



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 661 729 A5

⑤① Int. Cl. 4: C 07 D 487/04
A 61 K 31/40

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

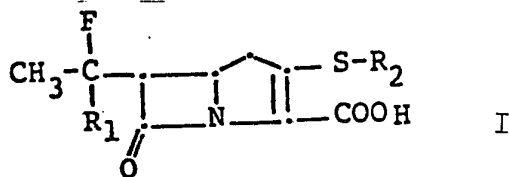
// (C 07 D 487/04, 209:00, 205:08)

⑫ PATENTSCHRIFT A5

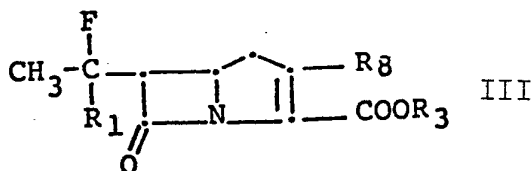
②① Gesuchsnummer:	1227/84	⑦③ Inhaber:	Sanraku Incorporated, Chuo-ku/Tokyo (JP)
②② Anmeldungsdatum:	23.07.1983	⑦② Erfinder:	Mak, Ching Pong, Wien (AT) Fliri, Hans, Wien (AT)
③③ Priorität(en):	26.07.1982 CH 4539/82 24.09.1982 CH 5654/82 31.12.1982 CH 7648/82	⑦④ Vertreter:	A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel
②④ Patent erteilt:	14.08.1987	⑧⑥ Internationale Anmeldung:	PCT/EP 83/00193 (En)
④⑤ Patentschrift veröffentlicht:	14.08.1987	⑧⑦ Internationale Veröffentlichung:	WO 84/00547 (En) 16.02.1984

⑤④ Fluoralkylierte Carbapenemverbindungen.

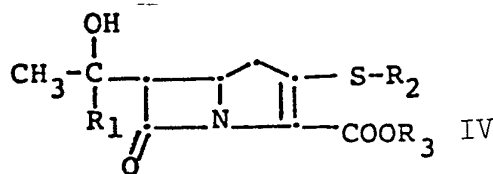
⑤⑦ Beschrieben werden Verbindungen der Formel:



in welcher R₁ und R₂ die im Anspruch 2 angegebenen Bedeutungen haben, sowie geschützte Formen und/oder physiologisch hydrolysierbare und verträgliche Ester in freier Form, in Form von Salzen oder von Zwitterionen. Die Verbindungen zeigen chemotherapeutische Eigenschaften und können insbesondere als antibakterielle Antibiotika, vorzugsweise in Form entsprechender chemotherapeutischer Zusammensetzungen, verwendet werden. Hergestellt werden sie durch Einführung einer Gruppe -SR₂ in Verbindungen der Formel:



in welcher R₃ eine Schutzgruppe oder eine physiologisch hydrolysierbare und verträgliche Estergruppe und R₈ eine Abgangsgruppe bedeuten, oder durch Ersatz der Hydroxylgruppe gegen Fluor in Verbindungen der Formel:

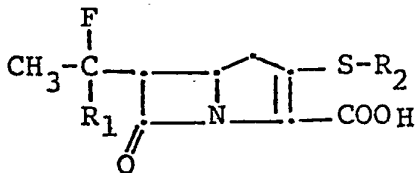


in welcher R₃ obige Bedeutung besitzt.

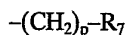
PATENTANSPRÜCHE

1. 6-(1'-Fluoräthyl)- oder 6-(1'-Fluor-1'-methyläthyl)carbapenem-Verbindungen mit Ausnahme der Verbindung (5RS,6RS)-1-Aza-6-(1(R)-fluoräthyl)-3-(2-acetaminoäthylthio)-7-oxobicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure.

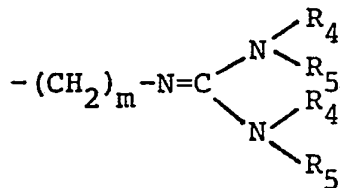
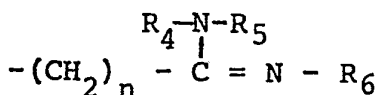
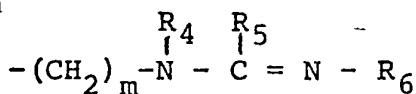
2. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel



worin R₁ für Wasserstoff oder Methyl und R₂ für Wasserstoff, eine niedere Alkyl-, eine niedere Alkenyl- oder eine Cycloalkylgruppe, wobei diese Substituenten durch die Amino-, eine Mono- oder Diniederalkylamino-, eine niedere Acylamino-, die Carboxy-, Imino-, Alkylimino-, eine niedere Alkoxy-carbonyl- oder die Carbamoylgruppe ein- oder mehrfach substituiert sein können oder für eine Gruppe der Formel



worin p für eine ganze Zahl von 0 bis 3 und R₇ Phenyl oder einen 5- oder 6-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der O, S und/oder N ein- oder mehrfach als Heteroatome enthalten kann, und der unsubstituiert oder durch Fluor, Chlor, Brom, Amino, Mono- oder Diniederalkylamino, Alkylthio, Phenylthio, Sulfamoyl, Guanidino, Nitro, Cyano, niederes Acylamino, Carboxy, Alkoxy-carbonyl oder Carbamoyl ein- oder mehrfach substituiert ist, stehen, oder für eine Gruppe der Formeln



wobei m für 2 oder 3, n für 1, 2 oder 3 stehen und R₄, R₅ und R₆ gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe bedeuten, und wobei R₄ mit R₆ und/oder R₅ mit einer der CH₂-Gruppen, sowie in der Formel II auch R₅ mit R₆ und in den Formeln IIa und IIb auch R₄ mit R₅ zu einem Ring verknüpft sein können, mit der Massgabe, dass diese Ringe gegebenenfalls durch eine Alkyl-, die Hydroxy-, die Carboxy- oder eine Diniederalkylaminogruppe ein- oder mehrfach substituiert sein können, wobei jedoch, wenn R₁ für Wasserstoff steht, und die R₁ enthaltende Gruppe R-Konfiguration besitzt, R₂ nicht die Acetylaminogruppe bedeuten darf, stehen, sowie geschützte Formen und/oder physiologisch hydrolysierbare und verträgliche Ester in freier Form, in Form von Salzen oder von Zwitterionen.

3. Verbindungen nach Anspruch 2 der Formel I, worin R₁ = Wasserstoff oder Methyl, R₂ = niederes Alkyl, das durch Carboxy, Imino oder Alkylimino substituiert sein kann, oder ein Heterocyclus, z. B. Methyltetrazolyl oder Morpholinyl bedeutet.

4. Verbindungen nach Anspruch 2 der Formel I, ausgewählt aus (5RS,6RS)-1-Aza-6-(1(RS)-fluoräthyl)-3-(N-dimethyl-N'-methylamidinomethylthio)-7-oxobicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure und (5RS,6RS)-1-Aza-6-(1(RS)-fluoräthyl)-3-(N-

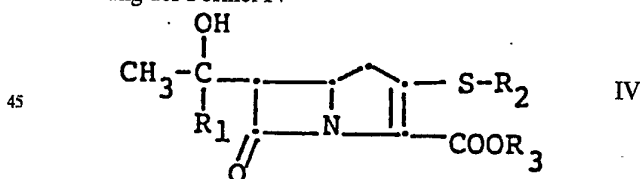
dimethylamidinomethylthio)-7-oxobicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure, oder geschützte Formen und/oder physiologisch hydrolysierbare und verträgliche Esterformen; in freier Säureform oder Salzform oder in Form von Zwitterionen.

5. Verbindungen nach Anspruch 2 der Formel I, worin R₁ für Wasserstoff und R₂ für Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Alkenyl, Cycloalkyl, das durch Amino, Mono- oder Diniederalkylamino, niederes Acylamino, Carboxy, niederes Alkoxy-carbonyl oder Carbamoyl substituiert sein kann, oder für eine Gruppe der Formeln II oder IIa stehen und worin R₄, R₅ und R₆ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder niederes Alkyl stehen, sowie m und n die im Anspruch 2 angegebene Bedeutung besitzen und die Carboxygruppe in Position 2 in freier Form oder geschützt oder in Form eines leicht spaltbaren Esters oder in Form eines Salzes mit einem organischen oder anorganischen Kation vorliegt.

6. Verbindungen nach Anspruch 2 der Formel I, worin R₁ für Wasserstoff oder Methyl, R₂ für Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Alkenyl, Cycloalkyl, das durch Amino, Mono- oder Diniederalkylamino, niederes Acylamino, Carboxy, niederes Alkoxy-carbonyl oder Carbamoyl substituiert sein kann, für eine Gruppe der Formel $-(CH_2)_p-R_7$, wobei p für 0, 1, 2 oder 3 und R₇ für Phenyl oder einen fünf- oder sechsgliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit einem oder mehreren Heteroatomen, ausgewählt aus O, S und/oder N, oder für eine Gruppe der Formeln II oder IIa, wobei R₄, R₅ und R₆ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder niederes Alkyl stehen, sowie m und n die im Anspruch 2 angegebene Bedeutung besitzen und die Carboxygruppe in Position 2 in freier Form oder geschützt oder in Form eines leicht spaltbaren Esters oder in Form eines Salzes mit einem organischen oder anorganischen Kation vorliegt.

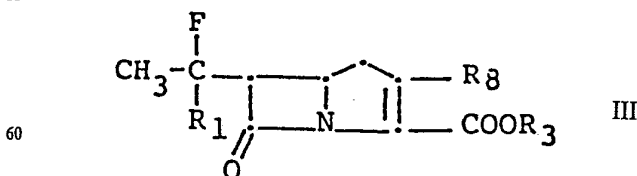
7. Chemotherapeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein chemotherapeutisch verträgliches Salz oder eine Zwitterionenform davon als Wirkstoff gemeinsam mit einem chemotherapeutisch verträglichen Verdünnungsmittel oder Trägerstoff enthält.

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydroxygruppe in einem entsprechenden 6-(1'-Hydroxyäthyl)- oder 6-(1'-Hydroxy-1'-methyläthyl)carbapenem bzw. in einer Verbindung der Formel IV



worin R₁ und R₂ die im Anspruch 2 angegebene Bedeutung besitzen und R₃ für eine Schutzgruppe oder eine physiologisch hydrolysierbare und verträgliche Estergruppe steht, gegen Fluor austauscht.

9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Gruppe -S-R₂ in eine Verbindung der Formel



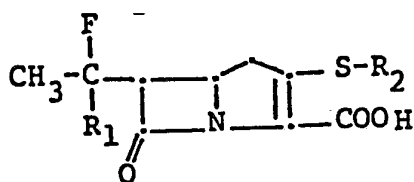
introduziert, wobei R₁ und R₂ die im Anspruch 2 angegebene Bedeutung besitzen, R₃ für eine Schutzgruppe oder eine physiologisch hydrolysierbare und verträgliche Estergruppe und R₈ für eine Abgangsgruppe stehen.

Die Erfindung betrifft 6-(1'-Fluoräthyl)- und 6-(1'-Fluor-1'-methyläthyl)carbapeneme, Verfahren zu ihrer Herstellung und pharmazeutische Zusammensetzungen, welche diese Verbindungen als Wirkstoff enthalten.

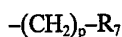
EPA 1628 beschreibt einen sehr grossen Umfang an Carbapenemderivaten mit antibiotischer Aktivität, ohne die fluoralkylierten Verbindungen der vorliegenden Erfindung und deren vorteilhaften antibiotischen Eigenschaften zu erwähnen.

US 4 235 922 und EP 17 992 beschreiben einige Carbapenam-Verbindungen, welche in der 6-Stellung eine Äthylgruppe oder eine 1-Hydroxyäthylgruppe tragen. Diese Verbindungen allerdings werden leicht durch eine Dipeptidase der Nieren, nämlich die Dehydropeptidase-1, zersetzt und eignen sich deswegen nicht zur Verwendung als Antibiotica, es sei denn, eine Verbesserung in dieser Hinsicht wird erreicht. Nun erweisen sich die erfindungsgemässen Carbapenam-Verbindungen, welche durch eine 1-Fluoräthylgruppe gekennzeichnet sind, unerwarteterweise als widerstandsfähig und werden durch die erwähnte Dipeptidase kaum zersetzt, was in bezug auf ihre praktische Verwendung als Antibiotica sehr vorteilhaft ist.

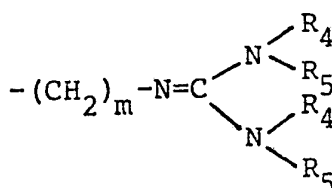
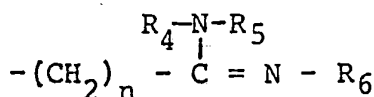
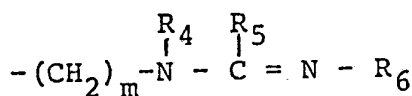
Insbesondere betrifft die Erfindung Verbindungen der Formel



worin R_1 für Wasserstoff oder Methyl und R_2 für Wasserstoff, eine niedere Alkyl-, eine niedere Alkenyl- oder eine Cycloalkylgruppe, wobei diese Substituenten durch die Amino-, eine Mono- oder Diniederalkylamino-, eine niedere Acylamino-, die Carboxy-, Imino- oder Alkylimino-, eine niedere Alkoxy-carbonyl- oder die Carbamoylgruppe ein- oder mehrfach substituiert sein können, oder für eine Gruppe der Formel



worin p für eine ganze Zahl von 0 bis 3 und R_7 für Phenyl oder einen 5- oder 6-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus, der O, S und/oder N ein- oder mehrfach als Heteroatome enthalten kann, und der unsubstituiert oder durch Fluor, Chlor, Brom, Amino, Mono- oder Diniederalkylamino, Alkylthio, Phenylthio, Sulfamoyl, Guanidino, Nitro, Cyano, niederes Acylamino, Carboxy, Alkoxy-carbonyl oder Carbamoyl ein- oder mehrfach substituiert ist, stehen, oder für eine Gruppe der Formeln

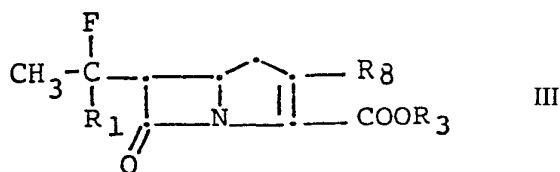


wobei m für 2 oder 3, n für 1, 2 oder 3 stehen und R_4 , R_5 und R_6 gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe bedeuten, und wobei R_4 mit R_5 und/oder R_6

mit einer der CH_2 -Gruppen, sowie in der Formel II auch R_5 mit R_6 und in den Formeln IIa und IIb auch R_4 mit R_5 zu einem Ring verknüpft sein können, mit der Massgabe, dass diese Ringe gegebenenfalls durch eine Alkyl-, die Hydroxy-, die Carboxy- oder eine Diniederalkylaminogruppe ein- oder mehrfach substituiert sein können, wobei jedoch, wenn R_1 für Wasserstoff steht, und die R_1 enthaltende Gruppe R-Konfiguration besitzt, R_2 nicht die Acetylaminogruppe bedeuten darf, stehen, sowie geschützte Formen und/oder physiologisch hydrolysierbare und verträgliche Ester in freier Form, in Form von Salzen oder von Zwitterionen.

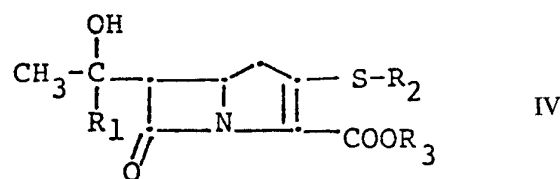
Erfindungsgemäss gelangt man zu den Verbindungen der Formel I, indem man

a) eine S- R_2 -Gruppe in eine Verbindung der Formel



III einführt, worin R_1 und R_2 obige Bedeutung besitzen, R_3 für eine Schutzgruppe oder eine physiologisch hydrolysierbare und verträgliche Estergruppe und R_8 für eine Abgangsgruppe stehen, oder

b) die OH-Gruppe in Verbindungen der Formel



gegen Fluor austauscht, worin R_1 , R_2 und R_3 obige Bedeutung besitzen. Gewünschtenfalls kann man eine so erhaltene Verbindung von der Schutzgruppe befreien oder in einen anderen physiologisch hydrolysierbaren und verträglichen Ester und/oder in eine geschützte Form überführen und die so erhaltene Verbindung in freier Säureform, als Salz oder als Zwitterion isolieren.

Das Verfahren a) kann beispielsweise in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, z. B. in einem aromatischen Kohlenwasserstoff wie Benzol oder in Acetonitril, vorzugsweise bei tiefer Temperatur, z. B. bei 0°C, durchgeführt werden.

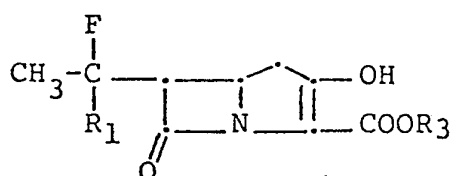
Verfahren b) kann nach bekannten Methoden ausgeführt werden, beispielsweise mit einem Dialkylaminoschwefeltrifluorid wie Diäthylaminoschwefeltrifluorid.

Die Abspaltung vorhandener Schutzgruppen kann nach an sich bekannten Methoden erfolgen. Aus dem Reaktionsgemisch können die Verbindungen der Formel I nach bekannten Methoden isoliert und gegebenenfalls gereinigt werden.

Die Herstellung und Überführung von Estern, geschützten Formen und Salzformen kann ebenfalls nach an sich bekannten Methoden ausgeführt werden.

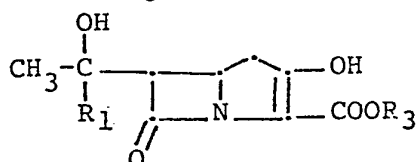
Verfahren zur Herstellung von Carbapenemen in ihren verschiedenen Formen sind in der Literatur beschrieben, z. B. in den EPA-Veröffentlichungen 1628, 10 316, 17 992, 37 080, 37 081, 38 869, 50 334, 33 209, 44 142, 60 612, 61 231, 44 170, 59 478, 58 317 und können gegebenenfalls zur Herstellung von Verbindungen entsprechend dieser Erfindung ebenfalls verwendet werden.

Die Ausgangsverbindungen der Formel III sind neu und können durch Einführung der R_8 -Gruppe in eine Verbindung der Formel



worin R_1 , R_3 und R_8 obige Bedeutung besitzen, erhalten werden. Als Abgangsgruppen sind solche geeignet, die durch Reaktion der Hydroxygruppe mit einem Phosphorsäureesterchlorid, z. B. mit Phosphorsäurediphenylesterchlorid, oder mit einer Sulfonsäure, z. B. mit p-Toluolsulfonsäure entstehen.

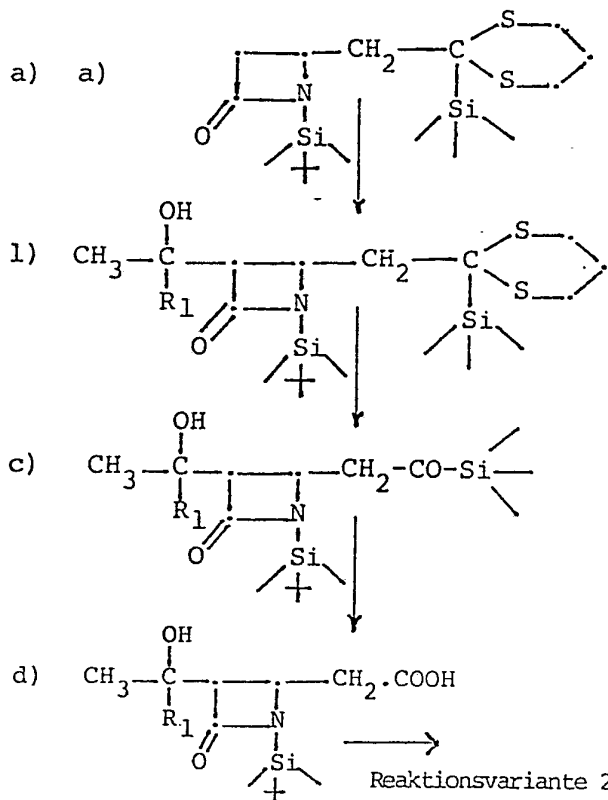
Die Verbindungen der Formel IV können analog nach Verfahren a) aus Verbindungen der Formel



erhalten werden. Das Verfahren ist bekannt und besteht in der Einführung einer R₈-Gruppe und Ersatz dieser Gruppe durch eine S-R₁-Gruppe.

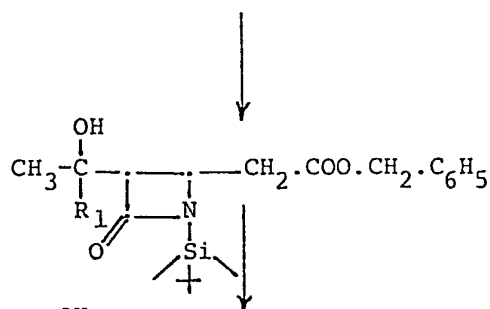
Die Verbindungen der Formel V sind neu und können nach folgenden Formelschemata bzw. analog diesem Formelschema erhalten werden:

Reaktionsvariante 1

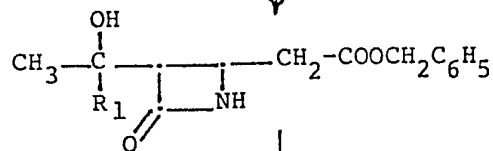


V

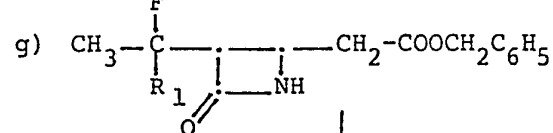
5 e)



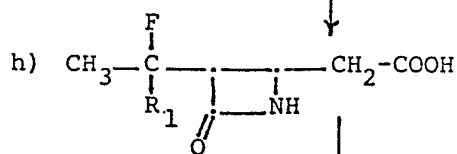
f)



15

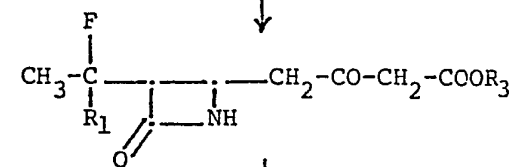


25



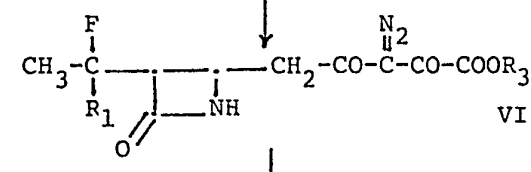
35

i)

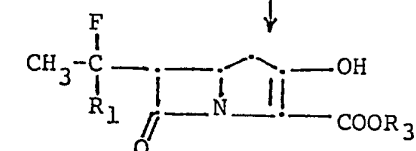


40

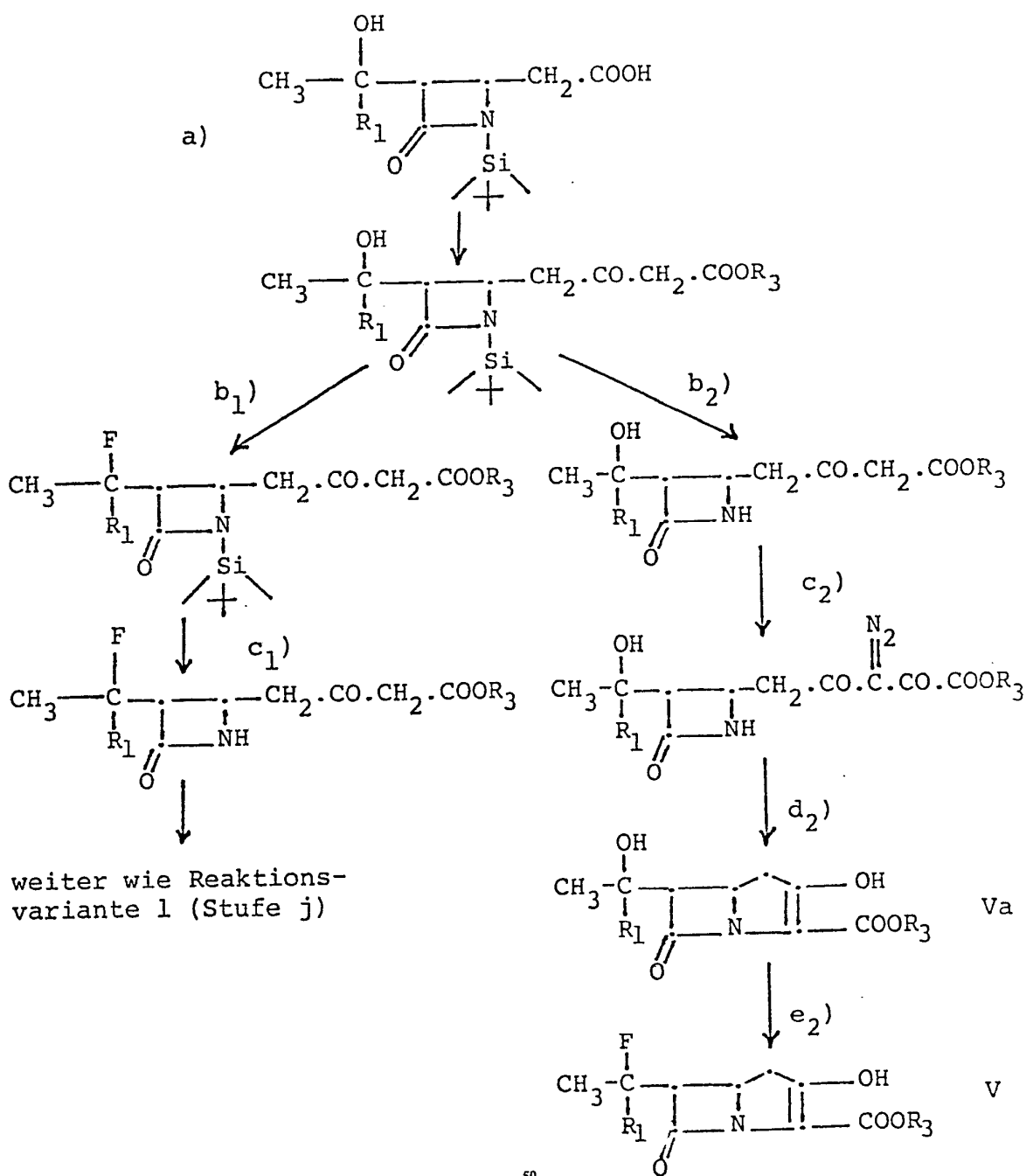
45 j)



50

 k 

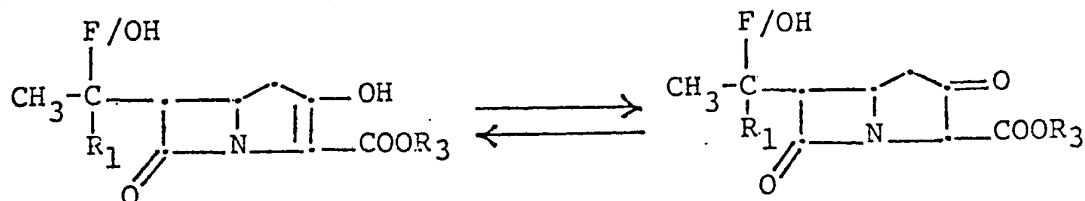
Reaktionsvariante 2



Die in diesen Reaktionsvarianten enthaltenen Reaktionen können nach an sich bekannten Methoden ausgeführt werden. Beispielsweise kann die Cyclisierung in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, z. B. in einem aromatischen Kohlenwasserstoff wie Benzol durchgeführt werden. Als

Übergangsmetallkatalysator kann z. B. Rhodiumacetat oder Kupferacetylacetonat eingesetzt werden.

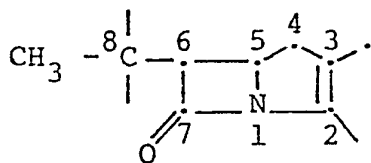
Die Verbindungen der Formel V und Va können in den beiden tautomeren Formen



vorliegen.

Soweit die Herstellung der Ausgangsprodukte nicht bereits beschrieben ist, sind diese bekannt oder können nach bekannten Verfahren bzw. analog zu bekannten Verfahren oder wie in den Beispielen beschrieben erhalten werden.

Carbapeneme des Typs der vorliegenden Erfindung beinhalten 2 Chiralitätszentren im Ring (5 und 6):



Die Verbindungen der Formel I können als 6R,5R-, 6S,5R-, 6R,5S- oder 6S,5S-Isomere bzw. als Razemate vorliegen. Verwendet man einheitliche Isomere als Ausgangsprodukte, so erhält man als Endprodukte ebenfalls einheitliche Isomere der Formel I; werden als Ausgangsprodukte Razemate eingesetzt, so fallen die Endprodukte ebenfalls als Razemate an, d. h. dass die Konfiguration bei den erfindungsgemässen Verfahren unverändert bleibt.

Es ist bekannt, dass nur 5R-Verbindungen biologische Aktivität zeigen. Eventuell erhaltene Razemate können nach an sich bekannten Methoden, z. B. durch fraktionierte Kristallisation, in ihre Isomeren aufgetrennt werden.

Zusätzlich besteht, wenn R₁ Wasserstoff bedeutet, ein weiteres Asymmetriezentrum, das bei Verfahren a) ebenfalls nicht beeinflusst wird. In Verfahren b) tritt jedoch an diesem Asymmetriezentrum Inversion auf, d. h. ausgehend von einer 8R-Hydroxy-Ausgangsverbindung erhält man eine 8S-Fluor-Endverbindung und umgekehrt.

Die Verbindungen der Formel I in freier Form und in Form ihrer leicht spaltbaren Ester besitzen chemotherapeutische, insbesondere antimikrobielle Eigenschaften, wie durch ihre Hemmwirkung gegen Bakterien, z. B. gegen *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter agglomerans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus aranson*, *Streptococcus pneumoniae*, *Aerococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Proteus morganii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* und *Salmonella typhimurium* in vitro im Reihenverdünnungstest ab einer Konzentration von ca. 0,001 bis 50 µg/ml bzw. in vivo durch Versuche an Mäusen ab einer Dosis von ca. 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht festgestellt werden kann.

Die Verbindungen besitzen auch eine Hemmwirkung gegen β-Lactamasen in Konzentrationen zwischen 0,1 und 10 µg/ml. Die Enzymaktivität der β-Laktamasepräparationen aus grampositiven und gramnegativen Bakterien wird mit dem chromogenen Substrat Nitrocefin (Lit.: C.H.O'Callaghan et. al., Novel Method for detection of β-lactamases by using a chromogenic cephalosporin substrate; *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Vol. 1, No. 4, 283-288/1972) überprüft. Die Hemmung der β-Laktamase wird unter Verwendung desselben Substrats in 0,1 M Phosphatpuffer (pH = 7,0) gemessen. Die Enzyme werden entweder mit den Inhibitoren in den entsprechenden Konzentrationen bei 25 °C vorinkubiert oder es werden die Inhibitoren und das Substrat (Nitrocefin) gleichzeitig zugesetzt und die Hemmung der Hydrolyse des Substrats durch die Inhibitoren im Vergleich zur nichtinhibierten Hydrolyse gemessen. Die Aktivität wird entweder in % Hemmung oder als IC₅₀ (=Inhibitorkonzentration, die das Enzym zu 50% hemmt) ausgedrückt. Diese Hemmwirkung zeigt sich auch in einem ausgeprägten Synergismus mit anderen β-Lactamantibiotika bei β-Lactamase produzierenden Bakterien. Die Verbindungen sind stabil gegen β-Lactamasen.

Die Verbindungen können daher als Chemotherapeutika, insbesondere als antibakteriell wirksame Antibiotika verwendet werden.

Für diese Verwendung beträgt die tägliche Dosis ca. 1 bis 6 g. Diese Menge kann gegebenenfalls in entsprechend kleineren Dosen von 250 bis 3000 mg zwei- bis viermal täglich oder in Retardform gegeben werden.

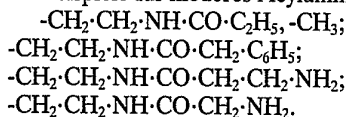
Verbindungen, die eine freie salzbildende Gruppe enthalten, können in dieser Form oder in Form eines chemotherapeutisch

verträglichen Salzes verwendet werden, wobei die Salze größenordnungsmässig die gleiche Wirksamkeit besitzen wie die freien Formen. Geeignete Salze sind z. B. Alkali- und Erdalkalisalze, Ammonium- und Aminosäuresalze.

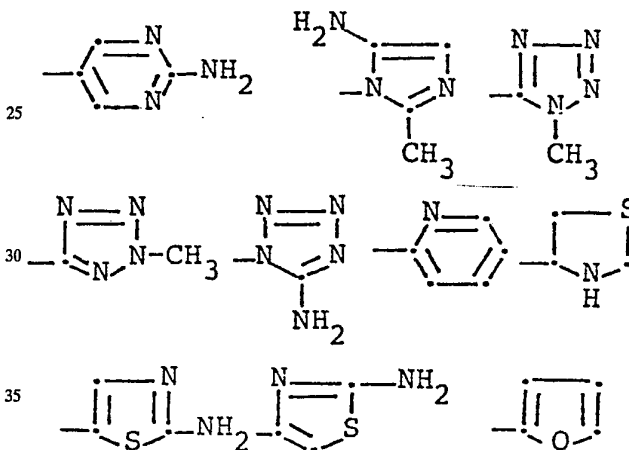
Die Verbindungen können mit entsprechenden Träger- und Hilfsstoffen vermischt werden und in Form von Tabletten, Kapseln oder parenteral verabreicht werden. Solche Zubereitungen bilden ebenfalls einen Teil der Erfindung.

Die niederen Alkylgruppen besitzen 1 bis 6 Kohlenstoffatome, insbesondere 1 bis 4, vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatome. Die Alkenyl- oder Alkynylgruppen besitzen vorzugsweise 2 bis 4 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 oder 3 Kohlenstoffatome. Eine Cycloalkylgruppe kann vorzugsweise aus 3 bis 6 Ringgliedern bestehen.

Beispiele für niederes Acylaminoalkyl sind:



Beispiele für R₇ als Heterocyclus sind:



und Morpholin.

Als Schutzgruppen sind die üblicherweise in der Antibiotikachemie für OH, NH₂ und COOH eingesetzten verwendbar, z. B. p-Nitrobenzyl, p-Nitrobenzyloxycarbonyl, t-Butyldimethylsilyl und Trimethylsilyl.

Physiologisch hydrolysierbare und verträgliche Estergruppen (auch als leicht spaltbare Estergruppen bekannt) sind solche, die unter physiologischen Bedingungen hydrolysierbar sind und so Basen ergeben, die ihrerseits physiologisch verträglich sind.

Beispiele solcher Ester sind Acetoxymethyl, 1-Acetoxyäthyl, 1-Äthoxycarbonyloxyäthyl, 5-Indanyl und vorzugsweise Pivaloyloxymethyl, Hexanoyloxymethyl, Phthalidyl, Äthoxycarbonylmethoxymethyl oder 3-Äthoxycarbonyl-1-acetonyl.

Selbstverständlich können bestimmte Schutzgruppen als physiologisch hydrolysierbare und verträgliche Estergruppe und umgekehrt fungieren.

Bevorzugte Substituenten sind:

- R₁ = a) H
 b) CH₃
 R₂ = a) niederes Alkyl, gegebenenfalls durch Amino, Mono- oder Diniederalkylamino, Acylamino oder Carboxy ein- oder zweifach substituiert.
 b) -(CH₂)_p-R₇
 c) II, IIa oder IIb, vorzugsweise IIa
 R₄, R₅, R₆ = a) H, Alkyl (vorzugsweise Methyl)
 b) Ring
 R₇ = a) Einzelne Heterocyclus (siehe Tabelle)
 b) Methyltetrazolyl, Morpholinyl
 p = 0, 1, 2, 3, vorzugsweise 0 oder 2

m = 2 oder 3, vorzugsweise 2
n = 1, 2 oder 3, vorzugsweise 1

Kombinationen dieser Bedeutungen und die bevorzugten Formen sind speziell interessant, beispielsweise R_1 = Wasserstoff oder Methyl, R_2 = niederes Alkyl, Carboxy, Imino, Alkylimino und/oder ein Heterocyclus, z. B. Methyltetrazolyl oder Morpholinyl.

Beispiele bestimmter Gruppen von Verbindungen der Formel I sind solche, worin R_1 für Wasserstoff und R_2 für Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Alkenyl, Cycloalkyl, das durch Amino, Mono- oder Diniederalkylamino, niederes Acylamino, Carboxy, niederes Alkoxy-carbonyl oder Carbamoyl substituiert sein kann, wobei, wenn die Cycloalkylgruppe durch Amino oder Mono- oder Diniederalkylamino substituiert ist, der Stickstoff Teil eines Ringes sein kann, oder für eine Gruppe der Formeln II oder IIa stehen und worin R_4 , R_5 und R_6 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder niederes Alkyl stehen, und n obige Bedeutung besitzt und die Carboxygruppe in Position 2 in freier Form oder geschützt oder in Form eines leicht spaltbaren Esters oder in Form eines Salzes mit einem organischen oder anorganischen Kation vorliegt [Verbindungsgruppe P1(2)].

Eine weitere Gruppe ist, worin R_1 für Wasserstoff oder Methyl, R_2 für Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Alkenyl, Cycloalkyl, das durch Amino, Mono- oder Diniederalkylamino, niederes Acylamino, Carboxy, niederes Alkoxy-carbonyl oder Carbamoyl substituiert sein kann, für eine Gruppe der Formel $-(CH_2)_p-R_7$, wobei p für 0, 1, 2 oder 3 und R_7 für Phenyl oder einen fünf- oder sechsgliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit einem oder mehreren Heteroatomen, ausgewählt aus O, S und/oder N, oder für eine Gruppe der Formeln II oder IIa, wobei R_4 , R_5 und R_6 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder niederes Alkyl stehen, und n obige Bedeutung besitzt und die Carboxygruppe in Position 2 in freier Form oder geschützt oder in Form eines leicht spaltbaren Esters oder in Form eines Salzes mit einem organischen oder anorganischen Kation vorliegt (Verbindungsgruppe P3).

Insbesondere bevorzugte einzelne Verbindungen sind (5RS,6RS)-1-Aza-6-(1(RS)-fluoräthyl)-3-(N-dimethyl-N'-methylamidinomethylthio)-7-oxobicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure und (5RS,6RS)-1-Aza-6-(1-(RS)-fluoräthyl)-3-(N-dimethylamidinomethylthio)-7-oxobicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure.

In den nachfolgenden Beispielen, die die Erfindung näher erläutern sollen, erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden.

Beispiel 1

(5RS,6RS)-1-Aza-6-[1(RS)-fluoräthyl]-3-[2-(4-nitrobenzyl-oxycarbonyl)aminoäthylthio]-7-oxobicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure-4-Nitrobenzylester (Verfahren a):

Zu einer eiskalten Lösung von 90 mg (5RS,6RS)-1-Aza-3,7-dioxo-6-[1(RS)-fluoräthyl]-bicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure-4-Nitrobenzylester in 20 ml trockenem Acetonitril gibt man 0,06 ml Diisopropylamin, gefolgt von 0,06 ml Phosphorsäurediphenylesterchlorid. Nach 15 min bei 0° gibt man erneut 0,06 ml Diisopropylamin zu, gefolgt von 73 mg 4-Nitrobenzyl-oxycarbonylcysteamine in 5 ml trockenem Acetonitril. Es wird 1 h bei 0° gerührt und das Reaktionsgemisch anschliessend zwischen Essigester und gesättigter wässriger Kochsalzlösung verteilt. Die organische Schicht wird nach Trocknung über Magnesiumsulfat zur Trockne eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel unter

Verwendung von Essigester/Diisopropyläther (9/1) chromatographiert.

NMR ($CDCl_3$): 1,52 (dd, 3, J=25, 6 Hz); 2,7-3,6 (m, 7); 4,26 (tm, 1, J=7 Hz); 4,98 (dq, 1, J=48, 7 Hz); 5,22 (s, 2); 5,26 (d, 1, J=13,5 Hz); 5,52 (d, 1, J=13,5 Hz); 7,53 (d, 2, J=9 Hz); 7,68 (d, 2, J=9 Hz); 8,25 (d, 4, J=9 Hz).

Die Abspaltung der Schutzgruppe zur Herstellung der (5RS,6RS)-3-(2-Aminoäthylthio)-1-aza-6-[1(RS)-fluoräthyl]-7-oxobicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure kann folgendermassen erfolgen:

Eine Suspension von 50 mg (5RS,6RS)-1-Aza-6-[1(RS)-fluoräthyl]-3-[2-(4-nitrobenzyl-oxycarbonyl)aminoäthylthio]-7-oxobicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure-4-Nitrobenzylester und 50 mg 10% Pd/C in 20 ml Tetrahydrofuran und 10 ml Wasser werden bei Raumtemperatur und 3 bar Wasserstoffdruck 30 min in Anwesenheit von 5 ml 0,5 M 3-Morpholinopropansulfonsäure-Pufferlösung (pH 7) hydriert. Nach Filtration vom Katalysator und Waschen des Filtrerrückstandes mit Wasser werden Waschlösung und Filtrat gemeinsam mit Essigester extrahiert und die Wasserphase anschliessend gefriergetrocknet. Das Lyophilisat wird anschliessend über eine XAD-2 Chromatographie (Wasser als Eluens) gereinigt. Fraktionen mit einer UV-Extinktion bei 300 nm werden vereinigt und lyophilisiert. Man erhält so die Titelverbindung. UV(pH 7-Puffer): λ_{max} = 295 nm (ϵ = 8000).

Beispiel 2

(5RS,6RS)-3-(2-Acetylaminomethylthio)-1-aza-6-(1-fluor-1-methyläthyl)-7-oxobicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure-4-Nitrobenzylester (Verfahren a):

Zu einer eiskalten Lösung von 150 mg (5RS,6RS)-1-Aza-3,7-dioxo-6-(1-fluor-1-methyläthyl)bicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure-4-Nitrobenzylester in 10 ml trockenem Acetonitril gibt man 0,11 ml N-Äthyl-diisopropylamin, gefolgt von 0,13 ml Phosphorsäurediphenylesterchlorid. Nach 15 min bei 0° gibt man noch 0,22 ml N-Äthyl-diisopropylamin zu, gefolgt von 70 mg N-Acetylcysteamine in 5 ml trockenem Acetonitril. Es wird 1 h bei 0° gerührt und das Reaktionsgemisch anschliessend zwischen Essigester und gesättigter NaCl-Lösung verteilt. Die organische Schicht wird nach Trocknung über $MgSO_4$ zur Trockne eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Essigester/Aceton = 7/3).

Beispiel 3

(5RS,6RS)-3-(2-Acetylaminomethylthio)-1-aza-6-(1-fluor-1-methyläthyl)-7-oxobicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure-4-Nitrobenzylester (Verfahren b):

Zu einer auf -78° gekühlten Lösung von 0,12 ml Diäthylaminoschwefeltrifluorid und 75 mg Kaliumfluorid in 5 ml trockenem Dichlormethan gibt man eine Lösung von 150 mg (5RS,6RS)-3-(2-Acetylaminomethylthio)-1-aza-6-(1-hydroxy-1-methyläthyl)-7-oxobicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure-4-Nitrobenzylester in 5 ml trockenem Dichlormethan. Die Mischung wird 15 min bei -78° gerührt und dann mit Wasser versetzt. Nach Zugabe von weiterem Dichlormethan werden die Phasen getrennt, die organische Schicht mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Essigester/Aceton = 7/3) liefert die Titelverbindung. Fp.: 206-210°.

Analog wie in den Beispielen oder andererseits beschrieben, können auch folgende Verbindungen der Formel I erhalten werden (Konfiguration: 6RS,5RS; wenn R_3 = H: 8RS):

Bsp:	R ₁	R ₂	R ₃	phys. chem. Kenntdaten
4	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\cdot\text{NH}\cdot\text{COO}\cdot\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$	H	
5	Na	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\cdot\text{NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_3$	CH ₃	
6	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \\ \text{O} \end{array}$	H	
7	Na	- " -	H	
8	Na	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{N}=\text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \end{array}$	H	
9	Na	- " -	CH ₃	$\lambda_{\text{max}}=295$
10	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\cdot\text{N}=\text{C} \begin{array}{c} \text{N}(\text{CH}_3)_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	H	
11	H	$-\text{CH}_2\text{CH} \begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \diagup \\ \text{COONa} \end{array} \quad (\text{D})$	H	$\lambda_{\text{max}}=298$
12	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$	$-\text{CH}_2-\text{C} \begin{array}{c} \text{N}-\text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	H	
13	H	- " -	H	
14	H	$-\text{CH}_2-\text{C} \begin{array}{c} \text{NH} \\ \diagup \\ \text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	H	
15	H	$-\text{CH}_2\text{CH} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{NH}_2 \end{array}$	H	$\lambda_{\text{max}}=294$
16	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$	$-(\text{CH}_2)_4\cdot\text{CH}_3$	H	
17	- " -	- " -	CH ₃	
18	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$	$\begin{array}{c} \text{N}-\text{COO}\cdot\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2 \\ \\ \text{COO}\cdot\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	
19	- " -	$-\text{CH}_2\cdot\text{CH} \begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \diagup \end{array}$	H	
20	- " -	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{N}=\text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \end{array}$	CH ₃	
21	- " -	- " -	H	
22	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$	$-\text{CH}_2\cdot\text{C} \begin{array}{c} \text{N}^+\text{H}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{array} \text{C}_4\text{F}_9\text{SO}_3^-$	H	

Beispiel 23

(5R,6R)-3-(2-Acetylaminoäthylthio)-1-aza-6-[1(S)-fluoräthyl]-7-oxobicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure-4-Nitrobenzylester

Man verfährt analog wie in Beispiel 1 beschrieben.

Beispiel 24

(5R,6R)-3-(2-Acetylaminoäthylthio)-1-aza-6-[1(S)-fluoräthyl]-7-oxobicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure-Na-salz

Man verfährt analog wie in Beispiel 1 beschrieben. $\lambda_{\max} = 298$.

Beispiel 25

(+)-(5R,6R)-1-Aza-6-[1(R)-fluoräthyl]-3-(2S)-[2-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)aminoäthylthio]-7-oxobicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure-4-Nitrobenzylester

Zu einer Lösung von 680,4 mg (5R,6R)-3,7-Dioxo-6-(1-fluoräthyl)-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure-4-Nitrobenzylester in 20 ml Dimethylformamid werden 0,506 ml Diisopropylamin und 0,486 ml Diphenylphosphorsäureesterchlorid bei -30° unter Rühren zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei -30° stehengelassen und dann mit 0,404 ml Diisopropylamin vermischt. Anschliessend wird eine Lösung von 1,016 g N-(4-Nitrobenzyloxycarbonyl)-D-cystein-4-Nitrobenzylester in 4 ml Dimethylformamid tropfenweise zugesetzt, die Mischung 30 min bei -30° gerührt und dann mit 200 ml Dichlormethan verdünnt. Die organische Lösung wird nacheinander mit je 140 ml 0,1 M Phosphatpuffer, pH = 8,4, 6,9 und 8,4, gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Diese Lösung kann zur Herstellung der Isomeren verwendet werden.

[Das Razemat kann man erhalten, indem man die Dichlormethanolösung filtriert, dann im Vakuum auf etwa 20 ml konzentriert und den Rückstand an Silicagel mit Benzol/Essigester (3/1) chromatographiert. Die Fraktionen mit UV Rf = 0,30 (in Benzol/Essigester = 2/1) werden gesammelt und getrocknet.]

Zur Herstellung der Isomeren wird die Dichlormethanolösung zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit 20 ml Chloroform gewaschen und getrocknet. Das Filtrat wird zu einem Sirup eingedampft und anschliessend an Silicagel chromatographiert (Eluens: Benzol/Äthylacetat = 3/1). Die Fraktionen werden gesammelt und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit 5 ml Chloroform behandelt, filtriert und mit 10 ml Chloroform gewaschen. Man erhält so ein schwach gelbes, amorphes Pulver. $[\alpha]_D^{25} = +27,9^\circ$ ($c = 0.5$ in Dichlormethan). Zur weiteren Reinigung wird dieses Pulver in 20 ml Dichlormethan gelöst und filtriert. Das Filtrat wird auf etwa 1 ml konzentriert und dann mit 1 bis 2 ml Chloroform behandelt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit 5 ml Chloroform gewaschen. Man erhält ein schwach gelbes, amorphes Pulver. $[\alpha]_D^{25} = +29^\circ$ ($c = 0.5$ in Dichlormethan).

NMR-Spektren

Beispiel:
2, 3

(CDCl_3)

Spektrum:

1,49 (d, 3, J=20 Hz); 1,57 (d, 3, J=20 Hz); 2,00 (s, 3); 2,87–3,53 (m, 7); 4,32 (td, 1, J=10 Hz, 2,7); 5,25 (d, 1, J=13,7 Hz); 5,52 (d, 1, J=13,7 Hz); 5,89 (br, 1); 7,67 (d, 2, J=8 Hz); 8,24 (d, 2, J=8 Hz).

4

(CDCl_3)

1,52 (dd, 3, J=25 und 6 Hz); 2,7–3,6 (m, 7); 4,26 (tm, 1, J=7 Hz); 4,98 (dq, 1, J=48 und 7 Hz); 5,22 (s, 2); 5,26 (d, 1, J=13,5 Hz); 5,52 (d, 1, J=13,5 Hz); 7,53 (d, 2, J=9 Hz); 7,68 (d, 2, J=9 Hz); 8,25 (d, 4, J=9 Hz).

5

(D_2O)

1,68 (d, 3, J=22,5 Hz); 1,74 (d, 3, J=22,5 Hz); 2,00 (s, 3); 2,85–3,14 (m, 2); 3,16 (dd, 1,

J=17,5 und 9 Hz); 3,28 (dd, 1, J=17,5 und 9,5 Hz); 3,42 (t, 2, J=6,5 Hz); 3,65 (dd, 1, J=17,5 und 9,5 Hz); 3,42 (t, 2, J=6,5 Hz); 3,65 (dd, 1, J=26,5 und 2,5 Hz); 4,27 (td, 1, J=9,5 und 2,5 Hz).

5

6

(CDCl_3 /
 $\text{DMSO}-d_6$)

10

1,42 (dd, 3, J=24 und 7 Hz); 2,45 (t, 4, J=4,5 Hz); 2,60 (t, 2, J=7,5 Hz); 2,94–3,10 (m, 2); 3,30–3,45 (m, 2); 3,60 (t, 4, J=4,5 Hz); 3,66 (ddd, 1, J=25, 6 und 2,5 Hz); 4,23 (td, 1, J=9 und 2,5 Hz); 5,03 (dq, 1, J=49 und 6 Hz); 5,27 (d, 1, J=14 Hz); 5,45 (d, 1, J=14 Hz); 6,98 (br, 1); 7,72 (d, 2, J=9,5 Hz); 8,20 (d, 2, J=9,5 Hz).

15

7
(D_2O)

1,58 (dd, 3, J=25 und 6,5 Hz); 3,06–3,76 (m, 11); 4,02–4,12 (m, 4); 4,48 (td, 1, J=9 und 3 Hz); 5,28 (dm, 1, J=52 Hz).

8

20
(D_2O)

1,43 (dd, 3, J=26 und 6,5 Hz); 2,59 (s, 3); 2,93 (dd, 1, J=18 und 9 Hz); 3,02 (dd, 1, J=18 und 9,5 Hz); 3,56 (ddd, 1, J=27, 5 und 2,8 Hz); 4,09 (td, 1, J=9,5 und 2,8 Hz); 5,12 (dm, 1, J=48 Hz).

10

25
(D_2O)

1,45 (dd, 3, J=25 und 6,5 Hz); 2,90–3,03 (m, 12); 3,07–3,57 (m, 6); 3,67 (ddd, 1, J=28, 5 und 2,5 Hz); 4,29 (td, 1, J=9 und 2,5 Hz); 5,14 (dm, 1, J=49 Hz).

11

30
(D_2O)

1,41 (dd, 3, J=6 und 25 Hz); 2,80–3,65 (m, 5); 3,75–3,97 (m, 1); 4,29 (dt, 1, J=2,5 und 8,5 Hz); 5,11 (m, 1, J=6, 7,5 und 48,8 Hz).

12

(CDCl_3 /
 $\text{DMSO}-d_6$)

35

1,46 (dd, 3, J=24 und 7 Hz); 3,10–3,57 (m, 11); 3,63 (ddd, 1, J=24, 6 und 2,5 Hz); 4,15 (d, 1, J=12,5 Hz); 4,27 (d, 1, J=12,5 Hz); 4,33 (td, 1, J=9 und 2,5 Hz); 5,05 (dm, 1, J=49 Hz); 5,29 (d, 1, J=14 Hz); 5,51 (d, 1, J=14 Hz); 7,70 (d, 2, J=9 Hz); 8,28 (d, 2, J=9 Hz); 8,90 (br, 1).

40

13
(D_2O)

1,46 (dd, 3, J=25 und 6,5 Hz); 3,12 (s, 3); 3,15 (s, 3); 3,25 (dd, 1, J=18 und 9 Hz); 3,32 (dd, 1, J=18 und 10 Hz); 3,36 (s, 3); 3,71 (ddd, 1, J=27, 5 und 2,8 Hz); 4,01 (d, 1, J=12,5 Hz); 4,09 (d, 1, J=12,5 Hz); 4,35 (td, 1, J=9,5 und 2,8 Hz); 5,25 (dm, 1, J=49 Hz).

45

14
(D_2O)

1,44 (dd, 3, J=25 und 6,5 Hz); 3,14 (d, 2, J=9,5 Hz); 3,17 (s, 3); 3,30 (s, 3); 3,71 (ddd, 1, J=28, 5 und 2,5 Hz); 4,00 (s, 2); 4,31 (td, 1, J=9,5 und 2,5 Hz); 5,15 (dm, 1, J=49 Hz).

50

16
(CDCl_3)

0,70–1,05 (m, 3); 1,22–1,60 (m, 6); 1,52 (dd, 3, J=25 und 7 Hz); 2,67–3,00 (m, 2); 3,02–3,54 (m, 3); 4,28 (dt, 1, J=9,5 und 2,5 Hz); 5,02 (dm, 1, J=49 Hz); 5,26 (d, 1, J=12,5 Hz); 5,52 (d, 1, J=12,5 Hz); 7,68 (d, 2, J=9 Hz); 8,26 (d, 2, J=9 Hz).

55

17
(CDCl_3)

0,8–1,02 (m, 3); 1,20–1,56 (m, 6); 1,51 (d, 3, J=21,5 Hz); 1,58 (d, 3, J=21,5 Hz); 2,86 (t, 2, J=7 Hz); 3,11 (dd, 1, J=16 und 7 Hz); 3,33 (dd, 1, J=16 und 8 Hz); 3,39 (dd, 1, J=18 und 3 Hz); 4,32 (dt, 1, J=8 und 3 Hz); 5,27 (d, 1, J=14 Hz); 5,55 (d, 1, J=14 Hz); 7,70 (d, 2, J=9 Hz); 8,26 (d, 2, J=9 Hz).

60

18
(CDCl_3)

1,51 (dd, 3, J=24,5 und 7 Hz); 2,0–2,4 (m, 2); 2,64–3,04 (m, 1); 3,10–3,90 (m, 5); 4,0–4,9 (m, 2,5); 5,1–5,64 (m, 6,5); 7,34–7,67 (m, 6); 8,04–8,36 (m, 6).

- 19 (CDCl₃) 1,20–1,37 (m, 3); 1,50 (dd, 3, J=24 und 8 Hz); 2,62–3,56 (m, 6); 3,95–4,30 (m, 1); 4,80–5,32 (m, 1); 8,22 (s, 2); 5,28 (d, 1, J=14,5 Hz); 5,54 (d, 1, J=14,5 Hz); 7,52 (d, 2, J=9 Hz); 7,70 (d, 2, J=9 Hz); 8,26 (d, 4, J=9 Hz).
- 20 (CDCl₃) 1,48 (d, 3, J=21,5 Hz); 1,56 (d, 3, J=21,5 Hz); 2,56 (s, 3); 2,70–3,53 (m, 5); 4,25 (td, 1, J=9,5 und 2,5 Hz); 4,51 (t, 2, J=7 Hz); 5,28 (d, 1, J=13,5 Hz); 5,52 (d, 1, J=13,5 Hz); 7,68 (d, 2, J=9 Hz); 8,28 (d, 2, J=9 Hz).
- 21 (CDCl₃) 1,50 (dd, 3, J=24,5 und 6,5 Hz); 2,56 (s, 3); 2,74–3,56 (m, 5); 4,24 (td, 1, J=9 und 2,5 Hz); 4,30–4,60 (m, 2); 5,02 (dm, 1, J=49 Hz); 5,27 (d, 1, J=14,5 Hz); 5,49 (d, 1, J=14,5 Hz); 7,67 (d, 2, J=9 Hz); 8,27 (d, 2, J=9 Hz).
- 22 (CDCl₃/DMSO-d₆) 1,45 (dd, 3, J=24 und 6,5 Hz); 3,11 (s, 3); 3,23 (s, 3); 3,30–3,60 (m, 2); 3,71 (ddd, 1, J=25, 5,5 und 2,5 Hz); 4,26 (s, 2); 4,30 (td, 1, J=10 und 2,5 Hz); 5,04 (dm, 1, J=48 Hz); 5,30 (d, 1, J=15 Hz); 5,50 (d, 1, J=15 Hz); 7,72 (d, 2, J=9 Hz); 8,25 (d, 2, J=9 Hz); 9,03 (br, 1); 9,75 (br, 1).
- 23 (CDCl₃/Azeton-d₆) 1,57 (dd, 3, J=23,5 und 6,3 Hz); 2,0 (s, 3); 2,87–3,74 (m, 7); 4,34 (td, 1, J=9 und 2,7 Hz); 5,02 (dm, 1, J=49 Hz); 5,30 (d, 1, J=16 Hz); 5,55 (d, 1, J=16 Hz); 6,78 (br, 1); 7,72 (d, 2, J=9 Hz); 8,28 (d, 2, J=9 Hz).

Die benötigten Ausgangsprodukte können folgendermassen erhalten werden:

A) (5RS,6RS)-1-Aza-3,7-dioxo-6-[1(RS)-fluoräthyl]-bicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure-4-Nitrobenzylester (für Beispiele 4, 6–8, 10–16, 18, 19, 21):

[Reaktionsschema 1, Stufen g) bis k)]

a) (3RS,4RS)-3-[1(RS)-Fluoräthyl]-2-oxoazetidin-4-yl-essigsäurebenzylester

Zu einer auf –78° gekühlten Lösung von 1,5 ml Diäthylamino-schwefeltrifluorid in 4 ml trockenem Dichlormethan gibt man eine Lösung von 2,52 g (3SR,4SR)-3-[1(SR)-Hydroxyäthyl]-2-oxoazetidin-4-yl-essigsäurebenzylester [hergestellt nach D.G. Melillo et al., Tetrahedron Letters 21, 2783 (1980)] in 4 ml trockenem Dichlormethan. Die Mischung wird 5 min bei –78° gerührt und mit einem Überschuss von kalter gesättigter Natriumbikarbonatlösung versetzt. Nach Zugabe von weiterem Dichlormethan werden die Phasen getrennt, die organische Schicht über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingengt. Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester = 2/1) liefert die Titelverbindung. Fp.: 40–43°.

IR (CHCl₃): 1765, 1730 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 1,45 (dd, 3, J=24, 6,5 Hz); 2,68 (dd, 1, J=16, 9 Hz); 2,86 (dd, 1, J=16, 5,5 Hz); 3,01 (ddd, 1, J=18,5, 7, 2,5 Hz); 4,02 (ddd, 1, J=9, 5,5, 2,5 Hz); 4,97 (dq, 1, J=48, 6,5 Hz); 5,18 (s, 2); 6,25 (br, 1); 7,40 (s, 5).

b) (3RS,4RS)-3-[1(RS)-Fluoräthyl]-2-oxoazetidin-4-yl-essigsäure

Eine Mischung von 700 mg des entsprechenden Benzylesters und 50 mg 10% Pd/C in 50 ml Methanol werden bei einem Wasserstoffdruck von 10 bar 30 min hydriert. Filtration und Einengen des Filtrates zur Trockne liefert die Titelverbindung. Fp.: 137–141°.

IR (KBr): 3317, 2983, 2923, 2577, 1720 cm⁻¹

NMR (CDCl₃/CD₃OD): 1,45 (dd, 3, J=23,5, 6,5 Hz); 2,62 (dd, 1, J=16, 9 Hz); 2,80 (dd, 1, J=16, 4,5 Hz); 3,01 (ddd, 1, J=21, 6,5, 2,5 Hz); 4,00 (ddd, 1, J=9, 4,5, 2,5 Hz); 4,98 (dq, 1, J=49,5, 6,5 Hz).

c) (3RS,4RS)-3-[1(RS)-Fluoräthyl]-2-oxoazetidin-4-yl-(2-oxo)-butansäure-4-Nitrobenzylester

Eine Lösung von 352 mg (3RS,4RS)-3-[1(RS)-Fluoräthyl]-2-oxoazetidin-4-yl-essigsäure in 15 ml trockenem Tetrahydrofuran wird mit 359 mg Carbonyldiimidazol 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Parallel dazu wird eine Lösung von 995 mg Malonsäuremono-4-nitrobenzylester in 15 ml trockenem Tetrahydrofuran mit 253 mg Magnesiumäthanolat versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die beiden Lösungen werden vereinigt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird mit Äther verdünnt und mit 0,1N Salzsäure gewaschen. Die wässrige Phase wird noch einmal mit Essigester extrahiert und die vereinigten Extrakte nach Trocknung über Magnesiumsulfat zur Trockne eingengt. Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel

(Essigester als Eluens) liefert die Titelverbindung. Fp.: 115–118°.

IR (CH₂Cl₂): 3407, 2928, 1770, 1720, 1525, 1350 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 1,47 (dd, 3, J=18, 7 Hz); 2,86 (dd, 1, J=18,5, 10 Hz); 2,94 (ddd, 1, J=18, 7, 2 Hz); 3,09 (dd, 1, J=18,5, 4 Hz); 3,58 (s, 2); 4,00 (ddd, 1, J=10, 4, 2 Hz); 4,93 (dq, 1, J=48, 7 Hz); 5,28 (s, 2); 6,18 (br, 1); 7,52 (d, 2, J=9 Hz); 8,26 (d, 2, J=9 Hz).

d) (3RS,4RS)-3-[1(RS)-Fluoräthyl]-2-oxoazetidin-4-yl-(2-oxo-3-diazo)butansäure-4-Nitrobenzylester

Zu einer eisgekühlten Lösung von 469 mg (3RS,4RS)-3-[1(RS)-Fluoräthyl]-2-oxoazetidin-4-yl-(2-oxo)butansäure-4-Nitrobenzylester und 374 mg 4-Carboxybenzolsulfonylazid in 15 ml Essigester gibt man auf einmal 0,67 ml Triäthylamin. Nach Entfernung des Kühlbades wird bei Raumtemperatur weitergerührt. Während dieser Zeit bildet sich ein Niederschlag. Dieser wird filtriert, das Filtrat noch mit gesättigter Natriumbikarbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels liefert die Titelverbindung. Fp.: 138–141°.

IR (KBr): 3414, 3204, 2135, 1760, 1720, 1650, 1520 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 1,45 (dd, 3, J=23,5, 7 Hz); 3,04 (ddd, 1, J=19, 7, 2 Hz); 3,06 (dd, 1, J=18, 10 Hz); 3,44 (dd, 1, J=18, 4 Hz); 4,04 (ddd, 1, J=10, 4, 2 Hz); 4,98 (dq, 1, J=48, 7 Hz); 5,38 (s, 2); 6,17 (br, 1); 7,58 (d, 2, J=9 Hz); 8,31 (d, 2, J=9 Hz).

e) (5RS,6RS)-1-Aza-3,7-dioxo-6-[1(RS)-fluoräthyl]-bicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure-4-Nitrobenzylester

Eine Suspension von (3RS,4RS)-3-[1(RS)-Fluoräthyl]-2-oxoazetidin-4-yl-(2-oxo-3-diazo)butansäure-4-Nitrobenzylester und 2 mg Rhodium-(II)-acetat in 5 ml trockenem Benzol werden unter Argon 5 min erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird vom Katalysator filtriert und das Filtrat zur Trockne eingengt. Es resultiert die Titelverbindung als farbloses Schaumharz.

IR (CH₂Cl₂): 1775, 1750, 1525, 1350 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 1,52 (dd, 3, J=25, 7 Hz); 2,52 (dd, 1, J=18,5, 7,5 Hz); 2,96 (dd, 1, J=18,5, 7 Hz); 3,35 (ddd, 1, J=18, 81, 2 Hz); 4,20 (td, 1, J=7, 2 Hz); 4,80 (s, 1); 5,11 (dm, 1, J=48 Hz); 5,26 (d, 1, J=12,5 Hz); 5,37 (d, 1, J=12,5 Hz); 7,58 (d, 2, J=9 Hz); 8,29 (d, 2, J=9 Hz).

B) (5RS,6RS)-1-Aza-3,7-dioxo-6-(1-fluor-1-methyläthyl)bicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure-4-Nitrobenzylester (für Beispiele 2, 5, 9, 17 und 20):

[Reaktionsschema 1, a) bis k)]

a) 2-Oxo-3-trans-(1-hydroxy-1-methyläthyl)-4-(2-trimethylsilyldithian-2-yl)-methyl-1-tert.-butyldimethylsilylazetidin

Zu einer Lösung von 10,1 g Diisopropylamin in 500 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man bei -75° 75 ml einer 1,6 N Lösung von n-Butyllithium in Hexan. Nach 20 min bei -75° werden 20 g 1-tert.-Butyldimethyl-2-oxo-4-(2-trimethylsilyldithian-2-yl)methylazetidin zugegeben, gefolgt von nach wiederum 20 min 17 ml trockenem Aceton. Das Reaktionsgemisch wird mit 500 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung verdünnt und mit Essigester extrahiert. Trocknen und Einengen der Extrakte liefert die Titelverbindung.

NMR (CDCl_3): 0,26 (s, 15); 0,98 (s, 9); 1,24 (s, 3); 1,40 (s, 3); 1,80–2,10 (m, 2); 2,34 (d, 1, $J=1$ Hz); 2,40 (s, 1); 2,60–3,00 (m, 4); 3,19 (d, 1, $J=2$ Hz); 3,80 (s, 1); 3,90 (m, 1).

b) Trimethylsilyl-[2-oxo-3-trans-(1-hydroxy-1-methyläthyl)-1-tert.-butyldimethylsilylazetidin-4-yl]methylketon

28 g 2-Oxo-3-trans-(1-hydroxy-1-methyläthyl)-4-(2-trimethylsilyldithian-2-yl)methyl-1-tert.-butyldimethylsilylazetidin, 23,65 g rotes Quecksilberoxid und 43 g Quecksilberchlorid werden in 400 ml 95% Methanol 1 h am Rückfluss gekocht. Nach Filtration von den Quecksilbersalzen wird das Filtrat eingeeengt und der Rückstand zwischen Essigester und gesättigter Ammoniumchloridlösung verteilt. Trocknen und Einengen der organischen Phase liefert die Titelverbindung als farbloses Öl.

NMR (CDCl_3): 0,22 (s, 6); 0,24 (s, 9); 0,98 (s, 9); 1,30 (s, 3); 1,34 (s, 3); 2,84 (d, 1, $J=2$ Hz); 2,88 (dd, 1, $J=19$ u. 10 Hz); 3,28 (dd, 1, $J=19$ u. 3,6 Hz); 3,86 (ddd, 1, $J=10$, 3,6 u. 2 Hz).

c) 1-tert.-Butyldimethylsilyl-2-oxo-3-trans-(1-hydroxy-1-methyläthyl)azetidin-4-ylessigsäure

5 g Trimethylsilyl-[2-oxo-3-trans-(1-hydroxy-1-methyläthyl)-1-tert.-butyldimethylsilylazetidin-4-yl]methylketon werden in 120 ml Methanol mit 10 ml 30% Wasserstoffperoxid 1 h am Rückfluss gekocht. Nach Einengen zur Trockne wird in Essigester aufgenommen, 2mal mit wenig 5%iger wässriger Natriumbikarbonatlösung extrahiert und die wässrige Phase 1mal mit Essigester nachextrahiert. Die Wasserphase wird mit Essigester überschichtet, mit halbkonzentrierter Salzsäure auf pH 3,5 gestellt und nach Abtrennung der Essigesterphase noch 2mal mit Essigester nachextrahiert. Aus den vereinigten Essigesterextrakten erhält man nach Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels die Titelverbindung als farbloses Öl.

NMR (CDCl_3): 0,22 (s, 3); 0,24 (s, 3); 0,96 (s, 9); 1,32 (s, 3); 1,34 (s, 3); 2,56 (dd, 1, $J=19$ u. 10 Hz); 2,92 (dd, 1, $J=19$ u. 3,6 Hz); 3,11 (d, 1, $J=2$ Hz); 3,86 (ddd, 1, $J=10$, 3,6 u. 2 Hz).

d) 1-tert.-Butyldimethylsilyl-2-oxo-3-trans-(1-hydroxy-1-methyläthyl)azetidin-4-ylessigsäurebenzylester

5 g 1-tert.-Butyldimethylsilyl-2-oxo-3-trans-(1-hydroxy-1-methyläthyl)azetidin-4-ylessigsäure, 1,71 ml Benzylalkohol und 300 mg 4-Dimethylaminopyridin werden in 30 ml trockenem Dichlormethan zügig mit einer Lösung von 4 g Dicyclohexylcarbodiimid unter Rühren versetzt und 2 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Nach Zusatz von 50 ml Äther und 50 ml Diisopropyläther wird filtriert, das Filtergut sorgfältig mit Äther nachgewaschen und das Filtrat zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird an wenig Kieselgel chromatographiert. Man erhält so die Titelverbindung als farbloses Öl.

NMR (CDCl_3): 0,16 (s, 3); 0,18 (s, 3); 0,90 (s, 9); 1,24 (s, 3); 1,26 (s, 3); 2,53 (dd, 1, $J=16,2$ u. 10,6 Hz); 2,63 (s, 1); 2,82 (dd, 1, $J=16,2$ u. 4 Hz); 3,02 (d, 1, $J=2,7$ Hz); 3,83 (ddd, 1, $J=10,6$, 4 u. 2,7 Hz); 5,10 (s, 2); 7,37 (s, 5).

e) (3RS,4RS)-3-(1-Fluor-1-methyläthyl)-2-oxoazetidin-4-ylessigsäurebenzylester

Zu einer eiskalten Lösung von 3,7 g 1-tert.-Butyldimethylsilyl-2-oxo-3-trans-(1-hydroxy-1-methyläthyl)azetidin-4-ylessigsäurebenzylester in 130 ml Methanol/Wasser (9/1) gibt man 6,6 ml

konzentrierte Salzsäure. Diese Mischung wird 30 min bei 0° und 3,5 h bei 25° gerührt. Die Lösung wird eingeeengt und der Rückstand in Essigester aufgenommen, einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und zur

Trockne eingeeengt. Man erhält so die Titelverbindung.
NMR (CDCl_3): 1,24 (s, 3); 1,34 (s, 3); 2,60–2,84 (m, 3); 2,87 (d, 1, $J=1,8$ Hz); 3,94 (ddd, 1, $J=8$, 6,3 u. 1,8 Hz); 5,13 (s, 2); 6,57 (br, 1); 7,37 (s, 5).

f) (3RS,4RS)-3-(1-Fluor-1-methyläthyl)-2-oxoazetidin-4-ylessigsäurebenzylester

Zu einer auf -78° gekühlten Lösung von 3 ml Diäthylaminoschwefeltrifluorid und 1,7 g Kaliumfluorid in 80 ml Dichlormethan gibt man eine Lösung von 3,2 g (3SR,4RS)-3-(1-Hydroxy-1-methyläthyl)-2-oxoazetidin-4-ylessigsäurebenzylester in 170 ml Dichlormethan. Diese Mischung wird 15 min bei -78° gerührt und dann mit Wasser versetzt. Nach Zugabe von mehr Dichlormethan werden die Phasen getrennt, die organische Schicht mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Essigester/Cyclohexan = 1/1) liefert die Titelverbindung. Fp.: 112–116°.

NMR (CDCl_3): 1,42 (d, 3, $J=21,5$ Hz); 1,52 (d, 3, $J=21,5$ Hz); 2,62 (dd, 1, $J=16,2$ u. 9 Hz); 2,84 (dd, 1, $J=16,2$ u. 4,5 Hz); 3,00 (dd, 1, $J=21,5$ u. 2,7 Hz); 4,01 (ddd, 1, $J=9$, 4,5 u. 2,7 Hz); 5,16 (s, 2); 6,14 (br, 1); 7,39 (s, 5).

g) (3RS,4RS)-3-(1-Fluor-1-methyläthyl)-2-oxoazetidin-4-ylessigsäure

Eine Mischung von 1 g (3RS,4RS)-3-(1-Fluor-1-methyläthyl)-2-oxoazetidin-4-ylessigsäurebenzylester und 0,5 g 10% Pd/C in 80 ml Methanol werden bei einem Wasserstoffdruck von 1 bar 3,5 h hydriert. Filtration und Einengen des Filtrates zur Trockne liefert die Titelverbindung. Fp.: 118–122°.

NMR ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$): 1,43 (d, 3, $J=21,6$ Hz); 1,52 (d, 3, $J=21,6$ Hz); 2,57 (dd, 1, $J=16,2$ u. 9 Hz); 2,72 (dd, 1, $J=16,2$ u. 5,4 Hz); 3,00 (dd, 1, $J=23,5$ u. 2,5 Hz); 3,96 (ddd, 1, $J=9$, 5,4 u. 2,5 Hz).

h) [(3RS,4RS)-3-(1-Fluor-1-methyläthyl)-2-oxoazetidin-4-yl]-(2-oxo)butansäure-4-Nitrobenzylester

700 mg (3RS,4RS)-3-(1-Fluor-1-methyläthyl)-2-oxoazetidin-4-ylessigsäure werden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei -20° mit 600 mg Carbonyldiimidazol versetzt und 3 h bei $+20^{\circ}$ gerührt. Parallel dazu werden 900 mg Malonsäure-4-nitrobenzylester und 420 mg Magnesiumäthylat in 20 ml Tetrahydrofuran suspendiert und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Zu diesem Zeitpunkt wird die eingangs erhaltene Lösung zur zweiten Lösung zugegeben und über Nacht gerührt. Nun wird in Äther gegossen und mit 1 N Salzsäure und Wasser extrahiert. Trocknen der organischen Phase gefolgt von Säulenchromatographie des Eindampfrückstandes liefert die Titelverbindung.

NMR (CDCl_3): 1,44 (d, 3, $J=21,5$ Hz); 1,52 (d, 3, $J=21,5$ Hz); 2,86 (dd, 1, $J=18$ u. 10 Hz); 2,98 (dd, 1, $J=20$ u. 3,5 Hz); 3,06 (dd, 1, $J=18$ u. 4,5 Hz); 3,58 (s, 2); 4,02 (dt, 1, $J=10$ u. 3,5 Hz); 5,30 (s, 2); 6,16 (br, 1); 7,58 (d, 2, $J=9$ Hz); 8,28 (d, 2, $J=9$ Hz).

i) (3RS,4RS)-3-(1-Fluor-1-methyläthyl)-2-oxoazetidin-4-yl-(2-oxo-3-diazo)butansäure-4-Nitrobenzylester

Zu einer eiskühlten Lösung von 0,22 g (3RS,4RS)-3-(1-Fluor-1-methyläthyl)-2-oxoazetidin-4-yl-(2-oxo)butansäure-4-Nitrobenzylester und 0,17 g 4-Carboxybenzolsulfonylazid in 20 ml Acetonitril gibt man 0,34 ml Triäthylamin. Nach Entfernung des Kühlbades wird bei Raumtemperatur 30 min gerührt. Nun wird in 100 ml Essigester gegossen, mit 5% NaHCO_3 -Lösung und dann mit Wasser gewaschen und über MgSO_4

getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels liefert die Titelverbindung.

j) (5RS,6RS)-1-Aza-3,7-dioxo-6-(1-fluor-1-methyläthyl)bicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure-4-Nitrobenzylester

Eine Suspension von 0,19 g (3RS,4RS)-3-(1-Fluor-1-methyläthyl)-2-oxoazetidin-4-yl-(2-oxo-3-diazo)butansäure-4-Nitrobenzylester und 20 mg Rhodium-(II)-acetat in 100 ml Benzol werden unter Argon 10 min bei 80° erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird von Katalysator filtriert und das Filtrat zur Trockne eingengt. Man erhält so die Titelverbindung.

C) (5RS,6RS)-1-Aza-3,7-dioxo-6-(1-fluor-1-methyläthyl)bicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure-4-Nitrobenzylester (für Beispiele 2, 5, 9, 17 und 20)

a) 1-tert. Butyldimethylsilyl-2-oxo-3-trans-(1-hydroxy-1-methyläthyl)azetidin-4-yl-(2-oxo)butansäure-4-Nitrobenzylester

1,2 g 1-tert. Butyldimethylsilyl-2-oxo-3-trans-(1-hydroxy-1-methyläthyl)azetidin-4-yl-essigsäure werden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei -20° mit 1 g Carbonyldiimidazol versetzt und 3 h bei 20° gerührt. Parallel dazu werden 1,9 g Malonsäure-4-nitrobenzylester und 0,7 g Magnesiumäthylat in 30 ml Tetrahydrofuran suspendiert und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die weitere Reaktion und Aufarbeitung wird analog wie unter B/h) beschrieben durchgeführt.

NMR (CDCl₃): 0,22 (s, 6); 0,96 (s, 9); 1,32 (s, 6); 2,74 (s, 1); 2,86 (dd, 1, J=18 u. 9 Hz); 2,92 (d, 1, J=2,7 Hz); 3,14 (dd, 1, J=18 u. 4 Hz); 3,60 (s, 2); 3,88 (ddd, 1, J=9, 4 u. 2,7 Hz); 5,30 (s, 2); 7,54 (d, 2, J=9 Hz); 8,28 (d, 2, J=9 Hz).

b) 2-Oxo-3-trans-(1-hydroxy-1-methyläthyl)azetidin-4-yl-(2-oxo)butansäure-4-Nitrobenzylester

Zu einer eiskalten Lösung von 1,4 g 1-tert. Butyldimethylsilyl-2-oxo-3-trans-(1-hydroxy-1-methyläthyl)azetidin-4-yl-(2-oxo)butansäure-4-Nitrobenzylester in 60 ml Methanol/Wasser (9/1) gibt man 2 ml konzentrierte Salzsäure. Diese Mischung wird 30 min bei 0° und 5,5 h bei 25° gerührt und dann analog wie unter B/e) beschrieben aufgearbeitet.

NMR (CDCl₃): 1,26 (s, 3); 1,35 (s, 3); 2,82 (d, 1, J=2,7 Hz); 2,86 (dd, 1, J=19 u. 8,6 Hz); 3,06 (dd, 1, J=19 u. 5 Hz); 3,60 (s, 2); 3,96 (ddd, 1, J=8,6, 5 u. 2,7 Hz); 5,28 (s, 2); 6,37 (br, 1); 7,57 (d, 2, J=9 Hz); 8,27 (d, 2, J=9 Hz).

c) 3-(1-Hydroxy-1-methyläthyl)-2-oxoazetidin-4-yl-(2-oxo-3-diazo)butansäure-4-Nitrobenzylester

Zu einer eiskühlten Lösung von 0,45 g 2-Oxo-3-trans-(1-hydroxy-1-methyläthyl)azetidin-4-yl-(2-oxo)butansäure-4-Nitrobenzylester und 0,33 g 4-Carboxybenzolsulfonylazid in 30 ml Acetonitril gibt man 0,67 ml Triäthylamin und arbeitet wie unter B/i) beschrieben weiter auf.

NMR (CDCl₃): 1,30 (s, 3); 1,38 (s, 3); 2,94 (d, 1, J=2,2 Hz); 3,08 (dd, 1, J=18 u. 8,8 Hz); 3,37 (dd, 1, J=18 u. 5 Hz); 3,98 (ddd, 1, J=8,8, 5 u. 2,2 Hz); 5,38 (s, 2); 6,10 (br, 1); 7,56 (d, 2, J=9 Hz); 8,30 (d, 2, J=9 Hz).

d) (5RS,6SR)-1-Aza-3,7-dioxo-6-(1-hydroxy-1-methyläthyl)bicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure-4-Nitrobenzylester

Eine Suspension von 0,4 g 3-(1-Hydroxy-1-methyläthyl)-2-oxoazetidin-4-yl-(2-oxo-3-diazo)butansäure-4-Nitrobenzylester und 40 mg Rhodium-(II)-azetat in 250 ml trockenem Benzol werden unter Argon 10 min bei 80° erwärmt. Dann wird wie unter B/j) beschrieben weiter aufgearbeitet.

NMR (CDCl₃): 1,40 (s, 3); 1,46 (s, 3); 2,49 (dd, 1, J=19 u. 7,6 Hz); 2,92 (dd, 1, J=19 u. 7,2 Hz); 3,26 (d, 1, J=2 Hz); 4,16 (td, 1, J=7,4 u. 2 Hz); 4,60 (s, 1); 5,28 (d, 1, J=13,5 Hz); 5,34 (d, 1, J=13,5 Hz); 7,46 (d, 2, J=9 Hz); 8,28 (d, 2, J=9 Hz).

e) (5RS,6RS)-1-Aza-3,7-dioxo-6-(1-fluor-1-methyläthyl)bicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure-4-Nitrobenzylester

Zu einer auf -78° gekühlten Lösung von 0,3 ml Diäthylaminoschwefeltrifluorid und 170 mg Kaliumfluorid in 8 ml Dichlormethan gibt man eine Lösung von 0,35 g (5RS,6SR)-1-Aza-3,7-dioxo-6-(1-hydroxy-1-methyläthyl)bicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure-4-Nitrobenzylester in 17 ml trockenem Dichlormethan. Die Mischung wird 15 min bei -78° gerührt und dann mit Wasser versetzt. Man arbeitet weiter wie unter B/f) beschrieben. 10 Fp.: 132-135°.

NMR (CDCl₃): 1,51 (d, 3, J=21 Hz); 1,58 (d, 3, J=21 Hz); 2,56 (dd, 1, J=18,4 u. 7,5 Hz); 2,84 (dd, 1, J=18,4 u. 6,7 Hz); 3,36 (dd, 1, J=21 u. 2,2 Hz); 4,07-4,31 (m, 1); 4,78 (s, 1); 5,24 (d, 1, J=9,5 Hz); 5,40 (d, 1, J=9,5 Hz); 7,58 (d, 2, J=9 Hz); 8,23 (d, 15 2, J=9 Hz).

D) (3RS,4RS)-3-(1-Fluor-1-methyläthyl)-2-oxoazetidin-4-yl-(2-oxo)butansäure-4-Nitrobenzylester

a) (3RS,4RS)-1-tert. Butyldimethylsilyl-3-(1-fluor-1-methyläthyl)-2-oxoazetidin-4-yl-(2-oxo)butansäure-4-Nitrobenzylester

Zu einer auf -78° gekühlten Lösung von 14,4 ml Dimethylaminoschwefeltrifluorid und 18 g Kaliumfluorid in 500 ml Dichlormethan gibt man eine Lösung von 18 g (3SR,4RS)-1-tert. Butyldimethylsilyl-3-(1-hydroxy-1-methyläthyl)-2-oxoazetidin-4-yl-(2-oxo)butansäure-4-Nitrobenzylester in 400 ml Dichlormethan. Diese Mischung wird 15 min bei -78° gerührt und mit Wasser versetzt. Man verfährt weiter wie unter B/f) beschrieben. 25 IR(CH₂Cl₂): 1740, 1520 cm⁻¹.

b) (3RS,4RS)-3-(1-Fluor-1-methyläthyl)-2-oxoazetidin-4-yl-(2-oxo)butansäure-4-Nitrobenzylester

Zu einer eiskalten Lösung von 5,8 g (3RS,4RS)-1-tert. Butyldimethylsilyl-3-(1-fluor-1-methyläthyl)-2-oxoazetidin-4-yl-(2-oxo)butansäure-4-Nitrobenzylester in 250 ml Methanol/Wasser (9/1) gibt man 8,3 ml konzentrierte HCl. Diese Mischung wird 30 min bei 0° und 5 h bei 25° gerührt. Das Methanol wird abdestilliert und das Produkt kristallisiert. 30

E) (5RS,6SR)-3-(2-Acetylaminoäthylthio)-1-aza-6-(1-hydroxy-1-methyläthyl)-7-oxobicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure-4-Nitrobenzylester (für Beispiel 3)

Zu einer eiskalten Lösung von 300 mg (5RS,6SR)-1-Aza-3,7-dioxo-6-(1-hydroxy-1-methyläthyl)bicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure-4-Nitrobenzylester in 20 ml trockenem Acetonitril gibt man 0,22 ml N-Äthyl-diisopropylamin, gefolgt von 0,26 ml Phosphorsäurediphenylesterchlorid. Nach 15 min bei 0° gibt man noch 0,22 ml N-Äthyl-diisopropylamin zu, gefolgt von 140 mg N-Acetylcysteamin in 5 ml trockenem Acetonitril. Es wird 1 h bei 0° 45 gerührt und das Reaktionsgemisch anschließend zwischen Essigester und gesättigter NaCl-Lösung verteilt. Die organische Phase wird nach Trocknung über MgSO₄ zur Trockne eingengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Essigester/Aceton = 7/3).

NMR (CDCl₃): 1,36 (s, 3); 1,44 (s, 3); 2,00 (s, 3); 2,86-3,64 (m, 7); 4,28 (td, 1, J=9 u. 2,7 Hz); 5,25 (d, 1, J=13,5 Hz); 5,56 (d, 1, J=13,5 Hz); 5,92 (br, 1); 7,68 (d, 2, J=9 Hz); 8,26 (d, 2, J=9 Hz).

F) (6R,5R)-1-Aza-3,7-dioxo-6-[1(S)-fluoräthyl]bicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure-4-Nitrobenzylester (für Beispiele 23 und 24)

a) 6(R)-[1-(S)Fluoräthyl]penicillansäuremethylester

Zu einer Suspension von 6,15 g Kaliumfluorid in 200 ml trockenem Dichlormethan gibt man bei -78° unter Argon 10 ml Diäthylaminoschwefeltrifluorid. Zu dieser Suspension fügt man nun bei -78° eine Lösung von 12,5 g 6-trans-[1-(R)Hydroxy-

äthyl]penicillansäuremethylester. Nach 45 min bei -78° wird das Kühlbad entfernt und 1 h bei Raumtemperatur weitergerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch 2mal mit Wasser extrahiert, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Dichlormethan chromatographiert. Es resultiert die ölige Titelverbindung.

NMR (CDCl_3): 1,48 (s, 3); 1,54 (dd, 3, $J=23,5$ u. 6,5 Hz); 1,65 (s, 3); 3,55 (ddd, 1, $J=28,3,5$ u. 2 Hz); 3,79 (Hs, 3); 4,52 (s, 1); 5,03 (ddq, 1, $J=49,6,5$ u. 3,5 Hz); 5,55 (d, 1, $J=2$ Hz).

IR (CHCl_3): 1770, 1750 cm^{-1} .

b) (3R)-4-Acetoxy-3-[1(S)-fluoräthyl]-1-(3-methyl-2-enbutansäuremethylester-2-yl)-2-oxoazetidin

Zu einer Lösung von 7,1 g 6(R)-[1(S)-Fluoräthyl]penicillansäuremethylester in 200 ml Essigester gibt man 21,7 g Quecksilberacetat und rührt 1 h bei 100° . Nach dem Erkalten wird filtriert, das Filtrat zur Trockne gebracht und noch 3mal mit Toluol abgezogen. Dann wird der Rückstand in Essigester aufgenommen und erneut von Unlöslichem filtriert. Das Filtrat wird 3mal mit je 400 ml Wasser extrahiert, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Dabei kristallisiert die Titelverbindung. Fp.: $94-97^{\circ}$.

IR (CHCl_3): 1770, 1720 cm^{-1} .

c) Isopropyliden-[3(R)-(1-(S)-fluoräthyl)-4-(R)-[2-(4-nitrobenzylloxycarbonylmethyl)allyl]-2-oxoazetidin-1-yl]essigsäuremethylester

Zu einer Lösung von 6,5 g (3R)-4-Acetoxy-3-[1(S)-fluoräthyl]-1-(3-methyl-2-enbutansäuremethylester-2-yl)-2-oxoazetidin und 8,77 g 3-Methylen-4-trimethylsilylbutansäure-4-Nitrobenzylester (hergestellt nach K. ITOH et. al, Chem. Comm. 1977, 500) in 30 ml Nitromethan werden bei -20° unter Argon langsam 9,2 ml Trimethylsilyltriflat getropft. Nach 15 min bei -20° wird das Kühlbad entfernt und 2 h bei Raumtemperatur weitergerührt. Die Mischung wird mit 100 ml Essigester verdünnt, 2mal mit Pufferlösung (pH 7) extrahiert, mit Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Chromatographie am Kieselgel (Dichlormethan/Äther = 10/1 als Eluens) liefert die ölige Titelverbindung.

NMR (CDCl_3): 1,54 (dd, 3, $J=24$ u. 7 Hz); 1,94 (s, 3); 2,20 (s, 3); 2,4 (dd, 1, $J=15$ u. 8,5 Hz); 2,56 (dd, 1, $J=15$ u. 5,5 Hz); 3,13 (ddd, 1, $J=24,5,5,5$ u. 2,5 Hz); 3,14 (s, 2); 3,74 (s, 3); 4,17 (ddd, 1, $J=8,5,5,5$ u. 2,5 Hz); 4,98 (dm, 1, $J=48$ Hz); 5,02 (m, 2); 5,22 (s, 2); 7,52 (d, 2, $J=9$ Hz); 8,22 (d, 2, $J=9$ Hz).

IR (CHCl_3): 1750 cm^{-1} .

d) 4-[3(R)-(1-(S)-Fluoräthyl)-2-oxoazetidin-4(R)-yl]-3-oxobutansäure-4-Nitrobenzylester

In eine Lösung von 850 mg Isopropyliden-[3(R)-(1-(S)-fluoräthyl)-4-(R)-[2-(4-nitrobenzylloxycarbonylmethyl)allyl]-2-oxoazetidin-1-yl]essigsäuremethylester in 10 ml Dichlormethan wird bei -78° Ozon geleitet, bis die Lösung eine blaue Farbe zeigt. Dann wird bis zur Entfärbung Stickstoff durch die Lösung geleitet. Nach Zugabe von 1 ml Dimethylsulfid wird auf Raumtemperatur erwärmt und 2 h gerührt. Dichlormethan wird abgezogen, der Rückstand in 5 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 1 Tropfen Triäthylamin 30 min gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird mit 200 ml Äther versetzt, 3mal mit Wasser extrahiert, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel erhält man die ölige Titelverbindung.

NMR (CDCl_3): 1,52 (dd, 3, $J=24,5$ u. 7 Hz); 2,86–3,06 (m, 2); 3,07 (ddd, 1, $J=27,3,5$ u. 2,7 Hz); 3,60 (s, 2); 4,01 (ddd, 1, $J=7,5,6,5$ u. 2,7 Hz); 5,04 (dm, 1, $J=46$ Hz); 5,30 (s, 2); 6,08 (br, 1); 7,56 (d, 2, $J=9$ Hz); 8,29 (d, 2, $J=9$ Hz).

e) 4-[3(R)-(1-(S)-Fluoräthyl)-2-oxoazetidin-4(R)-yl]-3-oxo-2-diazobutansäure-4-Nitrobenzylester

Zu einer Lösung von 100 mg 4-[3(R)-(1-(S)-Fluoräthyl)-2-oxoazetidin-4(R)-yl]-3-oxobutansäure-4-Nitrobenzylester und 77 mg 4-Carboxybenzolsulfonylazid in 5 ml Acetonitril tropft man unter Rühren bei Eiskühlung 0,31 ml Triäthylamin und rührt anschliessend 15 min bei Raumtemperatur. Dann wird mit 40 ml Essigester verdünnt, einmal mit 5%iger Bicarbonatlösung und 2mal mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält so die Titelverbindung.

NMR (CDCl_3): 1,52 (dd, 3, $J=24,5$ u. 7 Hz); 3,10 (dm, 1, $J=25$ Hz); 3,17 (dd, 1, $J=18$ u. 8,5 Hz); 3,33 (dd, 1, $J=18$ u. 5 Hz); 4,02 (ddd, 1, $J=8,5,5$ u. 2,5 Hz); 5,03 (dm, 1, $J=48,5$ Hz); 5,39 (s, 2); 6,04 (br, 1); 7,58 (d, 2, $J=9$ Hz); 8,30 (d, 2, $J=9$ Hz).

IR (CH_2Cl_2): 2150, 1770, 1720, 1675 cm^{-1} .

f) (6R,5R)-1-Aza-3,7-dioxo-6-[1(S)-fluoräthyl]bicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure-4-Nitrobenzylester

Eine Lösung von 100 mg 4-[3(R)-(1-(S)-Fluoräthyl)-2-oxoazetidin-4(R)-yl]-3-oxo-2-diazobutansäure-4-Nitrobenzylester in 20 ml Benzol wird mittels Durchleiten eines starken Argonstromes unter Rühren über 15 min entgast. Anschliessend wird eine katalytische Menge Rhodium-(II)-acetat zugegeben und das Reaktionsgefäss in ein auf 80° vorgewärmtes Bad gegeben. Nach 15 min bei 80° wird filtriert und das Filtrat eingeeengt, wobei die Titelverbindung resultiert.

NMR (CDCl_3): 1,59 (dd, 3, $J=24$ u. 7 Hz); 2,50 (dd, 1, $J=18$ u. 8 Hz); 2,94 (dd, 1, $J=18$ u. 7 Hz); 3,48 (ddd, 1, $J=26,4$ u. 2,5 Hz); 4,22 (td, 1, $J=7$ u. 2,5 Hz); 4,10–4,92 (m, 0,5); 4,80 (s, 1); 5,16–5,50 (m, 2,5); 7,56 (d, 2, $J=9$ Hz); 8,30 (d, 2, $J=9$ Hz).

G) N,N,N',N'-Tetramethyl-N''-(2-mercapto)äthylguanidin-Hydrojodid (für Beispiel 10)

a) N,N,N',N'-Tetramethyl-S-methylisothioharnstoffjodid
Zu 100 ml Methyljodid und 200 ml Dichlormethan werden unter Eiskühlung 30 g Tetramethylthioharnstoff gegeben und die Mischung anschliessend unter Lichtausschluss 30 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zusatz von 500 ml Äther wird die ausgefallene Titelverbindung (Fp.: 170°) filtriert und direkt weiterverwendet.

b) N,N,N',N'-Tetramethyl-N''-(2-mercapto)äthylguanidin-Hydrojodid

Eine Lösung von 2,27 g Cysteamin-HCl in 20 ml trockenem Dimethylformamid wird bei Raumtemperatur mit 2,77 ml Triäthylamin versetzt und 2 h gerührt. Vom ausgefallenen Niederschlag wird filtriert und das Filtrat mit 5,48 g N,N,N',N'-Tetramethyl-S-methylisothioharnstoffjodid versetzt. Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur wird mit 100 ml Diisopropyläther versetzt und vom abgeschiedenen braunen Öl dekantiert. Dieses Öl wird nun mit 10 ml Isopropanol digeriert, wobei die Titelverbindung kristallisiert. Nach Filtration wird der Filtrerrückstand 1mal mit Isopropanol und 1mal mit Diisopropyläther gewaschen und getrocknet. Es resultiert die Titelverbindung. Fp.: 95° .

NMR (CDCl_3): 2,10 (br, 1); 2,90–3,30 (m, 14); 3,42–3,70 (m, 2); 7,66 (br, 1).

IR (KBr): 1615, 1580 cm^{-1} .

H) N,N,N'-Trimethylmercaptoacetamidin-Nonafluorbutansulfonat (für Beispiel 12)

a) α -Tritylthio-N-methylacetamid

Zu einer Lösung von 26,55 g Natrium in 1800 ml Äthanol gibt man 288,8 g Tritylmercaptan. Anschliessend wird unter Eiskühlung eine Lösung von 111,8 g N-Methylchloracetamid in 1000 ml

Äthanol zugetropft; dabei bildet sich ein grauweißer Niederschlag. Nach Beendigung der Zugabe wird noch 45 min bei Raumtemperatur weitergerührt und anschließend auf die Hälfte des Volumens eingeeengt. Der Niederschlag wird filtriert, mit Isopropanol, Wasser und erneut Isopropanol gewaschen und getrocknet. Man erhält die Titelverbindung. Fp.: 200–210°.

NMR (CDCl₃): 2,48 (d, 3, J=5,5 Hz); 3,13 (s, 2); 6,00 (br, 1); 7,10–7,60 (m, 15).

b) α-Tritylthio-N-methylthioacetamid

325 g α-Tritylthio-N-methylacetamid und 400 g Lawesson-Reagens werden in 4000 ml Toluol 6 h bei 50° gerührt. Nach Einengen auf ca. 1300 ml Volumen wird von Unlöslichem filtriert und der Rückstand einmal mit Essigester nachgewaschen. Das ursprüngliche Filtrat und die Essigesterphase werden vereinigt und die Lösung zur Trockne eingeeengt. Aus dem öligen Eindampfrückstand kristallisiert durch Digerieren mit wenig Äthanol die Titelverbindung. Chromatographie der Mutterlauge an Kieselgel liefert einen weiteren Anteil an Titelverbindung.

NMR (CDCl₃): 2,75 (d, 3, J=5,5 Hz); 3,85 (s, 2); 7,20–7,60 (m, 15); 7,90 (br, 1).

IR(KBr): 1520, 1440, 1360 cm⁻¹.

c) α-Tritylthio-N,S-dimethylessigsäureimidothioester-Hydrojodid

136 g α-Tritylthio-N-methylthioacetamid werden unter Lichtausschluss in 800 ml Methyljodid 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 1500 ml Essigester zugesetzt, filtriert und 2mal mit Essigester nachgewaschen. Man erhält so die Titelverbindung. Fp.: 130–140°.

NMR(C₂D₂Cl₄): 2,20 (s, 3); 3,08 (s, 3); 3,77 (s, 2); 7,20–7,60 (m, 15).

IR(KBr): 1600 cm⁻¹.

d) α-Tritylthio-N,N,N'-trimethylacetamidin-Hydrojodid

In eine Suspension von 170 g α-Tritylthio-N,S-dimethylessig-

säureimidothioester-Hydrojodid in 750 ml trockenem Dichlormethan wird unter Rühren bei Raumtemperatur über einen Trockeneiskühler Dimethylamin kondensiert (ca. 200 ml); anschliessend wird das mittlerweile klar gelöste Reaktionsgemisch noch 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird zur Trockne eingeeengt und der Rückstand durch Digerieren mit Essigester zur Kristallisation gebracht. Filtration und Trocknen liefert die Titelverbindung. Fp.: 190°.

NMR (C₂D₂Cl₄): 2,80–3,06 (m, 9); 3,32 (s, 2); 7,25–7,60 (m, 15); 8,58 (br, 1).

IR(KBr): 1640 cm⁻¹.

e) N,N,N'-Trimethylmercaptoacetamidin-Nonafluorbutansulfonat

10 g α-Tritylthio-N,N,N'-trimethylacetamidin-Hydrojodid werden durch Verteilen zwischen 6 N NaOH und Äther in die freie Base übergeführt und dann in 100 ml Methanol gelöst. Parallel dazu wird eine Lösung von 4,2 g Silbernitrit in 500 ml Methanol und 2,5 ml Pyridin bereitet. Beide Lösungen werden vereinigt und 90 min bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete schwarzbraune Niederschlag wird filtriert, mit kaltem Methanol, gefolgt von Äther gewaschen. Anschliessend wird dieser Niederschlag in 400 ml trockenem Dichlormethan suspendiert und in diese Suspension einen Tropfen Pyridin und bei 0° ca. 20 min H₂S zugegeben. Nach Filtration durch eine feine Glasfritte wird das Filtrat eingeeengt, noch einmal mit Toluol versetzt und erneut zur Trockne gebracht. Nach Trocknen am Hochvakuum wird in ca. 100 ml 1 N HCl aufgenommen und 3mal mit Essigester extrahiert. Nun werden 10 g festes Kaliumnonafluorbutansulfonat zugegeben und 5mal mit Dichlormethan extrahiert. Aus den vereinigten Dichlormethanphasen kristallisiert nach Einengen die Titelverbindung. Fp.: 60–65° (Zers.).

NMR (CDCl₃): 2,42 (br, 1); 3,10–3,26 (m, 6); 3,37 (s, 3); 3,64 (br, 2); 8,04 (br, 1).

IR(KBr): 1650 cm⁻¹.