methylxyldino, N-Äthylxyldino, N-Methyl-N-naphthylamino, N-Äthyl-N-naphthylamino, N-Propyl-N-naphthylamino und dgl.); N-Alkyl-N-aralkylamino (wie N-Benzyl-N-methylamino, N-Benzyl-N-äthylamino, N-Benzyl-N-propylamino, N-Benzhydryl-N-methylamino, N-Benzhydryl-N-äthylamino und dgl.) und dgl.

Geeignete Beispiele für Halogen sind Fluor, Chlor, Brom, Jod und dergleichen.

Geeignete Beispiele für den Alkylrest von Alkoxy und Alkylthio sind Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sec.-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Hexyl und dergleichen.

Geeignete Beispiele für den Aralkylrest von Aralkoxy und Aralkylthio können die gleichen sein wie sie oben unter (2) angegeben worden sind.

Geeignete Beispiele für den Arylrest von Aryloxy und Arylthio sind Phenyl, Toly, Xylyl, Naphthyl und dergleichen, und der Arenring kann durch mindestens einen geeigneten Substituenten substituiert sein, wobei geeignete Beispiele für den Substituenten die gleichen sind wie sie für den Substituenten von Acylamino oben unter (1-a) angegeben worden sind.

Geeignete Beispiele für den heterocyclischen Rest von heterocyclischem Thio können die gleichen sein wie sie oben bei der Erläuterung des heterocyclischen Restes von heterocyclischem Acyl in Acylamino unter (1-a) angegeben worden sind.

#### 7.) Heterocyclische Gruppe [ $R^4_b$ und $R^4_c$ ] und heterocyclischer Rest von heterocyclischem Thioalkyl [ $R^6_b$ und $R^7_b$ ]

Geeignete Beispiele für die heterocyclische Gruppe und den heterocyclischen Rest sind beispielsweise die entsprechenden heterocyclischen Gruppen, wie sie oben bei der Erläuterung der

Beispiele für heterocyclisches Acyl und Acylamino unter (1-a) angegeben worden sind.

#### 8.) Alkyl [ $R^6_b$ ], Alkylrest von Arylthioalkyl [ $R^4_b$ und $R^4_c$ ] und heterocyclischem Thioalkyl [ $R^6_b$ und $R^7_b$ ]

Geeignete Beispiele für das Alkyl und den Alkylrest sind folgende: Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Hexyl und dgl., die mindestens einen geeigneten Substituenten aufweisen können. Geeignete Substituenten sind z.B. die gleichen wie sie oben bei der Erläuterung der Substituenten von Acylamino unter (1-a) angegeben worden sind.

#### 9.) N-Substituierter oder unsubstituierter Alkansulfonamido- oder N-substituierter oder unsubstituierter Alkansulfonamido- tragendem Phenyl [ $R^4_b$ und $R^4_c$ ]

Es sei darauf hingewiesen, dass es sich bei einem geeigneten N-substituierten oder unsubstituierten Alkansulfonamido um das gleiche handeln kann, wie es oben bei den Substituenten von Aryl unter (4) angegeben worden ist.

#### 10.) Aroylalkoxyrest von Aroylalkoxy tragendem Phenyl [ $R^4_b$ und $R^4_c$ ]

Es sei darauf hingewiesen, dass es sich bei dem geeigneten Aroylalkoxy um das gleiche handeln kann, wie es bei den Substituenten von Aryl oben unter (4) angegeben worden ist.

#### 11.) Esterrest von verestertem Carboxy [ $R^5$ ]

Es sei darauf hingewiesen, dass es sich bei dem geeigneten veresterten Carboxy um das gleiche handeln kann, wie es oben bei der Erläuterung der Ester in der Verbindung (I) angegeben worden ist.

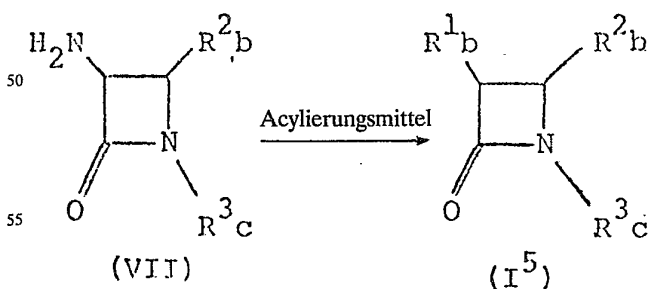
#### 12.) Halogenalkyl [ $R^6_b$ , $R^7_b$ ]

Geeignete Beispiele für die oben genannte Gruppe Halogenalkyl sind vorzugsweise Monohalogenalkyl (wie Chlormethyl, Brommethyl, Jodmethyl, 1-Bromäthyl, 1-Brompropyl, 1-Chlorbutyl, 1-Jodäthyl, 1-Bromhexyl und dgl.).

#### 13.) Anorganisches oder organisches Kation für M in der Gruppe $R^3_f$

Zu geeigneten Beispielen für das anorganische oder organische Kation gehören ein Metallkation, wie z.B. ein Alkalimetallkation (z.B. das Natrium-, Kaliumkation und dgl.), ein Erdalkalimetallkation (z.B. das Calcium-, Magnesiumkation und dgl.), das Ammoniumion, das Ion einer organischen Base [z.B. das Methylammonium-, Trimethylammonium-, Triäthylammonium-, Dicyclohexylammonium-, Dicyclohexylammonium-, Pyridinium-, 2-Hydroxyäthylammonium-, Bis-(2-hydroxyäthyl)ammonium-, N,N-Dimethyl-N-phenylammoniumion und dgl.].

#### Verfahren nach Patentanspruch 1



Dieses Verfahren bezieht sich auf die Herstellung einer Verbindung der Formel (I<sup>5</sup>) durch Umsetzung einer 3-Amino-2-azetidinon-Verbindung der Formel (VII) mit einem Acylierungsmittel.

In dieser Reaktion kann die als Ausgangsmaterial verwendete 3-Amino-2-azetidinon-Verbindung der Formel (VII) in der aktivierten Form verwendet werden, d.h. sie kann verwendet werden als aktiviertes Derivat der an die dritte Position der Verbindung der Formel (VII) gebundenen Aminofunktion. Zu einem solchen aktivierten funktionellen Derivat gehören das



Isocyanat oder Isothiocyanat, die Schiffsche Base, das Salz mit einer Säure (wie z.B. Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure und dgl.) und andere konventionelle reaktionsfähige Derivate, wie sie durch Umsetzung mit einer Silylverbindung (wie z.B. Trimethylsilylchlorid und dgl.), einer Phosphorverbindung (wie z.B. Phosphoroxchlorid, Phosphortrichlorid und dgl.) gebildet werden, und dgl.

Zu Beispielen für ein Acylierungsmittel gehören eine organische Säure, wie z.B. eine organische Carbonsäure, eine organische Kohlensäure, eine organische Carbaminsäure, eine organische Sulfonsäure, eine organische Phosphorsäure und dgl., die denjenigen entsprechen, die den Acylrest des oben unter (1-a) erwähnten Acylamino aufweisen, und ein Salz oder ein reaktionsfähiges Derivat davon. Bei der organischen Säure handelt es sich insbesondere um eine Säure, die aliphatische, aromatisch-araliphatische, heterocyclische und heterocyclisch-aliphatische Acylgruppen enthält.

Zu typischen reaktionsfähigen Derivaten der als Acylierungsmittel verwendbaren Säuren gehören ihr Säureanhydrid, ihr Ester, Säurehalogenid, Amid, Azid und dgl.

i) Bei dem Säureanhydrid kann es sich handeln um ein gemischtes Anhydrid mit einer Säure, wie Dialkylphosphorsäure, Aryl- oder Diarylphosphorsäure, Diaralkylphosphorsäure, Halogenphosphorsäure, Dialkylphosphorigsäure, Schwefelsäure, Alkylkohlensäure, einer aliphatischen Carbonsäure, einer aromatischen Carbonsäure oder um das symmetrische Säureanhydrid, vorzugsweise mit einer Säure, wie Diäthylphosphorsäure, Diphenylphosphorsäure, Dibenzylphosphorsäure, Äthylkohlensäure, tert.-Butylkohlensäure, Trichloräthylkohlensäure, Pivalinsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure, Benzoesäure und dgl.

ii) Bei einem geeigneten Ester kann es sich um einen konventionellen aktivierten Ester, wie z.B. einen substituierten Alkylester (wie Cyanomethylester, Methoxymethylester und dgl.), einen olefinischen Ester (wie Allylester, Propargylester und dgl.), einen substituierten Arylester (wie 4-Nitrophenylester, 2,4-Dinitrophenylester, Pentachlorphenylester und dgl.), einen Silylester (wie Trimethylsilylester, Dimethylmethoxysilylester und dgl.), einen Ester mit einer N-Hydroxyverbindung, wie Acetoxim, N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxyphthalimid, 1-Hydroxy-6-chlorbenzotriazol und dgl., und dgl. handeln.

iii) Bei dem Säureamid kann es sich um ein aktiviertes Amid, z.B. ein Pyrazolid, Imidazolid, 4-Methylimidazolid und dgl. handeln.

iv) Bei einem geeigneten Säurehalogenid kann es sich um das Säurechlorid, Säurebromid und dgl. handeln.

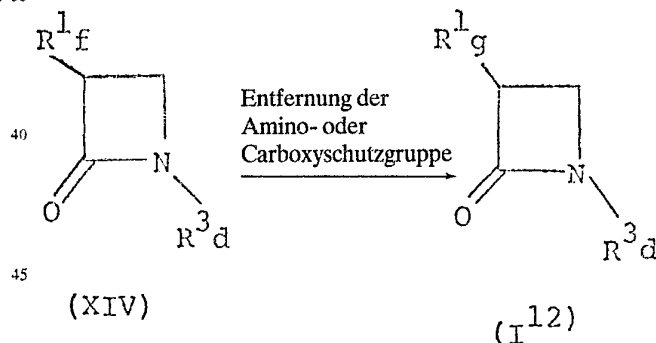
Die Umsetzung kann zweckmässig insbesondere im Falle der Verwendung einer entsprechenden freien Säure als Acylierungsmittel in Gegenwart eines Kondensationsmittels, wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-Cyclohexyl-N'-morpholinoäthylcarbodiimid, N-Cyclohexyl-N'-(4-diäthylaminocyclohexyl)-carbodiimid, N,N'-Diäthylcarbodiimid, N,N'-Diisopropylcarbodiimid, N-Äthyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid, N,N'-Carbonylbis-(2-methylimidazol), Pentamethylenketen-N-cyclohexylimin, Diphenylketen-N-cyclohexylimin, Alkoxyacetylen, 1-Alkoxy-1-chloräthylen, 6-Chlor-1-(4-chlorbenzolsulfonyloxy)-1H-benzotriazol, Trialkylphosphit, Äthylpolyphosphat, Isopropylpolyphosphat, Phosphoroxchlorid, Phosphortrichlorid, Thionylchlorid, Oxalylchlorid, Triphenylphosphin, 2-Äthyl-7-hydroxybenzisoxazoliumsalz, 2-Äthyl-5-(m-sulfofenyl)isoxazoliumhydroxid, (Chlormethylen) dimethylammoniumchlorid, 2,2,4,4,6,6-Hexachlor-1,3,5,2,4,6-triazatriphosphorin, oder eines gemischten Kondensationsmittels, wie z.B. Triphenylphosphin und eines Tetrachlorhalogenids (wie z.B. Tetrachlorkohlenstoff, Tetrabromkohlenstoff und dgl.), oder eines Halogens (wie z.B. Chlor, Brom und dgl.) und dgl., durchgeführt werden. Im Falle der Verwendung eines reaktionsfähigen Derivats als Acylierungsmittel kann die Umsetzung in Gegenwart einer Base durchgeführt werden.

Zu geeigneten Beispielen für die Base gehören eine organische Base, z.B. Trialkylamin (wie Trimethylamin, Triäthylamin, Tributylamin und dgl.); N,N-Dialkylanilin (wie N,N-Dimethylanilin, N,N-Diäthylanilin und dgl.); N,N-Dialkylbenzylamin (wie N,N-Dimethylbenzylamin und dgl.); eine N-substituierte oder unsubstituierte heterocyclische Verbindung (wie N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, Pyridin, Dimethylaminopyridin, Picolin, Luthidin, Chinolin, 1,5-Diazabicyclo-[4.3.0]-5-nonen, 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan, 1,8-Diazabicyclo-[5.4.0]-8-undecen und dgl.) und dgl.

Die Umsetzung wird in der Regel in einem konventionellen Lösungsmittel durchgeführt, das keinen nachteiligen Einfluss auf die Reaktion ausübt, z.B. in Wasser, Aceton, Dichlormethan, Chloroform, N,N-Dimethylformamid und dgl., es kann aber auch ein flüssiges Kondensationsmittel oder eine flüssige Base als Lösungsmittel verwendet werden.

Der Typ der Acylierungsmittel, die verwendet werden, wie z.B. in Form der freien Säure, in Form eines Salzes oder in Form eines reaktionsfähigen Derivats davon, wird in der Regel in Abhängigkeit von der Art der für die spezifische Reaktion verwendeten Säure und des verwendeten Lösungsmittels ausgewählt. In diesem Verfahren einschliesslich der Reaktions- und Nachbehandlungsstufen können gelegentlich Nebenprodukte auftreten als Folge beispielsweise einer Nebenreaktion zwischen der Amino-, monosubstituierten Amino-, Hydroxy- und/oder Mercaptofunktion der Ausgangsverbindung der Formel (VII) und des Acylierungsmittels unter Bildung der 3-Acylamino-2-azetidinon-Verbindung der Formel (I<sup>5</sup>), die den entsprechenden acylierten Substituenten trägt. Diese Fälle von Reaktionen fallen ebenfalls in den Rahmen des erfindungsgemässen Verfahrens.

#### Verfahren nach den Patentansprüchen 2 und 3



Dieses Verfahren bezieht sich auf die Herstellung einer Verbindung der Formel (I<sup>12</sup>), bei dem man eine Verbindung der Formel (XIV) einer Reaktion zur Entfernung einer darin enthaltenen Schutzgruppe unterwirft. Die Reaktion zur Entfernung der Schutzgruppe in der Verbindung der Formel (XIV) wird nach einem konventionellen Verfahren durchgeführt, beispielsweise durch Hydrolyse, und nach einem anderen konventionellen Verfahren, beispielsweise durch Reduktion, einem Verfahren, bei dem ein Metallsalz, wie z.B. ein Metallhalogenid, ein Metallmercaptid, ein Metallcyanid, ein Metallthiocyanat und dgl. verwendet wird. Bei dieser Reaktion wird eine Schutzgruppe an der (den) geschützten Amino- oder geschützten Carboxyfunktion(en) in dem Acylamino (R<sub>1</sub><sup>f</sup>) der Verbindung der Formel (XIV) entfernt unter Bildung der entsprechenden Amino- oder Carboxyfunktion(en).

Beispiele für geeignete Reduktionsmittel, die bei der chemischen Reduktion verwendet werden können, sind ein Metall (wie Zinn, Zink, Eisen und dgl.) oder eine Kombination aus einer Metallverbindung (wie Chromchlorid, Chromacetat und

dgl.) mit einer organischen oder anorganischen Säure (wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Trifluoressigsäure, p-Toluolsulfonsäure, Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure und dgl.).

Beispiele für geeignete Katalysatoren, die bei der katalytischen Reduktion verwendet werden können, sind konventionelle Katalysatoren, wie z.B. Platinkatalysatoren (wie eine Platinplatte, schwammartiges Platin, Platinmohr, kolloidales Platin, Platinoxid oder Platindraht und dgl.), Palladiumkatalysatoren (z.B. schwammartiges Palladium, Palladiummohr, Palladiumoxid, Palladium auf Kohle, kolloidales Palladium, Palladium auf Bariumsulfat, Palladium auf Bariumcarbonat und dgl.), Nickelkatalysatoren (z.B. reduziertes Nickel, Nickeloxid, Raney-Nickel und dgl.), Kobaltkatalysatoren (z.B. reduziertes Kobalt, Raney-Kobalt und dgl.), Eisenkatalysatoren (z.B. reduziertes Eisen, Raney-Eisen und dgl.), Kupferkatalysatoren (z.B. reduziertes Kupfer, Raney-Kupfer, Ullmann-Kupfer und dgl.) und dgl.

Die Reduktion wird in der Regel in einem Lösungsmittel durchgeführt. Als geeignetes Lösungsmittel kann beispielsweise verwendet werden Wasser, Methanol, Äthanol, Propanol und irgendein anderes konventionelles organisches Lösungsmittel oder eine Mischung davon. Ausserdem können dann, wenn die bei der chemischen Reduktion verwendeten oben genannten Säure flüssig sind, diese auch als Lösungsmittel verwendet werden. Ein geeignetes Lösungsmittel, das bei der katalytischen Reduktion verwendet wird, kann beispielsweise sein das oben genannte Lösungsmittel und irgendein anderes konventionelles Lösungsmittel, wie Diäthyläther, Dioxan, Tetrahydrofuran und dgl. oder eine Mischung davon.

Die Umsetzung wird vorzugsweise unter etwas milderen Bedingungen, wie z.B. unter Kühlen oder Erwärmen, durchgeführt.

Die Entfernung der Schutzgruppe an der Aminogruppe kann auf konventionelle Weise durchgeführt werden. Eine geeignete Methode für diese Entfernungsreaktion ist z.B. eine Hydrolysereduktion, ein kombiniertes Verfahren, welches die Iminohalogenierung und die Iminoverätherung und die anschließende Hydrolyse umfasst, und dgl. Beispiele für geeignete Reagentien, die in den oben genannten Verfahren verwendet werden können, sind folgende:

i) Für die Hydrolyse, welche die gleiche Bedeutung hat wie die Solvolyse einschliesslich z.B. der Azidolyse, der Alkoholyse, der Aminolyse, der Hydrazinolyse und dgl.:

die Hydrolyse wird vorzugsweise in Gegenwart einer Säure oder Base durchgeführt. Eine geeignete Säure ist eine anorganische Säure (wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure und dgl.), eine organische Säure (wie Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und dgl.), ein saures Ionenaustauscherharz und dgl.

Eine geeignete Base ist eine anorganische Base, wie z.B. ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid, -carbonat oder -bicarbonat (wie Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat, Natriumbicarbonat, Calciumhydroxid, Magnesiumhydroxid und dgl.), Ammoniumhydroxid und dgl.; eine organische Base, wie z.B. ein Alkylat oder Phenolat des oben angegebenen Metalls (wie Natriumäthylat, Natriummethylat, Lithiumphenolat, ein Amin, wie Mono-, Di- oder Trialkylamin (z.B. Methylamin, Äthylamin, Propylamin, Isopropylamin, Butylamin, N,N-Dimethyl-1,3-propandiamin, Trimethylamin, Triäthylamin und dgl.), ein unsubstituiertes, mono- oder disubstituiertes Arylamin (wie Anilin, N-Methylanilin, N,N-Dimethylanilin und dgl.) oder eine heterocyclische Base (z.B. Pyrrolidin, Morpholin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, N,N-Dimethylpiperazin, Pyri-

din und dgl.), ein Hydrazin (wie z.B. Hydrazin, Methylhydrazin, Äthylhydrazin und dgl.), ein basisches Ionenaustauscherharz und dgl.

Die Hydrolyse wird vorzugsweise unter etwas milderen Bedingungen, z.B. unter Kühlen oder Erwärmen durchgeführt, und in der Regel wird sie vorzugsweise in irgendeinem Lösungsmittel, welches keinen nachteiligen Einfluss auf die Umsetzung hat, z.B. in Wasser, in einem hydrophilen Lösungsmittel, wie Methanol, Äthanol, Propanol, N,N-Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid und dgl. oder einer Mischung davon durchgeführt. Wenn die oben genannten Säuren und Basen flüssig sind, können sie auch als Lösungsmittel verwendet werden.

ii) Für die Reduktion:

Die Reduktion wird auf konventionelle Weise durchgeführt, z.B. durch chemische Reduktion und katalytische Reduktion. Die chemische Reduktion und die katalytische Reduktion werden auf praktisch die gleiche Weise wie oben für das Verfahren 3 angegeben, durchgeführt. Bezüglich geeigneter Reagentien und der angewendeten Reaktionsbedingungen (z.B. des verwendeten Lösungsmittels, der angewendeten Temperatur und dgl.) darf auf die Erläuterung des Verfahrens 3 verwiesen werden.

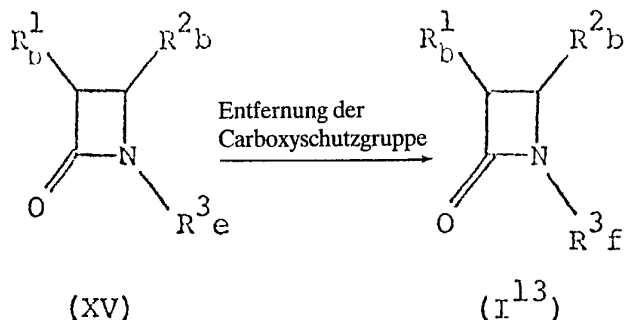
iii) Für ein kombiniertes Verfahren:

In diesem Verfahren kann dann, wenn die geschützte Aminogruppe für  $R^1_a$  ein organisches Carboxamid ist, die Carboxamidbindung vorzugsweise unter Anwendung der nachfolgend beschriebenen modifizierten Hydrolyse gespalten werden. Das heisst, die Verbindung der Formel (VI) wird zuerst einer Iminohalogenierung, einer Iminoverätherung und dann einer Hydrolyse unterworfen. Die erste Stufe und die zweite Stufe dieses Verfahrens werden vorzugsweise in einem wasserfreien Lösungsmittel bei ziemlich niedriger Temperatur durchgeführt. Ein geeignetes Lösungsmittel für die erste Stufe (d.h. die Iminohalogenierung) ist z.B. ein aprotisches Lösungsmittel, wie Dichlormethan, Chloroform, Diäthyläther, Dioxan und dgl., und geeignete Lösungsmittel für die zweite Stufe (d.h. die Iminoverätherung) sind in der Regel die gleichen wie in der oben angegebenen ersten Stufe. Diese beiden Stufen und die letzte Stufe (d.h. die Hydrolyse) werden besonders bevorzugt in einem 1-Chargen-System durchgeführt.

Zu geeigneten Iminohalogenierungsmitteln gehören ein Halogenierungsmittel, wie eine Phosphorverbindung (z.B. Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid, Phosphortribromid, Phosphorpentabromid, Phosphoroxychlorid und dgl.), Thienylchlorid, Phosgen und dgl.

Bei einem geeigneten Iminoverätherungsmittel kann es sich handeln um einen Alkohol, wie z.B. ein Alkanol (wie Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol, Butanol, tert.-Butanol und dgl.) oder um das entsprechende Alkanol, das Alkoxy aufweist (wie z.B. Methoxyäthanol, Äthoxyäthanol und dgl.), ein Thiol, wie z.B. ein Alkanthiol (wie Methanthiol, Äthanthiol und dgl.) und ein Alkylat oder Thiolat eines Metalls, wie z.B. eines Alkalimetalls, eines Erdalkalimetalls (wie Natriummethylat, Kaliumäthylat, Magnesiumäthylat, Lithiummethylat, Kaliummethanthiolat und dgl.) und dgl. Das dabei erhaltene Reaktionsprodukt wird erforderlichenfalls auf übliche Weise hydrolysiert. Die Hydrolyse wird vorzugsweise bei Umgebungstemperatur oder unter Kühlung durchgeführt und sie läuft ab durch einfaches Eingiessen der Reaktionsmischung in Wasser oder ein hydrophiles Lösungsmittel, wie z.B. einen Alkohol (wie Methanol, Äthanol und dgl.), der Feuchtigkeit enthält oder mit Wasser gemischt ist, und erforderlichenfalls unter Zugabe einer Säure oder Base, wie oben angegeben.

## Verfahren nach Patentansprüchen 4 und 5



Dieses Verfahren bezieht sich auf die Herstellung einer Carboxyverbindung der Formel (I<sup>13</sup>), bei dem man aus einer

Verbindung der Formel (XV) die darin enthaltene Carboxyschutzgruppe entfernt. Zu den Methoden, die für diese Reaktion angewendet werden, gehören die Hydrolyse, die Reduktion und andere konventionelle Methoden, z.B. die Verwendung eines Metallsalzes, wie z.B. eines Metallhalogenids, eines Metallmercaptids, eines Metallocyanids, eines Metallthiocyanats und dgl. Die Hydrolyse und die Reduktion werden jeweils auf konventionelle Weise durchgeführt.

Die geeigneten Reagentien, Lösungsmittel und anderen Reaktionsbedingungen (z.B. die Temperatur und dgl.) und dgl., die bei der Hydrolyse und bei der Reduktion verwendet werden, sind praktisch die gleichen wie diejenigen, wie sie bei den Erläuterungen des Verfahrens nach den Patentansprüchen 2 und 3 angegeben worden sind, und daher sei bezüglich der Einzelheiten derselben auf die entsprechenden Erläuterungen verwiesen.

## Verfahren nach Patentanspruch 6



Dieses Verfahren bezieht sich auf die Herstellung einer Verbindung der Formel (I<sup>14</sup>), bei dem man aus einer Verbindung der Formel (XVI) eine darin enthaltene Schutzgruppe entfernt. Die Reaktion zur Entfernung der Hydroxyschutzgruppe(n) in der Gruppe R<sup>3\_g</sup> der Verbindung der Formel (XVI) wird auf konventionelle Weise durchgeführt, beispielsweise durch Hydrolyse, Reduktion und dgl., die jeweils praktisch die gleichen sind, wie sie in den Verfahren 3, 4 und 12 angegeben worden sind, wodurch die Schutzgruppe(n) der geschützten Hydroxyfunktion(en) in der Aralkylgruppe (R<sup>4\_d</sup>) der Verbindung der Formel (XVI) entfernt wird unter Bildung der entsprechenden Hydroxyfunktion(en).

Die Art der Durchführung der Reaktion und die Beispiele für die Reagentien, Lösungsmittel und anderen Reaktionsbedingungen (z.B. die Temperatur und dergleichen) sind praktisch die gleichen wie diejenigen, die in dem Verfahren nach den Patentansprüchen 2 und 3 angegeben worden sind, so dass bezüglich der Einzelheiten derselben auf die Erläuterungen der Verfahren nach den Patentansprüchen 2 und 3 verwiesen wird.

Jedes der Reaktionsprodukte in den oben genannten Verfahren kann auf eine dem Fachmann auf diesem Gebiet bekannte konventionelle Weise isoliert und gereinigt werden und es kann auch ohne Isolierung und Reinigung als Ausgangsverbindung für die nachfolgenden Verfahren verwendet werden.

Die neuen Verbindungen der Formel I<sup>5</sup> stellen ein wertvolles Antibiotikum für die Behandlung von mikrobiellen Infektionen bei Tieren und Menschen sowie ein wertvolles Zwischenprodukt für die Herstellung geeigneter Antibiotika dar. Das heisst, die 3-Acylamino-2-azetidinon-Verbindungen der Formel (I) weisen antimikrobielle Aktivitäten (Wirksamkeiten) gegenüber verschiedenen pathogenen Mikroorganismen, wie sie nachfolgend angegeben sind, auf und eignen sich als Antibiotika für die Behandlung von mikrobiellen Infektionen bei Tieren und Menschen; so stellt beispielsweise die 3-Phthalimido-, 3-Azido- oder 3-Amino-2-azetidinon-Verbindung der Formel

(I) ein wichtiges Zwischenprodukt für die Herstellung der oben genannten 3-Acylamino-2-azetidinon-Verbindung dar, wie in den weiter oben beschriebenen Verfahren erläutert.

Die antimikrobiellen Aktivitäten (Wirksamkeiten) einiger repräsentativer Verbindungen der Formel I<sup>5</sup>, d.h. 3-Acylamino-2-azetidinon-Verbindungen, gegenüber pathogenen Mikroorganismen werden nachfolgend durch die MIC-Werte (die minimalen Inhibierungskonzentrationen) angegeben, die nach einer konventionellen Methode bestimmt wurden.

Beispiel Nr. der Verbindung der Formel I <sup>5</sup>	Mikroorganismus	M.I.C. (µg/ml)
26	Escherichia coli	0,5
33	Staphylococcus aureus	60

Die neuen Verbindungen der Formel I<sup>5</sup> können für die Verabreichung auf irgendeine geeignete Weise analog zu anderen Antibiotika formuliert werden.

Die Verbindungen der Formel I<sup>5</sup> können daher in Form eines pharmazeutischen Präparats verwendet werden, das beispielsweise in fester, halbfester oder flüssiger Form vorliegt und die aktive neue Verbindung der Formel I<sup>5</sup> in Mischung mit einem pharmazeutischen organischen oder anorganischen Träger oder mit einem für die externe oder parenterale Verabreichung geeigneten Hilfsstoff enthält. Der aktive Bestandteil kann beispielsweise mit üblichen Trägern gemischt und zu Tabletten, Pellets, Kapseln, Suppositorien, Lösungen, Emulsionen, wässrigen Suspensionen und anderen Formen, die sich für die therapeutische Verabreichung eignen, verarbeitet werden. Bei den Trägern, die verwendet werden können, handelt es sich um Glukose, Lactose, Akaziengummi, Gelatine, Mannit, Stärkepaste, Magnesiumtrisilikat, Talk, Maisstärke, Keratin, kolloidales Siliciumdioxid, Kartoffelstärke, Harnstoff und andere Träger, die

sich für die Verwendung zur Herstellung von Präparaten in fester, halbfester oder flüssiger Form eignen, und ausserdem können Hilfsstoffe, Stabilisierungsmittel, Eindickungsmittel und Färbemittel und Riechstoffe verwendet werden. Die pharmazeutischen Präparate können auch Konservierungsmittel oder bakteriostatische Mittel enthalten, um dadurch die Aktivität des aktiven Bestandteils in den gewünschten Präparaten stabil zu halten. Die neue aktive Verbindung der Formel I<sup>5</sup> ist in den Präparaten in der Regel in einer Menge enthalten, die ausreicht, um die gewünschte therapeutische Wirkung auf den bakteriell infizierten Prozess oder Zustand zu erzielen. Obgleich die Dosierung oder die therapeutisch wirksame Menge der neuen Verbindung der Formel I<sup>5</sup> von dem Alter und dem Zustand des jeweiligen Einzelpatienten, der damit behandelt werden soll, abhängt, wird im Allgemeinen eine tägliche Dosis von etwa 0,5 bis etwa 5, vorzugsweise von 1 bis 2 g aktivem Bestandteil pro Tag verabreicht.

#### Beispiel 1

380 mg (2-(3-Amino-2-oxo-1-azetidiny)-2-(2-thienyl)-essigsäure wurden in 15 ml Dichlormethan suspendiert und zu der Suspension wurden 0,60 g Bis-(trimethylsilyl)acetamid und 0,25 ml N,N-Dimethylformamid zugegeben. Die Mischung wurde 6 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt und die unlöslichen Materialien wurden aus der Mischung abfiltriert und zu dem Filtrat wurden 0,20 g Bis-(trimethylsilyl)-acetamid zugegeben, danach wurde die Mischung  $\frac{1}{2}$  Stunde lang gerührt, wobei eine Dichlormethanolösung erhalten wurde. Daneben wurden 0,440 g 4-(3-tert.-Butoxycarbonylamino-3-methoxycarbonylpropoxy)phenylglyoxylsäure in 10 ml Dichlormethan suspendiert und zu der Suspension wurden 0,120 g Triäthylamin und 2 Tropfen N,N-Dimethylbenzylamin zugegeben. Die Mischung wurde eine Zeit lang gerührt, um sie aufzulösen, und zu der Lösung wurden bei  $-60^{\circ}\text{C}$  innerhalb von 3 Minuten 5 ml einer Dichlormethanolösung, die 0,125 g Äthylchlorformiat enthielt, zutropft, danach wurde die Mischung 5 Minuten lang bei der gleichen Temperatur und dann 20 Minuten lang bei  $-20$  bis  $-15^{\circ}\text{C}$  gerührt, um sie aufzulösen. Zu dieser Lösung wurde die oben hergestellte Dichlormethanolösung bei  $-60^{\circ}\text{C}$  innerhalb von 20 Minuten zutropft, danach wurde die Mischung  $\frac{1}{2}$  Stunde lang bei der gleichen Temperatur und dann  $\frac{1}{2}$  Stunde lang bei  $-15^{\circ}\text{C}$  gerührt. Das Rühren wurde 1 Stunde lang bei  $0^{\circ}\text{C}$  und weitere 1,5 Stunden lang bei 20 bis  $25^{\circ}\text{C}$  fortgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft, wobei man einen Rückstand erhielt, der in wässrigem Natriumbicarbonat gelöst wurde. Die dabei erhaltene wässrige Lösung wurde mit Diäthyläther gewaschen, mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure auf pH 5,5 eingestellt und mit Äthylacetat gewaschen. Die wässrige Lösung wurde mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure auf pH 5,5 eingestellt und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft, wobei man 0,100 g 2-[3-{4-(3-tert.-butoxycarbonylamino-3-methoxycarbonylpropoxy)-phenylglyoxyloylamino}-2-oxo-1-azetidiny]-2-(2-thienyl)-essigsäure erhielt.

I R

$\text{vcm}^{-1}$  (Film):

3450 – 3300, 1760, 1730, 1710, 1680 – 1660.

N M R (TMS)

$\delta\text{ppm}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

1.41 (9H, s), 2.12 – 2.34 (2H, m), 3.30 – 4.18 (4H, m), 3.72 (3H, s), 4.36 – 4.51 (1H, m), 5.86 (1H, breit s), 7.92 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.80 – 8.28 (7H, m).

Die nachfolgend angegebenen Verbindungen (Beispiele 2 bis 11) wurden hergestellt durch Umsetzung der entsprechenden Verbindung mit einer Aminogruppe mit dem entsprechen-

den Acylierungsmittel auf praktisch die gleiche Weise wie in Beispiel 1 angegeben

#### Beispiel 2

5 Methyl-2-[3-{4-(3-tert.-butoxycarbonylamino-3-(4-methoxy-benzyloxycarbonyl)-propoxy)phenylglyoxyloylamino}-2-oxo-1-azetidiny]-2-(2-thienyl)-acetat.

I R  $\text{vcm}^{-1}$  (Film):

3450 – 3350, 1760, 1740, 1710, 1690, 1660.

10 N M R (TMS)

$\delta\text{ppm}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

1.40 (9H, s), 2.18 – 2.38 (2H, m), 3.34 – 4.20 (4H, m), 3.78 und 3.80 (3H, s), 4.40 – 4.60 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.36 – 5.43 (1H, m), 5.94 (1H, s), 7.91 und 8.03 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.78 – 8.40 (11H, m).

#### Beispiel 3

20 2-[L-3(D-N-Benzyloxycarbonyl-2-phenylglycinamido)-2-oxo-1-azetidiny]-2-(2-thienyl)essigsäure (Mischung der L- und D-Formen in der zweiten Position der Essigsäure). Diese Verbindung wurde zum Isolieren der Isomeren einer Säulenchromatographie unterworfen, wobei jede der L- und D-Formen der oben angegebenen Verbindung erhalten wurde.

L-Form: I R

25  $\text{vcm}^{-1}$  (Film): 3300, 2550, 1740, 1715, 1670

N M R (TMS)

$\delta\text{ppm}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

3.48 (2H, m), 4.92 (1H, d, d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 5Hz), 5.04 (2H, s), 5.27 (1H, s), 5.81 (1H, s), 6.92 – 7.56 (13H, m).

30 D-Form: F. 159–163  $^{\circ}\text{C}$

I R

$\text{vcm}^{-1}$  (Nujol): 3320, 3250, 2600, 1740, 1705, 1665

N M R (TMS)

$\delta\text{ppm}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

35 3.14 (1H, d, d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 5Hz), 3.75 (1H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 4.90 (1H, d, d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 5Hz), 5.02 (2H, s), 5.28 (1H, s), 5.80 (1H, s), 6.84 – 7.56 (13H, m)

#### Beispiel 4

40 Methyl-3,3-Bis-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthiomethyl)-2-[2-oxo-3-(2-phenoxyacetamido)-1-azetidiny] acrylat

I R

$\text{vcm}^{-1}$  (Film): 3350, 1770, 1720, 1670

N M R (TMS)

45  $\delta\text{ppm}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

2.60 (3H, s), 2.70 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.64, 3.66 (1H, d, d,  $J=2\text{Hz}$ , 5Hz), 3.86 (1H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 4.54 (2H, s), 4.30, 4.66 (2H, AB-q,  $J=8\text{Hz}$ ), 5.24 – 5.42 (1H, m), 7.36 – 7.82 (5H, m), 7.96 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### Beispiel 5

Methyl-3,3-bis-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthiomethyl)-2-[2-oxo-3-(2-(2-thienyl) acetamido)-1-azetidiny] acrylat.

I R

55  $\text{vcm}^{-1}$  (Nujol): 3400, 1760, 1720, 1680.

N M R (TMS)

$\delta\text{ppm}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

60 3.73 (6H, s), 3.85 (3H, s), 3.23 – 4.00 (2H, m), 4.62 (2H, s), 4.27, 4.73 (2H, AB-q,  $J=14\text{Hz}$ ), 5.13 – 5.40 (1H, m), 6.93 – 7.33 (3H, m), 7.85 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### Beispiel 6

65 Methyl-2-[4-methylthio-2-oxo-3-(2-phenylacetamido)-1-azetidiny]-2-(4-benzyloxyphenyl)-acetat (Mischung von zwei trans-Isomeren in der dritten und vierten Position des Azetidinringes).

I R

$\text{vcm}^{-1}$  (Film): 3300, 1770, 1750, 1670.

## NMR (TMS)

 $\delta$ ppm (CDCl<sub>3</sub>):

1.82 und 2.05 (3H, jedes s), 3.60 (2H, s), 3.78 (3H, s), 4.40 – 4.98 (2H, m), 5.12 (2H, s), 5.30 und 5.35 (1H, jedes s), 6.50 (1H, d, J=8Hz), 6.85 – 7.62 (14H, m).

*Beispiel 7*

Methyl-2-(4-methylthio-2-oxo-3-{2-(2-thienyl)-acetamido}-1-azetidinyll)-2-phenylacetat (Mischung von zwei trans-Isomeren (a) und (b) in der dritten und vierten Position des Azetidinrings).

## IR

 $\text{vcm}^{-1}$  (Nujol): 3250, 1770, 1750, 1660.

## NMR (TMS)

 $\delta$ ppm (CDCl<sub>3</sub>):

Isomer (a):	Isomer (b):
2.04 (3H, s)	1.78 (3H, s)
3.76 (5H, s)	3.76 (5H, s)
4.44 (1H, d, J=2Hz)	4.53 – 4.84 (2H, m)
4.87 (1H, d, J=2Hz, 7Hz)	5.35 (1H, s)
5.30 (1H, s)	6.63 (1H, d, J=7Hz)
6.63 (1H, d, J=7Hz)	6.80 – 7.69 (8H, m)
6.80 – 7.69 (8H, m)	

*Beispiel 8*

Methyl-2-[4-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)-2-oxo-3-{2-(2-thienyl)acetamido}-1-azetidinyll]-2-phenylacetat (Mischung von zwei cis-Isomeren in der dritten und vierten Position des Azetidinrings).

## IR

 $\text{vcm}^{-1}$  (Film): 3300, 1780, 1745, 1680.

## NMR (TMS)

 $\delta$ ppm (CDCl<sub>3</sub>):

2.60 und 2.63 (3H, jedes s), 3.65 (2H, s), 3.72 (3H, s), 5.05 – 5.90 (3H, m), 6.40 – 7.75 (9H, m).

*Beispiel 9*

Methyl-2-[4-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)-2-oxo-3-{2-(2-thienyl)acetamido}-1-azetidinyll]-2-phenylacetat (Mischung von zwei trans-Isomeren in der dritten und vierten Position des Azetidinrings).

## IR

 $\text{vcm}^{-1}$  (Film): 1785, 1750, 1670.

## NMR (TMS)

 $\delta$ ppm (CDCl<sub>3</sub>):

2.65 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.78 (2H, s), 4.68 – 5.72 (2H, m), 5.34 und 5.54 (1H, jedes s), 6.64 – 7.40 (8H, m)

*Beispiel 10*

Methyl-2-[4-methylthio-2-oxo-3-(2-phenylazetamido)-1-acetidinyll]-2-phenylacetat [Mischung von zwei trans-Isomeren (a) und (b) in der dritten und vierten Position des Azetidinrings].

## IR

 $\text{vcm}^{-1}$  (Nujol):

3290, 1785, 1770 (Schulter), 1760, 1665.

## NMR (TMS)

 $\delta$ ppm (CDCl<sub>3</sub>):

Isomer (a):	Isomer (b):
1.93 (3H, s)	1.76 (3H, s)
3.50 (2H, s)	3.51 (2H, s)
3.71 (3H, s)	3.71 (3H, s)
4.46 (1H, d, J=2Hz)	4.73 – 4.88 (2H, m)
4.90 (1H, q, J=2Hz, 6Hz)	5.39 (1H, s)
5.33 (1H, s)	6.90 (1H, d, J=6Hz)
6.90 (1H, d, J=6Hz)	7.04 – 7.50 (10H, m)
7.04 – 7.50 (10H, m)	

*Beispiel 11*

Benzyl-2-[4-methylthio-2-oxo-3-(2-phenylacetamido)-1-azetidinyll]-2-phenylacetat (Mischung von zwei trans-Isomeren (a) und (b) in der dritten und vierten Position des Azetidinrings).

## IR

 $\text{vcm}^{-1}$  (Film): 3300, 1770, 1740, 1670

## NMR (TMS)

 $\delta$ ppm (CDCl<sub>3</sub>):

Isomer (a):	Isomer (b):
1.72 (3H, s)	1.93 (3H, s)
3.53 (2H, s)	3.50 (2H, s)
4.42 (1H, d, J=2Hz)	4.41 (1H, d, J=2Hz)
4.82 (1H, d, J=2Hz)	4.85 (1H, d, J=2Hz)
5.16 (2H, s)	5.18 (2H, s)
5.33 (1H, s)	5.23 (1H, s)
7.23 – 7.33 (15H, m)	7.23 – 7.33 (15H, m)

*Beispiel 12*

Methyl-2-[3-(N-mesyl-N-phenylglyoxyloxyloxyamino) phenyl]-2-(2-oxo-3-phenylglyoxyloxyloxyamino-1-azetidinyll) acetat wurde erhalten durch Umsetzung von Methyl-2-(3-amino-2-oxo-1-azetidinyll)-2-(3-mesylaminophenyl) acetat mit Phenylglyoxyloxyloxychlorid auf praktisch die gleiche Weise wie in Beispiel 1 angegeben.

## IR

 $\text{vcm}^{-1}$  (Film): 3380, 1750, 1670.

## NMR (TMS)

 $\delta$ ppm (CDCl<sub>3</sub>):

3.34 und 3.40 (3H, jedes s), 3.71 und 3.75 (3H, jedes s), 3.22 – 3.90 (3H, m), 5.07 (1H, m), 5.65 und 5.75 (1H, s), 7.3 – 8.3 (9H, m).

*Beispiel 13*

660 mg 2-(2,2-Dichloracetoxyimino)-2-phenylessigsäure wurden in 5 ml Dichlormethan suspendiert, und zu der Suspension wurden 950 mg Phosphorpentachlorid zugegeben, danach wurde die Mischung 40 Minuten lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft, wobei man einen Rückstand erhielt, und dann wurde Benzol zugegeben. Das Benzol wurde durch Destillation unter vermindertem Druck aus der Lösung entfernt, wobei man einen Rückstand aus dem oben angegebenen Säurechlorid erhielt, der in 5 ml Dichlormethan gelöst wurde. Diese Lösung wurde zu 10 ml einer Dichlormethanolösung, die 450 mg 2-(3-Amino-2-oxo-1-azetidinyll)-3-(phenylthio)propionat und 3,25 g Bis-(trimethylsilyl) acetamid enthielt, innerhalb von 5 Minuten unter Rühren bei – 27 bis – 20 °C zugeotropft. Das Rühren wurde weitere 50 Minuten lang bei – 38 bis – 25 °C fortgesetzt.

Es wurden 20 ml Wasser in die Reaktionsmischung gegossen, und die dabei erhaltene Mischung wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung auf pH 8 eingestellt. Die Dichlormethanschicht wurde von der obigen Mischung abgetrennt, nacheinander mit 4 Portionen verdünnter Chlorwasserstoffsäure, wässrigem Natriumbicarbonat und Wasser gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck aus der Lösung entfernt, wobei man einen Rückstand erhielt, der einer Säulenchromatographie an 15 g Silicagel unterworfen wurde. Es wurde mit Chloroform und einer Mischung aus Chloroform und Methanol (Volumenverhältnis 100:1) eluiert, und die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen wurden gesammelt. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck aus dem Eluat entfernt, wobei man 230 g Methyl-2-[3-(2-hydroxyimino-2-phenylacetamido)-

2-oxo-1-azetidiny]-3-(phenylthio) propionat, F. 163 bis 169 °C, erhielt.

I R

$\text{vcm}^{-1}$  (Nujol): 3480, 1760, 1730, 1670.

N M R (TMS)

$\delta\text{ppm} [(\text{CD}_3)_2\text{CO}]$ :

3.36 – 3.90 (4H, m), 3.66 (3H, s), 4.50 (1H, m), 5.12 (1H, m), 7.2 – 7.7 (10H, m).

Die nachfolgend angegebenen Verbindungen (Beispiele 14 bis 23) wurden erhalten durch Umsetzung der entsprechenden Verbindung mit einer Aminogruppe mit 2-(2,2-Dichloracetoxyimino)-2-phenylacetylchlorid auf praktisch die gleiche Weise wie in Beispiel 13 angegeben.

#### Beispiel 14

Methyl-2-[3-(2-hydroxyimino-2-phenylacetamido-2-oxo-1-azetidiny]-3-(phenylthio)-acrylat

I R

$\text{vcm}^{-1}$  (Nujol): 1750, 1710, 1660.

N M R (TMS)

$\delta\text{ppm} [(\text{CD}_3)_2\text{CO}]$ :

3.76 (3H, s), 3.9 – 4.2 (2H, m), 5.40 (1H, m), 7.3 – 7.7 (10H, m), 8.49 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### Beispiel 15

Methyl-erythro-2-[3-(2-hydroxyimino-2-phenylacetamido)-2-oxo-1-azetidiny]-3-methoxy-3-phenylpropionat, F. 173–176 °C (Zers.).

I R

$\text{vcm}^{-1}$  (Nujol): 3300, 1725, 1665,

N M R (TMS)

$\delta\text{ppm} [(\text{CD}_3)_2\text{CO}]$ :

3.27 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.6 – 3.7 (1H, m), 4.09 (1H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.61 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 4.89 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.24 (1H, d, d, d,  $J=3\text{Hz}$ , 6Hz, 7Hz), 7.2 – 7.7 (12H, m), 8.25 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 10.73 (1H, s).

#### Beispiel 16

Methyl-2-[3-(2-hydroxyimino-2-phenylacetamido)-2-oxo-1-azetidiny]-2-(2-thienyl)acetat, F. 174–178 °C (Zers.).

I R

$\text{vcm}^{-1}$  (Nujol): 3300, 1755, 1730, 1665,

N M R (TMS)

$\delta\text{ppm} [(\text{CD}_3)_2\text{CO}]$ :

3.48 (1H, d, d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 6Hz), 3.98 (1H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 5.12 (1H, m), 5.88 (1H, s), 6.93 – 7.83 (8H, m).

#### Beispiel 17

Methyl-2-[3-(2-hydroxyimino-2-phenylacetamido)-2-oxo-1-azetidiny]-2-(1-naphthyl)-acetat

I R

$\text{vcm}^{-1}$  (Film): 3250, 1740, 1660.

Massenspektrum

$m/e$  431 ( $\text{M}^+$ )

#### Beispiel 18

Methyl-2-[3-(2-hydroxyimino-2-phenylacetamido)-2-oxo-1-azetidiny]-3-methyl-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio-methylacrylat) (Mischung von trans- und cis-Isomeren). Diese Verbindung wurde zum Isolieren der Isomeren einer Säulen-chromatographie unterworfen, wobei man jedes der cis- und trans-Isomeren in der oben angegebenen Verbindung erhielt.

trans-Isomeres:

I R

$\text{vcm}^{-1}$  (Film): 3300, 1760, 1730, 1670.

N M R (TMS)

14

$\delta\text{ppm} (\text{CDCl}_3)$ :

2.22 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.62 – 3.92 (2H, m), 4.08 – 4.40 (2H, m), 4.08 – 4.40 (2H, AB-q,  $J=14\text{Hz}$ ), 5.15 – 5.32 (1H, m), 7.04 – 7.56 (5H, m), 8.04 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

5 cis-Isomeres:

I R

$\text{vcm}^{-1}$  (Film): 3300, 1770, 1730, 1670.

N M R (TMS)

$\delta\text{ppm} (\text{CDCl}_3)$ :

10 2.08 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.72 – 3.92 (2H, m), 4.36 (2H, s), 4.92 – 5.06 (1H, m), 7.24 – 7.52 (5H, m), 7.82 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ).

#### Beispiel 19

Methyl-3-(2-benzothiazolylthiomethyl)-2-[3-(2-hydroxyimino-2-phenylacetamido)-2-oxo-1-azetidiny]-3-methylacrylat (Mischung von trans- und cis-Isomeren)

I R

$\text{vcm}^{-1}$  (Film): 3250, 1760, 1720, 1670.

N M R (TMS)

20  $\delta\text{ppm} (\text{CDCl}_3)$ :

2.10 und 2.24 (3H, jedes s), 3.66 und 3.68 (3H, jedes s), 5.04 – 5.20 und 4.92 – 5.08 (1H, jedes m), 7.22 – 7.80 (9H, m).

#### Beispiel 20

25 2-[3-(2-Hydroxyimino-2-phenylacetamido)-2-oxo-1-azetidiny]-2-(2-furyl) essigsäure

I R

$\text{vcm}^{-1}$  (Nujol): 3300, 1755, 1735, 1710, 1660.

N M R (TMS)

30  $\delta\text{ppm} [(\text{CD}_3)_2\text{CO}]$ :

3.41 (1H, d, d,  $J=3\text{Hz}$ , 6Hz), 3.99 (1H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.25 (1H, m), 5.71 (1H, s), 6.46 (1H, m), 6.58 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.3 – 7.7 (6H, m), 8.20 (1H, m).

#### Beispiel 21

Methyl-2-[3-(2-hydroxyimino-2-phenylacetamido)-2-oxo-1-azetidiny]-3-(4-hydroxyphenyl) propionat.

I R

$\text{vcm}^{-1}$  (Nujol): 3230, 1750, 1725, 1642.

#### Beispiel 22

Methyl-D-2-[4-trans-styryl-3-(2-hydroxyimino-2-phenylacetamido)-2-oxo-1-azetidiny]-2-phenylacetat (Mischung von zwei cis-Isomeren in der dritten und vierten Position des Azetidinringes)

45 Isomeren)

I R

$\text{vcm}^{-1}$  (Film): 3350, 1770 – 1740, 1670.

#### Beispiel 23

50 Methyl-D-2-[3-(2-hydroxyimino-2-phenylacetamido)-4-hydroxymethyl-2-oxo-1-azetidiny]-2-phenylacetat (Mischung von zwei cis-Isomeren in der dritten und vierten Position des Azetidinringes). Diese Verbindung wurde zum Isolieren der Isomeren einer Säulen-chromatographie unterworfen, wobei die Isomeren (a) und (b) erhalten wurden.

Isomeres (a): F. 179–181,5 °C

Isomeres (b): F. 196–198 °C.

#### Beispiel 24

60 0,050 g Hydrazin (Monohydrat) wurden zu 20 ml einer Äthanollösung, die 0,350 g einer Mischung der cis- und trans-Isomeren von Methyl-3-methyl-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthiomethyl)-2-(2-oxo-3-phthalimido-1-azetidiny) acrylat enthielt, zugegeben, danach wurde die Mischung 19 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft, wobei man einen Rückstand erhielt, der in verdünnter Chlorwasserstoffsäure gelöst wurde. Die wässrige Lösung wurde

mit Äthylacetat gewaschen, mit Natriumbicarbonat auf pH 8,5 eingestellt und dann mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft, wobei man einen Rückstand erhielt, der in 10 ml Dichlormethan gelöst wurde. Zu der Lösung wurden 5 ml einer Dichlormethanolösung, die 0,0612 g 2-Phenoxyacetylchlorid enthielt, bei  $-15$  bis  $-10$  °C zugetropft, danach wurde die Mischung 2 Stunden lang bei der gleichen Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure, Wasser, 5%igem wässrigem Natriumbicarbonat und Wasser gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt, wobei man einen öligen Rückstand (0,120 g) erhielt, der einer Säulenchromatographie an 4 g Silicagel unterworfen wurde. Es wurde mit Chloroform eluiert, und die die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen wurden gesammelt. Die ersten Fraktionen, die ein trans-Isomeres von Methyl-3-methyl-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthiomethyl)-2-[2-oxo-3-(2-phenoxyacetamido)-1-azetidiny]-acrylat enthielten, wurden unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft, wobei man 0,023 g der gleichen Verbindung der Formel I<sup>5</sup> erhielt. Eine Mischung der cis- und trans-Isomeren der oben angegebenen Verbindung der Formel I<sup>5</sup> (0,020 g) wurde auf die gleiche Weise erhalten, und dann wurde auf die gleiche Weise ein cis-Isomeres der oben angegebenen erfindungsgemässen Verbindung (0,027 g) erhalten.

trans-Isomeres

I R

$\text{vcm}^{-1}$  ( $\text{CHCl}_3$ ): 3450, 1760, 1730, 1685.

N M R (TMS)

$\delta\text{ppm}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

2.27 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.64, 3.68 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ , 5Hz), 3.96 (1H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 4.06, 4.44 (2H, AB-q,  $J=14\text{Hz}$ ), 4.56 (2H, s), 5.22 – 5.38 (1H, m), 6.86 – 7.40 (5H, m), 7.86 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

cis-Isomeres

I R

$\text{vcm}^{-1}$  ( $\text{CHCl}_3$ ): 3450, 1765, 1725, 1690,

N M R (TMS)

$\delta\text{ppm}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

2.06 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.69, 3.73 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ , 5Hz), 3.90 (1H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 4.32 (2H, s), 4.36 (2H, s), 5.00 – 5.08 (1H, m), 6.84 – 7.48 (5H, m).

#### Beispiel 25

0,480 g 2-[3-{4-(3-tert.-Butoxycarbonylamino-3-methoxycarbonylpropoxy) phenylglyoxyloylamino}-2-oxo-1-azetidiny]-2-(2-thienyl) essigsäure wurden in 3 ml Methanol gelöst, und zu der Lösung wurden 2 ml wässriges 1n Natriumhydroxid unter Eiskühlung zugegeben. Die Mischung wurde 7 Stunden lang bei der gleichen Temperatur gerührt, während mit wässrigem 1n Natriumhydroxid der pH-Wert auf 9,0 bis 9,5 eingestellt wurde. Nach der Reaktion wurde die Reaktionsmischung mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure auf pH 7,0 eingestellt und unter vermindertem Druck auf einem Wasserbad zur Trockene eingedampft. Der dabei erhaltene Rückstand wurde in einer geringen Menge Wasser gelöst, und die wässrige Lösung wurde mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure auf pH 5,5 eingestellt und dann mit Äthylacetat gewaschen. Die wässrige Lösung wurde mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure auf pH 4,0 bis 4,5 eingestellt und dann mit Äthylacetat extrahiert. Dieser Extrakt wurde unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft, wobei man 0,350 g 2-[3-{4-(3-tert.-Butoxycarbonylamino-3-carboxypropoxy) phenylglyoxyloylamino}-2-oxo-1-azetidiny]-2-(2-thienyl) essigsäure erhielt.

I R

$\text{vcm}^{-1}$  (Film): 3400 – 3300, 1750, 1730, 1710, 1680 – 1660.

#### Beispiel 26

0,830 g 2-[3-{4-(3-tert.-Butoxycarbonylamino-3-carboxypropoxy) phenylglyoxyloylamino}-2-oxo-1-azetidiny]-2-(2-thienyl) essigsäure wurden zu einer Mischung aus 4 ml Benzol und 1 ml Anisol zugegeben, und zu der Mischung wurden 2 ml 2,2,2-Trifluoressigsäure unter Eiskühlung zugegeben. Die Mischung wurde 2,5 Stunden lang bei der gleichen Temperatur gerührt, und der Reaktionsmischung wurden 50 ml Diäthyläther zugesetzt, danach wurde das Rühren unter Eiskühlung  $1/2$  Stunde lang fortgesetzt. Die unlöslichen Materialien wurden durch Filtrieren gesammelt und in 30 ml Äthylacetat suspendiert. Die Suspension wurde 1 Stunde lang gerührt, danach wurden die unlöslichen Materialien durch Filtrieren gesammelt, mit Diäthyläther gewaschen und dann getrocknet, wobei man 0,49 g 2-[3-{4-(3-Amino-3-carboxypropoxy) phenylglyoxyloylamino}-2-oxo-1-azetidiny]-2-(2-thienyl) essigsäure erhielt.

I R

$\text{vcm}^{-1}$  (Nujol): 3450 – 3300, 1740, 1680, 1660, 1600.

N M R (TMSP)

$\delta\text{ppm}$  ( $\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$ ):

2.28 – 2.54 (2H, m), 3.32 – 4.10 (3H, m), 4.20 – 4.38 (2H, m), 5.00 – 5.12 (2H, m), 5.61 und 5.67 (1H, jedes s), 7.00 – 8.08 (7H, m)

#### Beispiel 27

0,19 g 2-[3-(N-Benzoyloxycarbonyl-2-phenylglycinamido)-2-oxo-1-azetidiny]-2-(2-thienyl) essigsäure wurden in 10 ml Methanol gelöst, und zu der Lösung wurden 0,15 g 10%iges Palladium auf Kohle als Katalysator zugegeben. Die Mischung wurde bei Normaltemperatur und Normaldruck in einem Wasserstoffgasstrom einer katalytischen Reduktion unterworfen. Innerhalb von 6,5 Stunden wurde das berechnete Volumen an Wasserstoffgas von der Mischung absorbiert. Der Katalysator wurde aus der Reaktionsmischung abfiltriert, und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft, wobei man einen öligen Rückstand erhielt, der mit Äthylacetat pulverisiert wurde. 0,09 g des dabei erhaltenen Pulvers wurden mit einer Mischung aus Acetonitril und Wasser (Volumenverhältnis 20:1) behandelt, wobei man 0,02 g 2-[3-(2-Phenylglycinamido)-2-oxo-1-azetidiny]-2-(2-thienyl)-essigsäure erhielt, F. 199 bis 215 °C (Zers.).

I R

$\text{vcm}^{-1}$  (Nujol): 3300, 1730, 1690.

N M R (TMS)

$\delta\text{ppm}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

3.10 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 5Hz), 3.86 (1H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 4.90 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 5Hz), 5.56 (1H, s), 4.92 (1H, s), 6.94 – 7.60 (8H, m)

#### Beispiel 28

810 mg Methyl-erythro-2-[3-(2-hydroxyimino-2-phenylacetamido)-2-oxo-1-azetidiny]-3-methoxy-3-phenylpropionat wurden in 4 ml Aceton gelöst, und zu der Lösung wurden 3,8 ml wässriges 0,1 n Natriumhydroxid unter Eiskühlung und unter Rühren zugetropft. Das Rühren wurde bei der gleichen Temperatur 5 Minuten lang fortgesetzt. Das Aceton wurde durch Destillation der Reaktionsmischung unter vermindertem Druck entfernt, und zu der zurückbleibenden wässrigen Lösung wurden 5 ml Wasser zugegeben. Die wässrige Lösung wurde mit Äthylacetat gewaschen und mit 3 n Chlorwasserstoffsäure auf pH 2 eingestellt. Die Lösung wurde mit zwei 10 ml-Portionen Äthylacetat extrahiert, und der Extrakt wurde mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck aus der Lösung entfernt, wobei man 65 mg 2-[3-(2-Hydroxyimino-2-phenylacetamido)-2-oxo-1-azetidiny]-3-methoxy-3-phenylpropionsäure erhielt, F. 81 bis 85 °C (Zers.).



IR

vcm<sup>-1</sup> (Film):

3300 (breit), 1750 (Schulter) 1720 (breit), 1650.

NMR (TMS)

δppm [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO]:

3.27 (3H, s), 3.70 (1H, m), 4.10 (1H, t, J=6Hz), 4.56 (1H, d, J=5Hz), 4.93 (1H, d, J=5Hz), 5.20 (1H, m), 7.2–7.8 (m), 8.18 (1H, m)

Die nachfolgend angegebenen Verbindungen (Beispiele 29 bis 44) wurden erhalten, indem man die entsprechende Verbindung mit einer Methylesterbindung auf praktisch die gleiche Weise wie in Beispiel 28 beschrieben einer Hydrolyse unterwarf.

*Beispiel 29*

2-[3-(2-Hydroxyimino-2-phenylacetamido)-2-oxo-1-azetidinyl]-3-phenylthiopropionsäure

IR

vcm<sup>-1</sup> (Film):

3250 (breit), 2900–2700, 1730 (breit), 1670 (breit).

NMR (TMS)

δppm [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO]:

3.24–3.92 (4H, m), 4.53 (1H, m), 5.14 (1H, m), 7.15–7.80 (10H, m), 8.39 (1H, m)

*Beispiel 30*

2-[3-(2-Hydroxyimino-2-phenylacetamido)-2-oxo-1-azetidinyl]-2-(2-thienyl) essigsäure

IR

vcm<sup>-1</sup> (Nujol): 3350, 1755, 1700, 1650.

NMR (TMS)

δppm (CD<sub>3</sub>OD):

3.43 (1H, d, J=2.5Hz, 6Hz), 3.95 (1H, t, J=6Hz), 5.08 (1H, m), 5.84 (1H, s) 6.90–7.73 (8H, m)

*Beispiel 31*

2-[3-[4-{3-tert.-Butoxycarbonylamino-3-(4-methoxybenzyloxycarbonyl)propoxy}-phenylglyoxyloylamino]-2-oxo-1-azetidinyl]-2-(2-thienyl) essigsäure

IR

vcm<sup>-1</sup> (Film):

3450–3300, 1760, 1730, 1710, 1680–1660.

*Beispiel 32*

2-[3-(2-Hydroxyimino-2-phenylacetamido)-2-oxo-1-azetidinyl]-2-(1-naphthyl) essigsäure

IR

vcm<sup>-1</sup> (Film):

3250 (breit), 2900–2700, 1730 (breit), 1670 (breit).

*Beispiel 33*

2-[3-(2-Hydroxyimino-2-phenylacetamido)-2-oxo-1-azetidinyl]-3-phenylthioacrylsäure, F. 78 bis 83 °C (Zers.).

IR

vcm<sup>-1</sup> (Nujol): 1740, 1710, 1680 (breit).

NMR (TMS)

δppm [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO]:

3.90–4.2 (2H, m), 5.40 (1H, m), 7.2–7.8 (11H, m), 8.53 (1H, d, J=8Hz)

*Beispiel 34*

3-Methyl-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthiomethyl)-2-[2-oxo-3-(2-phenoxyacetamido)-1-azetidinyl]-acrylsäure

IR

vcm<sup>-1</sup> (Nujol): 3250, 1740, 1720, 1650.

NMR (TMS)

δppm (CD<sub>3</sub>OD):

2.28 (3H, s), 2.68 (3H, s), 3.72, 3.76 (1H, d, d, J=2Hz, 5Hz),

16

3.90 (1H, t, J=5Hz), 4.16, 4.46 (2H, AB-q, J=14Hz), 4.56 (2H, s), 5.08, 5.12 (1H, d, d, J=2Hz, 5Hz), 6.96–6.39 (5H, m).

*Beispiel 35*

5 2-[3-(2-Hydroxyimino-2-phenylacetamido)-2-oxo-1-azetidinyl]-3-methyl-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthiomethyl)-acrylsäure

IR

vcm<sup>-1</sup> (Nujol): 3300, 1740, 1720, 1660.*Beispiel 36*

10 3-(2-Benzothiazolylthiomethyl)-2-[3-(2-hydroxyimino-2-phenylacetamido)-2-oxo-1-azetidinyl]-3-methylacrylsäure

IR

15 vcm<sup>-1</sup> (Nujol): 3250, 1740, 1720, 1660.*Beispiel 37*

20 3,3-Bis(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthiomethyl)-2-[2-oxo-3-{2-(2-thienyl) acetamido}-1-azetidinyl] acrylsäuredi-cyclohexylaminsalz

IR

vcm<sup>-1</sup> (Nujol): 3300, 1760, 1675, 1640–1620.

NMR (TMS)

δppm (CD<sub>3</sub>OD):

25 1.28–2.18 (10H, m), 2.68 (6H, s), 3.08–3.28 (2H, m), 3.52, 3.56 (1H, d, d, J=2Hz, 5Hz), 3.75 (1H, t, J=5Hz), 3.76 (2H, s), 4.34 (2H, s), 4.56 (2H, s), 4.98, 5.02 (1H, d, d, J=4Hz), 6.92–7.26 (3H, m).

30

*Beispiel 38*

2-[3-(2-Hydroxyimino-2-phenylacetamido)-2-oxo-1-azetidinyl]-3-(4-hydroxyphenyl)-propionsäure

IR

35 vcm<sup>-1</sup> (Film): 3400, 1735, 1720, 1660*Beispiel 39*

40 2-(4-Benzoyloxyphenyl)-2-[4-methylthio-2-oxo-3-(2-phenylacetamido)-1-azetidinyl]-essigsäure (eine Mischung von zwei trans-Isomeren in der dritten und vierten Position des Azetidinringes)

IR

vcm<sup>-1</sup> (Film): 3300, 1760, 1740, 1670

NMR (TMS)

δppm [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO]:

1.22 und 1.89 (3H, jedes s), 3.57 (2H, s), 4.51–5.03 (2H, m), 5.15 (2H, s), 5.30 (1H, s), 6.95–7.69 (14H, m), 8.10 (1H, d, J=8Hz)

50

*Beispiel 40*

2-[4-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)-2-oxo-3-{2-(2-thienyl) acetamido}-1-azetidinyl]-2-phenylessigsäure (eine Mischung von zwei cis-Isomeren in der dritten und vierten Position des Azetidinringes)

55 IR

vcm<sup>-1</sup> (Nujol): 1775, 1740, 1660

NMR (TMS)

δppm (CD<sub>3</sub>OD):

60 2.60 (3H, s), 3.72 (2H, s), 5.48 (1H, s), 5.66 (1H, d, J=4Hz), 6.14 (1H, d, J=4Hz), 6.68–7.60 (8H, m).

*Beispiel 41*

65 2-[4-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)-2-oxo-3-{2-(2-thienyl) acetamido}-1-azetidinyl]-2-phenylessigsäure (eine Mischung von zwei trans-Isomeren in der dritten und vierten Position des Azetidinringes)

IR

vcm<sup>-1</sup> (Nujol): 1775, 1750, 1640.



## NMR (TMS)

δppm (CD<sub>3</sub>OD):

2.60 (3H, s), 3.72 (2H, s), 5.10 (1H, d, J=2Hz), 5.41 (1H, s), 5.66 (1H, d, J=2Hz), 6.60 – 7.36 (8H, m)

*Beispiel 42*

2-[4-Methylthio-2-oxo-3-{2-(2-thienyl)-acetamido}-1-azetidinyl]-2-phenylelessigsäure (eine Mischung von zwei trans-Isomeren in der dritten und vierten Position des Azetidinringes)

## IR

vcm<sup>-1</sup> (Film): 3300, 1770, 1750, 1670

## NMR (TMS)

δppm (CDCl<sub>3</sub>):

1.82 und 2.05 (3H, jedes s), 3.60 (2H, s), 3.78 (3H, s), 4.40 – 4.98 (2H, m), 5.12 (2H, s), 5.30 und 5.35 (1H, jedes s), 6.50 (1H, d, J=8Hz), 6.85 – 7.62 (14H, m).

*Beispiel 43*

2-[4-trans-Styryl-3-(2-hydroxyimino-2-phenylacetamido)-2-oxo-1-azetidinyl]-2-phenylelessigsäure

## IR

vcm<sup>-1</sup> (Nujol): 3250, 2600 – 2500, 1760, 1740, 1690.

*Beispiel 44*

2-[3-(2-Hydroxyimino-2-phenylacetamido)-4-hydroxymethyl-2-oxo-1-azetidinyl]-2-phenylelessigsäure.

## IR

vcm<sup>-1</sup> (Nujol):

3380, 3200, 1750, 1720, 1700 (Schulter), 1650.

*Beispiel 45*

3,0 g Methyl-2-(2-oxo-3-phthalimido-1-azetidinyl)-2-(2-thienyl)acetat und 3,4 g Lithiumjodid wurden zu 40 ml getrocknetem Pyridin zugegeben, danach wurde die Mischung 2 Stunden lang unter Erhitzen unter Rückfluss gekocht. Nach der Reaktion wurde die Reaktionsmischung in eine Mischung aus 250 ml Eiswasser und 300 ml Äthylacetat gegossen. Die dabei erhaltene Mischung wurde mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure unter Eiskühlung auf pH 2 eingestellt, und die ausfallenden Kristalle wurden durch Filtrieren gesammelt, wobei man 0,21 g 2-(2-Oxo-3-phthalimido-1-azetidinyl)-2-(2-thienyl)-essigsäure erhielt. Die Äthylacetatschicht wurde abgetrennt, und die zurückbleibende wässrige Lösung wurde mit 200 ml Äthylacetat weiter extrahiert. Dieser Extrakt und die obige Äthylacetatschicht wurden miteinander vereinigt, mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure und Wasser gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck aus der Lösung entfernt, wobei man 2,26 g der gleichen Verbindung der Formel I<sup>5</sup> erhielt. Die gleiche Verbindung (0,17 g) wurde ausserdem aus der Mutterlauge gewonnen. Die Gesamtausbeute betrug 2,64 g, F. 199 bis 201 °C.

## IR

vcm<sup>-1</sup> (Nujol): 2750 – 2500, 1770, 1740, 1720

## NMR (TMSP)

δppm (D<sub>2</sub>O + NaHCO<sub>3</sub>):

3.36 (1H, q, J=3Hz, 5Hz), 3.91 (1H, t, J=5Hz), 5.38 (1H, q, J=3Hz, 5Hz), 5.74 (1H, s), 7.00 – 7.80 (7H, m)

Die nachfolgend angegebenen Verbindungen (Beispiele 46 und 47) wurden erhalten durch Umsetzung der entsprechenden Verbindung mit einer Methylesterbindung mit wasserfreiem Lithiumjodid in Pyridin in praktisch der gleichen Weise wie in Beispiel 45 beschrieben.

*Beispiel 46*

2-(3-Azido-2-oxo-1-azetidinyl)-2-phenylelessigsäure (eine Mischung der beiden Isomeren (a) und (b) in der dritten Position des Azetidinringes).

## IR

vcm<sup>-1</sup> (Film): 2570, 2100, 1740, 1720

## NMR (TMS)

δppm (CD<sub>3</sub>OD):

Isomeres (a)	Isomeres (b)
2.95 (1H, q, J=2Hz, 5Hz)	3.39 (1H, t, J=5Hz)
3.90 (1H, t, J=5Hz)	3.56 (1H, q, J=2Hz, 5Hz)
4.77 (1H, q, J=2Hz, 5Hz)	4.59 (1H, q, J=2Hz, 5Hz)
5.56 (1H, s)	5.54 (1H, s)
10 7.36 (5H, s)	7.36 (5H, s)

*Beispiel 47*

D-2-(2-Oxo-3-phenoxy-1-azetidinyl)-2-phenylelessigsäure (eine Mischung von zwei Isomeren (a) und (b) in der dritten Position des Azetidinringes)

## IR

vcm<sup>-1</sup> (Film): 1740 (breit)

## NMR (TMS)

δppm [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO]:

Isomeres (a)	Isomeres (b)
3.18 (1H, d, d, J=2Hz, 6Hz)	3.56 (1H, m)
4.02 (1H, t, J=6Hz)	3.77 (1H, m)
5.27 (1H, m)	5.13 (1H, m)
5.72 (1H, s)	5.69 (1H, s)
25 6.8 – 7.5 (10H, m)	6.8 – 7.5 (10H, m)

*Beispiel 48*

105 mg D-2-(3-Benzoyloxy-2-oxo-1-azetidinyl)-2-phenylelessigsäure (eine Mischung von zwei Isomeren (a) und (b) in der dritten Position des Azetidinringes) wurde erhalten durch Umsetzung von 280 mg Benzyl-D-2-(3-benzoyloxy-2-oxo-1-azetidinyl)-2-phenylacetat mit 280 mg wasserfreiem Lithiumjodid in 3 ml Pyridin auf praktisch die gleiche Weise wie in Beispiel 45 angegeben.

## IR

vcm<sup>-1</sup> (Film): 1730 (breit)

## NMR (TMS)

δppm [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO]:

Isomer (a):	Isomer (b):
30 3.14 (1H, d, d, J=3Hz, 6Hz)	3.5 to 3.8 (1H, m)
4.00 (1H, t, J=6Hz)	5.30 (1H, d, d, J=3Hz, 6Hz)
5.41 (1H, d, d, J=3Hz, 6Hz)	5.63 (1H, s)
5.65 (1H, s)	6.8 – 7.5 (10H, m)
45 6.8 – 7.5 (10H, m)	

*Beispiel 49*

20 ml wässriges 0,1 n Natriumhydroxid wurden zu 15 ml einer Acetonlösung, die 656 mg Methyl-2-(3-amino-2-oxo-1-azetidinyl)-3-methyl-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthiomethyl)-acrylat enthielt, unter Eiskühlung und unter Rühren zugegeben. Die Mischung wurde 5 Stunden lang bei 10 bis 15 °C gerührt, und dann wurden 200 mg Natriumbicarbonat zu der Mischung zugegeben. Zu der Mischung wurden 5 ml einer Acetonlösung, die 830 mg N-(2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl)-2-phenylglycylchlorid enthielt, unter Rühren bei 0 bis 5 °C zuge tropft, danach wurde die Mischung 2 Stunden lang bei der gleichen Temperatur gerührt. Das Aceton wurde aus der Reaktionsmischung unter vermindertem Druck entfernt, wobei man eine wässrige Lösung erhielt, die mit Äthylacetat extrahiert wurde. Der Extrakt wurde nacheinander mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure, Wasser und 5%igem wässrigem Natriumbicarbonat gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft, wobei man einen öligen Rückstand erhielt, der einer Säulenchromatographie an 12 g Silicagel unterworfen wurde. Es wurde mit Chloroform eluiert, und die die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen wurden gesammelt. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem

tem Druck aus dem Eluat entfernt, wobei man 130 mg 2-[3-{N-(2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl)-2-phenylglycinamido}-2-oxo-1-azetidiny]-3-methyl-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthiomethyl) acrylsäure erhielt.

IR

$\text{vcm}^{-1}$  (Film): 3250, 1760, 1720, 1700, 1670.

NMR (TMS)

$\delta\text{ppm}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.24 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.56, 3.60 (1H, d, d,  $J=2\text{Hz}$ , 5Hz), 3.84 (1H, t), 3.98, 4.52 (2H, AB-q,  $J=14\text{Hz}$ ), 4.71 (2H, s), 4.88, 4.92 (1H, d, d,  $J=2\text{Hz}$ , 5Hz), 7.28–7.48 (5H, m).

#### Beispiel 50

1,5 g Methyl-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-(2-oxo-3-phthalimido-1-azetidinypropionat) wurden in einer Mischung aus 20 ml Äthanol und 10 ml Äthylacetat gelöst, und danach wurden 1,5 g 10%iges Palladium auf Kohle zu der Lösung zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Normaltemperatur unter Verwendung einer Mitteldruckapparatur innerhalb von 3 Tagen einer katalytischen Reduktion in einem Wasserstoffgasstrom unterworfen, und die Reaktionsmischung absorbierte das berechnete Volumen an Wasserstoffgas. Nach der Reaktion wurde der Katalysator durch Filtrieren aus der Reaktionsmischung entfernt, und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der dabei erhaltene Rückstand (1,01 g) wurde in einer Mischung von Diäthyläther und Äthylacetat kristallisiert, wobei man 0,33 g 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-(2-oxo-3-phthalimido-1-azetidinypropionat) erhielt. Das gleiche Produkt (0,05 g) wurde aus der Mutterlauge gewonnen. Die Gesamtausbeute betrug 0,38 g.

IR

$\text{vcm}^{-1}$  (Nujol): 3250, 1780, 1762, 1735, 1690

Die nachfolgend angegebenen Verbindungen (Beispiel 51 und 52) wurden hergestellt durch Umsetzung einer 3-Amino-2-

azetidinon-Verbindung mit 2-(2,2-Dichloracetoxyimino)-2-phenylelessigsäure auf praktisch die gleiche Weise wie in Beispiel 13.

#### Beispiel 51

<sup>5</sup> Methyl-D-2-[3-(2-hydroxyimino-2-phenylacetamido)-2-oxo-4-phenyl-1-azetidiny]-2-(4-hydroxyphenyl) acetat [3- $\alpha$ -4- $\beta$ -Konfiguration des Azetidinringes], F. 209 bis 211 °C.

IR

<sup>10</sup>  $\text{vcm}^{-1}$  (Nujol): 3270, 1765, 1735, 1645.

#### Beispiel 52

Methyl-D-2-[3-(2-hydroxyimino-2-phenylacetamido)-2-oxo-4-phenyl-1-azetidiny]-2-(4-hydroxyphenyl) acetat [3- $\beta$ -4- $\beta$ -Konfiguration des Azetidinringes], F. 191 bis 192,5 °C.

IR

$\text{vcm}^{-1}$  (Nujol): 3350, 3280, 1740, 1710, 1670.

#### Beispiel 53

<sup>20</sup> 2-[3-[2-{4-(3-Amino-3-carboxypropoxy)-phenyl}-2-hydroxyiminoacetamido]-3-oxo-1-azetidiny]-2-(2-thienyl) essigsäure wurde hergestellt durch Umsetzung von 2-(3-Amino-2-oxo-1-azetidiny)-2-(2-thienyl)-essigsäure mit 2-[4-(3-tert.-Butoxycarbonylamino-3-methoxycarbonylpropoxy) phenyl]-2-benzoyloxyiminoessigsäure auf praktisch die gleiche Weise wie in Beispiel 13 angegeben und anschließende Entfernung der Carboxy- und Aminoschutzgruppen.

IR

<sup>30</sup>  $\text{vcm}^{-1}$  (Nujol): 3400 (breit), 1740, 1660–1640, 1610.

NMR (TMSP)

$\delta\text{ppm}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):

2.38–2.48 (2H, m), 3.36–4.00 (3H, m), 4.08–4.28 (2H, m), 5.00–5.10 (1H, m), 5.60 und 5.68 (1H, s), 6.98–7.59 (7H, m).