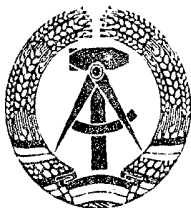


(19) DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäss § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

208 808

Int.Cl.³

3(51) C 07 D499/00

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2432 032
(31) 301995

(22) 13.09.82
(32) 14.09.81

(44) 11.04.84
(33) US

(71) siehe (73)
(72) BARTH, WAYNE E.; US;
(73) PFIZER INC., NEW YORK, US
(74) IPB (INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN) 61366/12/37 1020 BERLIN WALLSTR. 23/24

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON BETA-LACTAMASE HEMMENDEN 2-BETA-SUBSTITUIERTEN
2-ALPHA-METHYL-(5R)PENAM-3-ALPHA-CARBONSAEURE-1,1-DIOXIDEN

(57) β -Lactamase hemmende 2- β -substituierte 2- α -Methyl-(5R)penam-3- α -carbonsäure-1,1-dioxide und deren Ester, worin der 2- β -Substituent Cyano, Acetyl, Alkoxycarbonyl, omega-Hydroxyalkoxycarbonyl, Carbalkoxymethoxycarbonyl oder Dialkylaminocarbonyl ist, Zwischenstufen hierfür, worin der 2- β -Substituent Carboxy, Chlorcarbonyl oder Aminocarbonyl ist, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als β -Lactamase-Inhibitoren.

243203

β -Lactamase hemmende 2- β -substituierte 2- α -Methyl-(5R)penam-3- α -carbonsäure-1,1-dioxide und Zwischenstufen hierfür

Anwendungsgebiet der Erfindung

Bemühungen zur Entwicklung von β -Lactamantibiotika, d.h. Penicillinen und Cephalosporinen, mit verbesserter Wirksamkeit, insbesondere gegenüber gram-negativen und β -Lactam-resistenten Organismen sind auf verschiedenen Wegen verlaufen. Der erste ist auf die chemische Modifikation der Substituentengruppen am Penam- oder Cephem-Grundkern, insbesondere der Aminogruppen in 6- bzw. 7-Stellung des Kerns, gerichtet. Ein zweiter Weg zielt auf die Modifikation der β -Lactam-Grundkerne der Antibiotika ab. In jüngerer Zeit hat sich die Aufmerksamkeit auf physikalische und chemische Kombinationen eines β -Lactamantibiotikums mit einem β -Lactamase-Inhibitor, d.h. eine Substanz, die β -Lactamasen hemmt, und als Folge hiervon den Abbau des β -Lactamrings der Antibiotika zu Produkten hemmt, die ohne bakterielle Aktivität sind, konzentriert.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Verschiedene 6- β -substituierte Penicillansäuren und deren Ester, bei denen der 6- β -Substituent Fluor, Chlor, Jod, Alkoxy oder Alkylmercapto ist, und S-Oxide dieser Verbindungen sind in der belgischen Patentschrift 882 027 (erteilt 3. 9. 1980) beschrieben. Penicillansäure-1,1-dioxid

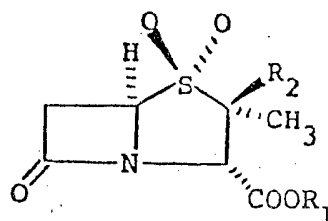
und dessen Ester, die in vivo leicht hydrolysierbar und als antibakterielle Mittel und β -Lactamase-Inhibitoren brauchbar sind, sind in der US-PS 4 234 579 (18. 11. 1980) offenbart, und β -Lactamase-hemmendes 2- β -Acetoxymethyl-penicillansäure-1,1-dioxid und dessen in vivo leicht hydrolysierbare Ester sowie Zwischenstufen hierfür sind in der US-PS 4 256 733 (17. 3. 1981) beschrieben.

Verschiedene 2- β -Methylenpenam-Derivate sind beschrieben worden, darunter Halogen- [Kukolja et al., J. Am. Chem. Soc. 97, 3192 (1975), Kamiya et al., Tetrahedron Lett., 3001 (1973)]; Alkoxy-, Sulfid-, Azido- und subst. Amino-Derivate (US-PS 3 954 732). Cooper, J. Am. Chem. Soc. 94, 1018 (1972) berichtet über die Synthese von 2- β -(Hydroxymethyl)penicillin-1- β -oxid. Spry, J. Org. Chem., 44, 3084 (1979) beschreibt die Synthese von 2- β -(Hydroxymethyl)penicillin und von 2- β -(Chloracetoxymethyl)penicillin. Bei jedem dieser Literaturzitate wurden die Verbindungen hauptsächlich als Zwischenstufen untersucht. Die Verbindungen 2- β -(Hydroxymethyl)penicillin und das 1-Oxid wurden von Spry (loc. cit.) als biologisch weniger aktiv beschrieben als das Stamm-Penicillin.

Bis-Ester von Alkandiolen mit Penicillinen und Penicillansäure-1,1-dioxid, aufgrund ihrer Neigung zur Hydrolyse in vivo sowohl zu einem Penicillin als auch einem β -Lactamase-Inhibitor als antibakterielle Mittel gegen β -Lactamase-produzierende Bakterien brauchbar, sind in der US-PS 4 244 951 (13.1.1981) und in der britischen Patentanmeldung 2 044 255A (veröffentlicht 15. 10. 1980) beschrieben. Die anhängige US-Patentanmeldung, USSN 263 407 (eingereicht am 20. 2. 1981) beschreibt Bisester von Alkandiolen mit 6-Acylamidopenicillansäure und 2- β -Acetoxymethyl-2- α -methyl-(5R)penam-3- α -carbonsäure-1,1-dioxid als antibakterielle Mittel. Die BE-PS 885 389 (veröffentlicht am 25. 3. 1981) beschreibt Bis-Ester von Alkandiolen mit Penicillinen und 2- β -Acetoxymethyl-2- α -methyl-(5R)penam-3- α -carbonsäure-1,1-dioxid, für den gleichen Zweck brauchbar. Verschiedene

antibakteriell wirksame 2-substituierte Penam-Derivate, bei denen die Substituenten A und B in 2-Stellung die Bedeutungen A = Wasserstoff, Acyl, Alkoxycarbonyl, B = Acyl, Nitril, Alkoxycarbonyl haben und der Substituent in 6-Stellung Acylamino, Tritylamino oder Amino ist, sind in der GB-PS 1 541 832 (veröffentlicht am 7. 3. 1979) charakterisiert. Die US-PS 4 241 050 (ausgegeben am 23. 12. 1980) offenbart Penam-3-carbonsäure-1,1-dioxid und dessen Ester, gegebenenfalls mit einer Methylgruppe in 2-Stellung, als β -Lactamase-Inhibitoren.

Neue β -Lactamase-hemmende Mittel der Formel I



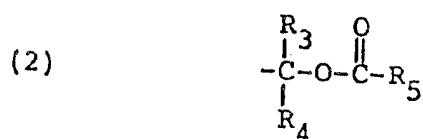
I ,

worin R_1 ausgewählt ist unter

(a) Wasserstoff,

(b) esterbildenden, in vivo leicht hydrolysierbaren Resten, ausgewählt unter

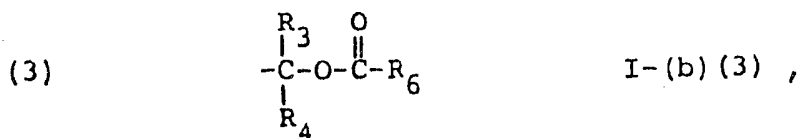
(1) 3-Phthalidyl, 4-Crotonolactonyl und γ -Butyrolacton-4-yl,



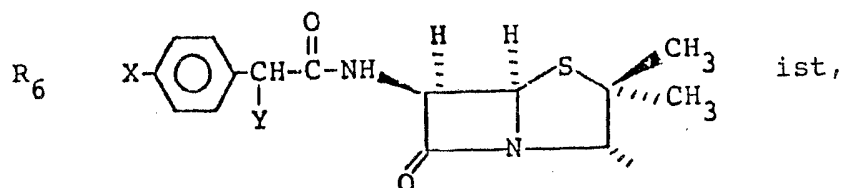
I- (b) (2) ,

worin jeweils R_3 und R_4 ausgewählt sind unter Wasserstoff und Methyl,

und R_5 ausgewählt ist unter Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, und



worin jeweils R_3 und R_4 ausgewählt sind unter Wasserstoff und Methyl, und



worin X ausgewählt ist unter Wasserstoff und Hydroxy, und

Y ausgewählt ist unter Azido und Amino,

(c) einer Carboxy-Schutzgruppe, ausgewählt unter Benzyl und 4-Nitrobenzyl,

R_2 ausgewählt ist unter CN oder CO-Z,

Z ausgewählt ist unter Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen, omega-Hydroxyalkoxy mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen,

Carboalkoxymethoxy mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,

Dialkylamino, worin jede Alkylgruppe 1 bis 4 Kohlen-

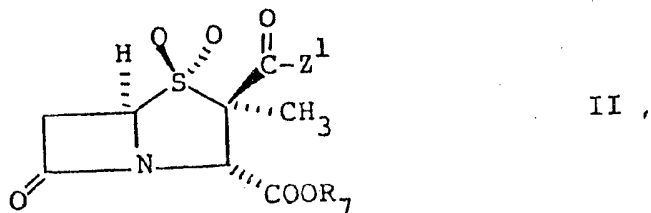
stoffatome hat, omega-Acetamidoalkoxy mit 2 bis 4 Kohlen-

stoffatomen in der Alkoxygruppe und Methyl,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Basensalz solcher Verbindungen, worin R_1 Wasserstoff ist,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz solcher Verbindungen, worin Y Amino ist.

Von der Erfindung umfaßt werden auch Verbindungen der Formel



worin Z^1 ausgewählt ist unter Chlor, Amino, Hydroxy und OM,

worin M ausgewählt ist unter Natrium, Kalium, Ammonium und

n-Tetrabutylammonium,

und R₇ ausgewählt ist unter Benzyl und 4-Nitrobenzyl, wobei diese Verbindungen als Zwischenstufen zur Herstellung von Verbindungen der Formel I brauchbar sind.

Mit dem Ausdruck "pharmazeutisch-annehmbares Basensalz" ist ein Salz gemeint, das mit anorganischen und organischen Basen, wie Ammoniak, organischen Aminen, quaternären Hydroxiden, Alkalimetallhydroxiden, Carbonaten, Bicarbonaten, Hydriden und Alkoxiden sowie Erdalkalimetallhydroxiden, -carbonaten, -hydriden und -alkoxiden gebildet wird. Repräsentative Beispiele für solche Basen sind primäre Amine, wie n-Propylamin, n-Butylamin, Anilin, Cyclohexylamin, Benzylamin und Octylamin; sekundäre Amine, wie Diethylamin, Morphin, Pyrrolidin und Piperidin, tertiäre Amine, wie Triethylamin, N-Ethylpiperidin, N-Methylmorpholin, N,N-Dibenzylethylendi-amin und 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en; quaternäre Hydroxide, wie n-Tetrabutylammoniumhydroxid; Hydroxide, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniumhydroxid und Bariumhydroxid; Alkoxide, wie Natriumethylat und Kaliumethylat; Hydride, wie Calciumhydrid und Natriumhydrid; Carbonate, wie Kaliumcarbonat und Natriumcarbonat; Bicarbonate, wie Natriumbicarbonat und Kaliumbicarbonat; und Alkalimetallsalze langkettiger Fettsäuren, wie Natrium-2-ethylhexanoat, und die bei Dosierungen, in denen die Verbindungen der Formel I eingesetzt werden, nicht-toxisch sind.

Mit dem Ausdruck "pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz" sind Salze gemeint, die mit pharmazeutisch annehmbaren anorganischen und organischen Säuren gebildet werden, wie mit Salz-, Schwefel-, Bromwasserstoff-, Jodwasserstoff-, Phosphor-, Essig-, Zitronen-, Ascorbin-, Wein-, Benzoe-, Fumar-, Malein-, Apfel-, Glykol- und Mandelsäure.

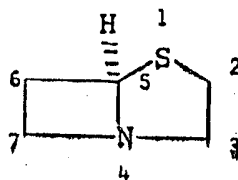
Der Begriff "esterbildende, in vivo leicht hydrolysierbare Reste" soll hier nicht-toxische Esterreste bezeichnen, die

in Säugetierblut oder -gewebe rasch gespalten werden und die entsprechende freie Säure (d.h. die Verbindung der Formel I, worin R_1 Wasserstoff ist) freisetzen. Typische Beispiele für solche leicht hydrolysierbaren esterbildenden Reste, die für R_1 eingesetzt werden können, sind 3-Phthalidyl, 4-Crotonolactonyl und γ -Butyrolacton-4-yl; Bisester von Alkan-1,1-diolen, worin eine Hydroxygruppe des Diols verestert ist mit der Carboxylgruppe einer Verbindung mit der Formel I und die andere Hydroxylgruppe verestert mit einer (C_{2-6}) -Alkansäure, (C_{2-6}) Alkylchlorformiat oder 6-Acylaminopenicillansäure. Repräsentative Bedeutungen für R_1 in solchen Bisestern sind Alkanoyloxymethyl mit 3-7 Kohlenstoffatomen, 1-(Alkanoyloxy)ethyl mit 4-8 Kohlenstoffatomen, 1-Methyl-1-(alkanoyloxy)ethyl mit 5 bis 9 Kohlenstoffatomen, Alkoxy-carbonyloxymethyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, 1-(Alkoxy-carbonyloxy)ethyl mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen, 1-Methyl-1-(alkoxy-carbonyloxy)ethyl mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, 6-(2-Amino-2-phenylacetamido)-penicillanoyloxymethyl und 6-(2-Amino-2-[4-hydroxyphenyl]-acetamido)penicillanoyloxymethyl. Bevorzugte, leicht hydrolysierbare, esterbildende Reste sind Pivaloyloxymethyl, 1-(Ethoxycarbonyloxy)ethyl, 6-(2-Amino-2-phenylacetamido)-penicillanoyloxymethyl und Phthalidyl.

Aufgrund ihrer größeren Aktivität relativ zu der anderer Verbindungen der Formel I, wie hier beschrieben, bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel I, bei denen R_1 Wasserstoff, Natrium, Kalium, oder eine in vivo leicht hydrolysierbare Estergruppe ist. Bevorzugte Verbindungen sind solche Verbindungen der Formel I, worin R_1 Wasserstoff, Natrium oder Kalium ist und R_2 CN oder CO-Z ist, worin Z (C_{1-4}) -Alkoxy ist, insbesondere die Verbindung, worin Z Methoxy ist.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen (Formeln I und II) werden in der vorliegenden Beschreibung durchweg als Derivate von

(5R)-Penam bezeichnet. Der Begriff "(5R)-Penam" bezieht sich auf die Strukturformel (III)



III*

Bei der Darstellung von Derivaten der Struktur III wird das bicyclische Ringsystem als im wesentlichen in der Papierebene liegend verstanden. Unterbrochene Bindung einer Gruppe an das Ringsystem III zeigt an, daß die Gruppe von unterhalb der Papierebene her gebunden ist, und eine solche Gruppe wird als in α -Konfiguration befindlich bezeichnet. Umgekehrt bedeutet eine keilförmige Bindung einer Gruppe an das Ringsystem III, daß die Gruppe von oberhalb der Papierebene her gebunden ist, und diese Konfiguration wird als β -Konfiguration bezeichnet.

Die Verbindungen der Formeln I und II werden bequem nach einer Reihe von Reaktionswegen hergestellt (vgl. die abgekürzte Reaktionsfolge I), beginnend mit der Oxidation von 2- β -Hydroxymethyl-2- α -methyl-(5R)penam-3- α -carbonsäure, deren Carboxylgruppe mit einer herkömmlichen Penicillin-Carboxyschutzgruppe geschützt wird, deren Identität unkritisch ist. Die einzigen Erfordernisse an die Carboxyschutzgruppe sind: (i) sie muß während der Oxidation der Ausgangsverbindung stabil sein und (ii) sie muß von der Verbindung der Formel I oder II unter Bedingungen abspaltbar sein, unter denen das β -Lactam praktisch intakt bleibt. Typische verwendbare Beispiele sind die Tetrahydropyranylgruppe, die Benzylgruppe, substituierte Benzylgruppen (z.B. 4-Nitrobenzyl), die Benzhydrylgruppe, die 2,2,2-Trichlorethylgruppe, die t-Butylgruppe und die Phenacylgruppe. S. ferner die US-PS'en 3 632 850

3 197 466; GB-PS 1 041 985, Woodward et al., Journal of the American Chemical Society 88, 852 (1966); Chauvette, Journal of Organic Chemistry 36, 1259 (1971); Sheehan et al., Journal of Organic Chemistry 29, 2006 (1964); und "Cephalosporin and Penicillins, Chemistry and Biology", H. E. Flynn, Academic Press, Inc., 1972. Abspaltung der Carboxyschutzgruppe von Verbindungen der Formeln I und II zu entsprechenden Verbindungen, worin R_1 bzw. R_7 Wasserstoff sind, erfolgt nach für die jeweils speziell verwendete Schutzgruppe geeigneten Methoden. Solche Methoden und Bedingungen für ihre Durchführung sind dem Fachmann auf dem Gebiet bekannt. Die bevorzugten Schutzgruppen sind Benzyl und 4-Nitrobenzyl, die durch katalytische Hydrogenolyse leicht abspaltbar sind.

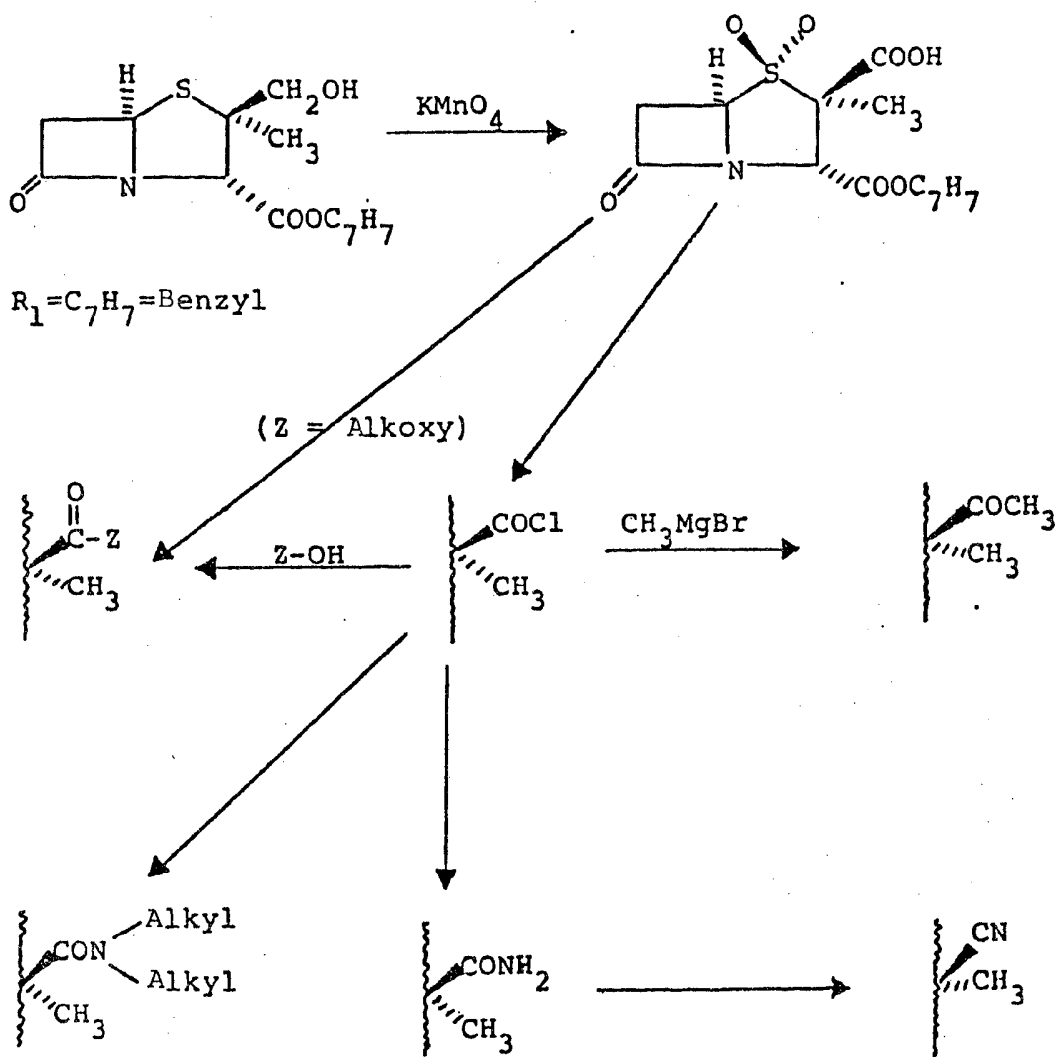
Die allgemeine Arbeitsweise für katalytische Hydrogenolyse von Benzyl- oder 4-Nitrobenzyl-Schutzgruppen umfaßt das Zusammenbringen einer Lösung der Verbindung, die von der Schutzgruppe befreit werden soll, mit Wasserstoff oder Wasserstoff im Gemisch mit einem inerten Verdünner, wie Stickstoff oder Argon, in Gegenwart einer katalytischen Menge Pd/C-Katalysator. Bequeme Lösungsmittel für diese Hydrogenolyse sind niedere Alkanole, wie Methanol; Ether, wie Tetrahydrofuran und Dioxan; niedermolekulare Ester, wie Ethylacetat und Butylacetat; Wasser; und Gemische dieser Lösungsmittel. Es ist jedoch üblich, Bedingungen zu wählen, unter denen das Ausgangsmaterial löslich ist. Die Hydrogenolyse erfolgt gewöhnlich bei Raumtemperatur und bei einem Druck von etwa 0,5 bis etwa 5 bar (kg/cm^2). Der Katalysator liegt gewöhnlich in einer Menge von etwa 10 Gew.-%, bezogen auf das Ausgangsmaterial, bis zu einer dem Gewicht des Ausgangsmaterials gleichen Mengen vor, wenngleich größere Mengen verwendet werden können. Die Reaktion erfordert üblicherweise etwa 1 h, worauf die Verbindung der Formel I, worin R_1 Wasserstoff ist,

oder der Formel II, worin R₇ Wasserstoff ist, einfach durch Filtrieren und anschließendes Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum gewonnen wird.

Die Oxidation erfolgt mit Hilfe eines Metallpermanganats, vorzugsweise Natrium- oder Kaliumpermanganat.

Die Umsetzung erfolgt gewöhnlich durch Behandeln der 2-β-Hydroxymethylpenam-Reaktionskomponente mit etwa 2,0 bis etwa 10 Mol-Äquivalenten des Permanganats und vorzugsweise etwa 5 bis 6 Mol-Äquivalenten des Permanganats in einem geeigneten Lösungsmittelsystem, d.h. einem solchen, das weder mit dem Ausgangsmaterial noch mit dem Produkt in nachteiliger Weise in Wechselwirkung tritt. Gewöhnlich wird Wasser verwendet. Wenn gewünscht, kann ein Cosolvens, das mit Wasser mischbar ist, aber mit dem Permanganat nicht in Wechselwirkung tritt wie Tetrahydrofuran oder Aceton, zugesetzt werden. Die Umsetzung erfolgt normalerweise bei einer Temperatur im Bereich von etwa -20 bis etwa 50°C und vorzugsweise bei etwa Raumtemperatur. Bei einer solchen Temperatur ist die Umsetzung normalerweise praktisch innerhalb von 40 bis 50 h beendet. Obgleich die Umsetzung unter neutralen, basischen oder sauren Bedingungen durchgeführt werden kann, wird vorzugsweise unter sauren (pH ~ 3) gearbeitet. Das Produkt wird durch Zugabe des Gemisch zu Wasser-Ethylacetat und anschließendes Kühlen und Zugabe von Natriumbisulfit bei pH 2,5 zum Reduzieren überschüssigen Permanganats und des Nebenprodukts Mangandioxid gewonnen.

I. Abgekürzte Reaktionsfolge



Das Produkt wird durch Ansäuern des Gemischs auf pH 1-2 und Extrahieren des Gemischs mit Ethylacetat gewonnen. Entfernen des Lösungsmittels liefert das Produkt. Das so hergestellte Produkt wird durch Lösen in Ethylacetat-Wasser und Einstellen des pH auf 8,5 qualitativ verbessert. Die wässrige Phase wird entfernt, wieder mit Ethylacetat extrahiert und dann angesäuert und wieder mit Ethylacetat extrahiert. Das Produkt wird aus diesem letzteren Extrakt durch Einengen gewonnen.

Die Oxidation wandelt die geschützte 2- β -Hydroxymethyl-2- α -methyl-(5R)penam-3- α -carbonsäure-Reaktionskomponente in die entsprechende geschützte 2- β -Carboxy-2- α -methyl(5R)penam-3- α -carbonsäure-1,1-dioxid-Verbindung der Formel I um, worin R_2 Carboxy und R_1 eine Carboxy-Schutzgruppe, z.B. Benzyl, ist.

Die so hergestellte 2- β -Carbonsäure wird dann in ein Säurechlorid ($R_2=CO_2=COCl$; Chlorcarbonyl) durch Umsetzen mit einem geeigneten Halogenierungsmittel, wie Oxalylchlorid, Thionylchlorid, Phosphortrichlorid oder Phosphorpentachlorid, umgewandelt. Die Umsetzung erfolgt in einem inerten Lösungsmittel, wie Chloroform, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Methylenechlorid bei niedrigerer Temperatur, z.B. etwa -10 bis etwa $+20^\circ C$, in Gegenwart eines Säureakzeptors, wie eines tertiären Amins. Vorherige Umwandlung der Carbonsäure in ein Metallsalz (z.B. des K oder Na) erlaubt die Umwandlung des Säurechlorids ohne die Notwendigkeit eines zusätzlichen Säureakzeptors. Typisch für die verwendbaren tertiären Amine sind Trialkylamine, wie Diisopropylethylamin und Triethylamin; N-Methylmorpholin, Pyridin und N-Ethylpiperidin. Das Reaktionsgemisch wird im allgemeinen auf etwa 30 bis $60^\circ C$ für bis zu etwa 1 h nach der anfänglichen Reaktion mit dem Halogenierungsmittel erwärmt, um die Vollständigkeit der Umsetzung zu gewährleisten.

Das so hergestellte Säurechlorid kann, wenn gewünscht, durch Einengen des Lösungsmittels und Extrahieren des Säurechlorids aus dem Rückstand isoliert werden. Es ist jedoch nicht nötig, das Säurechlorid aus dem Reaktionsgemisch zu gewinnen, da das rohe Säurechlorid, d.h. das das Säurechlorid enthaltende Reaktionsgemisch, so wie es ist, verwendet werden kann.

Das Säurechlorid dient als bequemes Ausgangsmaterial zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R_2 als CO-Z definiert und Z ein Ester- oder Amidrest ist. Ester werden durch Umsetzen des Säurechlorids mit dem geeigneten Alkohol (HOZ) in einem inerten Lösungsmittel, wie sie oben aufgezählt sind, und in Gegenwart einer äquivalenten Menge eines Säureakzeptors, wie der oben genannten tertiären Aminbasen, bei einer Temperatur von etwa -10 bis etwa 25°C hergestellt. Die Ester werden durch Verteilen des Reaktionsprodukts mit oder ohne Einengen des inerten Lösungsmittels zwischen Ethylacetat und Wasser (pH 3-8) gewonnen. Sie werden in die Ethylacetatphase extrahiert und daraus nach Standardarbeitsweisen isoliert, z.B. durch Waschen mit Wasser, Trocknen und Einengen des Lösungsmittels.

Alternativ können die Ester direkt aus der 2-β-Carbonsäure hergestellt werden. Eine geeignete Methode umfaßt die Umsetzung der 2-β-Carbonsäure (Formel II, R_7 =Schutzgruppe) als Carbonsäuresalz mit einem geeigneten Alkylierungsmittel, wie einem Alkyljodid (z.B. CH_3J) oder einem Alkylsulfat in Gegenwart eines tertiären Amins, wofür repräsentative Beispiele oben genannt sind. Die Umsetzung erfolgt in einem inerten Lösungsmittel, z.B. N,N-Dimethylformamid oder einem der oben genannten Lösungsmittel bei Raumtemperatur. Das Produkt wird nach der oben beschriebenen Arbeitsweise gewonnen, aber mit der zusätzlichen Stufe des Waschens des Ethylacetatextrakts mit verdünnter organischer Base (pH ca. 3-8) vor dem Waschen mit Wasser, Trocknen und Verdampfen des Lösungsmittels.

Verbindungen der Formel I und II, worin der 2- β -Substituent Aminocarbonyl oder Dialkylaminocarbonyl ist, werden auch aus dem Säurechlorid durch Umsetzen mit Ammoniak, im allgemeinen als Ammoniumhydroxid, oder mit dem geeigneten Dialkylamin hergestellt. Das Ammoniak oder Dialkylamin wird gewöhnlich im Verhältnis von mindestens 2 Mol pro Mol Säurechlorid eingesetzt. Alternativ kann 1 Mol Ammoniak oder Dialkylamin und 1 Mol tertiäres Amin, wie sie oben genannt sind, als Säureakzeptor zugesetzt, verwendet werden.

Wenn Ammoniumhydroxid als Quelle für Ammoniak verwendet wird, können Umsetzungen in kleinem Maßstab unter raschem Rühren und ohne die Notwendigkeit eines Cosolvens zur Bildung eines Einphasen-Reaktionsgemischs durchgeführt werden. Umsetzungen in großem Maßstab werden besser unter Verwendung eines Cosolvens z.B. von Tetrahydrofuran, oder unter Verwendung einer Lösung von Ammoniak in einem inerten Lösungsmittel, wie oben erwähnt, durchgeführt.

Wenn ein Dialkylamin als Reaktionskomponente eingesetzt wird, wird erwünschtermaßen ein inertes Lösungsmittel verwendet. Geeignete Lösungsmittel sind die zuvor aufgezählten. Die Reaktionsbedingungen für die Amid- oder tert.-Amid-Bildung sind die gleichen, wie sie für die Esterbildung beschrieben wurden. Die Produkte werden in gleicher Weise gewonnen, mit der zusätzlichen Stufe, daß die Ethylacetatphase mit Wasser (pH ca. 3-8) vor dem Trocknen und Abdampfen des Ethylacetats gewaschen wird.

Die geschützte 2- β -Aminocarbonyl-Verbindung der Formel II ($\text{COZ}^1=\text{CONH}_2$) dient als Zwischenstufe für das entsprechende 2- β -Cyanoderivat. Die Reaktion umfaßt das Behandeln des Amids mit einem geeigneten Mittel, wie Phosphorpentoxid, Phosphoroxychlorid oder Phosphorpentachlorid, in einem inerten Lösungsmittel, wofür repräsentative oben aufgezählt sind, bei einer

Anfangstemperatur von -10 bis $+10^{\circ}\text{C}$ und in Gegenwart einer tertiären Aminbase, wie Pyridin oder Trialkylamin. Das Reaktionsgemisch kann sich auf Raumtemperatur erwärmen, und das Produkt wird nach der oben für die Gewinnung der Esterprodukte der Formel I beschriebenen Arbeitsweise gewonnen.

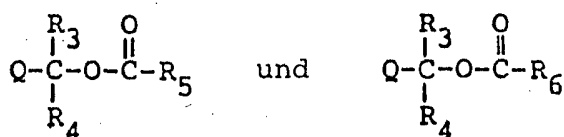
Die 2- β -Acetylgruppe (Formel I, $R_2 = \text{COZ}=\text{COCH}_3$) wird über die Zwischenstufe des 2- β -Chlorcarbonylderivats (Säurechlorid) nach der Grignard-Reaktion eingeführt. Das Säurechlorid und eine äquivalente Menge eines Grignard-Reagens (CH_3MgBr) werden in einem inerten Lösungsmittel, z.B. Ethern, wie Tetrahydrofuran und Dioxan, bei einer Temperatur unter -10°C , z.B. -10 bis -70°C , und unter einer Stickstoffatmosphäre umgesetzt. Nach beendeter Reaktion wird das Gemisch durch Zugabe von Essigsäure abgeschreckt, kann sich dann auf Raumtemperatur erwärmen, und das Produkt wird durch Verteilen des Reaktionsgemischs zwischen Ethylacetat und Wasser gewonnen. Die Ethylacetatphase wird (pH 3-8) gewaschen, getrocknet und eingeengt.

Die Verbindungen der Formeln I und II, worin R_1 und R_7 jeweils herkömmliche Penicillincarboxy-Schutzgruppen, z.B. Benzyl oder 4-Nitrobenzyl, sind, werden von der Schutzgruppe befreit, wie oben beschrieben.

Verbindungen der Formeln I und II, worin R_1 bzw. R_7 Wasserstoff sind, werden durch Verestern der Verbindungen in vivo leicht hydrolysierbare Ester umgewandelt, wobei die speziell angewandte Methode von dem gewählten esterbildenden Rest abhängt.

Für den Fall, daß der den leicht hydrolysierbaren Ester bildende Rest ausgewählt wird unter 3-Phthalidyl, 4-Crotonolactonyl, γ -Butyrolacton-4-yl und Gruppen der Formeln I-(b) (2) und I-(b) (3), worin R_3 , R_4 und R_5 wie zuvor definiert sind, können sie durch Alkylierung der geeigneten Verbindung der Formel I, worin R_1 Wasserstoff ist, oder eines kationischen Salzes

hiervon, wie nachfolgend definiert, mit einem 3-Phthalidyl-halogenid, einem 4-Crotonolactonylhalogenid, einem γ -Butyrolacton-4-yl-halogenid oder einer Verbindung der Formel



worin Q Halogen ist und R^3 , R^4 , R^5 und R^6 wie zuvor definiert sind, hergestellt werden. Die Begriffe "Halogenid" und "Halogen" sollen Derivate des Chlors, Broms und Jods bedeuten. Die Umsetzung erfolgt bequem durch Lösen eines Salzes der Verbindung der Formel I, worin R_1 Wasserstoff ist, in einem geeigneten polaren organischen Lösungsmittel, wie N,N-Dimethylformamid, und dann Zugabe von etwa 1 Mol-Äquivalent des Halogenids. Wenn die Umsetzung im wesentlichen vollständig abgelaufen ist, wird das Produkt nach Standardtechniken isoliert. Es reicht oft aus, das Reaktionsmedium einfach mit einem Überschuß Wasser zu verdünnen und dann das Produkt in ein mit Wasser nicht mischbares organisches Lösungsmittel zu extrahieren und es dann durch Verdampfen des Lösungsmittels zu gewinnen. Gewöhnlich verwendete Salze des Ausgangsmaterials sind Alkalimetallsalze, wie Natrium- und Kaliumsalze, und tert.-Aminsalze, wie von Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, N-Ethylpiperidin, Tetrabutylammonium, N,N-Dimethylanilin und N-Methylmorpholin. Die Umsetzung erfolgt bei einer Temperatur im Bereich von etwa 0 bis 100°C und gewöhnlich bei etwa 25°C. Die bis zum Abschluß benötigte Zeit variiert mit einer Reihe von Faktoren, wie der Konzentration der Reaktionskomponenten und der Reaktivität der Reagentien. So reagiert das Jodid schneller als das Bromid, das wiederum schneller reagiert als das Chlorid. Tatsächlich ist es zuweilen von Vorteil, wenn eine Chlorverbindung eingesetzt wird, bis zu einem Mol-Äquivalent eines Alkalimetalljodids zuzugeben. Dies bewirkt eine Beschleunigung der Reaktion. Unter Berücksichtigung der vorstehen-

den Faktoren werden gewöhnlich Reaktionszeiten von etwa 1 bis etwa 24 h angewandt.

Alternativ werden die Ester, insbesondere solche Bisester, bei denen R_6 ein Acylaminopenicillanat-Rest ist, durch Umsetzen eines Halogenmethyls, z.B. Chlormethyl oder Jodmethyl, Ester einer Verbindung der Formel I mit einem Alkalimetallsalz (Na oder K) des geeigneten Acylaminopenicillins hergestellt. Ferner können andere Ester, wie Alkylsulfonyloxymethyl- und Aryl (Phenyl, Toly)l-sulfonyloxymethyl- und 1-Chlor-ethyl-Ester anstelle der Halogenmethylester verwendet werden. Die angewandten Reaktionsbedingungen sind im wesentlichen die gleichen wie oben beschrieben.

Die Verbindungen der Formeln I und II, worin Z^1 Hydroxy ist, und jeder der Reste R^1 und R^7 Wasserstoff ist, sind sauer und bilden mit basischen Mitteln Salze. Diese Salze können nach Standardtechniken hergestellt werden, wie durch Zusammenbringen der sauren und basischen Komponenten, gewöhnlich in einem stöchiometrischen Verhältnis, in einem wässrigen, nicht-wässrigen oder teilweise wässrigen Medium, je nach Eignung. Sie werden dann gewonnen durch Filtrieren, durch Ausfällen mit einem Nichtlösungsmittel und anschließendes Filtrieren, durch Abdampfen des Lösungsmittels oder im Falle wässriger Lösungen durch Lyophilisieren, je nach Eignung. Basische Mittel, die in geeigneter Weise bei der Salzbildung eingesetzt werden, gehören sowohl zu den organischen als auch den anorganischen und können Ammoniak, organische Amine, Alkalialkoxide, sowie Erdalkalimetallhydroxide, -carbonate, -hydride und -alkoxide einschließen. Repräsentative Beispiele für solche Basen sind primäre Amine, wie n-Propylamin, n-Butylamin, Anilin, Cyclohexylamin, Benzylamin und Octylamin; sekundäre Amine, wie Diethylamin, Morpholin, Pyrrolidin und Piperidin; tertiäre Amine, wie Triethylamin, N-Ethylpiperidin, N-Methylmorpholin und 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en; Hydroxide, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniumhydroxid und Bariumhydroxid; Alkoxide, wie Natriumethylat und Kaliumethylat;

Hydride, wie Calciumhydrid und Natriumhydrid; Carbonate, wie Kaliumcarbonat und Natriumcarbonat; Bicarbonate, wie Natriumbicarbonat und Kaliumbicarbonat; und Alkalimetallsalze langkettiger Fettsäuren, wie Natrium-2-ethylhexanoat.

Die Verbindungen der Formel I, worin R_1 Wasserstoff ist, sind starke Inhibitoren für mikrobielle β -Lactamasen und erhöhen die antibakterielle Wirksamkeit von β -Lactam-Antibiotika (Penicillinen und Cephalosporinen) gegenüber zahlreichen Mikroorganismen, die eine β -Lactamase produzieren, sowohl in vitro als auch in vivo. Die Verbindungen der Formel I, worin R_1 ein esterbildender, in vivo leicht hydrolysierbarer Rest ist, sind starke Inhibitoren für mikrobielle β -Lactamasen und erhöhen die antibakterielle Wirksamkeit von β -Lactam-Antibiotika (Penicillinen und Cephalosporinen) gegenüber zahlreichen Mikroorganismen, die eine β -Lactamase produzieren, in vivo. Die Art und Weise, in der Verbindungen der Formel I, worin R_1 Wasserstoff ist, die Wirksamkeit eines β -Lactam-Antibiotikums in vitro erhöhen, kann unter Bezugnahme auf Versuche abgeschätzt werden, in denen die Mindesthemmkonzentration (MHK) eines gegebenen Antibiotikums alleine und einer Verbindung der Formel I alleine gemessen werden. Diese MHK-Werte werden dann mit den MHK-Werten verglichen, die mit einer Kombination des gegebenen Antibiotikums und einer Verbindung der Formel I erhalten werden. Wenn die antibakterielle Stärke der Kombination beträchtlich größer ist als aus den Stärken der Einzelverbindungen vorauszusagen gewesen wäre, wird dies als eine Verstärkung der Aktivität angesehen. Die MHK-Werte von Kombinationen werden unter Anwendung der von Barry und Sabath in "Manual of Clinical Microbiology", Lenette, Spaulding und Truant, 2. Auflage 1974, American Society for Microbiology, beschriebenen Methode gemessen.

Die Verbindungen der Formel I und deren Salze steigern die antibakterielle Wirksamkeit von β -Lactam-Antibiotika in vivo, d.h., sie senken die Menge des Antibiotikums, die nötig ist, um Mäuse gegen eine sonst tödliche Beimpfung mit bestimmten β -Lactamase-produzierenden Bakterien zu schützen.

Das Vermögen der Verbindungen der Formel I und ihrer Salze, die Wirksamkeit eines β -Lactam-Antibiotikums gegenüber β -Lactamase-produzierenden Bakterien zu steigern, macht sie wertvoll für die gemeinsame Verabreichung mit β -Lactam-Antibiotika bei der Behandlung bakterieller Infektionen beim Menschen. Bei der Behandlung einer Bakterieninfektion kann die Verbindung der Formel I mit dem β -Lactam-Antibiotikum zusammengemischt und die beiden Mittel so gleichzeitig verabreicht werden. Alternativ kann die Verbindung der Formel I als separates Mittel im Verlauf der Behandlung mit einem β -Lactam-Antibiotikum verabreicht werden. In manchen Fällen wird es vorteilhaft sein, den Patienten mit der Verbindung der Formel I vorzudosieren, bevor mit der Behandlung mit einem β -Lactam-Antibiotikum begonnen wird.

Wenn eine Verbindung der Formel I oder ein Salz hiervon zur Erhöhung der Wirksamkeit eines β -Lactam-Antibiotikums bei einem menschlichen Patienten verwendet wird, kann sie alleine oder gemischt mit pharmazeutisch annehmbaren Trägern oder Verdünnungsmitteln verabreicht werden. Sie kann oral oder parenteral, d.h. intramuskulär, subkutan oder intraperitoneal, verabreicht werden. Der Träger oder das Verdünnungsmittel wird auf der Basis des beabsichtigten Verabreichungsweges ausgewählt. Beispielsweise kann, wenn orale Verabreichung in Betracht gezogen wird, eine erfindungsgemäße Verbindung der Formel I in Form von Tabletten, Kapseln, Rauten oder Pastillen, Pulvern, Sirupen, Elixieren, wässrigen Lösungen und Suspensionen und dgl. gemäß pharmazeutischer Standardpraxis verwendet werden. Im Falle von Tabletten für orale Verwendung umfassen gewöhnlich verwendete Träger Lactose, Natriumcitrat und Salze der Phosphorsäure. Verschiedene den Zerfall fördernde Mittel, wie Stärke,

und Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum, werden gewöhnlich in Tabletten verwendet. Für orale Verabreichung in Kapselform sind brauchbare Verdünnungsmittel Lactose und hochmolekulare Polyethylenglykole, z.B. Polyethylenglykole mit Molekulargewichten von 2000 bis 4000. Wenn wässrige Suspensionen für orale Verwendung gefordert werden, ist der aktive Bestandteil mit emulgierenden und suspendierenden Mitteln kombiniert. Wenn gewünscht, können bestimmte Süßungs- und/oder Aromatisierungsmittel zugesetzt werden. Für parenterale Verabreichung, wozu die intramuskuläre, intraperitoneale, subkutane und intravenöse Verwendung gehören, werden gewöhnlich sterile Lösungen des aktiven Bestandteils hergestellt und der pH-Wert der Lösungen geeignet eingestellt und gepuffert. Für intravenöse Verwendung sollte die Gesamtkonzentration der gelösten Stoffe gesteuert werden, um die Präparation isotonisch zu machen. Ein pharmazeutisches Mittel mit einer erfindungsgemäßen Verbindung enthält normalerweise etwa 20 bis etwa 95 Gew.-% der Verbindung der Formel I.

Wenn eine Verbindung der Formel I in Kombination mit einem anderen β -Lactam-Antibiotikum verwendet wird, kann die Verbindung oral oder parenteral verabreicht werden, d.h. intramuskulär, subkutan oder intraperitoneal. Wenngleich der verschreibende Arzt letztlich die bei einem menschlichen Patienten anzuwendende Dosierung entscheiden wird, wird das Verhältnis der täglichen Dosierungen des erfindungsgemäßen Penams und des β -Lactam-Antibiotikums normalerweise im Bereich von etwa 1:3 bis 3:1 sein. Außerdem wird, wenn eine erfindungsgemäße Verbindung in Kombination mit einem anderen β -Lactam-Antibiotikum verwendet wird, die tägliche orale Dosis einer jeden Komponente normalerweise im Bereich von etwa 10 bis etwa 200 mg/kg Körpergewicht sein und die tägliche parenterale Dosis einer jeden Komponente normalerweise etwa 10 bis etwa 400 mg/kg Körpergewicht sein. Diese Werte dienen jedoch ledig-

lich der Veranschaulichung, und in manchen Fällen kann es nötig sein, Dosierungen außerhalb dieser Grenzwerte anzuwenden.

Typische β -Lactam-Antibiotika, mit denen eine Verbindung der Formel I oder Salze oder in vivo leicht hydrolysierbare Ester gemeinsam verabreicht werden können, sind kommerziell verwendete Penicilline und Cephalosporine. Repräsentativ für solche Verbindungen sind:

- 6-(2-Phenylacetamido)penicillansäure,
- 6-(D-2-Amino-2-phenylacetamido)penicillansäure,
- 6-(D-2-Amino-2-[4-hydroxyphenyl]acetamido)penicillansäure,
- 6-(2-Carboxy-2-phenylacetamido)penicillansäure,
- 6-(2-Carboxy-2-[3-thienyl]acetamido)penicillansäure,
- 6-(D-2-[4-Ethylpiperazin-2,3-dion-1-carboxamido]-2-phenylacetamido)penicillansäure,
- Acetoxymethyl-6-(D-2-amino-2-phenylacetamido)-penicillanat,
- Pivaloyloxymethyl-6-(2-phenylacetamido)penicillanat,
- Pivaloyloxymethyl-6-(D-2-amino-2-[4-hydroxyphenyl]-acetamido)penicillanat,
- 1-(Ethoxycarbonyloxy)ethyl-6-(D-2-amino-2-[4-hydroxyphenyl]-acetamido)penicillanat,
- 3-Phthalidyl-6-(2-phenylacetamido)penicillanat,
- 3-Phthalidyl-6-(D-2-amino-2-phenylacetamido)-penicillanat,
- 7-(D-2-Amino-2-[4-hydroxyphenyl]acetamido)desacetoxycephalosporansäure,
- 7-(2-[2-Amino-4-thiazolyl]-2-[methoxyimino]-acetamido)-cephalosporansäure,
- 7-(D-2-Amino-2-phenylacetamido)desacetoxycephalosporansäure,
- 7- α -Methoxy-7-(2-[2-thienyl]acetamido)-3-carbamoyloxy-methyl-3-desacetoxymethylcephalosporansäure,
- 7-(D-2-Amino-2-phenylacetamido)cephalosporansäure,
- 7-(D-2-[4-Ethylpiperazin-2,3-dion-1-carboxamido]-2-[4-hydroxyphenyl]acetamido)-3-([1-methyl-5-tetrazolyl]-thiomethyl)-3-desacetoxymethylcephalosporansäure und

deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

Wie der Fachmann erkennen wird, sind manche der obigen β -Lactam-Verbindungen wirksam bei oraler oder parenteraler Verabreichung, während andere nur bei parenteraler Verabreichung wirksam sind. Wenn eine Verbindung der Formel I oder ein Salz oder ein in vivo leicht hydrolysierbarer Ester hiervon gleichzeitig (d.h. zusammengemischt) mit einem β -Lactam-Antibiotikum verwendet werden soll, das nur parenteral verabreicht wirksam ist, ist eine kombinierte Formulierung, die sich für parenterale Verwendung eignet, erforderlich. Wenn die Verbindung der Formel I oder ein Salz oder ein Ester hiervon gleichzeitig (zusammengemischt) mit einem β -Lactam-Antibiotikum verwendet werden soll, das oral oder parenteral wirksam ist, können Kombinationen hergestellt werden, die entweder für orale oder parenterale Verabreichung geeignet sind. Außerdem kann eine Präparation der Verbindung der Formel I oder eines Salzes oder Esters hiervon oral verabreicht werden, während gleichzeitig ein weiteres β -Lactam-Antibiotikum parenteral verabreicht wird; und es ist auch möglich, Präparate der Verbindung der Formel I oder eines Salzes oder Esters hiervon parenteral zu verabreichen, während gleichzeitig das weitere β -Lactam-Antibiotikum oral verabreicht wird.

Die folgenden Beispiele dienen lediglich der weiteren Veranschaulichung. In den dargebotenen Beispielen wurde kein Versuch unternommen, die Reaktionsbedingungen zu optimieren oder die maximale Produktmenge aus einer gegebenen Reaktion zu gewinnen. Infrarotspektren (IR) wurden mit KBr-Preßlingen gemessen, und diagnostische Absorptionsbanden sind in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben. Kernmagnetische Resonanzspektren (NMR) wurden bei 60 MHz für Lösungen in Deuterochloroform (CDCl_3) oder Perdeuterodimethylsulfoxid (DMSO-d_6) gemessen, und Peak-Lagen sind in Teilen pro Million (ppm, nach niederem Feld hin) von Tetramethylsilan angegeben. Die folgenden Abkürzungen

für Peak-Formen werden verwendet: s = Singulett, d = Dublett,
q = Quadruplett, m = Multiplett.

Beispiel 1

Benzyl-2- β -carboxy-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carboxylat-
1,1-dioxid

Gepulvertes Kaliumpermanganat (17,96 g) wurde portionsweise zu einer Lösung von Benzyl-2- β -hydroxymethyl-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carboxylat (5,82 g) in Aceton (300 ml)/Wasser (60 ml), gekühlt auf 0-5°C in einem Eisbad, gegeben. Nach Zugabe jeder Portion Permanganat wurde der sich einstellende pH-Wert des Gemischs durch Zugabe von 25%iger Phosphorsäure auf 3,0 eingestellt. Das Gemisch wurde 1/2 h bei 0-5°C nach vollständiger Permanganatzugabe gerührt und das Kühlbad entfernt. Periodische Einstellungen des pH-Werts erfolgten je nach Notwendigkeit, um den sich einstellenden pH bei 3,0 zu halten.

Das Gemisch wurde weitere 50 h gerührt, dann zu Wasser (800 ml)/Ethylacetat (300 ml) gegeben. Das anfallende Gemisch wurde auf 15°C gekühlt und 10 %ige Natriumbisulfitlösung bei pH 2,5 zugesetzt, bis der braune Mangandioxid-Niederschlag sich löste. Der pH wurde dann mit 2 n HCl auf 1,6 eingestellt. Die Ethylacetatphase wurde entfernt und die wässrige Phase mit weiterem Ethylacetat (300 ml) extrahiert. Die Ethylacetatphasen wurden kombiniert, mit Salzlösung (2 x 100 ml) gewaschen und (über Na₂SO₄) getrocknet. Einengen unter vermindertem Druck (Wasserstrahlpumpe) ergab einen harzartigen Feststoff.

Der harzartige Feststoff wurde in Ethylacetat (50 ml)/Wasser (25 ml) aufgenommen und der pH mit 5%iger wässriger NaOH auf 8,5 eingestellt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wieder einmal mit Ethylacetat (25 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 2 n HCl auf pH 1,6 eingestellt und dann mit Ethylacetat (50 ml) extrahiert. Der Ethylacetat-

extrakt wurde mit Salzlösung (2 x 20 ml) gewaschen, (über Na_2SO_4) getrocknet und im Vakuum zu 2,1 g des Titelprodukts als Feststoff eingeengt.

Umkristallisieren aus Ethylacetat/Ether lieferte eine Analysenprobe, Schmp. 122-124° (Zers.)

Analyse ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_7\text{S}$:

C 50,98 %, H 4,28 %, N 3,96 %

gef. C 50,82 %, H 4,35 %, N 3,99 %.

NMR (CDCl_3 + DMSO-d_6), δ : 1,58 (3 H, s), 3,48 (2 H, m), 4,84 (1 H, dd J = 2, 4 Hz), 5,22 (2 H, s), 5,46 (1 H, s), 7,33 (5 H, s).

Ebenso werden die 2- β -Hydroxymethyl-2- α -methyl-(5R)penam-3- α -carbonsäureester der Herstellung C in die entsprechenden 2- β -Carboxy-2- α -methyl-(5R)penam-3- α -carbonsäure-1,1-dioxid-ester umgewandelt, worin die Estergruppe (R_1) wie bei Herstellung definiert ist.

Beispiel 2

Benzyl-2- β -chlorcarbonyl-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid

Oxalylchlorid (0,37 ml) wurde unter Rühren zu einer Lösung von Benzyl-2- β -carboxy-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid (1,25 g) in Chloroform (12 ml) bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Diisopropylethylamin (0,68 ml) wurde unmittelbar in einer einzigen Portion zugegeben. Das anfallende braune, schäumende Gemisch wurde dann auf 50°C auf einem Wasserbad erwärmt und 30 min gerührt. Das so gebildete rohe Säurechlorid wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.

NMR (CDCl_3), δ : 1,70 (3 H, s), 3,57 (2 H, m), 4,78 (1 H, dd, $J = 2, 4$ Hz), 5,23 (2 H, ABq, $J = 12$), 5,47 (1 H, s), 7,34 (5 H, s).

Die übrigen Ester des Beispiels 1 werden ebenso in ihre entsprechenden 2- β -Chlorcarbonyl-Derivate umgewandelt, worin die Estergruppe (R_1) wie bei Herstellung F definiert ist.

Beispiel 3

Benzyl-2- β -carbomethoxy-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid

Methode A:

Diisopropylethylamin (0,117 ml) wurde zu einer Lösung von Benzyl-2- β -carboxy-2- α -methyl-(5R)penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid (24 mg) und Methyljodid (0,3 ml) in N,N-Dimethylformamid (1 ml) bei Raumtemperatur gegeben und das Gemisch 90 min gerührt. Ethylacetat (15 ml) und Wasser (30 ml) wurden zu dem Gemisch gegeben und der pH dann durch Zugabe von 2 n HCl auf 3,0 eingestellt. Die Ethylacetatschicht wurde entfernt und mit Wasser (2 x 25 ml) bei pH 8,5, dann mit Salzlösung (20 ml) gewaschen und dann (über Na_2SO_4) getrocknet. Das Ethylacetat wurde im Vakuum zu dem Produkt, einem Öl, eingengt. Das Öl wurde in Chloroform (10 ml) aufgenommen und das Chloroform im Vakuum abgezogen. Der Vorgang wurde nochmals wiederholt, um alles Ethylacetat sicher zu entfernen. Der ölige Rückstand kristallisierte beim Stehen (20 mg).

Er wurde dünnschichtchromatographisch an Kieselgel mit 2:1 Hexan/Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, $R_f = 0,25$.
NMR (CDCl_3), δ : 1,52 (3 H, s), 3,50 (2 H, m), 3,86 (3 H, s), 4,63 (1 H, m), 5,22 (2 H, s), 5,54 (1 H, s), 7,37 (5 H, s).

Ersatz des Methyljodids bei der obigen Arbeitsweise durch eine äquimolare Menge Ethyljodid, n-Propyljodid oder n-Butyljodid, aber unter Anwendung von Reaktionszeiten von 24 bis 48 h, lieferte die entsprechenden Ethyl-, n-Propyl- und n-Butylester.

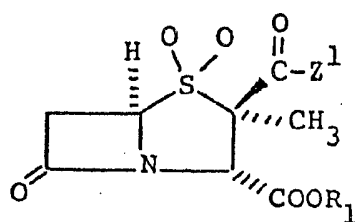
Methode B:

Pyridin (10 Tropfen) und Methanol (8 Tropfen) wurden zu 0,1 mMol Benzyl-2- β -chlorcarbonyl-2- α -methyl-(5R)penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid (Produkt des Beispiels 2) unter Stickstoffatmosphäre, gekühlt in einem Eisbad, gegeben und das Gemisch 90 min gerührt. Es wurde dann zwischen Ethylacetat (20 ml) und Wasser (20 ml) verteilt und der pH auf 3,0 eingestellt. Die Ethylacetatschicht wurde abgetrennt, mit Wasser (10 ml) bei pH 3,0, dann mit Salzlösung (20 ml) gewaschen und dann (über Na_2SO_4) getrocknet. Entfernen des Ethylacetats im Vakuum lieferte 35 mg des Titelprodukts.

Das NMR-Spektrum war identisch mit dem des Produkts der Methode A.

Wiederholen der obigen Arbeitsweise, aber unter Ersatz des Methanols durch eine äquimolare Menge n-Propanol, Isopropanol oder n-Butanol, lieferte die entsprechenden n-Propyl-, Isopropyl- und n-Butylester.

Wiederholen der obigen Arbeitsweise der Methode B, aber unter Verwendung des geeigneten Esters des 2- β -Chlorcarbonyl-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carbonsäure-1,1-dioxids und des geeigneten Alkohols anstelle der Reaktionskomponenten der Methode B lieferte Verbindungen der Formel



Z	R ₁
Methoxy	p-Nitrobenzyl
n-Butoxy	p-Nitrobenzyl
Methoxy	Pivaloyloxymethyl
n-Propoxy	Pivaloyloxymethyl
Ethoxy	3-Phthalidyl
Methoxy	4-Crotonolactonyl
Isopropoxy	γ-Butyrolacton-4-yl
Methoxy	Acetoxymethyl
n-Butoxy	Acetoxymethyl
Ethoxy	1-Acetoxyethyl
Ethoxy	1-Methyl-1-(acetoxy)ethyl
Methoxy	Hexanoyloxymethyl
Methoxy	1-Methyl-1-(hexanoyloxy)ethyl
Methoxy	Methoxycarbonyloxymethyl
Isopropoxy	Methoxycarbonyloxymethyl
Methoxy	Propoxycarbonyloxymethyl
n-Butoxy	1-(Ethoxycarbonyloxy)ethyl
Ethoxy	1-Methyl-1-(ethoxycarbonyloxy)-ethyl
Methoxy	1-Methyl-1-(hexanoyloxycarbonyloxy)methyl
Ethoxy	1-(Ethoxycarbonyloxy)methyl

Beispiel 4

2- β -Carbomethoxy-2- α -methyl-(5R)penam-3- α -carbonsäure-1,1-dioxid

Eine Lösung von Benzyl-2- β -carbomethoxy-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid (44 mg) in Methanol (20 ml)/Wasser (5 ml) wurde in einer Paar-Apparatur über 10 % Pd/C (200 ml) bei 3,52 bar (50 psi) H_2 20 min bei Raumtemperatur hydrogenolysiert. Der Katalysator wurde abfiltriert und mit Methanol/Wasser gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingengt, um das Methanol zu entfernen, und der wässrige Rückstand mit Ethylacetat bei pH 1,6 (2 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten Ethylacetatextrakte wurden (über Na_2SO_4) getrocknet und im Vakuum zu einem glasartigen Rückstand eingengt. Das Produkt wurde langsam aus Deuterochloroform kristallisiert. NMR ($CDCl_3$), δ : 1,75 (3 H, s), 3,53 (2 H, m), 3,90 (3 H, s), 4,68 (1 H, m), 5,49 (1 H, s).

Die übrigen Benzyl- und p-Nitrobenzylester des Beispiels 3 werden ebenso zu den entsprechenden 2- β -Carboalkoxy-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carbonsäure-1,1-dioxiden debenzyliert.

Beispiel 5

Benzyl-2- β -carbomethoxy-2- α -methyl-(5R)penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid

Pyridin (0,091 ml) und Ethanol (0,065 ml) wurden zu 0,283 mmol Benzyl-2- β -chlorcarbonyl-2- α -methyl-(5R)penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid (hergestellt nach der Methode des Beispiels 2, aber unter Verwendung von CH_2Cl_2 als Lösungsmittel anstelle von Chloroform) in Methylenchlorid (3 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre bei 0°C gegeben und das Gemisch 1/2 h gerührt.

Es wurde dann auf Raumtemperatur erwärmt und das Methylenchlorid im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat (15 ml)/Wasser (15 ml) bei pH 3,0 verteilt. Die Ethylacetatphase wurde abgetrennt und nacheinander mit Wasser (15 ml) bei pH 3,0, Wasser (10 ml) ohne pH-Einstellung, Wasser (15 ml) von pH 8,5, Salzlösung (15 ml) gewaschen und (über Na_2SO_4) getrocknet. Abziehen des Ethylacetats im Vakuum ergab 106 mg Produkt, ein Öl.

NMR (CDCl_3), δ : 1,26 (3 H, t, $J = 7$ Hz), 1,54 (3 H, s), 3,49 (2 H, m), 4,31 (2 H, q, $J = 7$), 4,58 (1 H, m), 5,17 (2 H, Abq), 5,48 (1 H, s), 7,30 (5 H, s).

Beispiel 6

2- β -Carbethoxy-2- α -methyl-(5R)penam-3- α -carbonsäure-1,1-dioxid

Ein Gemisch aus Benzyl-2- β -carbethoxy-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid (160 mg), Tetrahydrofuran (25 ml)/Wasser (10 ml) und 5 % Pd/ CaCO_3 (300 mg) wurde in einer Paar-Apparatur bei 3,37 bar (48 psi) H_2 15 min bei Raumtemperatur hydrogenolysiert. Der Katalysator wurde dann abfiltriert und mit Tetrahydrofuran (15 ml)/Wasser (6 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeengt, um das Tetrahydrofuran zu entfernen. Ether (20 ml) wurde zum wässrigen Rest (pH 7,8) gegeben, das Gemisch gründlich durchmischt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde auf pH 1,6 (2 n HCl) angesäuert und mit Ethylacetat (30 ml) extrahiert. Der Extrakt wurde (über Na_2SO_4) getrocknet und im Vakuum zu einem klaren, amorphen Rückstand eingeengt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat (5 ml) aufgenommen und im Vakuum eingeengt. Dieser Schritt wurde noch einmal wiederholt. Um Spuren Ethylacetat zu entfernen, wurde Chloroform (5 ml) dem Rückstand zugesetzt und dann durch Abziehen im Vakuum entfernt.

Die Zugabe und das Entfernen des Chloroforms wurden noch einmal wiederholt, um 100 mg des Titelprodukts als klare, amorphe Masse (ein Glas) zu ergeben.

NMR (CDCl_3) δ : 1,33 (3 H, t, $J = 7$ Hz), 1,74 (3 H, s), 3,50 (2 H, m), 4,34 (2 H, q, $J = 7$ Hz), 4,65 (1 H, s), 5,48 (1 H, s).

Beispiel 7

Benzyl-2- β -(2-acetamidoethoxycarbonyl)-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid

Zu einer Lösung von Benzyl-2- β -chlorcarbonyl-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid (0,95 mmol) in Chloroform (Produkt des Beispiels 2) bei 0°C unter Stickstoff in einem Kühlbad von 0°C wurde eine Lösung von 2-Acetamidoethanol (309 mg) und Diisopropylethylamin (0,348 ml) in Methylenchlorid (2 ml) unter raschem Rühren gegeben. Nach 5 min raschem Rühren bei 0°C wurde das Kühlbad entfernt und das Gemisch weitere 90 min gerührt. Es wurde dann im Vakuum eingeeengt und der Rückstand zwischen Ethylacetat (30 ml)/Wasser (30 ml) verteilt. Die Phasen wurden getrennt und die Ethylacetatphase nacheinander mit verdünnter wässriger HCl (pH 2,5, 20 ml), Wasser (10 ml), verdünnter wässriger NaOH (pH 8,0, 20 ml), Wasser (10 ml) und Salzlösung (20 ml) gewaschen und dann (über Na_2SO_4) getrocknet. Der getrocknete Extrakt wurde im Vakuum eingeeengt, Chloroform (5 ml) dem Rückstand zugesetzt und das Chloroform im Vakuum abgezogen. Dieser Schritt wurde zwei weitere Male wiederholt, um 213 mg Produkt, ein dunkles Öl, zu ergeben.

Dieses wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt. Die Säule wurde dünn-schichtchromatographisch überwacht und geeignete Fraktionen vereinigt und eingeeengt, um 73 mg des Produkts, ein Öl, zu ergeben.

NMR (CDCl₃), δ : 1,53 (3 H, s), 1,94 (3 H, s), 3,51 (4 H, m), 4,31 (2 H, m), 4,65 (1 H, m), 5,19 (2 H, s), 5,50 (1 H, s), 6,2 (1 H, breites s), 7,30 (5 H, s).

Nach dieser Arbeitsweise werden die 2- β -Chlorcarbonyl-2- α -methyl-(5R)penam-3- α -carbonsäure-1,1-dioxid-ester des Beispiels 2 in die entsprechenden Ester von 2- β -(2-Acetamidoethoxycarbonyl)-2- α -methyl-(5R)penam-3- α -carbonsäure-1,1-dioxid umgewandelt.

Beispiel 8

2- β -(2-Acetamidoethoxycarbonyl)-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carbonsäure-1,1-dioxid

Benzyl-2- β -(2-acetamidoethoxycarbonyl)-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid (73 mg) in Tetrahydrofuran (20 ml)/Wasser (5 ml) wurde in einer Paar-Apparatur bei Raumtemperatur über 10 % Pd/C (150 mg) bei 3,52 bar (50 psi) H₂ 20 min hydrogenolysiert. Der Katalysator wurde dann abfiltriert, mit Tetrahydrofuran (20 ml)/Wasser (10 ml) gewaschen und Filtrat + Waschflüssigkeiten zusammen im Vakuum eingeeengt, um den größten Teil des Tetrahydrofurans zu entfernen und eine wässrige Lösung zurückzulassen. Ethylacetat (20 ml) wurde zum wässrigen Rest gegeben und der pH auf 8,0 eingestellt. Die Phasen wurden gemischt und dann getrennt. Frisches Ethylacetat (20 ml) wurde zur wässrigen Phase gegeben und der pH auf 1,6 eingestellt. Nach gründlichem Mischen wurde die Ethylacetatphase getrennt, mit Salzlösung (10 ml) gewaschen und (über Na₂SO₄) getrocknet. Das Ethylacetat wurde im Vakuum abgezogen und Chloroform (5 ml) dem Rückstand zugesetzt. Abziehen des Chloroforms im Vakuum ergab 15 mg des Titelprodukts als Glas, das beim Stehen kristallisierte.

NMR (Aceton- d_6), δ : 1,74 (3 H, s), 1,90 (3 H, s), 3,58 (4 H, m), 4,32 (2 H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,68 (2 H, breit), 4,97 (1 H, dd, $J = 2,4$), 5,47 (1 H, s).

Nach der Arbeitsweise des Beispiels 7 und der dieses Beispiels, aber unter Ersatz des 2-Acetamidoethanols durch 3-Acetamidopropanol oder 4-Acetamidobutanol, erhält man die entsprechenden Verbindungen, worin der 2- β -Substituent 3-Acetamidopropoxycarbonyl oder 4-Acetamidobutoxycarbonyl ist.

Beispiel 9

Benzyl-2- β -(2-hydroxyethoxycarbonyl)-2- α -methyl-(5R)penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid

Eine Lösung von Benzyl-2- β -chlorcarbonyl-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid (0,53 mmol) in Chloroform (2,5 ml) wurde unter gutem Rühren zu einer Lösung von Ethylenglykol (1,1 ml) und Pyridin (0,3 ml) in Methylenchlorid (3 ml) bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Das Gemisch wurde 1 h bei 0°C gerührt, konnte dann auf Raumtemperatur kommen. Ethylacetat (20 ml) und Wasser (10 ml) wurden zu dem Gemisch gegeben, der pH durch Zugabe von 2 n Phosphorsäure auf 2,5 eingestellt und das Gemisch gründlich durchmischt. Die Phasen wurden getrennt und die Ethylacetatfraktion wieder mit Wasser (10 ml) bei pH 2,5 gewaschen. Dann wurde getrennt, mit Wasser (4 x 10 ml), Salzlösung (15 ml) gewaschen und (über Na_2SO_4) getrocknet. Einengen im Vakuum lieferte 0,192 g des Titelprodukts als Öl.

NMR ($CDCl_3$), δ : 1,53 (3 H, s), 2,94 (1 H, breites s), 3,50 (2 H, m), 3,76 (2 H, m), 4,33 (2 H, m), 4,66 (1 H, m), 5,21 (2 H, s), 5,52 (1 H, s), 7,35 (5 H, s).

Beispiel 10

2- β -(2-Hydroxyethoxycarbonyl)-2- α -methyl-(5R)penam-3- α -carbonsäure-1,1-dioxid

Benzyl-2- β -(2-hydroxyethoxycarbonyl)-2- α -methyl-(5R)penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid (192 mg) wurde in Tetrahydrofuran (30 ml)/Wasser (5 ml) über 10 % Pd/C (300 mg) bei 3,37 bar (48 psi) H_2 und Raumtemperatur in einer Paar-Apparatur 20 min hydrogenolysiert. Der Katalysator wurde abfiltriert, mit Ethylacetat (30 ml)/Wasser (10 ml) gewaschen, Filtrat und Waschlösung kombiniert und in einem Eisbad abgeschreckt. Der pH wurde auf 1,6 eingestellt, die Phasen gemischt und dann getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (30 ml) extrahiert und die vereinigten Ethylacetatextrakte mit Salzlösung (20 ml) gewaschen und dann (über Na_2SO_4) getrocknet. Einengen im Vakuum ergab das Titelprodukt (120 mg), ein Glas.

NMR (Aceton- d_6), δ : 1,79 (3 H, s), 3,36 (1 H, dd, $J = 2$, 17 Hz), 3,77 (1 H, dd, $J = 4$, 17 Hz), 3,80 (2 H, t, $J = 5$), 4,35 (2 H, t, $J = 5$), 4,98 (1 H, dd, $J = 2,4$ Hz), 5,46 (1 H, s), 6,93 (2 H, breit).

Nach der Arbeitsweise des Beispiels 9, aber unter Ersatz des Ethylenglykols durch eine äquimolare Menge Propylenglykol, Trimethylenglykol oder 1,4-Butylenglykol, erhält man die entsprechenden ω -Hydroxyalkoxycarbonyl-Derivate, die nach der Arbeitsweise dieses Beispiels hydrogenolysiert werden.

Beispiel 11

Benzyl-2- β -(2-carbomethoxymethoxycarbonyl)-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid

Eine Lösung von Pyridin (0,3 ml) und Methylglykolat (0,391 ml) in Methylenchlorid (1 ml) wurde zu einer Lösung von Benzyl-

2-β-chlorcarbonyl-2-α-methyl-(5R)penam-3-α-carboxylat-1,1-dioxid (0,53 mMol) in Deuteriochloroform (Produkt des Beispiels 2) bei 0°C unter einer Stickstoffatmosphäre gegeben. Das Gemisch wurde 1 h bei 0°C und dann 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde nach der Arbeitsweise des Beispiels 9 aufgearbeitet, um 256 mg des Titelprodukts, ein Öl, zu ergeben.

NMR (CDCl₃), δ: 1,63 (3 H, s), 3,49 (2 H, m), 3,73 (3 H, s), 4,70 (3 H, m), 5,21 (2 H, s), 5,53 (1 H, s), 7,32 (5 H, s).

Wiederholen dieser Arbeitsweise, aber unter Verwendung äquimolarer Mengen an Ethylglykolat, Propylglykolat oder Butylglykolat anstelle von Methylglykolat, liefert die entsprechenden Carboalkoxymethoxycarbonyl-Verbindungen.

Beispiel 12

2-β-(2-Carbomethoxymethoxycarbonyl)-2-α-methyl-(5R)penam-3-α-carbonsäure-1,1-dioxid

Nach der Arbeitsweise des Beispiels 10, aber unter Verwendung von Aceton/Wasser (5:1) anstelle von Tetrahydrofuran/Wasser als Lösungsmittel und 400 mg 10 % Pd/C, wurde Benzyl-2-β-(2-carbomethoxymethoxycarbonyl)-2-α-methyl-(5R)-penam-3-α-carboxylat-1,1-dioxid (256 mg) in das Titelprodukt (130 mg) umgewandelt.

NMR (CDCl₃), δ: 1,82 (3 H, s), 3,55 (2 H, m), 3,80 (3 H, s), 4,84 (3 H, m), 5,50 (1 H, s).

Ähnlich werden die übrigen Benzyl- und p-Nitrobenzylester des Beispiels 11 zu den entsprechenden Säuren hydrogenolysiert.

Beispiel 13

Benzyl-2- β -acetyl-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid

Eine Lösung von Benzyl-2- β -chlorcarbonyl-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid (1,0 mmol, hergestellt nach Beispiel 2, gefolgt von einem Verdampfen des Chloroforms und Ersatz durch Tetrahydrofuran) in Tetrahydrofuran (5 ml) und unter einer Stickstoffatmosphäre wurde auf -70°C gekühlt. Eine Etherlösung von Methylmagnesiumbromid (0,956 ml, 2,3 m) wurde dann unter raschem Rühren zugetropft, und es wurde weitere 25 min bei -70°C nach beendeter Zugabe gerührt. Essigsäure (0,3 ml) in Tetrahydrofuran (2 ml) wurde zugesetzt, das Kühlbad entfernt und das Gemisch konnte auf Raumtemperatur zurückkommen. Es wurde dann zwischen Ethylacetat (30 ml)/Wasser (20 ml) verteilt, die Ethylacetatphase entfernt und nacheinander mit wässriger Säure (10 ml) bei pH 2,5, bei pH 6,5 (10 ml), Wasser (10 ml), Salzlösung (10 ml) gewaschen und dann (über Na_2SO_4) getrocknet. Einengen im Vakuum ergab 130 mg der Titelverbindung.

Diese Arbeitsweise wurde noch einmal wiederholt, und die vereinigten Produkte wurden an einer Kieselgelsäule mit Ethylacetat als Elutionsmittel chromatographiert.

Geeignete Fraktionen wurden vereinigt und im Vakuum zu 76 mg des Reinprodukts eingengt.

NMR (CDCl_3), δ : 1,61 (3 H, s), 2,43 (3 H, s), 3,51 (2 H, m), 4,66 (1 H, m), 5,22 (2 H, t), 5,64 (1 H, s), 7,37 (5 H, s).

Ersatz der 2- β -Chlorcarbonyl-2- α -methyl-(5R)penam-3- α -carbonsäure-1,1-dioxid-Ester der Herstellung F in der obigen

Arbeitsweise liefert die entsprechenden 2- β -Acetyl-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carbonsäure-1,1-dioxid-Ester.

Beispiel 14

2- β -Acetyl-2- α -methyl-(5R)penam-3- α -carbonsäure-1,1-dioxid

Benzyl-2- β -acetyl-2- α -methyl-(5R)penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid (76 mg) wurde über 150 mg 10 % Pd/C nach der Arbeitsweise des Beispiels 10 zum Titelprodukt, einem Öl, hydrogenolysiert. Chloroform (5 ml) wurde dem Öl zugesetzt und dann im Vakuum abgezogen, um Ethylacetat zu entfernen. Diese Behandlung wurde wiederholt.

Der ölige Rückstand wurde mit Tetrachlorkohlenstoff (5 ml) verrieben und die Tetrachlorkohlenstoff-Phase (die den butylierten Hydroxytoluol-Stabilisator aus dem Tetrahydrofuran enthielt) durch Dekantieren entfernt. Diese Behandlung wurde zweimal wiederholt. Der in Tetrachlorkohlenstoff unlösliche Anteil wurde mit 10 ml Aceton vereinigt. Unlösliche Anteile wurden abfiltriert und Aceton aus dem Filtrat bei vermindertem Druck abgezogen, um 40 mg Produkt, ein Öl, zu hinterlassen.

NMR (Aceton- d_6), δ : 1,76 (3 H, s), 2,37 (3 H, s), 3,23 (1 H, dd, $J = 2,16$ Hz), 3,70 (1 H, dd, $J = 4,16$ Hz), 4,97 (1 H, dd, $J = 2,4$), 5,42 (1 H, s).

Beispiel 15

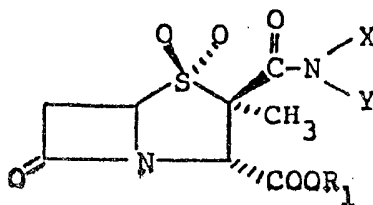
Benzyl-2- β -dimethylaminocarbonyl-2- α -methyl-(5R)penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid

Wässriges Dimethylamin (0,277 ml einer 25%igen Lösung) wurde zu Benzyl-2- β -chlorcarbonyl-2- α -methyl-(5R)penam-3- α -carboxylat-

1,1-dioxid (0,708 mMol) in Chloroform (hergestellt nach Beispiel 2) unter einer Stickstoffatmosphäre bei 0°C unter raschem Rühren gegeben. Das Gemisch wurde 1 h gerührt und dann zu einem Gemisch von Ethylacetat (25 ml)/Wasser (15 ml) gegeben. Der pH wurde durch Zugabe von 2 n H₃PO₄ auf 3,0 eingestellt, das Gemisch gründlich durchmischt und die Phasen getrennt. Die Ethylacetatphase wurde mit (2 x 15 ml) Wasser gewaschen, dann bei pH 8,5 mit (20 ml) wässriger NaOH, dann mit Salzlösung (20 ml) extrahiert und (über Na₂SO₄) getrocknet. Einengen des Ethylacetatextrakts im Vakuum ergab 215 mg des Titelprodukts, das chromatographisch an Kieselgel mit 10 % Ethylacetat/Methylenchlorid als eluierendes Lösungsmittel gereinigt wurde. Ausbeute = 131 mg, ein Öl.

NMR (CDCl₃), δ : 1,68 (3 H, s), 3,11 (6 H, s), 3,48 (2 H, m), 4,70 (1 H, m), 5,11 (2 H, s), 6,34 (1 H, s), 7,35 (5 H, s).

Ebenso werden die folgenden Verbindungen aus den geeigneten Reaktionskomponenten, d.h. Dialkylamin und Ester von 2- β -Chlorcarbonyl-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carbonsäure-1,1-dioxid, hergestellt:



X	Y	R ₁
n-C ₄ H ₉	CH ₃	Benzyl
n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	Benzyl
CH ₃	CH ₃	p-Nitrobenzyl
CH ₃	CH ₃	3-Phthalidyl
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	3-Phthalidyl
i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	4-Crotonolactonyl
CH ₃	CH ₃	γ-Butyrolacton-4-yl
CH ₃	CH ₃	Acetoxymethyl
CH ₃	n-C ₃ H ₇	Acetoxymethyl
n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	Acetoxymethyl
CH ₃	CH ₃	1-Acetoxyethyl
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Hexanoyloxymethyl
CH ₃	CH ₃	Methoxycarbonyloxymethyl
CH ₃	CH ₃	1-(Ethoxycarbonyloxy)-ethyl
CH ₃	i-C ₃ H ₇	Propoxycarbonyloxy-methyl

Beispiel 16

2- β -Dimethylaminocarbonyl-2- α -methyl-(5R)penam-3- α -carbonsäure-1,1-dioxid

Benzyl-2- β -dimethylaminocarbonyl-2- α -methyl-(5R)penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid (131 mg) in Tetrahydrofuran (20 ml)/Wasser (10 ml) wurde in einer Paar-Apparatur über 5 % Pd/CaCO₃ (400 mg) bei 3,52 bar (50 psi) H₂ 20 min bei Raumtemperatur hydrogenolysiert. Der Katalysator wurde dann abfiltriert und mit Tetrahydrofuran (20 ml)/Wasser (20 ml) gewaschen. Das Tetrahydrofuran wurde unter vermindertem Druck aus dem vereinigten Filtrat + Waschlösung abgezogen. Die wässrige Lösung (pH 5,0) wurde mit Ether (30 ml) extrahiert und dann zu 85 mg des Calciumsalzes des Titelprodukts gefriergetrocknet.

NMR (D₂O), δ : 1,99 (3 H, s), 3,23 (6 H, s), 3,60 (2 H, m), 5,12 (1 H, dd, J = 2,4 Hz), 5,73 (1 H, s).

Ebenso werden die Benzyl- und p-Nitrobenzylester des Beispiels 15 zu den entsprechenden Säuren debenzyliert.

Beispiel 17

Benzyl-2- β -aminocarbonyl-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid

Wässriges Ammoniumhydroxid (2,832 mMol) wurde in einer Portion zu einer rasch gerührten Chloroformlösung von Benzyl-2- β -chlorcarbonyl-2- α -methyl-(5R)penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid (1,416 mMol, hergestellt nach Beispiel 2) unter einer Stickstoffatmosphäre bei 0°C gegeben. Das Gemisch wurde 1 h bei 0°C gerührt und dann zu Ethylacetat (30 ml)/Wasser (30 ml) gegeben. Der pH wurde auf 3,0 eingestellt, das Gemisch gründ-

lich durchmischt und die Phasen dann getrennt. Die Ethylacetatphase wurde nacheinander mit Wasser (2 x 20 ml), verdünnter wässriger Base (pH 8,0, 20 ml), Salzlösung (20ml) gewaschen und dann über Na_2SO_4 getrocknet. Abziehen des Ethylacetats im Vakuum ergab 312 mg des Rohprodukts, das an Kieselgel mit 25 % Ethylacetat/Methylenchlorid chromatographiert wurde. Einengen der geeigneten Fraktionen lieferte 190 mg des Titelprodukts, ein Öl.

NMR (CDCl_3), δ : 1,59 (3 H, s), 3,45 (2 H, m), 4,67 (1 H, m), 5,21 (2 H, s), 5,41 (1 H, s), 6,49 (2 H, breites s), 7,32 (5 H, s).

Die Ester der Herstellung F werden ebenso in die entsprechenden 2- β -Aminocarbonyl-Derivate umgewandelt.

Beispiel 18

Benzyl-2- β -cyano-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid

Pyridin (0,29 ml) wurde zu einer Lösung von Benzyl-2- β -aminocarbonyl-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid (182 mg) in Chloroform (5 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre bei 0°C gegeben. Phosphorpentachlorid (152 mg) wurde dann zugegeben und das Gemisch 1/2 h bei 0°C gerührt. Dann konnte es Raumtemperatur erreichen (etwa 1/2 h), worauf Ethylacetat (20 ml) und Wasser (20 ml) zugesetzt wurden. Der pH wird auf 3,0 eingestellt und die Ethylacetatphase abgetrennt und nacheinander mit wässriger Säure (pH 3,0, 20 ml), Wasser (20 ml) und Salzlösung (20 ml) gewaschen und dann (über Na_2SO_4) getrocknet. Entfernen des Ethylacetats ergab ein Öl, dem Chloroform (5 ml) zugesetzt und dieses dann im Vakuum abgezogen wurde. Wiederholung dieses Schritts ergab 166 mg des Titelprodukts, ein Öl.

NMR (CDCl_3), δ : 1,55 (3 H, s), 3,58 (2 H, m), 4,69 (1 H, m), 5,08 (1 H, s), 5,23 (2 H, ABq), 7,32 (5 H, s).

Dehydratisierung der übrigen 2- β -Aminocarbonyl-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carbonsäure-1,1-dioxid-Ester des Beispiels 17 in gleicher Weise liefert die entsprechenden 2- β -Cyano-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carbonsäure-1,1-dioxid-Ester.

Beispiel 19

2- β -Cyano-2- α -methyl-(5R)penam-3- α -carbonsäure-1,1-dioxid

Benzyl-2- β -cyano-2- α -methyl-(5R)penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid (116 mg) wurde nach der Arbeitsweise des Beispiels 12 zu 80 mg der Titelsäure hydrogenolysiert.

NMR (Aceton- d_6 , externer TMS-Standard), δ : 1,89 (3 H, s), 3,44 (1 H, dd, $J = 2,16$ Hz), 3,87 (1 H, dd, $J = 4,16$ Hz), 5,02 (1 H, s), 5,14 (1 H, dd, $J = 2,4$ Hz).

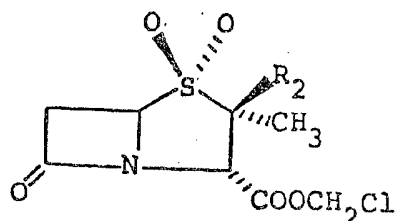
Beispiel 20

Chlormethyl-2- β -carbomethoxy-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid

Zu einem Gemisch aus 2- β -Carbomethoxy-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carbonsäure-1,1-dioxid (9,52 g), Methylenchlorid (75 ml) und Wasser (25 ml) wird unter Rühren 40%iges wässriges Tetrabutylammoniumhydroxid gegeben, bis der pH 6,0 ist. Die Schichten werden getrennt, und die wässrige Phase wird weiter mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridlösungen werden (über Na_2SO_4) getrocknet und im Vakuum zum Tetrabutylammoniumsalz der 2- β -Carbomethoxy-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carbonsäure, einem Öl, eingeengt.

Das Tetrabutylammoniumsalz und 50 ml Chlorjodmethan werden bei Raumtemperatur ca. 18 h gerührt und das Reaktionsgemisch dann im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit 1:1 Ethylacetat/Hexan chromatographiert. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum zum Titelster, einem viskosen Öl, eingengt.

Ebenso werden die folgenden Verbindungen durch Ersatz der 2-β-Carbomethoxy-Verbindung durch die geeignete 2-β-subst.-2-α-Methyl-(5R) penam-3-α-carbonsäure hergestellt:



R_2	R_2
COOC_2H_5	$\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
$\text{COO-n-C}_3\text{H}_7$	$\text{COO}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$
$\text{COO-i-C}_3\text{H}_7$	$\text{COO}(\text{CH}_2)_4\text{OH}$
$\text{COO-n-C}_4\text{H}_9$	$\text{COOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$
$\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$	$\text{COOCH}_2\text{COOCH}_3$
$\text{COO}(\text{CH}_2)_3\text{NHCOCH}_3$	$\text{COOCH}_2\text{COOC}_4\text{H}_9$
$\text{COO}(\text{CH}_2)_4\text{NHCOCH}_3$	COCH_3
CONH_2	CN
$\text{CON}(\text{CH}_3)_2$	
$\text{CON}(\text{CH}_3)(\text{n-C}_4\text{H}_9)$	
$\text{CON}(\text{n-C}_4\text{H}_9)_2$	
$\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	

Beispiel 21

Die Arbeitsweise des Beispiels 20 wird wiederholt, mit der Ausnahme, daß das dort verwendete Chlorjodmethan durch eine äquimolare Menge Bromjodmethan, Dijodmethan, Di(methyl-sulfonyloxy)methan, Di(isobutylsulfonyloxy)methan, Di(phenylsulfonyl)methan, Di(4-tolylsulfonyloxy)methan oder 1-Chlor-1-jodethan ersetzt wird. Dies liefert die entsprechenden Bromethyl-, Jodmethyl-, Methylsulfonyloxymethyl-, Isobutylsulfonyloxymethyl-, Phenylsulfonyloxymethyl-, 4-Tolylsulfonyloxymethyl- und 1-Chlorethylester.

Beispiel 22

6'-(2-Azido-2-phenylacetamido)penicillanoyloxymethyl-2- β -carbomethoxy-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid

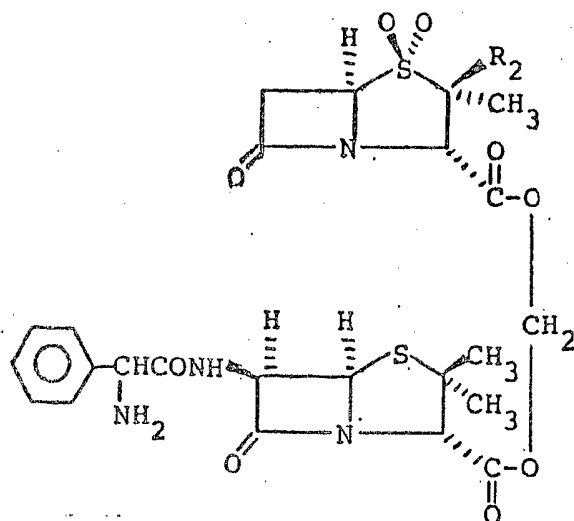
Zu einer gerührten Lösung von 1,4 g Kalium-6-(2-azido-2-phenylacetamido)penicillanat in 20 ml Dimethylsulfoxid werden 1,02 g Chlormethyl- β -carbomethoxy-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid, dann einige wenige mg Natriumjodid gegeben. Über Nacht wird bei ca. 25°C weiter gerührt, dann wird das Reaktionsgemisch in 140 ml Eiswasser gegossen. Der pH wird auf 8,5 erhöht und das Gemisch mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Ethylacetatextrakte werden mit Wasser gewaschen, (über Na₂SO₄) getrocknet und im Vakuum zu der rohen Titelverbindung eingeengt. Sie kann chromatographisch an Kieselgel unter Elution mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Hexan gereinigt werden.

Beispiel 23

6'-(2-Amino-2-phenylacetamido)penicillanoyloxymethyl-2- β -carbomethoxy-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid

Ein Gemisch aus 4,6 g 6'-(2-Azido-2-phenylacetamido)-penicillanoyloxymethyl-2- β -carbomethoxy-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid, 4,6 g 10 % Pd/C, 30 ml Dichlormethan und 30 ml Isopropanol wird unter einer Wasserstoffatmosphäre bei ca. 3,52 bar Überdruck (50 psig) 1 h geschüttelt. Weiteres 10 % Pd/C (1,0 g) wird dann zugesetzt und es wird weitere 30 min unter Wasserstoff bei 3,52 bar Überdruck (50 psig) geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wird dann filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird unter Ether verrieben, um die Titelverbindung zu liefern.

Die folgenden Verbindungen werden aus geeigneten Reaktionskomponenten nach der Arbeitsweise des Beispiels 22 und der dieses Beispiels hergestellt.



R₂

COOC₂H₅

COCH₃

CN

CON(CH₃)₂

COOCH₂COOCH₃

COOCH₂CH₂NHCOCH₃

Beispiel 24

6'-(2-Amino-2-[4-hydroxyphenyl]acetamido)penicillanoyloxymethyl-2- β -carbomethoxy-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid

Ein Gemisch aus 1,3 g 6'-(2-Benzoyloxycarbonylamino-2-[4-hydroxyphenyl]acetamido)penicillanoyloxymethyl-2- β -carbomethoxy-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid (aus Herstellung E), 0,7 g 6'-(2-Benzoyloxycarbonylamino-2-[4-benzoyloxycarbonyloxyphenyl]acetamido)penicillanoyloxymethyl-2- β -carbomethoxy-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid (aus Herstellung E), 30 ml Dichlormethan, 30 ml Isopropanol und 2,0 g 10 % Pd/C wird unter einer Wasserstoffatmosphäre bei ca. 3,52 bar Überdruck (50 psig) 45 min geschüttelt. Nun werden weitere 2,0 g 10 % Pd/C zugeetzt und das Gemisch unter Wasserstoff bei ca. 3,52 bar Überdruck (50 psig) weitere 45 min geschüttelt. Die Zugabe von weiteren 2,0 g 10 % Pd/C und die erneute Hydrierung für 45 min wird noch dreimal wiederholt. Das Reaktionsgemisch wird dann filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird unter Ether verrieben.

Herstellung A

Benzyl-2- β -chloracetoxymethyl-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carboxylat

Eine Lösung von Chloressigsäureanhydrid (47,8 g, 0,2795 Mol) in Toluol (300 ml) wurde auf heftigen Rückfluß in einem mit einem Destillationskopf, Tropftrichter und einem unter die Oberfläche des Toluols angesetzten Einleitungsrohr ausgestatteten Dreihalskolben erwärmt, wobei das Einleitungsrohr mit einem Kolben mit siedendem Toluol so verbunden war, daß das durch die Destillation verlorene Toluol kontinuierlich ersetzt wurde. Nach halbstündiger Destillation wurde Benzyl-2 α ,2 β -dimethyl(5R)penam-3- α -carboxylat-1- α -oxid (10,73 g,

0,0349 Mol) in Toluol (50 ml) über den Tropftrichter über 7 min zugesetzt. Die Destillation wurde weitere 15 min fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch konnte sich abkühlen, und das verbliebene Toluol wurde im Vakuum destillativ abgezogen, um ein Öl zu ergeben. Das Öl wurde in Ethylacetat (300 ml)/Wasser (500 ml) aufgenommen und der pH mit 6 n NaOH auf 8,5 eingestellt. Die Phasen wurden getrennt und das Ethylacetat einmal wieder mit Wasser (500 ml), auf pH 8,5 eingestellt, dann mit Wasser (1000 ml), Salzlösung (500 ml) gewaschen und dann (über Na_2SO_4) getrocknet. Abdampfen des Ethylacetats im Vakuum ergab 14 g eines dunkeln Öls, das chromatographisch an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat (2:1) als Elutionsmittel gereinigt wurde. An Titelprodukt reiche Fraktionen wurden vereinigt und zu einem Öl eingeeengt, das nach Lösen in einer kleinen Menge Ether/Hexan mit anschließendem Kühlen und Bepfeifen zu 3,52 g kristallisierte.

NMR (CDCl_3), δ : 1,39 (3 H, s), 3,05 (1 H, q, $J=2, 16$), 3,55 (1 H, q, $J = 4, 16$), 4,04 (2 H, s), 4,12 (2 H, q, $J = 11$), 4,76 (1 H, s), 5,15 (2 H, s), 5,29 (1 H, q, $J = 2, 4$), 7,3 (5 H, s).

Herstellung B

Benzyl-2- β -hydroxymethyl-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carboxylat

Thioharnstoff (2,44 g, 32,1 mmol) wurde zu einer Lösung von Benzyl-2- β -chloracetoxymethyl-2- α -methyl-(5R)penam-3- α -carboxylat (4,11 g, 10,71 mmol) in N,N-Dimethylformamid (10 ml) und Pyridin (5 ml), gekühlt in einem Eisbad, gegeben. Als der Thioharnstoff vollständig gelöst war, wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur in einem Wasserbad erwärmt. Nach 1 h trat teilweise Erstarrung des Reaktionsgemischs ein, und 5 ml N,N-Dimethylformamid wurden zugesetzt, um das Rühren

zu erleichtern. Nach insgesamt 5-stündigem Rühren wurde das Reaktionsgemisch in Wasser (400 ml)/Ethylacetat (200 ml) gegossen und der pH durch Zugabe von verdünnter Phosphorsäure auf 3,0 eingestellt. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase wieder mit Wasser von pH 3 extrahiert, worauf nacheinander mit Wasser (50 ml) und Salzlösung (50 ml) gewaschen wurde. Dann wurde (über Na_2SO_4) getrocknet und im Vakuum zu einem Öl eingeeengt. Das Öl wurde in Ether (10 ml) aufgenommen, angeimpft und gerührt, um 2,71 g kristallines Produkt (82 %) zu ergeben.

NMR (CDCl_3), δ : 1,3 (3 H, s), 2,6 (1 H, bs), 3,0 (1 H, q, $J=2, 16$), 3,52 (1 H, q, $J=4, 16$), 3,54 (2 H, s), 4,84 (1 H, s), 5,11 (2 H, s), 5,28 (1 H, q, $J=2, 4$), 7,26 (5 H, s).

Herstellung C

Benzyl-2- β -carboxy-2- α -methyl-(5R)penam-3- α -carboxylat

Zu einer Lösung von Benzyl-2- β -hydroxymethyl-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carboxylat (307 mg, 1 mmol) in N,N-Dimethylformamid (4 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre und in einem Eis/Wasser-Bad gekühlt, wurde Pyridiniumdichromat (1,37 g, 3,5 mmol) gegeben und das Gemisch gerührt und gekühlt, bis sich das Dichromat löste. Das Kühlbad wurde entfernt und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde dann in Wasser/Ethylacetat gegossen und der pH auf 2,0 eingestellt. Die Ethylacetatphase wurde getrennt, bei pH 2,0 gewaschen und dann (über Na_2SO_4) getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat/Wasser aufgenommen und der pH auf 2,0 eingestellt. Die Ethylacetatphase wurde getrennt, dann bei pH 8,0 gewaschen, (über Na_2SO_4) getrocknet und im Vakuum zu 68 mg eines kristallinen Produkts eingeeengt.

NMR (CDCl_3), δ : 1,56 (3 H, s), 3,34 (2 H, m), 5,22 (2 H, s), 5,33 (1 H, s), 5,43 (1 H, m), 7,38 (5 H, s), 9,24 (1 H, br).

Herstellung D

Benzyloxycarbonyl-Schutz von 6-(2-Amino-2-[4-hydroxyphenyl]-acetamido)penicillansäure

Zu einer gerührten Aufschlämmung von 39,0 g 6-(2-Amino-2-[4-hydroxyphenyl]acetamido)penicillansäure-Trihydrat in 500 ml Wasser und 300 ml Aceton wurde 6 n Natriumhydroxid gegeben, um einen stabilen pH-Wert von 8,2 zu ergeben. Zu der so erhaltenen Lösung wurden 13,6 ml Benzyloxycarbonylchlorid unter Rühren über 30 min getropft, wobei der pH durch gleichzeitige Zugabe von 6 n Natriumhydroxid zwischen 7,0 und 8,0 gehalten wurde. Rühren und Zugabe von Natriumhydroxid wurden fortgesetzt, bis der pH sich bei 7,5 stabilisierte, und dann wurde das Gemisch dreimal mit Ether extrahiert. Zur wässrigen Phase wurden 300 ml Ethylacetat gegeben und der pH wurde auf 2,0 gesenkt. Die Ethylacetatschicht wurde entfernt, die wässrige Phase wurde weiter mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Ethylacetatlösungen wurden mit Wasser gewaschen, (über Na_2SO_4) getrocknet und im Vakuum zu 47,2 g eines Schaums eingeengt. Untersuchung dieses Produkts zeigte, daß es 6-(2-Benzyloxycarbonylamino-2-[4-hydroxyphenyl]acetamido)-penicillansäure, verunreinigt mit etwas 6-(2-Benzyl-oxycarbonylamino-2-[4-benzyloxycarbonyloxyphenyl]-acetamido)penicillansäure, war.

Herstellung E

Reaktion von Benzyloxycarbonyl-geschütztem 6-(2-Amino-2-[4-hydroxyphenyl]acetamidopenicillansäure mit Chlormethyl-2- β -carbomethoxy-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid

Zu einem gerührten Gemisch aus 5,0 g des Produkts der Herstellung D, 75 ml Dichlormethan und 25 ml Wasser wird 40%iges wässriges Tetrabutylammoniumhydroxid gegeben, bis ein stabiler

pH von 8,0 erreicht ist. Die Schichten werden getrennt und die wässrige Schicht mit Dichlormethan gewaschen. Die vereinigten Dichlormethan-Lösungen werden im Vakuum zu einem gelben Schaum eingeengt.

Ein Gemisch aus den obigen 5,0 g gelben Schaums, 1,36 g Jodmethyl-2- β -carbomethoxy-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid und 30 ml Aceton wird 5 min gerührt. Das Reaktionsmedium wird im Vakuum eingeengt, und der Rückstand an 500 g Kieselgel unter Elution mit 60:40 Ethylacetat/Dichlormethan chromatographiert.

Die das weniger polare Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum eingeengt, um 6'-(2-[Benzyloxycarbonylamino]-2-[4-benzyloxycarbonyloxyphenyl]acetamido)penicillanoyloxymethyl-2- β -carbomethoxy-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid als gelben Schaum zu ergeben.

Die das polarere Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum zu einem blaßgelben Schaum eingeengt: 6'-(2-[Benzyloxycarbonylamino]-2-[4-hydroxyphenyl]acetamido)-penicillanoyloxymethyl-2- β -carbomethoxy-2- α -methyl-(5R)-penam-3- α -carboxylat-1,1-dioxid.

Herstellung F

Nach der Arbeitsweise des Beispiels E werden die 2- β -subst.-2- α -Methyl-(5R)penam-3- α -carbonsäure-1,1-dioxide der Beispiele 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 und 19 in ihre Tetrabutylammoniumsalze umgewandelt, und diese Salze werden dann mit den Jodidderivaten des geeigneten, leicht hydrolysierbaren Esters, z.B. 3-Phthalidyljodid, 4-Crotonolactonyljodid, γ -Butyrolacton-4-yl-jodid, I-C(R₃)(R₄)O-CO-R₅, worin R₃, R₄ und R₅ wie zuvor definiert sind, umgesetzt.

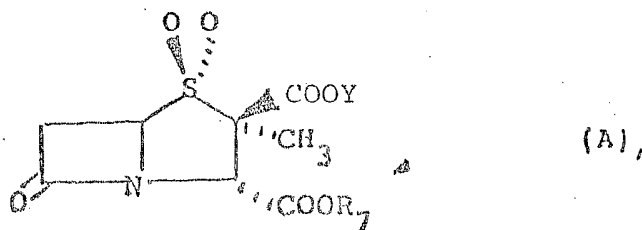
Die leicht hydrolysierbaren Ester der so hergestellten 2-
β-subst.-2-α-Methyl-(5R) penam-3-α-carbonsäure-1,1-dioxide
sind:

3-Phthalidyl
4-Crotonolactonyl
γ-Butyrolacton-4-yl
Acetoxymethyl
1-Acetoxyethyl
Hexanoyloxymethyl
1-Isobutyryloxyethyl
Pivaloyloxymethyl

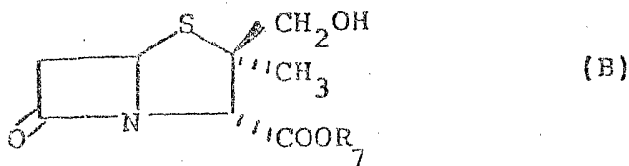
243203 2

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel



worin R_7 eine Carboxy-Schutzgruppe oder eine in vivo leicht hydrolysierbare Estergruppe und Y OH, Cl oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, ω -Hydroxyalkoxy mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Carboalkoxymethoxy mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder ω -Acetamidoalkoxy mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkoxygruppe ist, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel



worin R_7 eine Carboxyschutzgruppe ist, in einem inerten Lösungsmittel mit einem Metallpermanganat oxidiert wird und anschließend gegebenenfalls eine so hergestellte Säure

a) in einem inerten Lösungsmittel mit einem Halogenierungsmittel in Gegenwart eines Säureakzeptors und dann das

so gebildete Säurehalogenid mit einer Verbindung der Formel ZOH , worin Z die Bedeutung Y hat jedoch nicht OH oder Cl ist, in Gegenwart eines Säureakzeptors in einem inerten Lösungsmittel umgesetzt wird, oder

- b) in Form ihres Alkalimetallsalzes in einem inerten Lösungsmittel mit einem Alkylierungsmittel umgesetzt und dann gegebenenfalls die Carboxy-Schutzgruppe durch katalytische Hydrogenolyse abgespalten und die erhaltene Carbonsäure zu einem in vivo leicht hydrolysierbaren Ester verestert wird, oder
 - c) in einem inerten Lösungsmittel mit einem Halogenierungsmittel in Gegenwart eines Säureakzeptors umgesetzt und dann, gegebenenfalls, die Carboxy-Schutzgruppe durch katalytische Hydrogenolyse abgespalten und gegebenenfalls die erhaltene Carbonsäure zu einem in vivo leicht hydrolysierbaren Ester verestert wird.
2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Oxidation in einem wässrigen Lösungsmittel bei -20 bis $+50^{\circ}C$ mit 2 bis 10 Mol-Äquivalenten des Metallpermanganats durchgeführt wird.
3. Verfahren nach Punkt 1 oder 2, wobei Z Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist.