

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
21. Dezember 2000 (21.12.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/76996 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 471/04 //
(C07D 471/04, 221:00, 209:00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/05116

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. Juni 2000 (05.06.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 27 412.6 16. Juni 1999 (16.06.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FEY, Peter [DE/DE]; Am Eickhof 23, D-42111 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR THE ENANTIOMER SEPARATION OF CIS-8-BENZYL-7,9-DIOXO-2,8-DIAZABICYCLO[4.3.0]NONANE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR ENANTIOMERENTRENNUNG VON CIS-8-BENZYL-7,9-DIOXO-2,8-DIAZABICYCLO[4.3.0]NONAN

(57) Abstract: The invention relates to a method for the enantiomer separation of cis-8-benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonane (also described below as cis-6-benzyl-5,7-dioxooctahydropyrrolo[3,4-b]pyridine or dioxopyrrolpiperidine). The invention also relates to a method for producing (1S, 6R)- and (1R, 6S)-8-benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonane using the above method. The invention further relates to the (-)-2,3:4,6-di-O-isopropylidene-2-keto-L-gulononic acid salts of (1S, 6R)- and (1R, 6S)-8-benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonane and to a method for producing the same. Finally, the invention relates to a method for the enantiomer enrichment of (1S, 6R)-8-benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonane.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Enantiomerentrennung von cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan (im folgenden auch als cis-6-Benzyl-5,7-dioxooctahydropyrrolo[3,4-b]pyridin oder Dioxopyrrolpiperidin bezeichnet). In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von (1S,6R)- und (1R,6S)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan unter Verwendung des zuvor genannten Verfahrens. Weiterhin betrifft die Erfindung die (-)-2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäuresalze von (1S,6R)- und (1R,6S)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan sowie ein Verfahren zu deren Herstellung. Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Enantiomerenanreicherung von (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan.

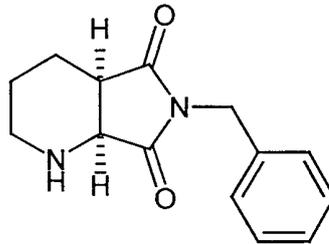


WO 00/76996 A2

Verfahren zur Enantiomerentrennung von cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan

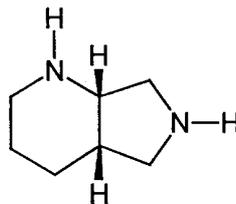
5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Enantiomerentrennung von cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan (im folgenden auch als cis-6-Benzyl-5,7-dioxooctahydropyrrolo[3,4-b]pyridin oder Dioxopyrrolpiperidin bezeichnet). In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von (1S,6R)- und (1R,6S)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan unter Verwendung des zuvor genannten Verfahrens. Weiterhin betrifft die Erfindung die (-)-2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäuresalze von (1S,6R)- und (1R,6S)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan sowie ein Verfahren zu deren Herstellung. Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Enantiomerenanreicherung von (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan.

(1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan der Formel (Ia)

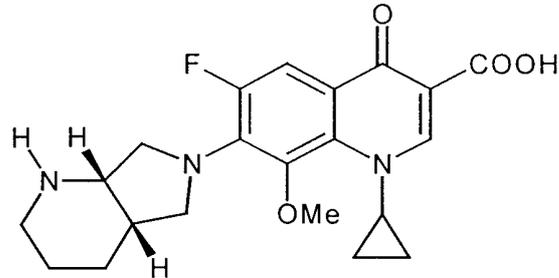


(Ia)

stellt ein wertvolles Zwischenprodukt für die Herstellung des (S,S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan dar:



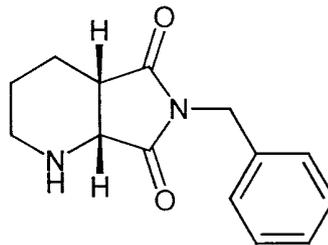
in das es durch Reduktion der Carbonylgruppen und Debenzylierung in an sich bekannter Weise (EP-A-0350733) überführt werden kann. Das (S,S)-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan wird seinerseits für die Herstellung des Antibiotikums Moxifloxacin (INN) verwendet:



5

1-Cyclopropyl-7-([S,S]-2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-quinolonecarbonsäure (Moxifloxacin) (EP-A-0350733).

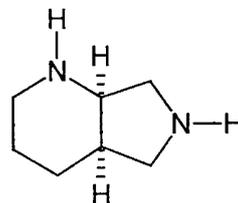
Auch das Enantiomere



10

(lb)

stellt ein wertvolles Zwischenprodukt für die Herstellung des (R,R)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonans dar:



15

das seinerseits für die Herstellung sehr wirksamer antibakterieller Mittel verwendet werden kann (z.B. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 1996, Abstr. No. F-001).

Es bestand daher der Wunsch nach einem kostengünstigen Verfahren zur Herstellung des (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonans und des (1R,6S)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonans aus dem racemischen cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan, das durch Kernhydrierung von Pyridin-2,3-dicarbon säure-N-benzylimid wie in der EP-A-0 350 733 (Beispiel K) beschrieben, erhalten wird.

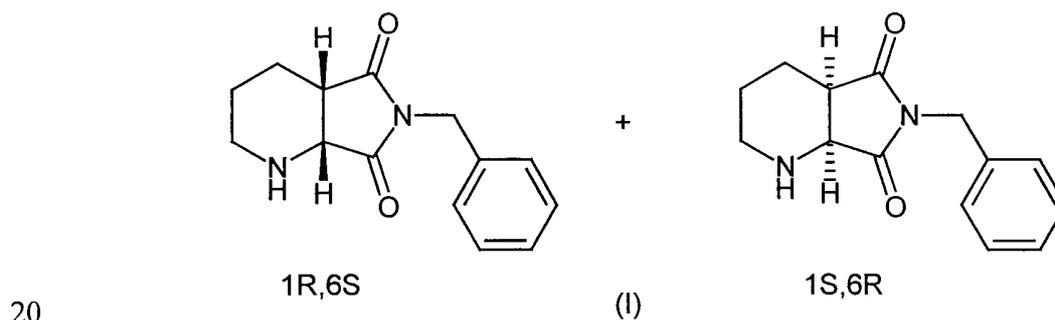
Aus der EP-A-0 550 903 ist ein Verfahren zur Racematspaltung des cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonans unter Verwendung von Weinsäure bekannt (Beispiel A, Methode IV sowie Beispiel B, Methode II a)). Die dort beschriebenen Verfahren erfordern für die Herstellung z.B. des (1S,6R)-Enantiomers das mehrmalige Umkristallisieren der diastereomeren D-(-)-Weinsäuresalze bzw. die Umsetzung mit L-(+)-Weinsäure sowie nachfolgende Umsetzung der freigesetzten Mutterlauge mit D-(-)-Weinsäure und Umkristallisation. Die erhaltenen Enantiomerenüberschüsse sind mit 93,8 % ee für das (1R,6S)-Enantiomer und 96,6 % ee für das (1S,6R)-Enantiomer unzureichend. Das Verfahren leidet unter dem Nachteil, dass die Bereitstellung des gewünschten Enantiomers in ausreichender Reinheit langwierige Operationen erfordert. Das Verfahren ist daher für die Produktion des (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonans in industriellem Maßstab ungeeignet.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand daher darin ein Verfahren zur Enantiomerenanreicherung von cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan bereitzustellen, mit dem das (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan oder das (1R,6S)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan kostengünstig in großen Mengen und der geforderten Reinheit bereitgestellt werden kann.

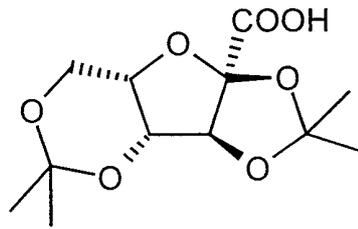
Der Erfinder unternahm daher intensive Untersuchungen, die Probleme der Racematspaltung unter Verwendung von cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan zu lösen. Dabei untersuchte er verschiedene im Stand der Technik bekannte

chirale Säuren auf ihre Eignung, die vorstehend beschriebenen Aufgaben zu lösen. Dabei zeigte sich, dass zahlreiche im Stand der Technik zur Racematspaltung von Aminen erwähnte chirale Säuren für die Lösung der Aufgabenstellung ungeeignet waren. Schließlich gelang es völlig überraschend ein wirtschaftliches Verfahren zur Enantiomerenanreicherung von cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan zu finden, das (-)-2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäure oder (1S)-(+)-Campher-10-sulfonsäure oder (1R)-(-)-Campher-10-sulfonsäure als chirale Säure verwendet. (-)-2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäure ist zur Racematspaltung von Aminen an sich bekannt (US-A-3,682,925). Es zeigte sich jedoch überraschend, dass bei Verwendung dieser speziellen chiralen Säuren das (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan und das (1R,6S)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan in besonders einfacher Weise in wenigen Schritten mit hoher Reinheit kostengünstig erhalten werden kann.

Gegenstand der Erfindung ist somit in einer Ausführungsform der Erfindung ein Verfahren zur Enantiomerenanreicherung von cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan, dass die Umsetzung von Enantiomergemischen des cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan der Formel (I)



mit (-)-2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäure oder deren Hydraten der Formel (II) umfaßt:



(II)

Enantiomerenanreicherung meint hier, dass das molare Verhältnis des einen Enantiomeren zum anderen erhöht wird bis hin zur vollständigen Enantiomeren-
trennung. Das Enantiomerengemisch des cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo-
5 [4.3.0]nonan schließt beliebige Mischungen der Enantiomere ein und ist nicht auf das
Racemat (1:1-Gemisch) beschränkt. So können auch Gemische des (1S,6R)- und
(1R,6S)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonans im molaren Verhältnis
von z.B. 80:20 zu 20:80 eingesetzt werden.

10 Die Umsetzung des Enantiomerengemisches mit der (-)-2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-
2-keto-L-gulonsäure erfolgt in Lösung oder Suspension. Als Lösungsmittel können
organische Lösungsmittel oder Gemische davon mit bis zu 20 Gew.-% Wasser
eingesetzt werden. Diese organischen Lösungsmittel werden bevorzugt ausgewählt
aus der Gruppe, die besteht aus Alkoholen (z.B. Methanol, Ethanol, n-Propanol,
15 Isopropanol, Isobutanol, n-Butanol und sek.-Butanol), Ketonen (z.B. Aceton,
Methylethylketon, Methylisobutylketon) sowie Ether (wie z.B. Tetrahydrofuran,
Dimethoxyethan), Acetonitril, Essigester, Toluol, Dimethylformamid. Auch
Gemische der organischen Lösungsmittel können verwendet werden. Bevorzugt sind
Ketone, besonders bevorzugt Methylethylketon.

20

Das Zusammengeben des Enantiomerengemisches und der (-)-2,3:4,6-Di-O-iso-
propyliden-2-keto-L-gulonsäure kann an sich in beliebiger Weise erfolgen. Zweck-
mäßig erfolgt das Zusammengeben jedoch, in dem man z.B. die Säure im jeweiligen
Lösungsmittel gelöst oder suspendiert zu einer Lösung oder Suspension des En-
25 antiomerengemisches gibt. Die Zugabe erfolgt bei Raumtemperatur (20°C) oder
erhöhter Temperatur von bis etwa 110°C. Die Umsetzung des Enantiomeren-

gemisches und der (-)-2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäure erfolgt bevorzugt bei erhöhter Temperatur von 60 bis 110°C, bevorzugt bei der Siedetemperatur des jeweiligen Lösungsmittels. Die Umsetzung kann gegebenenfalls auch unter Druck erfolgen. Die Umsetzung der Amine mit den Säuren erfolgt an sich spontan.
5 Es kann jedoch zweckmäßig sein, die Umsetzung für einen längeren Zeitraum von etwa 10 Minuten bis zu mehreren Stunden (z.B. maximal 20 Stunden, bevorzugt etwa bis zu 2 Stunden) durchzuführen, da durch Umlösungsprozesse der beiden Diastereomeren-Salze eine Anreicherung eines der beiden Diastereomeren-Salze unter den gegebenen Bedingungen (Temperatur, Lösungsmittel) erfolgen kann.

10

Das molare Verhältnis des racemischen Amins und der Säure beträgt zweckmäßig 1:0,4 bis 1:1. Bevorzugt beträgt das molare Verhältnis des racemischen Amins und der Säure 1:0,4 bis 1:0,6 und besonders bevorzugt beträgt das molare Verhältnis etwa 1:0,5. Der Grund dafür, warum man bevorzugt mit einem molaren Unterschub der
15 Säure arbeitet besteht darin, dass das (1R,6S)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-(-)-2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäuresalz bevorzugt ausfällt. Das (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-enantiomer bzw. das entsprechende Gulonsäuresalz bleiben in Lösung. Da das gewünschte Produkt das freie (1S,6R)-Amin ist, ist eine vollständige Umsetzung desselben zum
20 Gulonsäuresalz zur Abtrennung vom anderen Enantiomer nicht erforderlich und wirtschaftlich auch nicht wünschenswert.

Nach der Umsetzung wird das Reaktionsgemisch auf die Filtrationstemperatur von beispielsweise 5°C bis 40°C abgekühlt. Die Filtrationstemperatur wird so gewählt,
25 dass gewünschte Diastereomeren-Salz in maximaler Ausbeute und Reinheit anfällt.

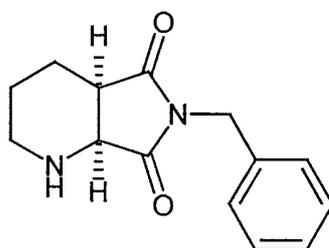
Bei dem Verfahren der Erfindung fällt in der Regel, wie oben beschrieben, zunächst das (1R,6S)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-(-)-2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäuresalz aus, das durch Filtration in hoher Reinheit
30 isoliert wird. Durch einmaliges Umkristallisieren kann das Salz praktisch diastereo-

merenrein erhalten werden. Aus dem Salz kann durch Umsetzung mit Basen in an sich bekannter Weise das freie Amin gewonnen werden.

Das nichtumgesetzte (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan sowie das (-)-2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäuresalz davon bleiben in der Regel in Lösung. Aus der Lösung kann das Salz durch weiteres Abkühlen auskristallisiert werden, oder das freie Amin direkt durch Umsetzung mit Basen erhalten und durch Aufkonzentrieren isoliert werden.

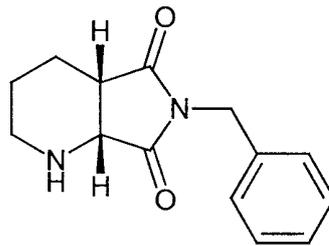
10 Mit dem oben beschriebenen Verfahren zur Enantiomertrennung können allgemein Enantiomergemische der Formel (I), die einen molaren Überschuß eines der beiden Enantiomere enthalten, hergestellt und in geeigneter Weise weiterverwendet werden.

Das Verfahren der Erfindung eignet sich wie oben beschrieben zur Herstellung von
15 (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan der Formel (Ia)



(Ia)

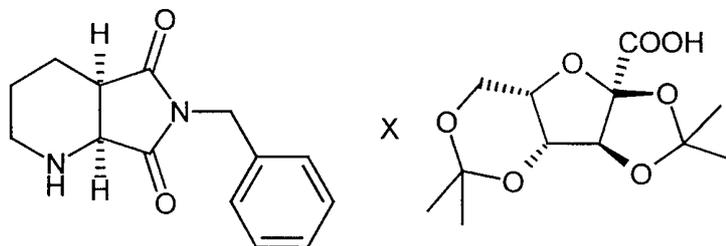
und zur Herstellung von (1R,6S)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan
20 der Formel (Ib)



(1b)

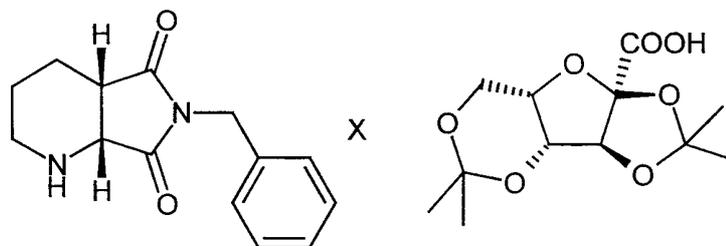
Bei dem Verfahren der Erfindung erfolgt bevorzugt die Freisetzung der Amine aus den (-)-2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäuresalzen mit Basen. Die Freisetzung der Amine erfolgt bevorzugt mit einer Base, die ausgewählt wird aus der Gruppe die aus Natriumhydrogencarbonat und Ammoniak besteht.

Gegenstand der Erfindung sind somit auch (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-(-)-2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäuresalz der Formel



sowie (1R,6S)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-(-)-2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäuresalz der Formel

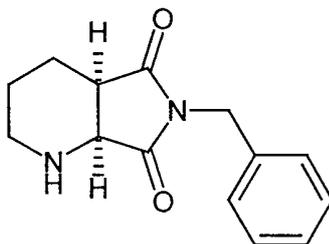
15



die als neue Zwischenprodukte bei dem Verfahren der Erfindung anfallen und aus denen die entsprechenden Amine in einfacher Weise isoliert werden können. Auch

Gemische der (1R,6S)- und (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan(-)-2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäuresalze können nach dem Verfahren der Erfindung erhalten werden und ggf. weiterverarbeitet werden.

- 5 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Enantiomerenanreicherung von (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan der Formel (Ia)



(Ia)

das die Umsetzung einer Lösung eines Enantiomerengemisches des cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonans der Formel (I) in dem ein molarer Überschuß von (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan vorliegt, wobei das Enantiomerengemisch des cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonans ganz oder teilweise als Salz einer chiralen Säure vorliegen kann, mit Salzsäure umfaßt.

15

Bei dem Verfahren zur Enantiomerentrennung von cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan, das die Umsetzung von Enantiomerengemischen des cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan der Formel (I) mit (-)-2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäure oder deren Hydraten der Formel (II) umfaßt, fällt wie oben beschrieben ein Filtrat an, in dem ein Überschuß des (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan vorliegt, das je nach Verhältnis der eingesetzten (-)-2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäure zum Amin, ganz oder teilweise als Salz der (-)-2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäure vorliegen kann. Es wurde nun völlig überraschend gefunden, dass wenn man die so hinsichtlich des (1S,6R)-Enantiomeren angereicherte Lösung mit Salzsäure versetzt,

25

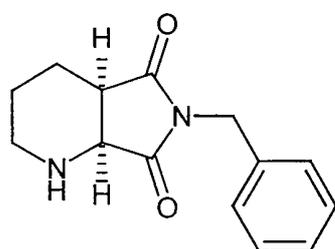
praktisch racemisches cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-Hydrochlorid ausfällt, wodurch in der Lösung praktisch enantiomerenreines (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan bzw. dessen Hydrochlorid verbleibt. Offenbar besitzt das Racemat des Hydrochlorids eine stärkere Neigung zur Kristallisation als das Hydrochlorid des enantiomerenreinen (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonans, was zur weiteren Anreicherung des (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonans ausgenutzt werden kann. Prinzipiell kann dieses Verfahren auch bei Lösungen eingesetzt werden, die aus der Umsetzung anderer chiraler Säuren, wie beispielsweise Weinsäure, mit dem racemischen cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan erhalten werden, und in denen ein Überschuß bezüglich eines der Enantiomeren vorliegt.

Bei dem vorstehend beschriebenen Verfahren erfolgt die Freisetzung des (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan aus seinem Hydrochlorid mit Basen, wobei die Base bevorzugt ausgewählt wird aus der Gruppe die aus Natriumhydrogencarbonat und Ammoniak besteht.

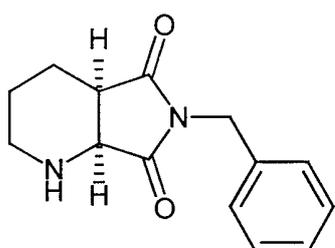
Die folgenden Schema zeigt beispielhaft das Verfahren zur Enantiomerenanreicherung der Erfindung:

20

Das folgende Schema zeigt beispielhaft das Verfahren zur Enantiomerenanreicherung von (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan durch Umsetzung eines Enantiomergemisches, in dem ein molarer Überschuß von (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan vorliegt, mit Salzsäure. Dabei wird das nach dem obigen Reaktionsschema erhaltene enantiomer angereicherte Filtrat mit Salzsäure umgesetzt:



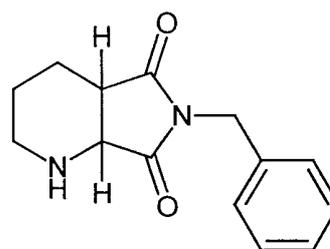
Filtrat 86,7% (1S,6R)



1S,6R- Dioxopyrrolopiperidin
> 99,6% ee

Filtrat

+

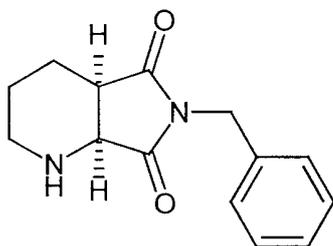


X HCl
(~Racemat)

Kristallisat

10

Das so angereicherte (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan ((1S,6R)-Dioxopyrrolopiperidin) kann ohne weitere Aufarbeitung in die nachfolgende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid eingesetzt werden:



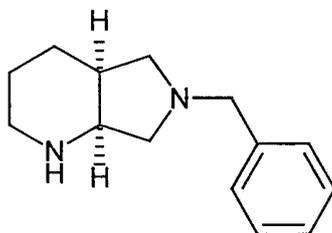
1S,6R- Dioxopyrroloperidin

> 99,6%ee

Filtrat

1. Einengen
2. wässr. Ammoniak/Toluol waschen
3. Einengen (Entfernen von Wasser)
4. Aufnehmen in Toluol

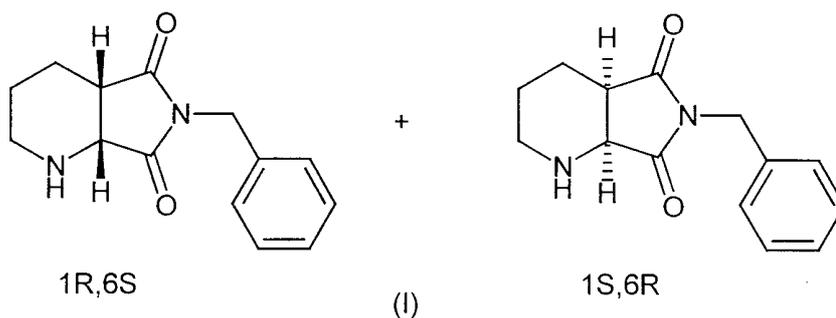
LAH-Reduktion



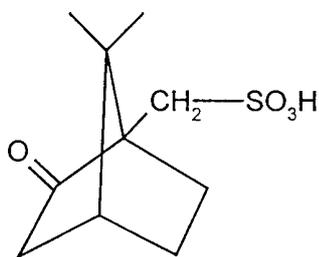
> 99,6%ee SS

S,S-Benzylpyrroloperidin

5 In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Enantiomerenanreicherung von cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]-nonan, dass die Umsetzung von Enantiomergemischen des cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan der Formel (I)



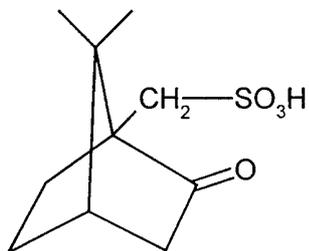
mit



5

(1S)-(+)-Campher-10-sulfonsäure,

oder



(1R)-(-)-Campher-10-sulfonsäure

10 umfaßt. Die Bedeutung der Begriffe „Enantiomerenanreicherung“ und „Enantiomerengemisch“ sind die gleichen wie oben für die Trennung mit (-)-2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäure angegeben.

15 Die Umsetzung des Enantiomerengemisches mit der (1R oder 1S)-Campher-10-sulfonsäure erfolgt in Lösung oder Suspension. Als Lösungsmittel können organische Lösungsmittel eingesetzt werden. Diese organischen Lösungsmittel werden bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus Alkoholen (z.B. Methanol, Ethanol,

n-Propanol, Isopropanol, Isobutanol, n-Butanol und sek.-Butanol), Ketonen (z.B. Aceton, Methylethylketon, Methylisobutylketon) sowie Ether (wie z.B. Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan), Acetonitril, Essigester, Toluol, Dimethylformamid. Auch Gemische der organischen Lösungsmittel können verwendet werden. Bevorzugt sind
5 Acetonitril, Aceton und Tetrahydrofuran.

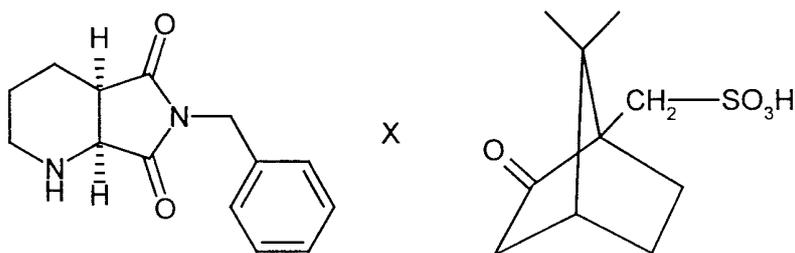
Das Zusammengeben des Enantiomergemisches und der (1R oder 1S)-Campher-10-sulfonsäure kann an sich in beliebiger Weise erfolgen. Zweckmäßig erfolgt das Zusammengeben jedoch, in dem man z.B. die Säure im jeweiligen Lösungsmittel
10 gelöst oder suspendiert zu einer Lösung oder Suspension des Enantiomergemisches gibt. Die Zugabe erfolgt bei Raumtemperatur (20°C) oder erhöhter Temperatur von bis etwa 110°C. Die Umsetzung des Enantiomergemisches und der (1R oder 1S)-Campher-10-sulfonsäure erfolgt bevorzugt bei erhöhter Temperatur von
15 60 bis 110°C, bevorzugt bei der Siedetemperatur des jeweiligen Lösungsmittels. Die Umsetzung kann gegebenenfalls auch unter Druck erfolgen. Die Umsetzung der Amine mit den Säuren erfolgt an sich spontan. Es kann jedoch zweckmäßig sein, die Umsetzung für einen längeren Zeitraum von etwa 10 Minuten bis zu mehreren
20 Stunden (z.B. maximal 20 Stunden, bevorzugt etwa bis zu 2 Stunden) durchzuführen, da durch Umlösungsprozesse der beiden Diastereomeren-Salze eine Anreicherung eines der beiden Diastereomeren-Salze unter den gegebenen Bedingungen (Temperatur, Lösungsmittel) erfolgen kann.

Das molare Verhältnis des racemischen Amins und der Säure beträgt zweckmäßig 1:0,4 bis 1:1. Bevorzugt beträgt das molare Verhältnis des racemischen Amins und
25 der Säure 1:0,4 bis 1:0,6 und besonders bevorzugt beträgt das molare Verhältnis etwa 1:0,5.

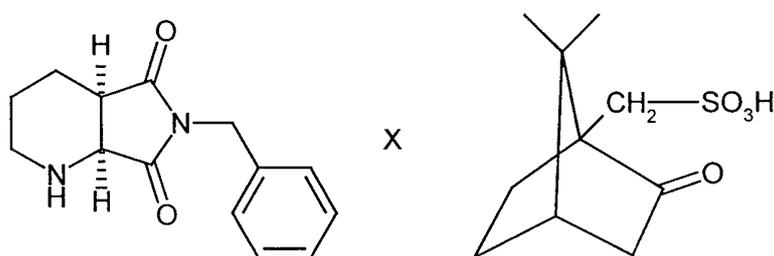
Nach der Umsetzung wird das Reaktionsgemisch auf die Filtrationstemperatur von beispielsweise 5°C bis 40°C abgekühlt. Die Filtrationstemperatur wird so gewählt,
30 dass gewünschte Diastereomeren-Salz in maximaler Ausbeute und Reinheit anfällt.

Die Freisetzung der Amine aus den Camphersulfonsäuresalzen erfolgt bevorzugt mit einer Base, die ausgewählt wird aus der Gruppe die aus Natriumhydrogencarbonat und Ammoniak besteht.

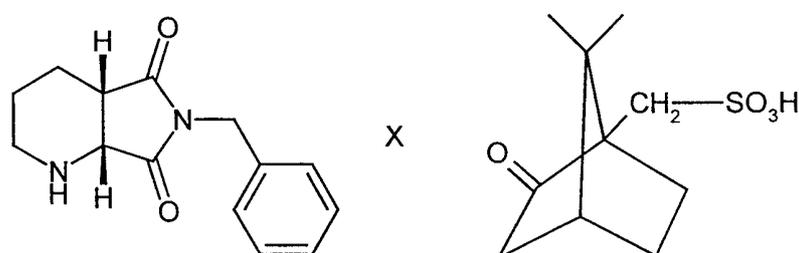
- 5 Die Erfindung betrifft ferner (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-(1S)-(+)-campher-10-sulfonsäuresalz der Formel



- 10 (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-(1R)-(-)-campher-10-sulfonsäuresalz der Formel

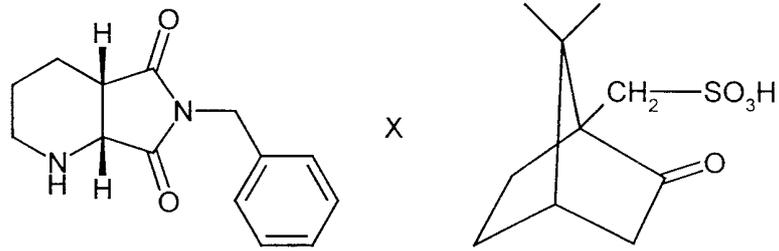


- (1R,6S)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-(1S)-(+)-campher-10-sulfonsäuresalz der Formel



15

- und das (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-(1R)-(-)-campher-10-sulfonsäuresalz der Formel



sowie Gemische der Amine mit (1R oder 1S)-Campher-10-sulfonsäure.

Beispiele:**Beispiel 1**

Racematspaltung von (1S,6R)- und (1R,6S)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo-
5 [4.3.0]nonan

Dosiervariante A

2,0 kg (8,19 mol) cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan werden in
4,5 L (Liter) Methylethylketon suspendiert und auf Rückflußtemperatur (83°C)
10 erhitzt. 1,2kg (-)-DAKS x H₂O [(-)-2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäure-
Monohydrat] und 1g Impfkristalle (1R,6S)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo-
[4.3.0]nonan-(-)-2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäuresalz werden in
4,0 L Methylethylketon (MEK) suspendiert. Es wird ca. ¼ der Suspension zur sie-
denden cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-Lösung gepumpt, wo-
15 bei die Kristallisation einsetzt. Es wird 30Min. bei dieser Temperatur gerührt. Die
restliche Suspension wird zugegeben, die Suspensionsvorlage und Pumpe mit 500ml
Methylethylketon nachgespült und 1h bei Rückfluß nachgerührt. Es wird auf Raum-
temperatur gekühlt, das Kristallisat wird abgesaugt und mit 1,2 L MEK gewaschen.
Die Kristalle werden über Nacht bei 70°C im Vakuum getrocknet.

20

Ausbeute: 2037,1 g (1R,6S)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-(-)-
2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäuresalz, 86 % Enantiomerenüberschuß
(ee).

25

Die vereinigten Filtrate werden im Vakuum zu einem Öl, das langsam kristallisiert,
eingeengt.

30

Ausbeute: 1196 g (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan (Roh-
produkt, das teilweise als (-)-2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäuresalz
vorliegt).

146,2 g dieses Rohprodukts werden in 440 ml Toluol gelöst und mit 32 ml Wasser versetzt.

Es werden 5,1 ml Ammoniaklösung (25 %ig) zugegeben, auf 40°C erwärmt, die
5 Phasen getrennt und die organische Phase im Vakuum bei 50°C eingengt.

Ausbeute: 133,7 g (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan
83,4 % ee

10 Beispiel 2

Racematspaltung von (1S,6R)- und (1R,6S)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan

Dosiervariante B

15 50 g (205 mmol) cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan werden in 111 mL Methylethylketon gelöst (trübe Lösung) und innerhalb 2 h zu einer siedenden Lösung von 29,9 g DAKS-Monohydrat in 114 mL Methylethylketon getropft. Die entstandene Suspension wird 10 min bei Siedetemperatur gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und 2 h bei 20°C gerührt. Der Feststoff wird abgesaugt, mit
20 30 ml Methylethylketon gewaschen und im Vakuum bei 70°C getrocknet.

Ausbeute: 48,4 g (1R,6S)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan(-)-
2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäuresalz, 92,2 % ee.

25 Die vereinigten Filtrate werden eingengt, in 50 mL Toluol und 6,3 mL Wasser gelöst und mit ca 1 mL 25 %iger Ammoniaklösung auf pH 10 eingestellt. Bei 40°C werden die Phasen getrennt, die organische Phase wird eingengt und im Vakuum getrocknet.

30 Ausbeute: 25,8 g (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan
84,8 % ee

Beispiel 3

Racematspaltung von (1S,6R)- und (1R,6S)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan

5

Dosiervariante C

200 g (819 mmol) cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan und 120 g (411 mmol) DAKS-Monohydrat werden in 900 mL Methylethylketon suspendiert und zum Sieden erhitzt. Es wird 10 min bei Siedetemperatur gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und 2 h bei 20°C gerührt. Der Feststoff wird abgesaugt, mit 120 ml Methylethylketon gewaschen und im Vakuum bei 70°C getrocknet.

10

Ausbeute: 216,9 g (1R,6S)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-(-)-2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäuresalz, 74,6 % ee

15

Filtrat: (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan (Rohprodukt, das teilweise als (-)-2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäuresalz vorliegt) 84,6 % ee.

20

Beispiel 4

50 g (205 mmol) cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan werden in 111 mL Methylethylketon gelöst (trübe Lösung) und innerhalb 2 h zu einer siedenden Lösung von 29,9g DAKS-Monohydrat in 139 mL Methylethylketon getropft. Die entstandene Suspension wird 10 min bei Siedetemperatur gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und 2 h bei 20°C gerührt. Der Feststoff wird abgesaugt, mit 80 ml Methylethylketon gewaschen und im Vakuum bei 70°C getrocknet.

25

Ausbeute: 49,1 g (1R,6S)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-(-)-2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäuresalz.

30

Die vereinigten Filtrate werden mit 9,7 mL 37 %iger Salzsäure versetzt und 1h bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wird abgesaugt, mit 50 mL Methylethylketon gewaschen und im Vakuum bei 70°C getrocknet.

- 5 Ausbeute: 4,9 g cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-Hydrochlorid (Racemat)

Die vereinigten Filtrate werden mit 8,5 mL 25 %iger Ammoniaklösung auf pH 10 eingestellt, es werden 36 mL gesättigte Kochsalzlösung zugegeben, die organische
10 Phasen wird getrennt, eingengt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 22,0 g (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan
99,6 % ee.

15 **Beispiel 5**

(1R,6S)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-(-)-2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäuresalz.

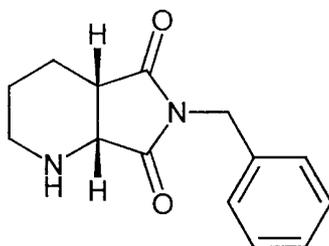
2,0 kg (8,19 mol) cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan und 1,2 kg
20 (-)-DAKS x H₂O [(-)-2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäure-Monohydrat] werden in 11,4L Methylethylketon (MEK) und 0,57 L Wasser 30 min unter Rückfluß erhitzt. Es wird auf Raumtemperatur gekühlt, das Kristallisat wird abgesaugt und mit 3,2 L MEK gewaschen. Die Kristalle werden über Nacht bei 70°C im Vakuum getrocknet.

25

Ausbeute: 1753 g (1R,6S)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-(-)-2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäuresalz, 99,2 % Enantiomerenüberschuß (ee).

Beispiel 6

(1R,6S)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-(1S)-camphersulfonsäuresalz



x (1S)-Camphersulfonsäure

5

In 30 ml Aceton werden 0,53 g (2,18 mmol) cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan (Racemat) und 0,51g (2,18 mmol) (1S)-Camphersulfonsäure unter Rückfluß klar gelöst und auf Raumtemperatur abgekühlt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und im Vakuum zu 0,23g (0,49 mmol) (1R,6S)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-(1S)-camphersulfonsäuresalz getrocknet.

10

Enantiomerenüberschuß: 88 % ee

Ausbeute: 42 % d. Theorie bez. auf (1R,6S)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-(1S)-camphersulfonsäuresalz

15

Beispiel 7

(1R,6S)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-(1S)-camphersulfonsäuresalz

20

In 5 ml Acetonitril werden 0,52g (2,12 mmol) cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan (Racemat) und 0,49g (2,12 mmol) (1S)-Camphersulfonsäure unter Rückfluß klar gelöst und auf Raumtemperatur abgekühlt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und im Vakuum zu 0,11g (0,49 mmol) (1R,6S)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-(1S)-camphersulfonsäuresalz getrocknet.

25

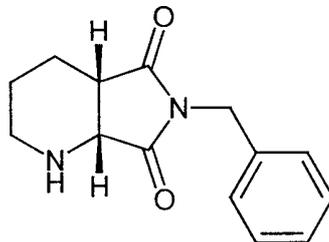
Enantiomenüberschuß: 96,6 % ee

Ausbeute: 22 % d. Theorie bez. auf (1R,6S)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-(1S)-camphersulfonsäuresalz

5

Beispiel 8

(1R,6S)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-(1S)-camphersulfonsäuresalz



x (1S)-Camphersulfonsäure

10

In 20 ml Acetonitril werden 4,8g (10 mmol) cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]-nonan (Racemat) und 2,36 g (5 mmol) (1S)-Camphersulfonsäure unter Rückfluß klar gelöst und auf Raumtemperatur abgekühlt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und im Vakuum zu 1,0 g (2,1 mmol) (1R,6S)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-(1S)-camphersulfonsäuresalz getrocknet.

15

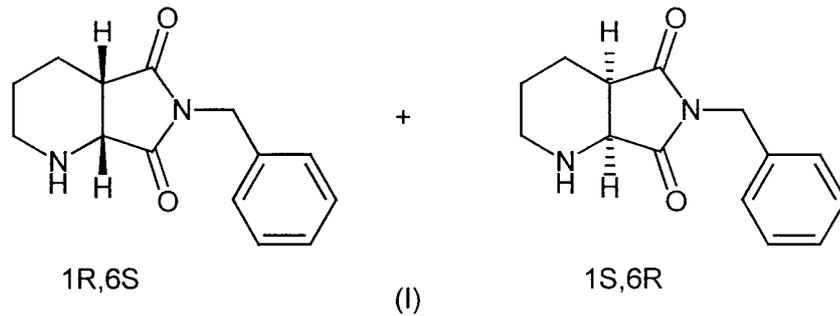
Enantiomenüberschuß: 99 % ee

Ausbeute: 21 % d. Theorie bez. auf (1R,6S)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-(1S)-camphersulfonsäuresalz.

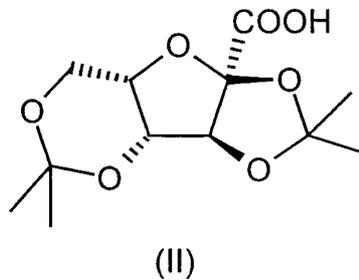
20

Patentansprüche

1. Verfahren zur Enantiomerenanreicherung von cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan, dass die Umsetzung von Enantiomergemischen des cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan der Formel (I)

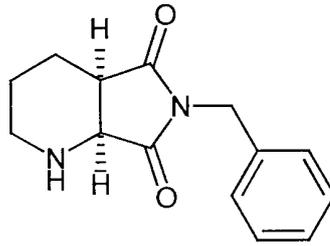


- mit (-)-2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäure oder deren Hydraten der Formel (II)



umfaßt.

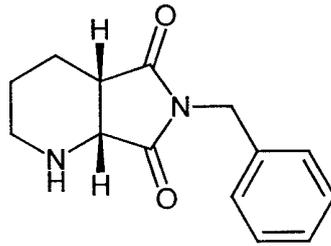
2. Verfahren zur Herstellung eines Enantiomergemisches der Formel (I), dass einen molaren Überschuß eines der beiden Enantiomere enthält, dass das Verfahren zur Enantiomerentrennung nach Anspruch 1 umfaßt.
3. Verfahren zur Herstellung von (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan der Formel (Ia)



(1a)

dass das Verfahren nach Anspruch 1 umfaßt.

- 5 4. Verfahren zur Herstellung von (1R,6S)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo-[4.3.0]nonan der Formel (Ib)



(1b)

10 dass das Verfahren nach Anspruch 1 umfaßt.

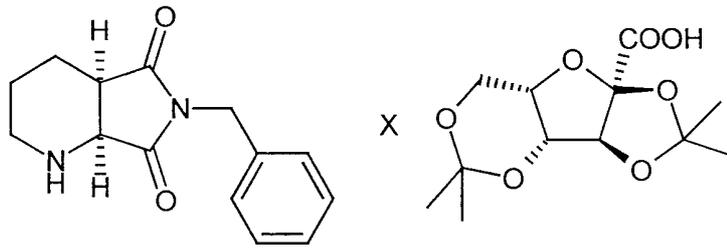
4. Verfahren nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 4, das die Freisetzung der Amine aus den (-)-2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäuresalzen mit Basen umfaßt.

15

5. Verfahren nach Anspruch 4, worin die Base ausgewählt wird aus der Gruppe die aus Natriumhydrogencarbonat und Ammoniak besteht.

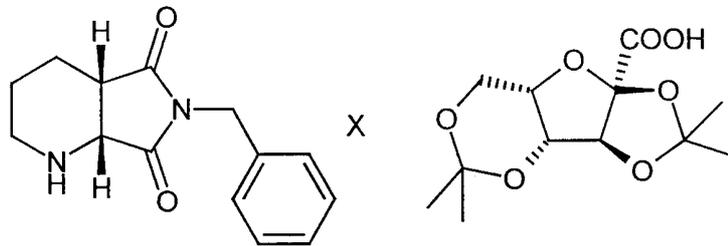
20

6. (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-(-)-2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäuresalz der Formel



7. (1R,6S)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-(-)-2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäuresalz der Formel

5

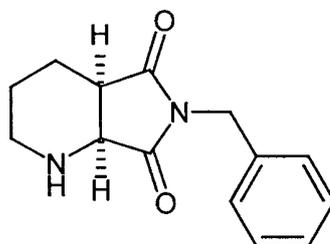


8. Gemische der Verbindungen nach Ansprüchen 6 und 7.

- 10 9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 6, 7 oder 8, das das Verfahren nach Anspruch 1 umfaßt.

10. Verfahren zur Enantiomerenanreicherung von (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan der Formel (Ia)

15



(Ia)

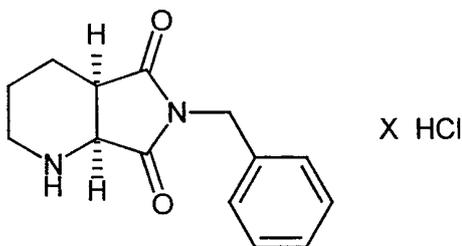
das die Umsetzung einer Lösung eines Enantiomerengemisches des cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonans der Formel (I) in dem ein molarer Überschuß von (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan vorliegt, wobei das Enantiomerengemisch des cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonans ganz oder teilweise als Salz einer chiralen Säure vorliegen kann, mit Salzsäure umfaßt.

11. Verfahren nach Anspruch 10, bei dem die Lösung des Enantiomerengemisches des cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonans der Formel (I), in dem ein molarer Überschuß von (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan vorliegt, aus der Umsetzung des Racemats des cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonans mit (-)-2,3:4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäure, wie im Anspruch 1 beschrieben, resultiert.

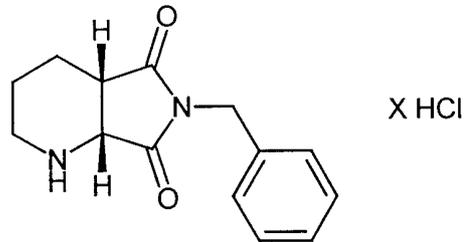
12. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, das die Freisetzung des (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan aus seinem Hydrochlorid mit Basen umfaßt.

13. Verfahren nach Anspruch 12, worin die Base ausgewählt wird aus der Gruppe die aus Natriumhydrogencarbonat und Ammoniak besteht.

14. (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-Hydrochlorid der Formel



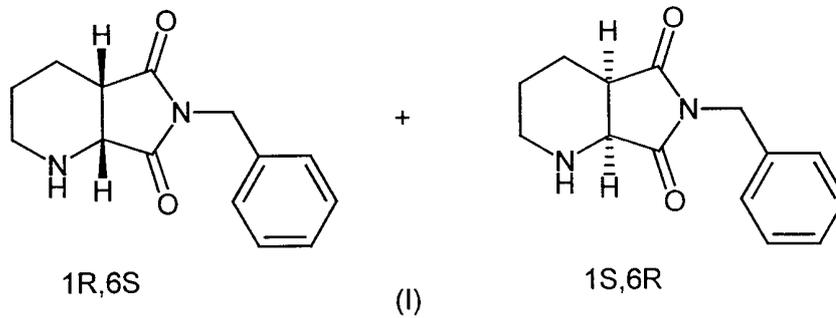
15. (1R,6S)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-Hydrochlorid der Formel



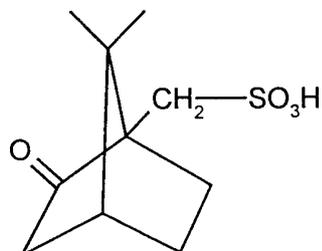
5

16. Gemische der Verbindungen nach Ansprüchen 14 und 15.
17. Verfahren zur Enantiomerenanreicherung von cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan, dass die Umsetzung von Enantiomergemischen des cis-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan der Formel (I)

10



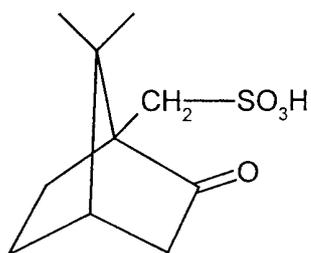
mit



15

(1S)-(+)-Campher-10-sulfonsäure,

oder

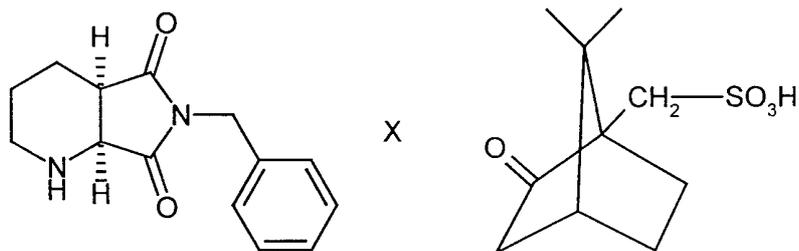


(1R)-(-)-Campher-10-sulfonsäure

umfaßt.

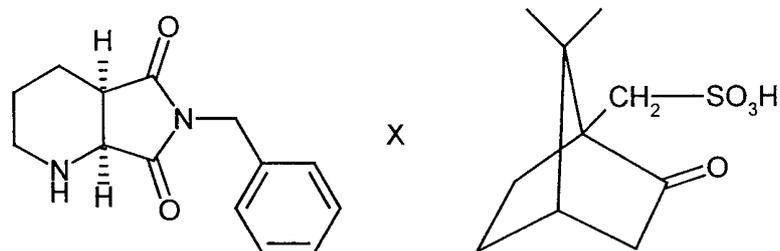
5

18. (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-(1S)-(+)-campher-10-sulfonsäuresalz der Formel



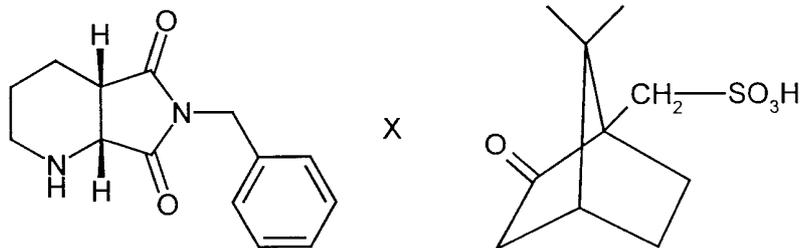
10

19. (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-(1R)-(-)-campher-10-sulfonsäuresalz der Formel

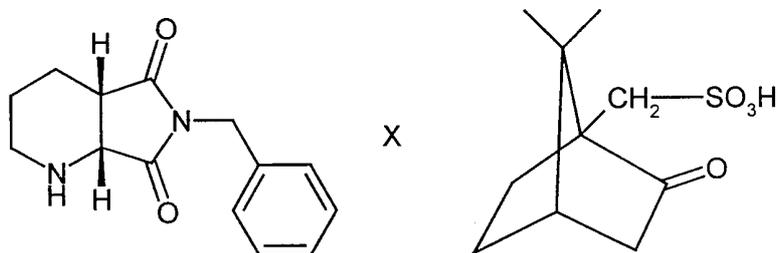


15

20. (1R,6S)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-(1S)-(+)-campher-10-sulfonsäuresalz der Formel



21. (1S,6R)-8-Benzyl-7,9-dioxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-(1R)-(-)-campher-10-sulfonsäuresalz der Formel



5

22. Gemische der Verbindungen nach Ansprüchen 18 und 20 oder 19 und 21.