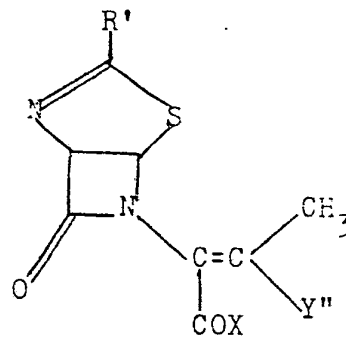
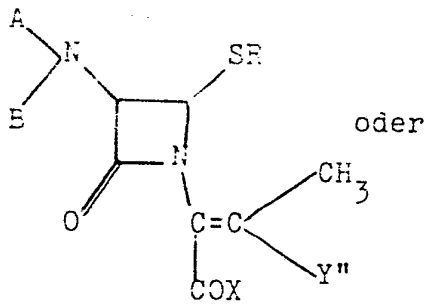


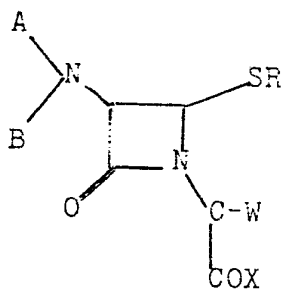
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung einer Enaminverbindung der Formel

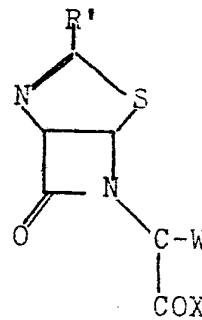


worin A und B je Wasserstoff oder ein Aminosubstituent oder A und B gemeinsam ein zweiwertiger Aminosubstituent, R Wasserstoff oder ein Thioisubstituent und COX eine freie oder veresterte Carboxygruppe ist, R' den Rest einer Acylgruppe

R'CO darstellt und Y'' eine tertiäre acyclische oder cyclische Aminogruppe mit 2-20 Kohlenstoffatomen bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel

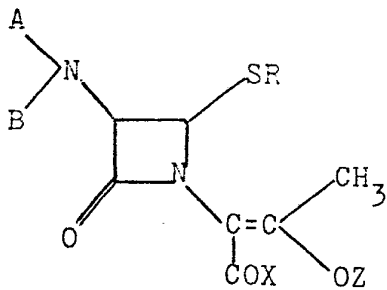


20
oder

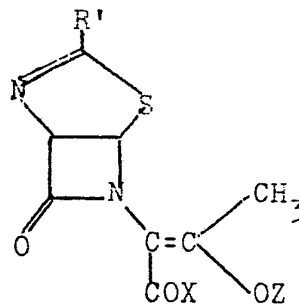


worin W eine Gruppe $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ =\text{C} \\ | \\ \text{OH} \end{matrix}$ oder $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{HC}=\text{O} \end{matrix}$ bedeutet, um-

gesetzt wird mit einem Sulfonierungsmittel in Gegenwart eines Säureakzeptors und die erhaltene Verbindung der Formel



35
bzw.



worin Z eine Sulfonylgruppe ist, umgesetzt wird mit einem sekundären acyclischen oder cyclischen Amin mit 2-20 Kohlenstoffatomen.

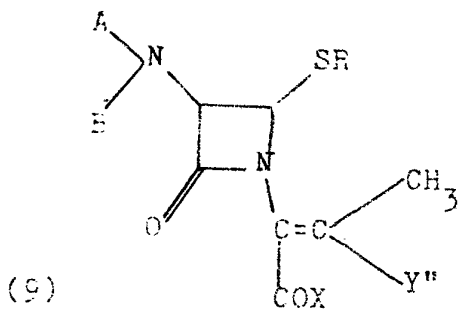
4-8 Kohlenstoffatomen, Morpholin-4-yl oder Dialkylamino mit 2-6 Kohlenstoffatomen.

2. Verfahren gemäss Anspruch 1, worin Z Alkylsulfonyl mit 1-5 Kohlenstoffatomen oder Arylsulfonyl mit 6-12 Kohlenstoffatomen ist.

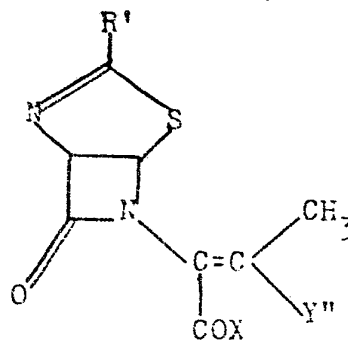
3. Verfahren nach Anspruch 1, worin der Aminosubstituent Y'' des Enamins einer der folgenden ist: Alkylenamino mit

50

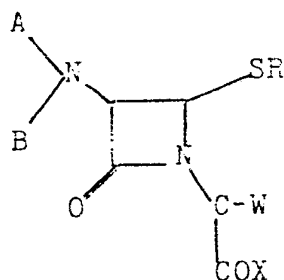
Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer Enaminverbindung der Formel



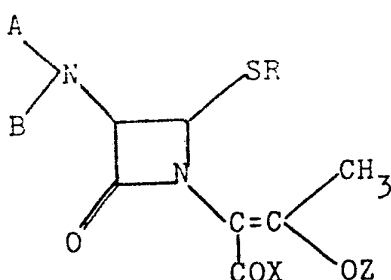
oder



worin A und B je Wasserstoff oder ein Aminosubstituent oder A und B gemeinsam ein zweiwertiger Aminosubstituent, R Wasserstoff oder ein Thioisubstituent und COX eine freie oder veresterte Carboxygruppe ist, R' den Rest einer Acylgruppe



worin W eine Gruppe $=\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}\text{OH}$ oder $-\overset{\text{CH}_3}{\text{HC}}=\text{O}$ bedeutet, um-



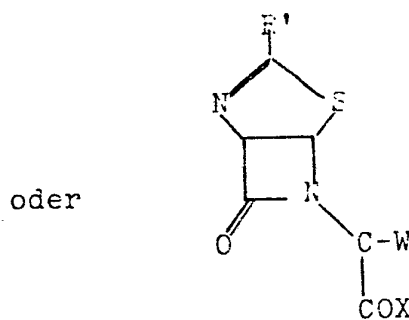
worin Z eine Sulfonylgruppe ist, umgesetzt wird mit einem sekundären acyclischen oder cyclischen Amin mit 2-20 Kohlenstoffatomen.

In dem obigen Reaktionsschema bedeutet ABN eine Amino- oder substituierte Aminogruppe. Die genannte substituierte Aminogruppe kann Acylamino, Hydroxycarbonylamino, Hydroxycarbonylimino, Silylamino, Sulfonylamino oder ähnliche Schutzgruppen sein, die bis zu 20 Kohlenstoffatome enthalten, wie sie in der Cephalosporin- oder Penicillinchemie verwendet werden.

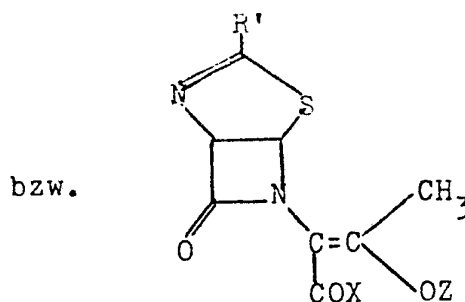
Repräsentative Acylgruppen des genannten Acylaminos sind anorganische Acylgruppen wie Carbonsäureacyl (z.B. Alkoxycarbonyl, Aralkoxycarbonyl oder Aryloxycarbonyl), Schwefelsäureacyl, Phosphorsäureacylgruppen (z.B. Dialkoxyposphinyl, Dialkoxithiophosphonyl oder Alkoxyaminophosphoroyl) und organische Acyle wie Alkanoyl, Cycloalkanoyl, Aralkanoyl, Aroyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl oder Alkylphosphonyl. Diese Gruppen können, wenn möglich, in ihrer Struktur durch ein Heteroatom unterbrochen sein oder können ungesättigt oder substituiert sein, beispielsweise durch Halogen (z.B. Fluor, Chlor oder Brom), eine Stickstoff-Funktion (z.B. Amino, Hydrazin, Azido, Alkylamino, Arylamino, Acylamino, Alkylidenamino, Acylimino, Imino oder Nitro), eine Sauerstoff-Funktion (z.B. Hydroxy, Alkoxy, Aralkoxy, Aryloxy, Acyloxy oder Oxo), eine Schwefelfunktion (z.B. Mercapto, Alkylthio, Aralkylthio, Arylthio, Acylthio, Thiooxo, Sulfo, Sulfonyl, Sulfinyl, Alkoxy-sulfonyl, oder Aryloxysulfinyl), eine Kohlenstoff-Funktion (z.B. Alkyl, Alkenyl, Aralkyl, Aryl, Carboxy, Carbalkoxy, Carbamoyl, Alkanoyl, Aroyl, Aminoalkyl, Aralkanoyl oder Cyano), oder eine Phosphorfunktion (z.B. Phospho oder Phosphoroyl). A und B können auch gemeinsam unter Bildung einer Diacylgruppe einer mehrbasischen Säure aufgefasst werden (z.B. Phthaloyl, Pyridin-2,3-dicarboxyl, Maleoyl oder Succinoyl).

Bevorzugte Gruppen des genannten Acyls können die Acyle der Penicillinseitenkette sein (z.B. Phenylacetyl, Phenoxycetyl, Heptanoyl) oder Gruppen, die umwandelbar sind in

R'CO darstellt und Y'' eine tertiäre acyclische oder cyclische Aminogruppe mit 2-20 Kohlenstoffatomen bedeutet, das dadurch gekennzeichnet ist, dass eine Verbindung der Formel



gesetzt wird mit einem Sulfonierungsmittel in Gegenwart eines Säureakzeptors und die erhaltene Verbindung der Formel



solche, die den Endprodukten antibakterielle Wirksamkeit verleihen (z.B. Wasserstoff, N-tert.-Butoxy-2-phenylglycin-amido, α -(1-Carbomethoxy-1-isopren-2-yl)amino- α -phenylglycyl, 4-Phenyl-2,2-dimethyl-5-oxo-1,3-imidazolidin-1-yl, α -Di-phenylmethoxycarbonyl- α -phenyl-acetamido).

Die durch A und/oder B dargestellte Kohlenwasserstoffgruppe kann eine leicht entfernbare aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen sein (z.B. Alkyl, Alkenyl, Aralkyl oder andere aliphatische Kohlenwasserstoffgruppen) oder eine leicht entfernbare monocyclische aromatische Kohlenwasserstoffgruppe (z.B. Phenyl oder Pyrimidyl). Diese Gruppen können, wenn möglich, in ihrer Struktur durch ein Heteroatom unterbrochen sein oder können ungesättigt oder substituiert sein (z.B. durch ein Halogenatom oder eine Stickstoff-, Sauerstoff-, Schwefel-, Kohlenstoff- oder Phosphorfunktion). A und B können auch gemeinsam eine zweiwertige Kohlenwasserstoffgruppe bilden (z.B. Alkylen, Aralkylen, Alkyliden, Aralkyliden, α -Halo- oder Alkoxy-araliden, Diarylmethyliden oder Cycloalkyliden), die, wenn möglich, durch ein Heteroatom unterbrochen sein können oder durch einen der oben genannten Reste substituiert sein oder ungesättigt sein können.

Wenn die Gruppe A Acyl und die Gruppe B ein Kohlenwasserstoff ist, können sie mit dem Stickstoffatom in 7-Stellung zur Ausbildung eines Ringes kombiniert sein, so dass sie eine cyclische Gruppe darstellen (z.B. einen 4-Oxo-3-imidazolidinylring).

Die Silyl- (z.B. Trialkylsilyl) und Sulfonyl- (z.B. Phenylsulfonyl oder o-Nitrophenylsulfonyl)gruppen, die A und/oder B bedeuten können, sind übliche Aminoschutzgruppen.

Repräsentative Acylgruppen für A und B in der obigen Formel (I) sind beispielsweise die folgenden Gruppen:

1. Alkanoyl, enthaltend 1-5 Kohlenstoffatome,
2. Halogenalkanoyl, enthaltend 2-5 Kohlenstoffatome,
3. Azidoacetyl
4. Cyanoacetyl,
5. Acylgruppen der Formel: Ar-CQQ'-CO-

worin Q und Q' jeweils Wasserstoff oder Methyl, Ar Phenyl, Dihydrophenyl oder eine monocyclische heterocyclisch-aromatische Gruppe mit 1–4 der folgenden Heteroatome: Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel bedeuten und die gewünschtenfalls durch inerte Gruppen wie Alkyl oder Alkoxy mit 1–3 Kohlenstoffatomen, Chlor, Brom, Jod, Fluor, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Aminomethyl, Amino- oder Nitro-substituiert sein können,

6. Acylgruppen der Formel: $Ar-G-COQ'-CO-$ worin G Sauerstoff oder Schwefel ist und Ar, Q und Q' die oben genannte Bedeutung haben,

7. Acylgruppen der Formel: $Ar-CHT-CO-$ worin Ar die oben genannte Bedeutung hat und T sein kann: i) Amino, Ammonium, Amino-substituiert durch übliche Aminoschutzgruppen wie Benzoyloxycarbonyl, Alkoxy-carbonyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen, Cyclopentylloxycarbonyl, Cyclohexylloxycarbonyl, Benzhydroxycarbonyl, Cyclopropylmethoxycarbonyl, Methansulfonyläthoxycarbonyl, Triphenylmethyl, 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl, Guanidylcarbamoyl, gegebenenfalls substituiertes Ureidocarbonyl, einschliesslich 3-Methansulfonylimidazolidon-1-ylcarbonyl, Alkanoyl mit 1–5 Kohlenstoffatomen, Pyroncarbonyl, Thiopyroncarbonyl, Pyridoncarbonyl, homo- oder hetero-cyclisches, monocyclisches aromatisches Acyl, gegebenenfalls substituiert durch Hydroxy, niederes Alkanoyloxy mit 1–3 Kohlenstoffatomen, Aminoalkyl mit 1–3 Kohlenstoffatomen oder geschütztes Amino in Form von Phthalimido- oder Enaminderivaten von Acetoacetaten, Acetylaceton, Acetoamid oder Acetoacetonitril, ii) Hydroxy- oder Acyloxy mit 1–7 Kohlenstoffatomen, Carbamoyloxy oder Aralkyloxy mit 7–12 Kohlenstoffatomen, iii) Carboxy oder Alkoxy-carbonyl mit 2–7 Kohlenstoffatomen, Indanyloxycarbonyl, Phenoxycarbonyl oder iv) Azido, Cyano, Carbamoyl, Alkoxy-sulfonyl, Sulfo oder Alkoxy-sulfonyl,

8. 2-Syndron-3-alkanoyl mit 3–5 Kohlenstoffatomen,

9. (2- oder 4-Pyridon-1-yl)acetyl,

10. 5-Amino adipoyl, 5-Amino adipoyl, wobei die Amino-gruppe geschützt ist durch Aroyl oder Alkanoyl mit 1–10 Kohlenstoffatomen, Chloralkanoyl mit 1–5 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy-carbonyl mit 2–10 Kohlenstoffatomen; oder 5-Amino adipoyl, dessen Carboxygruppe geschützt ist durch Benzhydryl, 2,2,2-Trichloräthyl, Trialkylsilyl, Alkyl mit 1–6 Kohlenstoffatomen, Nitrobenzyl oder Methoxybenzyl und

11. Acylgruppen der Formel: $L-O-CO-$ worin L eine leicht entfernbar, gegebenenfalls substituierte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1–8 Kohlenstoffatomen ist (z. B. 2,2,2-Trichloräthyl, Isobornyl, Tertiärbutyl, 1-Methylcyclohexyl, 2-Alkoxy-tert.-butyl, Benzyl, p-Nitrobenzyl oder p-Methoxybenzyl).

Andererseits können A und B zusammengefasst werden unter Ausbildung einer Diacylgruppe, abgeleitet von einer mehrbasischen Carbonsäure mit 4–12 Kohlenstoffatomen, Alkyliden mit 1–6 Kohlenstoffatomen oder Arylmethyliden mit 7–9 Kohlenstoffatomen.

Beispiele für die obigen Ar Gruppen sind Furyl, Thienyl, Pyrrol, Oxazolyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Oxatriazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Triazinyl und Dihydrophenyl, wobei jedes derselben gegebenenfalls substituiert sein kann durch Halogen, Alkyl mit 1–3 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Aminomethyl oder Alkoxy mit 1–3 Kohlenstoffatomen.

Die Carboxyschutzgruppe, dargestellt durch X, kann bis zu 20 Kohlenstoffatome enthalten und kann eine Sauerstoff-Funktion enthalten, wie beispielsweise Alkoxy mit 1–8 Kohlenstoffatomen (z. B. Methoxy, Äthoxy oder tert.-Butoxy), Aralkoxy mit 1–3 Kohlenstoffatomen.

Die Carboxyschutzgruppe, dargestellt durch X, kann bis zu 20 Kohlenstoffatome enthalten und kann eine Sauerstoff-

Funktion enthalten, wie beispielsweise Alkoxy mit 1–8 Kohlenstoffatomen (z. B. Methoxy, Äthoxy oder tert.-Butoxy), Aralkoxy mit 7–20 Kohlenstoffatomen (z. B. Benzoyloxy, Methoxybenzoyloxy, Nitrobenzoyloxy, Diphenylmethoxy oder Trityloxy), mono- oder bi-cyclisches Aryloxy (z. B. Phenoxy oder Naphthyl-oxo) oder Organometalloxy (z. B. Trimethylzinnoxy oder Trimethylsilyloxy), organisches oder anorganisches Acyloxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, oder Metalloxy der Gruppen I, II oder III des Periodensystems (z. B. Natriumoxy, Kaliumoxy oder Magnesium-dioxy) oder X kann eine Schwefelfunktion enthalten, wie beispielsweise Thioester, Thiocarboxy oder ähnliche Gruppen, Stickstofffunktionen, wie Amide, Hydrazide, Azide oder ähnliche Gruppen, oder X kann eine andere Carboxyschutzgruppe bedeuten.

15 Diese Gruppen können, sofern möglich, im Kern durch ein Heteroatom unterbrochen sein, können ungesättigt oder substituiert sein, beispielsweise durch einen der oben genannten Substituenten (z. B. Stickstoff-, Sauerstoff-, Schwefel-, Kohlenstoff- oder Phosphor-Funktionen, die oben genannt sind, oder Halogen). Bevorzugte Carboxyschutzgruppen X sind solche, die Halogenalkylester mit 1–5 Kohlenstoffatomen bilden, Acylalkylester mit 2–10 Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl- oder Aminoalkylester mit 2–8 Kohlenstoffatomen, Arylester oder Aralkylester mit 7–20 Kohlenstoffatomen, Ester mit 25 einem Oxim mit 2–10 Kohlenstoffatomen, N-Alkoxyamid mit 1–5 Kohlenstoffatomen, das Imid des Saccharins, das Imid des Phthalimids, N,N'-Diisobutylhydrazid, Metallsalze oder Alkylaminsalze mit 1–6 Kohlenstoffatomen oder diesen gleichwirkende Gruppen (die vorstehend genannte Anzahl von Kohlenstoffatomen gelten für die Gruppen X).

Antibakteriell bevorzugte Carboxyschutzgruppen X sind solche, die die folgenden Ester bilden: Acyloxymethylester, Phenylacylester, Benzaldoximester, die N,N-Dimethylaminomethylester, ferner Alkalimetallsalze, Erdalkalimetallsalze, 35 acylierte Erdalkalimetallsalze und andere diesen Gruppen gleichwirkende Gruppen. Bevorzugte Carboxyschutzgruppen X sind: tert.-Butoxybenzoyloxy, Benzhydroxyloxy, p-Nitrobenzoyloxy, p-Methoxybenzoyloxy, 2,2,2-Trichloräthoxy und Alkalimetalloxy.

40 Das durch die Formel wiedergegebene Hal kann sein: Chlor, Brom, Jod oder Fluor, wobei Chlor und Brom am meisten bevorzugt sind.

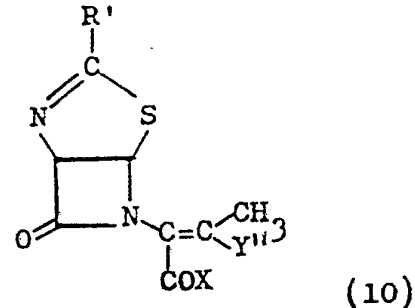
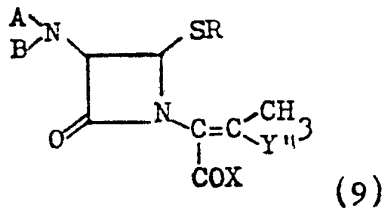
Der Thioisubstituent R kann ein solcher sein, der ohne nachteilige Wirkung auf den anderen Teil des Moleküls vor 45 oder während der Cyclisierung entfernbar ist. Er kann eine Acylgruppe sein, wie tert.-Butoxycarbonyl, Carbobenzoxy, Cyclopropylmethoxycarbonyl, Cyclopropyläthoxycarbonyl, 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl, 2-Methansulfonyläthoxycarbonyl; 1-Alkoxy oder Acyloxyalkylgruppen, enthaltend 2–10 50 Kohlenstoffatome (z. B. Methoxymethyl, Äthoxymethyl, Acetoxymethyl, 1-Benzoyloxyäthyl), mono- oder bicyclische aromatische Thiogruppen (z. B. Thiadiazolylthio, Thiazolylthio, Benzothiazolylthio, Phenylthio, o-Nitrophenylthio, Naphthylthio) und ähnliche Gruppen.

55 In obigen Formeln ist Y'' eine tertiäre acyclische oder cyclische Aminogruppe mit 2–20 Kohlenstoffatomen.

Bevorzugte Aminogruppen sind Dialkylamino, Alkylalkylamino, Alkylalkenylamino, Alkylenamino, Diaralkylamino, Dialkenylamino und ähnliche Aminogruppen, die gegebenenfalls durch eine inerte Gruppe substituiert sind und deren 60 Hauptkern ein Heteroatom enthalten kann. Die Gruppen haben den Charakter von Zwischenprodukten und werden daher aus dem Endprodukt im letzten Verfahrensschritt entfernt. Daher kann die Art der Gruppe beträchtlich variiert werden, 65 sofern die Reaktionen durch diese Variation nicht beeinträchtigt werden. Besonders bevorzugte Gruppen sind Morpholino, Alkylenamino mit 4–8 Kohlenstoffatomen, Dialkylamino mit 2–6 Kohlenstoffatomen, Diaralkylamino mit 14–20 Kohlen-

stoffatomen, gegebenenfalls substituiert durch eine inerte Gruppe wie beispielsweise Alkyl oder Halogen. Die Enamino-Gruppe wird gegenüber anderen Substituenten bevorzugt, da sie die gewünschte Halogenierung erleichtert und da sie unter sehr milden Bedingungen hydrolysiert werden kann, wie das weiter unten beschrieben wird.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen Formel sind solche, in denen R' Phenoxyethyl, X p-Nitrobenzyloxy,



worin A, B, R, R' X und Y'' die oben genannte Bedeutung haben.

Bevorzugte Gruppen für ABN- sind Phthalimido, Phenoxyacetamido und Phenylacetamido, für X Methyl, Benzyl, p-Nitrobenzyl, Benzhydryl und 2,2,2-Trichloräthyl, für R tert.-Butoxycarbonyl, Cyclopropylmethoxycarbonyl, Carbobenzoxy, Methoxymethyl, o-Nitrophenylthio und Benzothiazol-2-ylthio, für Y'' Alkylenamino mit 4-8 Kohlenstoffatomen, Morpholin-4-yl, Dialkylamino mit 2-6 Kohlenstoffatomen, und für R' Benzyl und Phenoxyethyl.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann in einem einzigen Reaktionsgefäß durchgeführt werden, insbesondere ist es nicht erforderlich, die Zwischenprodukte zu isolieren und die Lösungsmittel für jede Stufe zu entfernen, wobei die Enaminverbindungen erhalten werden.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern das erfindungsgemäße Verfahren sowie die Weiterverarbeitung der danach erhaltenen Produkte.

Beispiel 1

a) Zu einer Lösung von p-Nitrobenzyl- α -[4-cyclopropylmethoxycarbonylthio-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]- α -(1-hydroxyäthyliden)acetat (904 mg) in einer Mischung (9,5 ml) Tetrahydrofuran und Hexamethylphosphortriamid (20:1) werden Methansulfonylchlorid (0,26 ml) und Triäthylamin (0,37 ml) zugefügt. Nach 2 Stunden wird die Reaktionsmischung in Eiswasser gegossen und mit Chloroform extrahiert. Die Extraktionslösung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei p-Nitrobenzyl- α -[4-cyclopropylmethoxycarbonylthio-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]- α -(1-methansulfonyloxyäthyliden)acetat (1,12 g) erhalten wird. Gelber Schaum. IR: $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 3426, 1785, 1722-1704 br, 1640, 1601, 1160, 1175, 986 cm^{-1} . NMR: δ^{CDCl_3} 0,32-1,25 m 5 H, 2,57 s 3 H, 2,72 s 3 H, 3,99 d (7 Hz) 2 H, 4,55 s 2 H, 5,33-5,99 m 4 H, 6,82-7,62 m 7 H, 8,21 d (8,5 Hz) 2 H.

b) Zu einer Lösung von p-Nitrobenzyl- α -[4-cyclopropylmethoxycarbonylthio-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]- α -(1-methansulfonyloxyäthyliden)acetat (1,12 g) in Benzol (11 ml) wird unter Eiskühlung Morpholin (0,26 ml) zugefügt und die Mischung über Nacht bei 10 °C gehalten. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft. Die

2,2,2-Trichloräthoxy, Benzyloxy oder Benzhydryloxy und Y'' Morpholino, oder R' Benzyl, Y'' Morpholino und X p-Nitrobenzyloxy, 2,2,2-Trichloräthoxy, Benzyloxy oder Benzhydryloxy, oder worin R' Benzyl, Y'' Dimethylamino und X p-Nitrobenzyloxy, oder R' Benzyl, Y'' Piperidino und X 2,2,2-Trichloräthoxy bedeuten.

Die erfindungsgemäss hergestellten Produkte sind neu und können durch die folgenden Formeln wiedergegeben werden:

chromatographische Reinigung des erhaltenen Rückstandes (1 g) über Silikagel (10 g) unter Verwendung einer Mischung von Benzol und Äthylacetat (1:2) ergibt

p-Nitrobenzyl- α -[4-cyclopropylmethoxycarbonylthio-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]- α -(1-morpholinoäthyliden)acetat (602 mg). Schaum. IR: $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 3430, 1774, 1694 bz, 1604, 1150 cm^{-1} . NMR: δ^{CDCl_3} 0,22 m 5 H, 2,27 + 2,40 s 3 H, 3,43 m 4 H, 3,77 m 4 H, 4,02 d (6,4 Hz) 2 H, 4,57 s 2 H, 5,05-5,27 m 3 H, 5,89 d (5,4 Hz) 1 H, 4,12-7,65 m 7 H, 8,23 d (8,4 Hz) 2 H.

Nach analogen Verfahren werden aus den entsprechenden Methansulfonaten die folgenden Verbindungen hergestellt:

(1) 2,2,2-Trichloräthyl- α -[4-(benzothiazolyl)dithio-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]- α -(1-piperidinoäthyliden)acetat, IR: $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 3440, 1773, 1690, 1600 cm^{-1} . NMR: δ^{CDCl_3} 1,68 br 6 H, 1,4 brs 3 H, 3,36 brs 4 H, 4,63 m 4 H, 5,0-5,7 m 2 H, 6,8-8,0 m 10 H.

(2) p-Nitrobenzyl- α -[4-(2-benzothiazolyl)dithio-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]- α -(1-piperidinoäthyliden)acetat, NMR: δ^{CDCl_3} 1,63 brs 6 H, 2,33 brs 3 H, 3,3 brs 4 H, 4,53 s 2 H, 5,0-5,5 m 4 H, 6,8-8,2 m 14 H.

In ähnlicher Weise werden die folgenden Verbindungen aus den entsprechenden Chloriden hergestellt:

(1) 2,2,2-Trichloräthyl- α -[3-cyclopropylmethoxycarbonylthio-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]- α -(1-piperidinoäthyliden)acetat, IR: $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 3440, 1780, 1710, 1695 cm^{-1} . NMR: 0,2-1,3 m 5 H, 1,67 brs 6 H, 2,40 oder 2,27 s 3 H, 3,35 brs 4 H, 3,98 d (7 Hz) 1 H, 4,57 s 2 E, 4,73 s 2 H, 5,13-6,07 m 2 H, aus den Isomeren.

(2) 2,2,2-Trichloräthyl- α -[4-benzothiazolyl)dithio-3-phenoxyacetamido-2-oxoazetidin-1-yl]- α -(1-piperidinoäthyliden)-acetat

Beispiel 2

a) Zu einer Lösung von p-Nitrobenzyl- α -[3-phenoxyethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]- α -(1-hydroxyäthyliden)acetat (504 mg) in Tetrahydrofuran (8 ml) werden tropfenweise Methansulfonylchlorid (0,13 ml) und Triäthylamin (0,23 ml) unter Eiskühlung zugefügt. Nach 3 Stunden wird die Mischung auf einen Rückstand eingedampft, der in Methylenchlorid ge-

löst, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft wird. Die chromatographische Reinigung des Rückstandes über Silikagel, das 10% Wasser enthält (15 g), unter Verwendung einer Mischung von Benzol und Äthylacetat (5 : 1) ergibt

p-Nitrobenzyl- α -[3-phenoxyethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]- α -(1-methansulfonyloxyäthyliden)acetat (353 mg). Farbloser Schaum.

Das Produkt enthält keine geometrischen Isomeren in α -Stellung. IR: $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 1780, 1730 cm^{-1} . NMR: δ^{CDCl_3} 2,60 s 3H, 3,18 s 3H, 4,58 + 4,88 ABq (14 Hz) 2H, 5,24 s 2H, 5,92 + 6,08 ABq (5 Hz) 2H, 6,73–8,20 m 9H.

b) Zu einer Lösung von

p-Nitrobenzyl- α -[3-phenoxyethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]- α -(1-methansulfonyläthyliden)acetat

(298 mg) in Benzol (3 ml) wird Morpholin (0,095 ml) bei 7–10 °C zugefügt. Nach 130 Minuten wird die Reaktionsmischung filtriert, das Filtrat in Eiswasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert.

Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, so dass

p-Nitrobenzyl- α -[3-phenoxyethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]- α -(1-morpholinoäthyliden)acetat

(284 g) erhalten wird. Schaum. Ausbeute: 97,1%.

Das Produkt ist eine Mischung (etwa 1 : 1) der geometrischen Isomeren des Substituenten in α -Stellung. IR: $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 1768, 1685, 1612, 1603 cm^{-1} . NMR: δ^{CDCl_3} 1,90 s 1H, 2,42 s 1H, 3,17–3,43 m 4H, 3,52–3,83 m 4H, 4,87 s 2H, 5,21 s 2H, 5,58–6,00 m 2H, 6,80–8,22 m 9H.

Beispiel 3

Zu einer Lösung von

p-Nitrobenzyl- α -[3-phenoxyethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]- α -(1-hydroxyäthyliden)acetat

(940 mg) in Dimethylformamid, enthaltend 10% Tetrahydrofuran (5 ml), wird Toluol-p-sulfonylchlorid (456 mg) zugefügt. Nach Abkühlen auf –70 °C wird die Mischung mit Triäthylamin (0,3 ml) gemischt. Man lässt die Reaktionsmischung langsam auf Zimmertemperatur erwärmen, giesst in Wasser ein und extrahiert mit Äthylacetat. Die Extraktionslösung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird über Silikagel, enthaltend 10% Wasser, unter Verwendung von Benzol, enthaltend 5% Äthylacetat, gereinigt und ergibt

p-Nitrobenzyl- α -[3-phenoxyethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]- α -(1-toluol-p-sulfonyloxyäthyliden)acetat (644 mg). IR: $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 1785, 1735 cm^{-1} . NMR: δ^{CDCl_3} 2,45 s 3H, 4,75 + 4,20 ABq (14 Hz) 2H, 5,15 s 2H, 5,77 s 2H, 8,30–6,60 m 13H.

Beispiel 4

Zu einer Lösung von

2,2,2-Trichloräthyl- α -[3-phenoxyethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]- α -(1-methansulfonyloxyäthyliden)acetat

(1,52 g) in Benzol (30 ml) wird unterhalb von 10 °C Morpholin (0,48 ml) zugefügt. Nach einstündigem Rühren wird die Mischung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die chromatographische Reinigung des erhaltenen Rückstandes über Silikagel ergibt

2,2,2-Trichloräthyl- α -[3-phenoxyethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]- α -(1-morpholinoäthyliden)acetat

(0,76 g). Ausbeute: 50%.

Das Produkt ist eine Mischung von Isomeren des Substituenten in α -Stellung. NMR: δ^{CDCl_3} 1,88 + 2,42 s 3H, 3,1–3,9 m 8H, 4,73 ABq (12 Hz) 2H, 4,95 s 2H, 5,7–6,2 m 2H, 6,8–7,5 m 5H.

Beispiel 5

Zu einer Lösung von

2,2,2-Trichloräthyl- α -[3-benzyl-7-oxo-2,6-diaza-4-thiabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]- α -(1-hydroxyäthyliden)acetat

(450 mg) in Methylenchlorid (7 ml) werden Methansulfonylchlorid (0,093 ml) und Triäthylamin (0,48 ml) bei –25 °C zugefügt und die Mischung bei dieser Temperatur 40 Minuten lang gehalten. Zu der erhaltenen Lösung von

2,2,2-Trichloräthyl- α -[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]- α -(1-methansulfonyloxyäthyliden)acetat

wird tropfenweise Morpholin (0,112 ml) zugegeben und die Mischung 1,3 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wird in Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft und der Rückstand chromatographisch über Silikagel, enthaltend 10% Wasser, gereinigt und ergibt

2,2,2-Trichloräthyl- α -[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]- α -(1-morpholinoäthyliden)acetat

(205 mg). Das Produkt ist eine Mischung (etwa 1 : 1,6) der geometrischen Isomeren in α -Stellung. NMR: δ^{CDCl_3} 1,67 + 2,35 s 3H, 2,83–4,00 m 8H, 2,31 s 2H, 4,45 + 4,88 q (12 Hz): 4,47 + 4,83 q (12 Hz) 2H, 5,60–6,12 m 2H, 7,22 + 7,23 s 5H.

Beispiel 6

Zu einer gerührten Lösung von

p-Nitrobenzyl- α -[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]- α -(1-hydroxyäthyliden)acetat

(680 mg) in Tetrahydrofuran (15 ml) wird unter Eiskühlung Methansulfonylchlorid (0,18 ml) und Triäthylamin (0,31 ml) zugefügt, und die Mischung 1 Stunde gerührt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden durch Filtration abgetrennt und das Filtrat eingedampft. Die chromatographische Reinigung des Rückstandes (800 mg) über Silikagel, enthaltend 10% Wasser (25 g), ergibt aus den mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat eluierten Fraktionen (2 : 1)

p-Nitrobenzyl- α -[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]- α -(1-methansulfonyloxyäthyliden)acetat (609 mg). Ausbeute: 76,6%.

Beispiel 7

Man löst

p-Nitrobenzyl- α -[3-phenoxyethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]- α -(1-hydroxyäthyliden)acetat

(940 mg) in Tetrahydrofuran (14 ml), fügt Triäthylamin (0,61 ml) zu und rührt 1 Stunde bei –15 = –20 °C. Zu der hergestellten Lösung von

p-Nitrobenzyl- α -[3-phenoxyethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]- α -(1-methansulfonyloxyäthyliden)acetat

fügt man Morpholin (0,209 ml) zu, rührt 1,5 Stunden bei –15 = –20 °C und sodann 2 Stunden bei 0 °C, so dass eine Lösung von

p-Nitrobenzyl- α -[3-phenoxyethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]- α -(1-morpholinoäthyliden)acetat

erhalten wird, kühlt auf –15 °C ab, fügt Pyridin (0,174 ml) und sodann nach 5 Minuten eine Lösung von Brom in Tetrachlorkohlenstoff (1 mol/Liter: 2,1 ml) zu, rührt 15 Minuten bei die-

ser Temperatur, giesst in Wasser ein (50 ml) und extrahiert mit Äthylacetat (50 ml). Die Extraktlösung wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, so dass ein Rückstand erhalten wird (1,7 g). Die chromatographische Reinigung des Rückstandes über Silikagel, enthaltend 10% Wasser, ergibt aus den mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat (2:1) eluierten Fraktionen p-Nitrobenzyl- α -[3-phenoxy-methyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]- α -(2-brom-1-morpholinäthyliden)acetat (1,109 g, Ausbeute: 89,7%) und p-Nitrobenzyl- α -[3-phenoxy-methyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyclo[3,3,0]hept-2-en-6-yl]- α -(2-brom-1-morpholinäthyl)- α -methansulfonylacetat (85 mg, Ausbeute: 7,7%).

Eine ähnliche Umsetzung unter Verwendung von N,N-Dimethylformamid (14 ml) anstelle von Tetrahydrofuran ergibt dieselben Produkte (910 mg, 73,6% und 100 mg, 9,0%).

Beispiel 8

Man suspendiert

p-Nitrobenzyl- α -[3-benzyl-7-oxo- α -thyliden)-2,6-diaza-4-thiabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]- α -(1-hydroxyäthyliden)-acetat (2,265 g) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (30 ml), fügt tropfenweise eine Lösung von Triäthylamin (1,11 g) und Methansulfonylechlorid (630 mg) in Tetrahydrofuran (2 ml) bei 1–2 °C zu und rührt 25 Minuten. Zu der erhaltenen Lösung p-Nitrobenzyl- α -[3-benzyl-7-oxo-2,6-diaza-4-thiabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]- α -(1-methansulfonyloxyäthyliden)acetat fügt man eine Lösung von Morpholin (480 mg) in Tetrahydrofuran (2 ml) zu und rührt 15 Minuten, so dass eine Lösung von p-Nitrobenzyl- α -[3-benzyl-7-oxo-2,6-diaza-4-thiabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]- α -(1-morpholinäthyliden)acetat erhalten wird, kühlt auf –20 °C ab, fügt Pyridin (396 mg) und eine Lösung von Brom in Tetrachlorkohlenstoff (1 mol/Liter: 5 ml) zu, giesst nach 15 Minuten in verdünnte Salzsäure und extrahiert mit Äthylacetat. Die Extraktionslösung wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Die chromatographische Reinigung des erhaltenen Rückstandes über Silikagel (50 g) ergibt aus der mit einer Mischung von Benzol, enthaltend 10% Äthylacetat, eluierten Fraktion

p-Nitrobenzyl- α -[3-benzyl-7-oxo-2,6-diaza-4-thiabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]- α -(2-brom-1-morpholinäthyliden)acetat (2,36 g). Ausbeute: 78%.

Das Produkt kann ohne Isolierung aus der Lösung mit 5%iger Salzsäure (10 mol Äquivalente) und Methanol verdünnt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt werden, so dass

p-Nitrobenzyl-7-phenylacetamido-3-hydroxy-3-cephem-4-carboxylat in mehr als 70%iger Ausbeute erhalten wird.

Beispiel 9

Man löst

Diphenylmethyl- α -[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]- α -(1-hydroxyäthyliden)acetat (4,84 g) in Tetrahydrofuran (60 ml), kühlt auf –20 °C, fügt zu der gelben Lösung unter Rühren Triäthylamin (2,84 ml) und tropfenweise Methansulfonylechlorid (0,82 ml) und lässt 30 Minuten reagieren. Zu der hergestellten Lösung von Diphenylmethyl- α -[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]- α -(1-methansulfonyloxyäthyliden)acetat

fügt man Morpholin (0,96 ml) bei –40 °C zu, rührt 3,5 Stunden, fügt zu der hergestellten Lösung von Diphenylmethyl- α -[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]- α -(1-morpholinäthyliden)acetat (5) Pyridin (0,77 ml) zu, kühlt auf –40 °C, fügt Brom (0,49 ml) zu und rührt 30 Minuten, so dass Diphenylmethyl- α -[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,5-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]- α -(2-brom-1-morpholinäthyliden)acetat (10) erhalten wird. Zu dieser Lösung fügt man tropfenweise 5%ige Salzsäure (72 ml) und Methanol (60 ml) zu, rührt 3 Stunden bei Zimmertemperatur und lässt über Nacht im Kühlschrank stehen. Die eingedampfte Reaktionsmischung ergibt einen Rückstand, der in Methylenchlorid gelöst, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft wird. Die chromatographische Reinigung des erhaltenen Rückstandes (5,83 g) über Silikagel, enthaltend 10% Wasser (150 g), ergibt aus der mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat (4:1) eluierten Fraktion Diphenylmethyl-7-phenylacetamido-3-hydroxy-3-cephem-4-carboxylat (3,51 g) durch Umkristallisation aus n-Hexan. Schmp. 93–96 °C. Ausbeute: 70%. IR: $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 3410, 1782, 1674, 1610 cm^{-1} . NMR: δ^{CDCl_3} 3,20 s 2H, 3,64 s 2H, 4,97 d (4 Hz) 1H, 5,66 dd (9:4) 1H, 6,77 d (9 Hz) 25 1H, 6,90 s 1H, 7,35 m 15H.

Beispiel 10

Man löst

p-Nitrobenzyl- α -[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]- α -(1-morpholinäthyliden)acetat (30) (452 mg) in Methylenchlorid (5 ml), fügt bei –20 °C N-Bromsuccinimid (170 mg) zu, rührt 80 Minuten, giesst die Lösung in Eiswasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Die Extraktlösung wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Die chromatographische Reinigung des erhaltenen Rückstandes (461 mg) über Silikagel (25 g) ergibt aus der mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat (2:1) eluierten Fraktion p-Nitrobenzyl- α -[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]- α -(2-brom-1-morpholinäthyliden)acetat (40) (289 mg). Ausbeute: 54,5%. IR: $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 1770, 1690, 1610 cm^{-1} . NMR: δ^{CDCl_3} 3,00–3,74 m 8H, 5,52 s 2H, 4,47 + 4,71 ABq (13 Hz) 2H, 5,23 s 2H, 5,68 d (4 Hz) 1H, 45 5,94 d (4 Hz) 1H, 7,20–8,25 m 9H.

Beispiel 11

Man fügt zu einer Lösung von Benzyl- α -[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]- α -(1-hydroxyäthyliden)acetat (50) (1,424 g) in Tetrahydrofuran (15 ml) bei –30 bis –20 °C Triäthylamin (0,96 ml) und Methansulfonylechlorid (0,28 ml) zu, rührt 55 Minuten, so dass Benzyl- α -[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]- α -(1-methansulfonyloxyäthyliden)acetat (55) erhalten wird, fügt Morpholin (0,40 ml) zu und rührt 5 Stunden bei –10 bis +3 °C, wobei Benzyl- α -[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]- α -(1-morpholinäthyliden)acetat (60) erhalten wird, kühlt auf –35 bis –30 °C ab, fügt Pyridin (0,27 ml) und Brom in Tetrachlorkohlenstoff (1 mmol/ml): 3,2 ml) zu und rührt 20 Minuten, wobei Benzyl- α -[3-benzyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]hept-2-en-6-yl]- α -(1-morpholin-2-bromäthyliden)acetat

erhalten wird, fügt 5%ige Salzsäure (13 ml) und Methanol (50 ml) zu und lässt bei 0 °C über Nacht hydrolysieren und cyclisieren, wobei das Cephemprodukt erhalten wird. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und die restliche Lösung mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit gesättigtem Salzwasser und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und chromatographisch über Silikagel, enthaltend 10% Wasser, gereinigt. Die Fraktionen, die das Produkt enthalten, werden vereinigt und eingeengt. Umkristallisation des Rückstandes aus einer Mischung von Methanol, Äther und Hexan ergibt Benzyl-7-phenylacetamido-3-hydroxy-3-cephem-4-carboxylat. Schmp. 149–162 °C. NMR: δ^{CDCl_3} 3,28 d 2 H, 3,63 s 2 H, 4,98 d (5 Hz) 1 H, 5,30 s 2 H, 5,60 dd (5; 8 Hz) 1 H, 6,37 d (8 Hz) 1 H, 7,4 s + 7,4 s 10 H, 11,6 brs 1 H. IR: $\nu_{max}^{CHCl_3}$ 3420, 1785, 1680, 1615 cm^{-1} .

Beispiel 12

(i) In eine Lösung von

Benzyl- α -[3-phenoxyethyl-7-oxo-5-thia-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]- α -isopropenylacetat

(4,22 g) in Dichlormethan und Methanol (5:1) wird ozonisiert. Sauerstoff eingeführt, bis die blaue Farbe der Lösung nicht mehr verschwindet. Dann wird die Lösung mit Dimethylsulfid gemischt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird chromatographisch über Silikagel, enthaltend 10% Wasser, gereinigt und ergibt

Benzyl- α -[3-phenoxyethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]- α -(1-hydroxyäthyliden)acetat

(2,98 g; 70,28%).

(ii) Man fügt Triäthylamin (1,42 ml) und Methansulfonylchlorid (0,41 ml) zu einer Lösung von Benzyl- α -[3-phenoxyethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]- α -(1-hydroxyäthyliden)acetat

(2,12 g) in Tetrahydrofuran (30 ml) bei -30 °C, rührt 70 Minuten und erhält

Benzyl- α -[3-phenoxyethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]- α -(methansulfonyläthyliden)acetat,

fügt Morpholin (0,6 ml) zu und rührt 4 Stunden 50 Minuten bei 0 °C und erhält

Benzyl- α -[3-phenoxyethyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]- α -(1-morpholinäthyliden)acetat,

kühlt auf -50 °C ab, fügt Pyridin (0,385 ml) und Brom (0,25 ml) zu und rührt 30 Minuten, wobei erhalten wird:

Benzyl- α -[3-phenoxyethyl-7-oxo-4-thia-2,6-bicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-yl]- α -(1-morpholin-2-bromäthyliden)acetat,

fügt 5%ige Salzsäure (36 ml), Methanol (42,5 ml) und Tetrahydrofuran (12,5 ml) zu, so dass eine klare Lösung erhalten wird. Die Lösung wird eingeengt, und die erhaltene Lösung mit Äthylacetat extrahiert, mit gesättigter Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert, so dass ein Rückstand (2,31 g) erhalten wird. Die chromatographische Reinigung des Rückstandes über Silikagel, enthaltend 10% Wasser, ergibt

Benzyl-7 β -phenoxyacetamido-3-hydroxy-3-cephem-4-carboxylat (1,11 g). Schmp. 126–127 °C.