



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) **DD** (11) **282 012 A5**5(51) C 07 D 498/047
A⁶¹ K 31/42

PATENTAMT der DDR

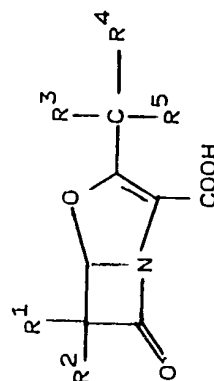
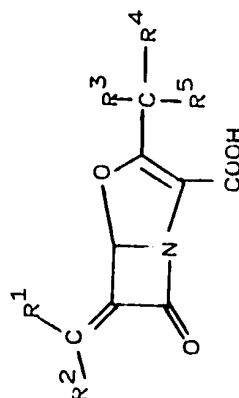
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 318 411 1
(31) P3725375.1(22) 28.07.88
(32) 31.07.87(44) 29.08.90
(33) DE(71) siehe (73)
(72) Pfändler, Hans-Rolf, Prof. Dr., CH; Wendel, Wolfram, Dr., DE
(73) BAYER AG, 5090 Leverkusen, DE
(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von 1-oxapenem-3-carbonsäuren

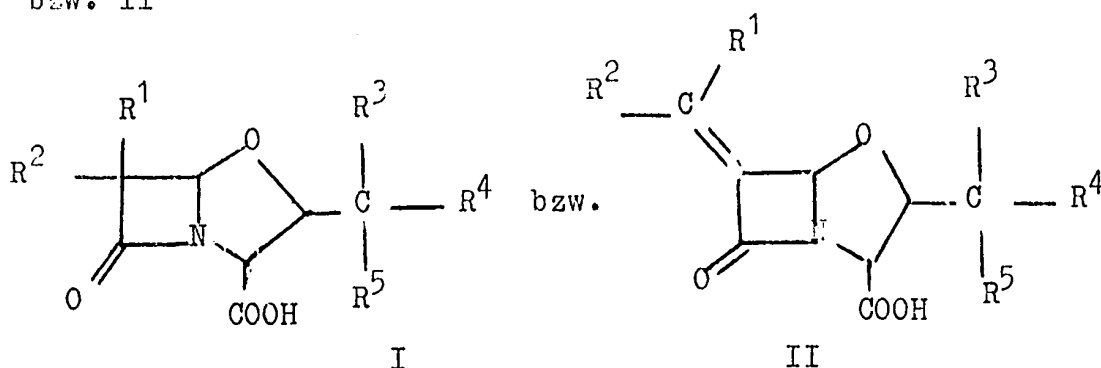
(55) 1-Oxapenem-3-carbonsäuren-Herstellung;
Arzneimittel, antibakteriell

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1-Oxapenem-3-carbonsäuren der folgenden Strukturen, in der R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoff oder via Kohlenstoffatome gebundene pharmazeutisch annehmbare Gruppen bedeuten und R³, R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander pharmazeutisch annehmbare Gruppen bedeuten, die via Kohlenstoffatome an das exocyclische, allylische Kohlenstoffatom gebunden sind. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen weisen eine hohe antibakterielle Wirksamkeit gegenüber verschiedenen grampositiven und gramnegativen Bakterien auf und werden zur Herstellung von Arzneimitteln sowie weiteren Produkten, in denen eine antibiotische Wirkung indiziert ist, verwendet. Strukturen

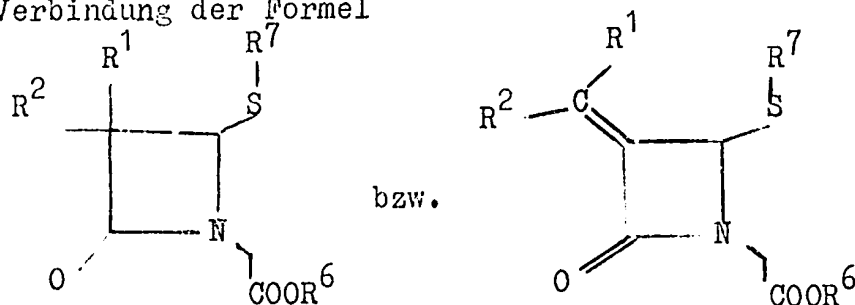


Patentansprüche

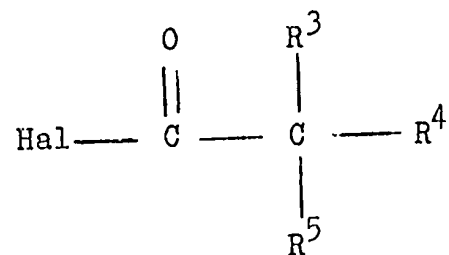
1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I bzw. II



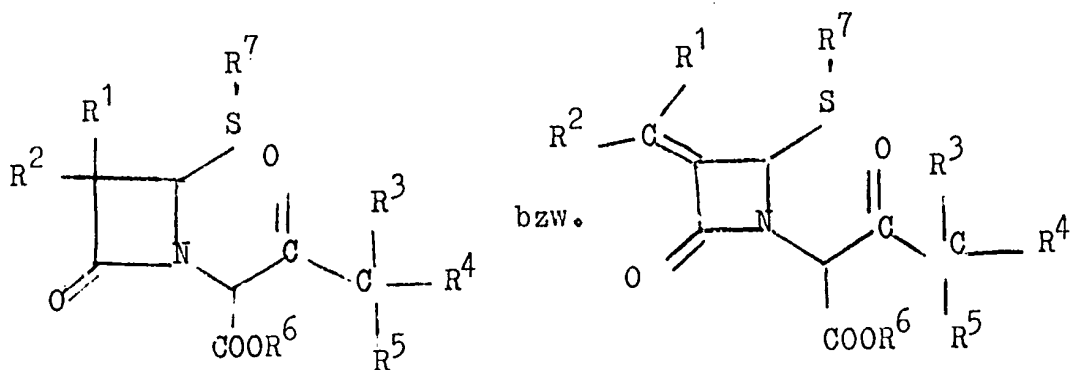
und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, Ester und Amidderivate, worin R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder pharmazeutisch annehmbare Gruppen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, die via Kohlenstoff-Kohlenstoff-Einfachbindungen mit dem übrigen Molekülteil verbunden sind, und worin R^3 , R^4 und R^5 unabhängig voneinander pharmazeutisch annehmbare Gruppen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, die via Kohlenstoff-Kohlenstoff-Einfachbindungen mit dem übrigen Molekülteil verbunden sind, dadurch gekennzeichnet, daß man a) eine Verbindung der Formel



worin R^7 eine substituierte oder unsubstituierte verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe, Arylgruppe, Aralkylgruppe, Heteroaryl oder Heteroaralkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei die Substituenten ausgewählt werden aus der Gruppe: Niederalkyl, Acyloxy, Chlor, Brom, Nitro, Niederalkoxy und Cyano und die Heteroatome des Heteroaryl- oder Heteroaralkylteils ausgewählt werden aus der Gruppe: Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel und der Estermolekülteil R^6 ein pharmazeutisch annehmbarer Estermolekülteil oder eine leicht entfernbare Schutz- bzw. Maskierungsgruppe bedeutet, mit einer starken Base und einem Säurehalogenid der allgemeinen Formel



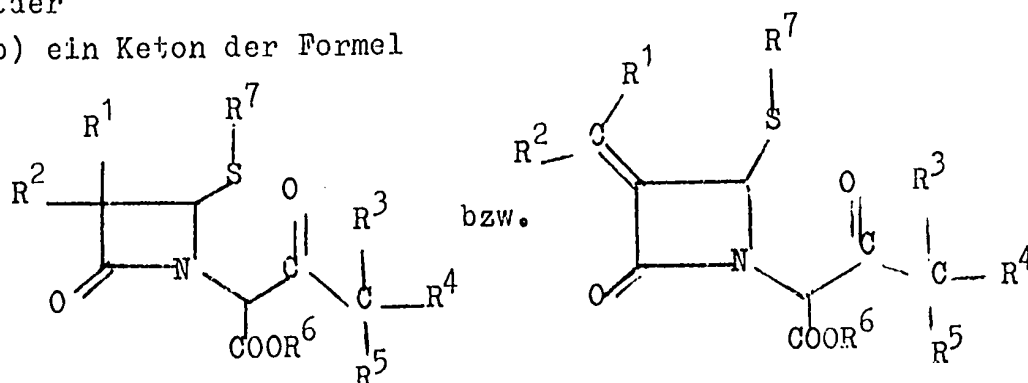
umsetzt und damit zu einem Keton der Formel



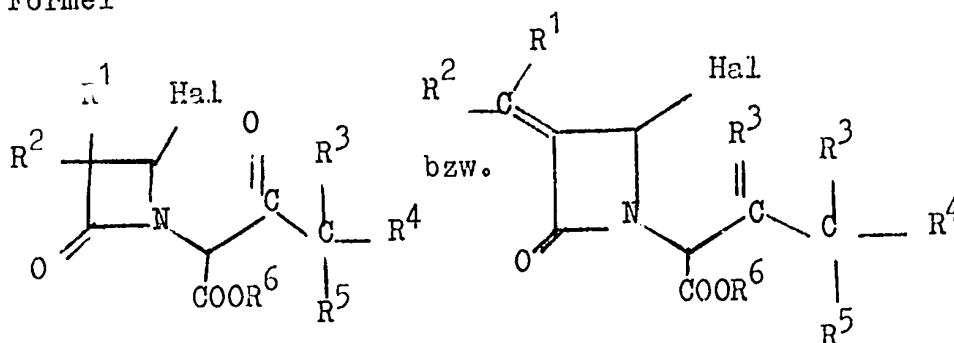
gelangt,

oder

b) ein Keton der Formel

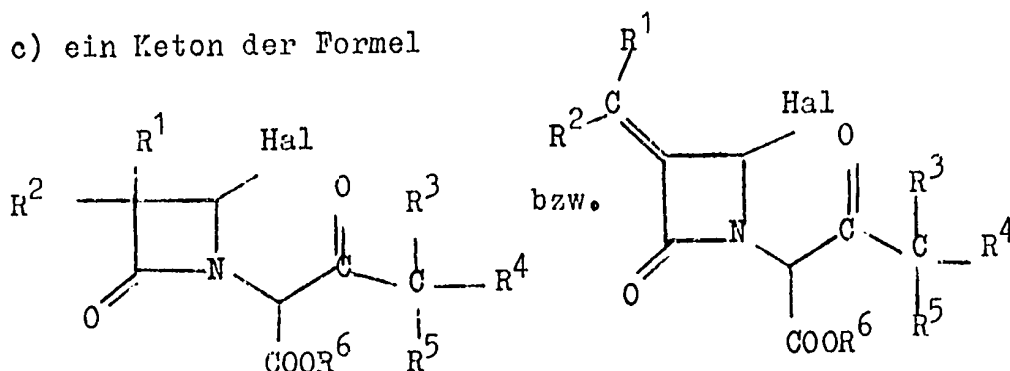


worin R^7 eine substituierte oder unsubstituierte verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe, Arylgruppe, Aralkylgruppe, Heteroaryl oder Heteroaralkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei die Substituenten ausgewählt werden aus der Gruppe: Niederalkyl, Acyloxy, Chlor, Brom, Nitro, Niederalkyloxy und Cyano und die Heteroatome des Heteroaryl- oder Heteroaralkyl teils ausgewählt werden aus der Gruppe: Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel und der Estermolekülteil R^6 ein pharmazeutisch annehmbarer Estermolekülteil oder eine leicht entfernbare Schutz- bzw. Maskierungsgruppe bedeuten, mit einem Halogenierungsmittel zu einem Keton der Formel

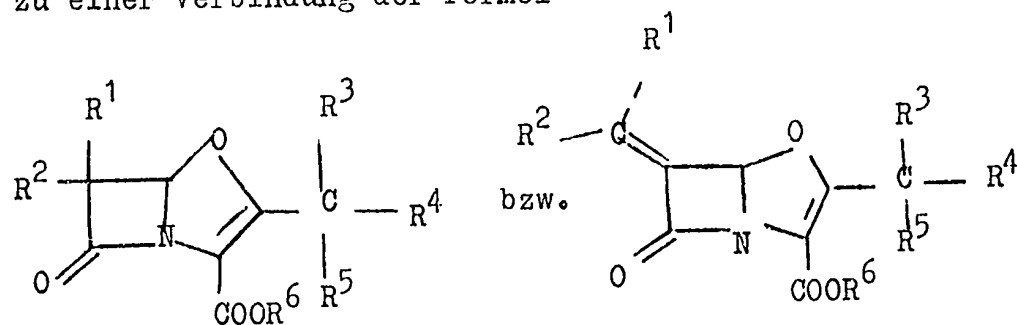


ersetzt, worin Hal Chlor, Brom oder Iod bedeutet, oder

c) ein Keton der Formel



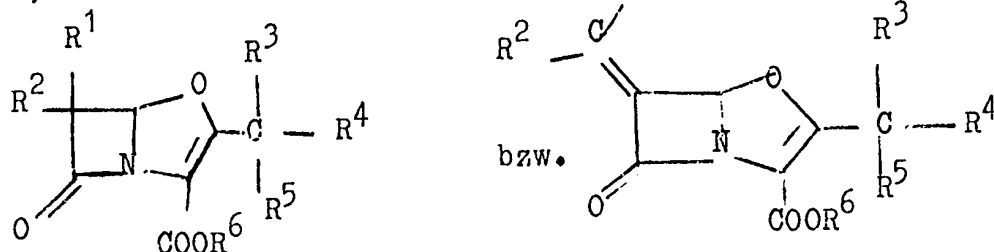
worin der Estermolekülteil R^6 ein pharmazeutisch annehmbarer Estermolekülteil oder eine leicht entfernbare Schutz- bzw. Maskierungsgruppe bedeutet, mit einer Base zu einer Verbindung der Formel



umsetzt,

oder

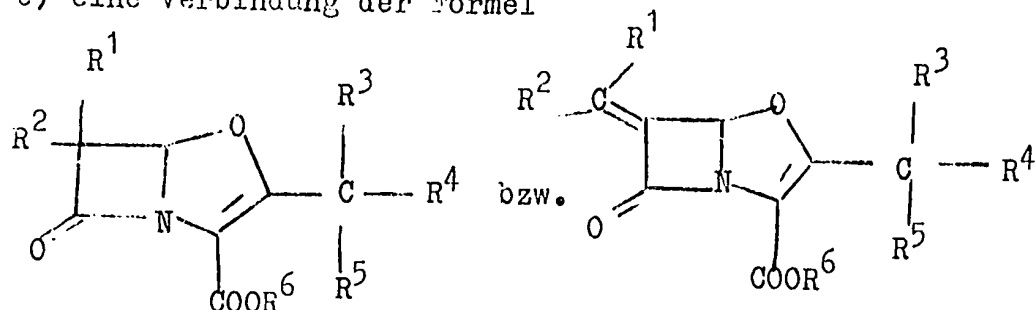
d) ein Keton der Formel



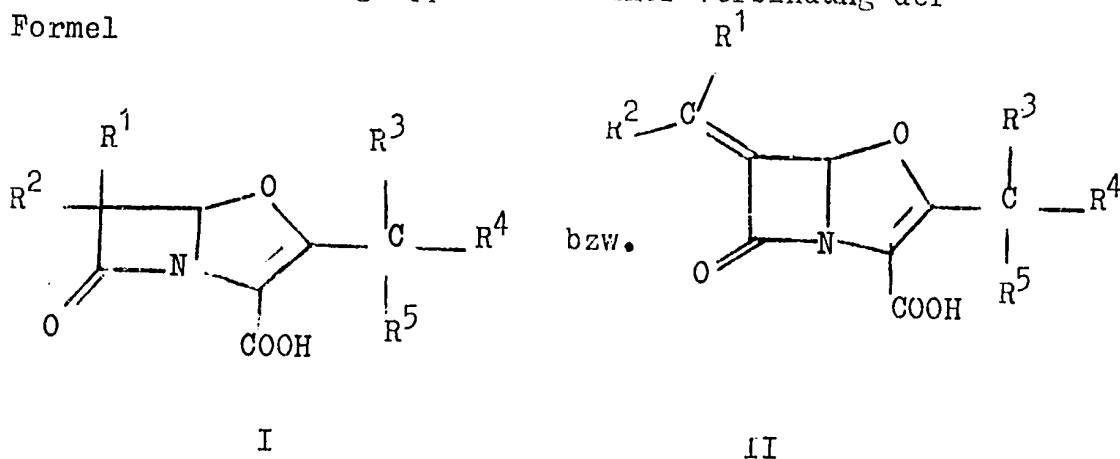
umsetzt,

oder

e) eine Verbindung der Formel



worin der Estermolekülteil R⁶ ein pharmazeutisch annehmbarer Estermolekülteil oder eine leicht entfernbare Schutzgruppe bzw. Maskierungsgruppe bedeutet durch Abspaltung der Schutzgruppe R⁶ zu einer Verbindung der Formel



oder ihren pharmazeutisch annehmbaren Salzen umgesetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1a bis 1e, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I und II hergestellt werden, in denen R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder über Kohlenstoff-Kohlenstoff-Einfachbindungen mit dem übrigen Molekülteil gebundene pharmazeutisch annehmbare Gruppen bedeuten, die ausgewählt werden aus substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Alkylcycloalkenyl, Cycloalkyl, Alkenylcycloalkyl, Cycloalkenylalkyl, Aryl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl, Carboxy oder Cyano, worin die vorhergehenden Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinyl-Molekülteile 1 bis 6 Kohlenstoffatome, die Cycloalkyl- oder die Cycloalkenyl-Molekülteile 3 bis 6 und die Aryl-Molekülteile 6 bis 10 Kohlenstoffatome enthalten, Heteroaryl, Heteroaralkyl, Heteroaralkenyl, Heteroaralkinyl, Alkylheteroaryl, Heterocyclyl, Heterocyclylalkyl, Heterocyclylalkenyl, Heterocyclalkinyl, Alkylheterocyclyl, worin die vorhergehenden Alkyl-, Alkenyl- oder die Alkinyl-Molekülteile 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten und der heteroaromatische oder heterocyclische Molekülteil mono- oder bicyclisch ist und 3 bis 10 Ringatome enthält, wovon eines oder mehrere ausgewählt werden aus der Gruppe: Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, und wobei die Substituenten der oben aufgeführten Gruppen sein können: Geschütztes oder ungeschütztes Hydroxy, Hydroxyalkyloxy, Aminoalkyloxy, Amidinoalkyloxy, Alkyloxy, Acyloxy, Aryloxy, Heteroaryloxy, Heterocycliloxy, Carbamoyl, Carbamoyloxy, Thiocarbamoyl, Thiocarbamoyloxy, Alkylcarbamoyloxy, Alkylthiocarbamoyloxy, Mercapto, Alkylthio, Hydroxyalkylthio, Aminoalkylthio, Amidinoalkylthio, Acylthio, Arylthio, Alkylheteroarylthio, Hydroxyalkylheteroarylthio, Heterocyclylthio,

Carbamoylthio, Alkylcarbamoylthio, Thiocarbamoylthio, Alkylthiocarbamoylthio, geschütztes oder ungeschütztes Amino oder Monoalkylamino, Dialkylamino, Oxo, geschütztes oder ungeschütztes Oximino oder Alkylimino, Tetraalkylammonium, Cycloalkylamino, Arylamino, Heteroarylamino, Heterocycloamino, Acylamino, Amidino, Alkylamidino, Guanidino, Alkylguanidino, Carbamoylamino, Alkylcarbamoylamino, Thiocarbamoylamino, Alkylthiocarbamoylamino, Nitro, Chlor, Brom, Fluor, Iod, Azido, Cyano, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Sulfonamido, Sulfamoyloxy, Alkylsulfonyloxy oder geschütztes oder ungeschütztes Sulfo, Sulfoxy oder Carboxy, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ein- oder Mehrfach auftreten und ihr Alkyl-Molekülteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome, ihr Aryl-Molekülteil 6 bis 10 Kohlenstoffatome enthält, und wobei der heteroaromatische oder heterocyclische Molekülteil mono- oder bicyclisch ist und 3 bis 10 Ringatome enthält, wovon eines oder mehrere ausgewählt werden aus der Gruppe: Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, und dadurch gekennzeichnet, daß R^3 , R^4 und R^5 unabhängig voneinander ausgewählt werden aus den vorhergehend genannten, über Kohlenstoff-Kohlenstoff-Einfachbindungen an den übrigen Molekülteil gebundenen pharmazeutisch annehmbaren Gruppen.

3. Verfahren nach Anspruch 1a bis 1e, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I und II hergestellt werden, in denen R^3 , R^4 und R^5 die oben angegebenen Bedeutungen haben und R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, geschütztes oder ungeschütztes Hydroxyalkyl oder geschütztes oder ungeschütztes Dihydroxy-

alkyl mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten.

4. Verfahren nach Anspruch 1a bis 1e, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I und II hergestellt werden, in denen R^1 und R^2 die darin angegebenen Bedeutungen haben, R^3 und R^4 Methyl bedeuten und R^5 ausgewählt wird unter den Gruppen:

Hierzu 3 Seiten Formeln

Verfahren zur Herstellung von 1-oxapenem-3-carbonsäuren

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1-Oxapenem-3-carbonsäuren, die in der pharmazeutischen Industrie zu Arzneimitteln verarbeitet werden und in der Medizin als Antibiotika verwendet werden.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Es besteht ein kontinuierlicher Bedarf an neuen Antibiotika. Unglücklicherweise gibt es bei irgendeinem gegebenen Antibiotikum keine statische Wirksamkeit, da bei der kontinuierlichen Verwendung im großen Maßstab selektiv resistente Stämme von pathogenen Bakterien neu gebildet werden. Dementsprechend geht die Suche nach neuen Antibiotika weiter. Neben den klassischen β -Lactamantibiotika, d. h. den Penicillinen und Cephalosporinen werden heute auch die sogenannten nichtklassischen oder nichttraditionellen β -Lactamantibiotika gegen bakterielle Infektionskrankheiten eingesetzt. Die wichtigsten heute angewandten Verbindungen dieses Typs sind die Peneme und die Carbapeneme. Ein kürzlich erschienenenes Buch behandelt die Synthese und Pharmakologie dieser neuen Wirkstoffe: Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics, Vol. 2 (Nontraditional β -Lactam Antibiotics), ed. by R. B. Morin and M. Gorman, Academic Press, New York (1982).

Auf Grund der engen strukturellen Verwandtschaft der Oxapenemcarbonsäuren mit den schwefelhaltigen Penemcarbonsäuren oder mit den Carbapenemcarbonsäuren konnte vermutet werden, daß Oxapenem-3-carbonsäuren auch antibakteriell wirksam seien. (Tetrahedron 38 (16) 2489-2504 (1982), Seite 2489).

- 1 Obwohl eine antibakterielle Wirksamkeit von Oxapenem-3-carbonsäuren erwähnt wurde, z.B. in US 4, 172, 895 oder EP 807100008.6, ist sie niemals durch experimentelle Daten belegt worden. Die einzigen verfügbaren Messdaten über deren
- 5 antibakterielle Wirksamkeit finden sich in "Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics Vol. 2 Nontraditional β -Lactam Antibiotics" ed. by R. B. Morin and M. Gorman, Seite 383:
- 10 "(Das Kaliumsalz von 2-Ethyl-1-oxapenem-3-carbonsäure) war zu instabil für die Prüfung der antibakteriellen Aktivität oder des Synergismus mit Ampicillin gegenüber intakten Bakterien."
- 15 Eine in früheren Patentanmeldungen als wirksam vorgestellte Verbindung, die 2-Ethyl-1-oxapen-2-er-3-carbonsäure, war also in Wirklichkeit viel zu wenig stabil in wässrigem Medium für eine antibakterielle Prüfung und damit als Antibiotikum praktisch unwirksam. Lediglich eine Hemmung von isolier-
- 20 ten bakteriellen Enzymen (β -Laktamasen) war nachweisbar.

Die Instabilität früher bekanntgewordener Oxapenem-3-carbonsäuren, auch Clavem-carbonsäuren genannt, äusserte sich auch bei der Herstellung der Methylester z.B. in J.C.S. Chem. Commun. 1977, 720. Auch diese waren instabil.

25

Die geringe Bedeutung der antibakteriell praktisch unwirksamen oder gering wirksamen Oxapenem-3-carbonsäuren mag man auch daran ermessen, dass ihnen in einem 402 Seiten umfassenden Buch über nichtklassische β -Laktamantibiotika (Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics, Vol 2, ed. by R.B. Morin and M. Gorman Academic Press, New York 1982) lediglich 5 Seiten gewidmet sind (Seiten 381-385).

30

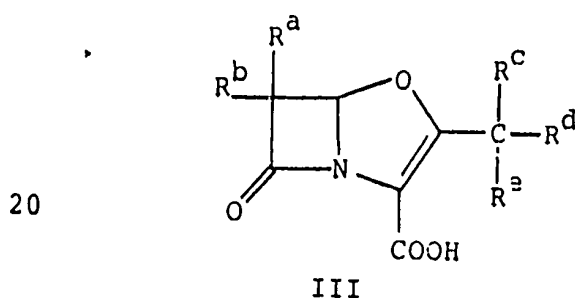
35 Noch viel geringeres Interesse wurde den Oxapenem-3-carbonsäuren in den folgenden Jahren (1982-1986) entgegengebracht, was durch eine vollständige Literatursuche in

- 1 Chemical Abstracts bestätigt wurde. Unter dem systematischen Namen 4-Oxa-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure wurde gefunden, dass die Forschung auf diesem Gebiet ständig abnahm: 1977: 3, 1978: 9, 1979: 2, 1980: 6,
5 1981: 9, 1982: 2, 1983: 5, 1984: 2, 1985: 0, 1986: 0 Publikationen. Die Oxapenem-3-carbonsäuren waren also wegen ihrer geringen Stabilität und wegen ihrer geringen antibakteriellen Wirksamkeit für die Fachwelt uninteressant geworden. Dieses geringe Interesse an den Oxapenem-3-carbonsäuren verglichen mit demjenigen an anderen nicht-
10 klassischen β -Laktamantibiotika zeigt, dass ein Vorurteil der Fachwelt gegen die Brauchbarkeit und Wirksamkeit der Stoffklasse der Oxapenem-3-carbonsäuren z. Zt. besteht.
- 15 Die Stabilität von β -Laktamantibiotika ist seit jeher ein zentrales Problem dieser Wirkstoffklasse. So sind beispielsweise im Zweiten Weltkrieg hunderttausende von Soldaten an Wundinfektionen gestorben, weil wegen der Instabilität des Penicillins nicht genügend Material hergestellt werden konnte,
20 te, um die Erkrankten zu heilen. Erst später mit der Entdeckung der stabileren, kristallinen Penicilline (Penicillin V und Penicillin G) gelang die Produktion aus Schimmelpilzen im Tausend-Tonnen-Massstab.
- 25 Auch bei den nichtklassischen β -Laktamantibiotika spielt die Stabilität eine wichtige Rolle: Thienamycin, das z. Zt. wirksamste natürliche Antibiotikum "in vitro" ist sehr hydrolyseempfindlich und deshalb als Therapeutikum nicht anwendbar. Später erst ist ein geeignetes stabileres Derivat
30 (Formiminothienamycin = MK-0787) hergestellt worden (Lit.: Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics ed. by G.I. Gregory, The Royal Society, London, Seite 249 (1981)).

- 1 Die herkömmlichen Oxapenem-3-carbonsäuren sind sehr instabile
Stoffe. Es bestand deshalb ein Bedarf auch in dieser Stoff-
klasse, stabile Derivate herzustellen mit stark verbesser-
ter antibakterieller Wirkung, die sich im wässrigen Medium
5 lange genug halten, damit sie den Wirkungsort unzersetzt
erreichen, um die pathogenen Bakterien abzutöten.

Es wurde nun gefunden, dass Oxapenem-3-carbonsäuren der Formeln I
und II viel stabiler sind als die früher bekanntgewordenen
10 Verbindungen. Exakte Messungen bei physiologischen Bedingun-
gen, d.h. im wässrigen Phosphatpuffer bei pH 7.4 und 37°C
mithilfe der UV-Spektroskopie zeigten eine überraschende
Abhängigkeit der Stabilität der Verbindungen III von den
Substituenten R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , und R^5 .

15



Verbindung (III)		Hydrolyse-Halbwertszeit bei pH 7.4, 37 °C (Mass für die Stabilität)
25	(a) $R^a, R^b, R^c, R^d, R^e = CH_3$	30 Stunden
	(b) $R^a, R^b, R^c, R^d = CH_3; R^e = H$	2 Stunden
	(c) $R^a, R^b, R^c = CH_3; R^d, R^e = H$	70 Minuten
30	(d) $R^a, R^b = CH_3; R^c, R^d, R^e = H$	50 Minuten
	(e) $R^a, R^b, R^c, R^d, R^e = H$	wenige Minuten

Verbindung IIIa ist identisch mit I ($R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 = CH_3$).

35

- ! Mit diesen Messungen wird erstmals bewiesen, dass über Kohlenstoff gebundene Gruppen R^c , R^d , R^e eine bedeutende Stabilisierung der Oxapenem-3-carbonsäuren bewirken. Schon eine einzige Gruppe R^c , R^d oder $R^e = H$ führt zu einer drastischen Erniedrigung der Stabilität!

- Die in früheren Patentanmeldungen (z.B. in EP 13305) als bevorzugt bezeichnete Verbindung IIIe hydrolysiert in wenigen Minuten und könnte durch die Blutbahn (pH 7.4, 37°C) niemals effizient an den Wirkort unbeschadet transportiert werden. Aber auch in vitro ist IIIe wegen sofortiger Hydrolyse antibakteriell praktisch unwirksam. Bei Verwendung von Staphylococcus aureus DSM 1104 wurde nach Auftragen von 250 µg IIIe nur ein Hemmhof von wenigen mm festgestellt im Agar-Diffusionstest.

- Es wurde weiter gefunden, dass die Verbindungen der Formeln I und II eine hohe Wirksamkeit gegen Staphylococcus aureus besitzen. Gewisse Vertreter sind ebenso wirksam gegen grampositive wie gegen gramnegative Keime und resistente Bakterien. So ergibt die Verbindung (I) ($R^1, R^2 = H$; $R^3, R^4, R^5 = CH_3$), die sich vom antibakteriell praktisch unwirksamen IIIe nur durch den Mehrbesitz von drei Methylgruppen auszeichnet, folgende Hemmhof-Durchmesser nach Auftragen von 200 µg Substanz im Agar-Diffusionstest:

- | | |
|--|-------|
| Staph. aureus DSM 1104 | 45 mm |
| Staph. aureus 012484/77
(Penicillin- und Cephalosporin-resistent) | 47 mm |
| Escherichia coli DSM 1103 | 41 mm |

Durch geeignete Substitution konnte die Wirksamkeit gegenüber gewissen Keimen erheblich gesteigert werden. So zeigt beispielsweise die Verbindung (I) ($R^1 = H$; $R^2 = CH_2OH$; $R^3, R^4, R^5 = CH_3$) Hemmhof-Durchmesser nach Auftragen von nur 10 μg Substanz:

Staph. aureus DSM 1104	30 mm
Staph. aureus 012484/77	32 mm
Escherichia coli DSM 1103	30 mm
Escherichia coli W 3110 R6K (TEM 1) (β -lactamase bildend)	29 mm

Die obigen Daten zeigen, daß aufgrund der erfindungsgemäßen Verbindungen die bisher als antibakteriell praktisch unwirksam und folglich als uninteressant betrachtete Klasse der Oxapenem-3-carbonsäuren erstmals unter die wirksamsten antibakteriellen Mittel überhaupt aufrückt. Penicillin V (130 μg) zeigte nur eine starke Hemmwirkung gegen Staph. aureus 1104 (42 mm) und eine minimale Wirkung gegen E. coli DSM 1103 (13 mm). Die beiden anderen Keime wurden nicht gehemmt. Vergleichbare Daten über die antibakterielle Wirksamkeit des natürlichen Antibiotikums Thienamycin finden sich in Journal. Amer. Chem. Soc. 100, 8004 (1978): Die Hemmhof-Durchmesser nach Auftragen von 25 μg Substanz betrugen hier bei Verwendung von ähnlichen Keimen 28 bis 41 mm.

Ziel der Erfindung

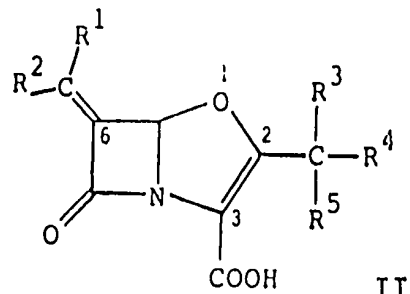
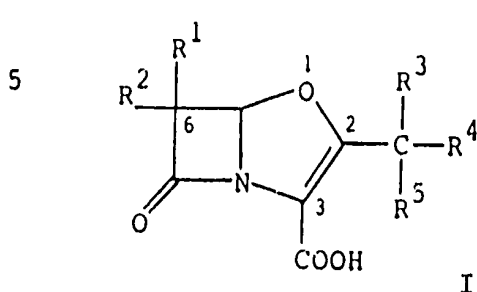
Die erfindungsgemäß hergestellten Oxapenem-3-carbonsäuren sind gegenüber den bereits bekannten Verbindungen stabiler und weisen eine ausgezeichnete antibakterielle Wirksamkeit gegenüber verschiedenen grampositiven und gramnegativen Bakterien auf.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine neue Klasse von Antibiotika zur Verfügung zu stellen, die in der Tier- und Menschentherapie und bei unbelebten Systemen wichtig ist und die gegenüber vielen grampositiven, gramnegativen, penicillin-resistenten und Cephalosporin-resistenten Bakterien antibiotisch wirksam sind. Die Voraussetzung für diese hohe Wirksamkeit und Anwendbarkeit wird geschaffen durch die Trisubstitution des exocyclischen, allylischen Kohlenstoffatoms von I bzw. II mit drei via Kohlenstoffatome gebundenen Gruppen R^3 , R^4 und R^5 . Die überlegene antibakterielle Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Oxapenem-3-carbonsäuren konnte nach dem Stand der Wissenschaft nicht in diesem Maße erwartet werden. Erfindungsgemäß sollen weiterhin chemische Verfahren zur Herstellung dieser Antibiotika und ihrer nichttoxischen pharmazeutisch annehmbaren Salze; diese Antibiotika enthaltende, pharmazeutische Zubereitungen; Behandlungsverfahren, bei denen diese Antibiotika und die Zubereitungen verabreicht werden, wenn eine antibiotische Wirkung indiziert ist, geschaffen werden.

Erfindungsgemäß werden 6-unsubstituierte, 6-mono oder 6,6-disubstituierte 1-Oxapen-2-em-3-carbonsäuren, die in 2-Stellung mit besonderen Resten versehen sind, hergestellt. Diese Reste sind dadurch gekennzeichnet, daß sie ein zentrales Kohlenstoffatom besitzen, welches direkt an den Oxapenem-Nucleus gebunden ist und welches drei weitere, über C-Atome verbundene Gruppen gebunden hält. Diese Verbindungen sind

- 1 nützliche Antibiotika und sie können durch die allgemeinen
Strukturformeln I und II



- 10 dargestellt werden, in der R^1 und R^2 unabhängig voneinander
ausgewählt werden aus: Wasserstoff oder den pharmazeutisch
annehmbaren, über C-C-Einfachbindungen an den übrigen
Molekülteil gebundenen Gruppen, die enthalten: substituier-
15 tes oder unsubstituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkinyl,
Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Alkylcycloalkenyl, Cyclo-
alkylalkyl, Alkenylcycloalkyl, Cycloalkenylalkyl, Aryl,
Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl, Carboxy oder Cyano,
worin die vorhergehenden Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinyl-
20 Molekülteile 1 bis 6 Kohlenstoffatome, die Cycloalkyl-
oder die Cycloalkenyl-Molekülteile 3 bis 6 und die
Aryl-Molekülteile 6 bis 10 Kohlenstoffatome enthalten,
Heteroaryl, Heteroaralkyl, Heteroaralkenyl, Heteroar-
alkinyl, Alkylheteroaryl, Heterocyclyl, Heterocyclyl-
25 alkyl, Heterocyclylalkenyl, Heterocyclalkinyl, Alkyl-
heterocyclyl, worin die vorhergehenden Alkyl-, Alke-
nyl- oder die Alkinyl-Molekülteile 1 bis 6 Kohlenstoff-
atome enthalten und der heteroaromatische oder hetero-
cyclische Molekülteil mono- oder bicyclisch ist und 3
30 bis 10 Ringatome enthält, wovon eines oder mehrere aus-
gewählt werden aus der Gruppe: Sauerstoff, Schwefel und
Stickstoff, und wobei die Substituenten der oben aufge-
führten Gruppen sein können: Geschütztes oder ungeschütz-
tes Hydroxy, Hydroxyalkyloxy, Aminoalkyloxy, Amidinoal-
kyloxy, Alkyloxy, Acyloxy, Aryloxy, Heteroaryloxy, Hete-

- 1 rocyclyloxy, Carbamoyl, Carbamoyloxy, Thiocarbamoyl, Thiocarbamoyloxy, Alkylcarbamoyloxy, Alkylthiocarbamoyloxy, Mercapto, Alkylthio, Hydroxyalkylthio, Aminoalkylthio, Amidinoalkylthio, Acylthio, Arylthio, Alkylheteroarylthio, Hydroxyalkylheteroarylthio, Heterocyclylthio, 5 Carbamoylthio, Alkylcarbamoylthio, Thiocarbamoylthio, Alkylthiocarbamoylthio, geschütztes oder ungeschütztes Amino oder Monoalkylamino, Dialkylamino, Oxo, geschütztes oder ungeschütztes Oximino oder Alkylimino, Tetraalkylammonium, Cycloalkylamino, Arylamino, Heteroarylamino, 10 Heterocyclylamino, Acylamino, Amidino, Alkylamidino, Guanidino, Alkylguanidino, Carbamoylamino, Alkylcarbamoylamino, Thiocarbamoylamino, Alkylthiocarbamoylamino, Nitro, Chlor, Brom, Fluor, Iod, Azido, Cyano, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Sulfonamido, Sulfamoyloxy, 15 Alkylsulfonyloxy oder geschütztes oder ungeschütztes Sulfo, Sulfoxy oder Carboxy, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ein- oder mehrfach auftreten und ihr Alkyl-Molekülteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome, ihr Aryl-Molekülteil 6 bis 10 Kohlenstoffatome enthält, und 20 wobei der heteroaromatische oder heterocyclische-Molekülteil mono- oder bicyclisch ist und 3 bis 10 Ringatome enthält, wovon eines oder mehrere ausgewählt werden aus der Gruppe: Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, und dadurch gekennzeichnet, dass R^3 , R^4 und R^5 unabhängig 25 voneinander ausgewählt werden aus den vorhergehend genannten, über Kohlenstoff-Kohlenstoff-Einfachbindungen an den übrigen Molekülteil gebundenen pharmazeutisch annehmbaren Gruppen.

30

- 1 Die Gruppen R^3 , R^4 und R^5 werden unabhängig ausgewählt aus den pharmazeutisch annehmbaren, über C-C-Einfachbindungen an den übrigen Molekülteil gebundenen Gruppen, wie sie obenstehend beschrieben sind.
- 5 Die Schutzgruppen der oben erwähnten, geschützten Substituenten sind an sich bekannte, leicht entfernbare Reste, wie sie üblicherweise in der organischen Synthese zu diesem Zweck Verwendung finden. Solche Schutzgruppen finden sich beispielsweise in T. W. Greene, "Protective
- 10 Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York, 1981.

Weiterhin können zwei der Gruppen R^3 , R^4 oder R^5 über Kohlenstoff, Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel enthaltende Molekülteile miteinander verbrückt sein; sie sind

15 dann Bestandteil eines carbocyclischen oder heterocyclischen Ringes, der drei-, vier-, fünf- oder sechsgliedrig sein kann.

Weiterhin können die beiden Gruppen R^1 und R^2 über Kohlenstoff, Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel enthaltende

20 Molekülteile miteinander verbrückt sein; sie sind dann Bestandteil eines drei-, vier-, fünf- oder sechsgliedrigen carbo- oder heterocyclischen Ringes.

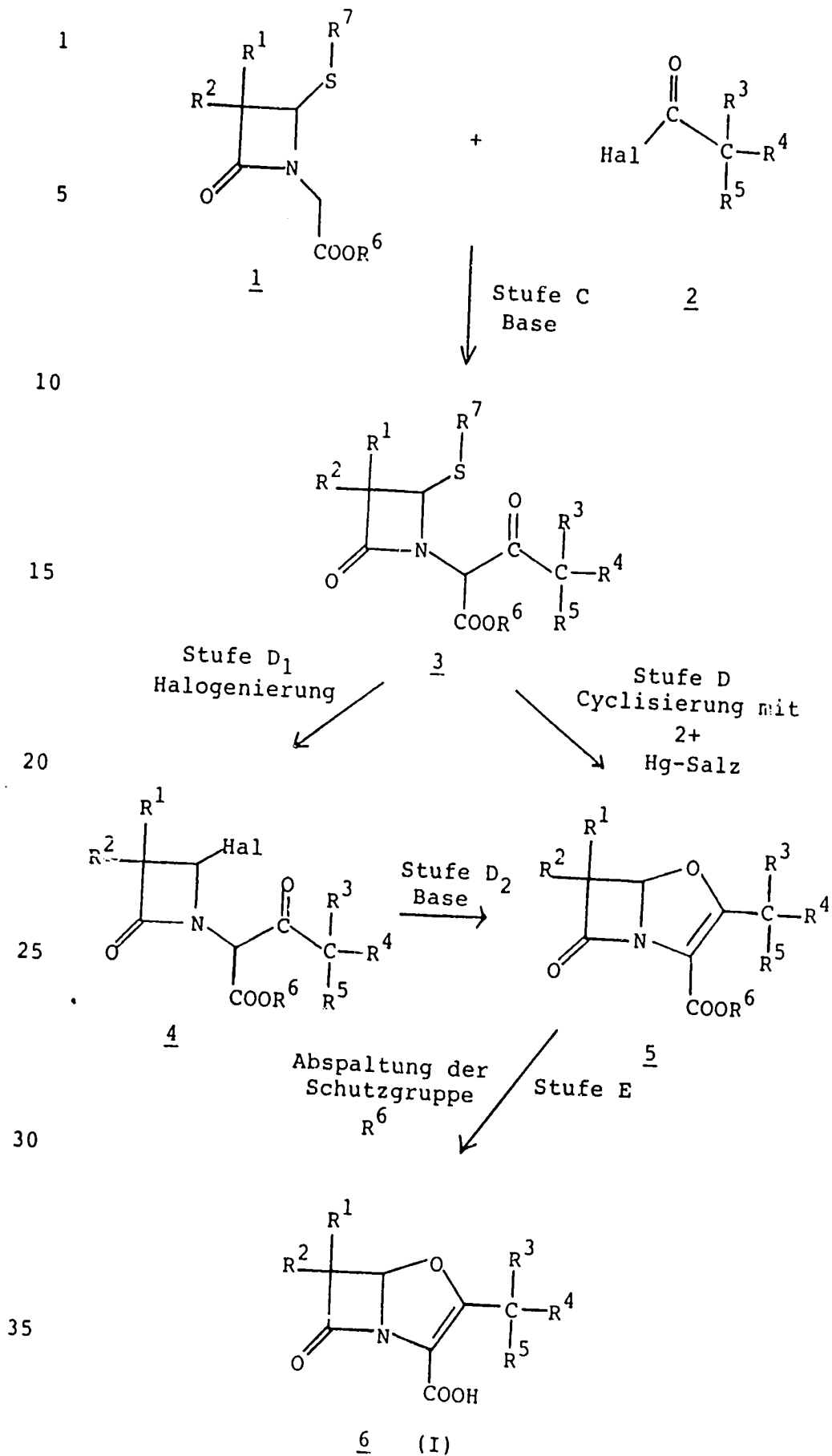
25 Beispiele für verbrückende Molekülteile für R^1 und R^2 bzw. für R^3 und R^4 sind Methylen, Dimethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Oxamethylen, Oxadimethylen, Dioxamethylen, Azadimethylen, Diazamethylen o. ä.

30 Pharmazeutisch annehmbare Gruppen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 , die über C-C-Einfachbindungen gebunden sind, sind Gruppen, wie sie beispielsweise bei den β -Lactamantibiotika üblich sind. Solche Gruppen findet man z. B. in M.L. Sassiver, A. Lewis in "Advances in Applied Microbiology, ed. D. Perlman, Academic Press, N. Y. (1970).

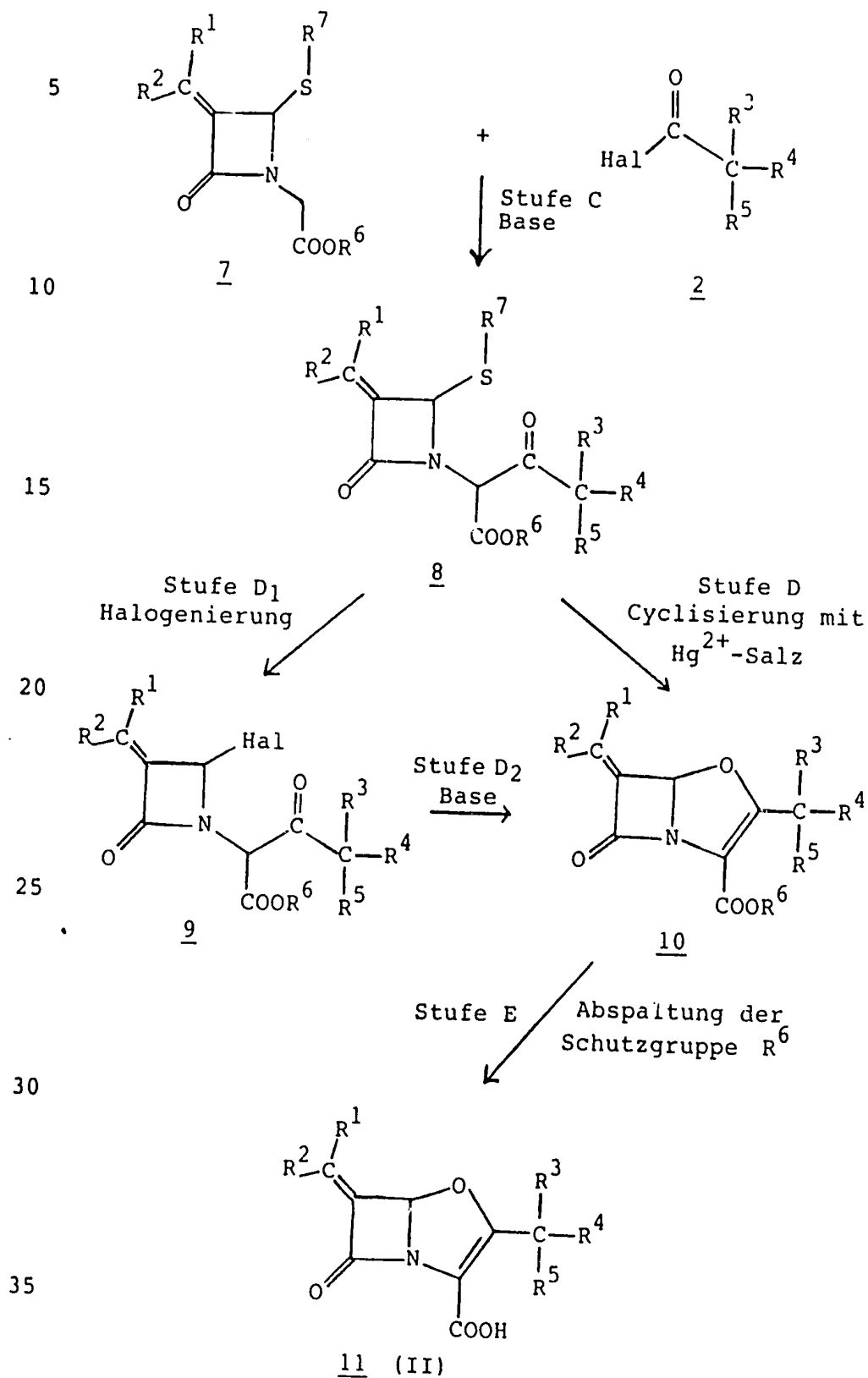
Die Erfindung betrifft weiterhin die pharmazeutisch annehmbaren Salze, Ester und Amidderivate der erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen (I) und (II).

Die Erfindung betrifft somit ein Verfahren zur Herstellung solcher Verbindungen (I) und (II), solche Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zubereitungen und Verfahren zur Behandlung, bei denen diese Verbindungen und Zubereitungen verabreicht werden, wenn eine antibiotische Wirkung indiziert ist.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der obigen Formeln I und II werden zweckdienlich nach dem folgenden Schema hergestellt:



- 1 Verbindungen II werden zweckdienlich nach dem folgenden Reaktionsschema gewonnen:



- 1 Worin in beiden Reaktionsschemata R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die
oben gegebenen Definitionen besitzen, R^6 eine leicht ent-
fernbare Schutz- bzw. Maskierungsgruppe bedeute und wobei
5 R^6 ebenfalls der Molekülteil eines pharmazeutisch annehm-
baren Esters sein kann. Typischerweise ist die Schutzgruppe
 R^6 eine Acylgruppe, wie niedrig-Alkanoyl, Aralkylcarbonyl
o.ä., wie Acetyl, Brom-tert-butoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl,
Formyl, Trifluoracetyl u.ä., oder eine Trialkylsilylgruppe,
wie Trimethylsilyl oder tert-Butyldimethylsilyl; und typi-
10 scherweise ist die Schutzgruppe R^6 eine substituierte oder
unsubstituierte Alkyl-, Aralkyl-, Alkenyl- oder ähnliche
Gruppe, wie Benzyl, o-Nitrobenzyl, p-Nitrobenzyl, Trimethoxy-
benzyl, 2-Oxonopropyl, 2-Oxo-2-phenylethyl, Allyl, 2-Cyano-
ethyl, 2-Trimethylsilyloxyethyl, 2,2,2-Trichlorethyl, Piva-
15 loxymethyl, Brom-tert-butyl u.ä.

- Typischerweise ist R^7 eine substituierte oder unsubstituier-
te, verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe, Aralkylgruppe,
Arylgruppe, Heteroaryl oder Heteroaralkylgruppe, wobei die
20 Substituenten Niederalkyl, Acyloxy, Chlor, Brom, Nitro, Nie-
deralkyloxy, Cyano u.ä. bedeuten und die Heteroatome des
Heteroaryl- oder Heteroaralkylteils ausgewählt werden aus
der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel. Besonders
typische Reste R^7 sind Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Bu-
25 tyl, Phenyl, Toly, Benzyl, Triphenylmethyl, tert-Butyl, 2-
Mercaptobenzthiazolyl u.ä.

- Obige Reaktionsdiagramme werden im folgenden näher in Worten
erläutert. Ein geeignet substituiertes Azetidinon (1) oder
30 (7) wird mit dem Säurehalogenid (2) mit etwa 1 bis 2 Äqui-
valenten einer Base wie Butyllithium, Lithiumdiisopropyl-
amid oder Lithium-bis-(trimethylsilylamid) u.ä., bei nie-
driger Temperatur von etwa -70°C bis 0°C innerhalb etwa

- 1 einer Stunde zu 3 bzw. 8 umgesetzt. Die Identität des Lösungsmittels ist nicht kritisch, vorausgesetzt nur, dass die Reaktionsteilnehmer löslich sind und es bei der Umsetzung inert oder im wesentlichen inert ist. Bei der
5 Reaktion (1 → 3) bzw. (7 → 8) wird zweckdienlich Tetrahydrofuran, Dioxan, Glyme, Dimethylformamid oder ein Gemisch dieser Lösungsmittel mit Hexan verwendet.

- Die Reaktion (3 → 4) bzw. (8 → 9) kann nach irgend einem
10 bekannten Halogenierungsverfahren durchgeführt werden. Geeignete Halogenierungsmittel sind Chlor, Brom, Iod, Sulfurylchlorid u.ä. Bei einem bevorzugten Halogenierungsverfahren wird 3 bzw. 8 in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Tetrachlorkohlenstoff, Toluol oder Methylen-
15 chlorid mit 1 bis 2 Äquivalenten Chlor behandelt. Typischerweise wird diese Reaktion bei einer Temperatur von etwa -70°C und 0°C während 0.5 bis 2 Stunden durchgeführt.

- Bei der Reaktion (4 → 5) bzw. (9 → 10) wird 4 bzw. 9 mit
20 etwa 1 bis 2 Äquivalenten einer Base wie beispielsweise Natriummethoxid, Kalium-tert-butoxid, Natriumphenolat, Natriumthiophenolat, Diazabicycloundecen u.ä. in einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Toluol, Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid zu 5 bzw. 10 um-
25 setzt. Die typische Reaktionszeit beträgt etwa 30 Minuten bis 2 Stunden, die typische Reaktionstemperatur etwa -70°C bis Raumtemperatur.

- Bei der direkten Cyclisierungsreaktion (3 → 5) bzw. (8 → 10)
30 wird 3 bzw. 8 mit 1-3 Äquivalenten eines Quecksilber(II)salzes wie beispielsweise Quecksilberchlorid in einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Glyme, Dioxan

1 oder Tetrahydrofuran zu 5 bzw. 10 umgesetzt. Auch Gemische
zweier oder mehrerer Quecksilber(II)salze, beispielsweise
das 1:1-Gemisch von Quecksilber(II)oxid und Quecksilber(II)-
chlorid werden typischerweise benutzt. Die typische Reak-
5 tionstemperatur beträgt 60 - 100°C, die typische Reaktions-
zeit 2 bis 20 Stunden.

Die Entfernung der Schutzgruppe (5 → 6) bzw. (10 → 11) er-
folgt nach an sich wohlbekanntem Verfahren, wie katalytische
10 Hydrierung, Hydrolyse, Reduktion, nucleophile Substitution,
Solvolyse u.ä. Geeignete Hydrierungskatalysatoren für die
Schutzgruppenabspaltung umfassen die Platinmetalle und ihre
Oxide, Raney-Nickel, Palladium auf Kohle u.ä.; geeignete
Lösungsmittel für die Hydrierung sind Methanol, Ethanol,
15 Essigsäureethylester/H₂O, Ethanol/H₂O u.ä. in Anwesenheit
von Wasserstoff bei einem Druck von 1 bis 50 at. Die Hydrie-
rung dauert typischerweise 5 Minuten bis 2 Stunden bei einer
Temperatur von 0-25°C und wird gegebenenfalls in Gegenwart
einer schwachen Base, beispielsweise Natriumhydrogencarbonat
20 durchgeführt. Beim hydrolytischen Abbau der Schutzgruppe
wird 5 bzw. 10 in einem geeigneten Lösungsmittel wie bei-
spielsweise Tetrahydrofuran oder Tetrahydrofuran/H₂O mit 1
Äquivalent Base wie z.B. verdünnter wässriger Natronlauge
u.ä. versetzt. Typischerweise dauert die Reaktion 5 - 60 Mi-
25 nuten; die Reaktionstemperatur beträgt -30 bis 0°C. Beim
reduktiven Abbau der Schutzgruppe wird 5 bzw. 10 in einem
geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise Essigsäure/Wasser
mit 1 - 3 Äquivalenten eines Reduktionsmittels, beispiels-
weise Zinkstaub u.ä. versetzt. Typischerweise dauert die
30 Reaktion 30 Minuten bis 2 Stunden; die Reaktionstemperatur
beträgt -30°C bis Raumtemperatur. Beim Abbau der Schutz-
gruppe durch nucleophile Substitution wird 5 bzw. 10 in einem

- 1 inerten Lösungsmittel, beispielsweise Tetrahydrofuran mit
einem nucleophilen Agens, beispielsweise Tetrabutylammonium-
fluorid u.ä. umgesetzt. Typischerweise dauert die Reaktion
30 Minuten bis 2 Stunden; die Reaktionstemperatur beträgt
5 -30°C bis Raumtemperatur. Beim Abbau der Schutzgruppe durch
Solvolyse wird 5 bzw. 10 in einem geeigneten Lösungsmittel,
beispielsweise Tetrahydrofuran mit 1 bis 2 Äquivalenten einer
Lewissäure, beispielsweise Aluminiumtrichlorid versetzt und
anschliessend mit einem solvolysierenden Lösungsmittel, bei-
10 spielsweise Wasser versetzt. Typischerweise dauert die Reak-
tion 30 Min bis 2 Stunden; die Reaktionstemperatur beträgt
0°C bis Raumtemperatur.

Die dreifach substituierten Acetylchloride (2) sind teilweise
im Handel erhältlich wie z.B. Pivaloylchlorid oder 3-Chlor-
15 pivaloylchlorid oder sie sind literaturbekannt wie z.B. 2-
Methyl-2-phenylpropanoylchlorid (Helv. Chim. Acta 54, 870
(1971); J. Org. Chem. 39, 3268 (1974)) oder 3-Acetoxypi-
valoylchlorid (Bull. Chem. Soc. France 31, 125 (1904); J.
Org. Chem. 24, 1228 (1959)) oder sie können in Analogie zu
20 ähnlichen bekannten Stoffen hergestellt werden wie z.B. 2-
Methyl-2-thienylpropanoylchlorid nach der Synthesevorschrift
für das Phenylderivat.

Es wurde überraschend gefunden, dass die Verbindungen der
25 Formeln 3 bzw. 8 und 4 bzw. 9 wegen der Trisubstitution des
 α -Kohlenstoffatoms durch die via Kohlenstoffatome gebundenen
Gruppen R^3 , R^4 und R^5 ausschliesslich als Ketone vorliegen,
was sich durch das Fehlen von NMR-Enol-Resonanzen bei 11.6 ppm
(Tetrahedron 38, (16), 2489-2504 (1982), Seite 2490) und die
30 Anwesenheit einer Keton-Carbonylbande bei $\sim 1720\text{ cm}^{-1}$ und einer
Bande eines gesättigten Carbonsäureesters bei $\sim 1755\text{ cm}^{-1}$ im
IR-Spektrum aufgenommen in Methylenchlorid äussert. Die

- 1 Ketonstruktur ist auch durch mangelnde Reaktivität bewiesen:
So ergeben diese Verbindungen, in Methylenchlorid auf ein
Filterpapier aufgetragen und mit wässriger Eisen(III)chlorid-
Lösung besprüht, keine violette Färbung. Die Ketone der
5 Formeln 3 bzw. 8 und 4 bzw. 9 werden auch nicht, mit Diazo-
methanolösung in Ether versetzt, in die Enolether umgewandelt.
Alle diese Befunde stehen im Gegensatz zu früher bekanntge-
wordenen Zwischenprodukten ohne die erfindungsmässige Tri-
substitution; diese lagen ausschliesslich oder hauptsäch-
10 lich als Enole vor (z.B. in EP 0018305 A1, Seite 3; Tetra-
hedron 38, (16), 2490 (1982); J.C.S. Chem. Comm. 1977, 720,
J.C.S. Chem. Comm. 1977, 905).

- Dies zeigt, dass Verbindungen der Formeln 3 bzw. 8 und 4
15 bzw. 9 niemals zuvor hergestellt und niemals weiter umge-
setzt worden sind. Weil die Endprodukte I bzw. II nur via
ketonische Zwischenprodukte hergestellt werden können, zeigt
es ebenfalls die Neuheit von I und II. Zwar wurden in frühe-
ren Patentanmeldungen (z.B. in EP 0018305 A1) Oxapenem-3-
20 carbonsäuren mit verzweigten aliphatischen Resten in 2-Stel-
lung erwähnt. Weil diese aber aus Enolen hergestellt wur-
den, kann es sich nicht um die erfindungsmässigen Verbindun-
gen I oder II handeln.

- 25 Bei Verwendung von chiralen Azetidin-2-onen der Formeln 1
bzw. 7 mit der 4R-Konfiguration werden gegebenenfalls nach
den beschriebenen Reaktionsschemata (1 → 6) bzw. (7 → 11)
chirale 1-Oxapen-2-em-3-carbonsäuren (I) bzw. (II) erhalten,
die ebenfalls die 4R-Konfiguration besitzen.

30

35

- 1 Eine Variante der Synthese von Verbindungen (I) und (II) ergibt sich gegebenenfalls durch eine Umwandlung der Gruppen R^3 , R^4 , R^5 auf der Stufe des Ketons 3 bzw. 8. So kann beispielsweise eine Gruppe $R^3 = \text{Alkyl-Cl}$ mit Nucleophilen wie z.B. Tetraalkylammoniumazid in eine Gruppe $R^3 = \text{Alkyl-N}_3$ übergeführt werden. Typisches Lösungsmittel für die beispielhafte Reaktion ist DMF. Typische Reaktions-
5 temperatur ist 0°C bis 80°C und die Reaktion dauert typischerweise 2-48 Stunden.

10

- Eine vorteilhafte Variante der Synthese von Verbindungen (I) und (II) ergibt sich gegebenenfalls durch eine mehrfache Abspaltung von ausgewählten Schutzgruppen in der Stufe (5 $\rightarrow$ 6) bzw. (10 $\rightarrow$ 11). So können beispielsweise
15 geschützte Hydroxyalkylgruppen R^1 , R^2 , aber auch geschützte Hydroxyalkyl- oder geschützte Aminoalkylgruppen R^3 , R^4 , R^5 bei der Entfernung der Schutzgruppe R^6 gleich mit freigesetzt werden.

20

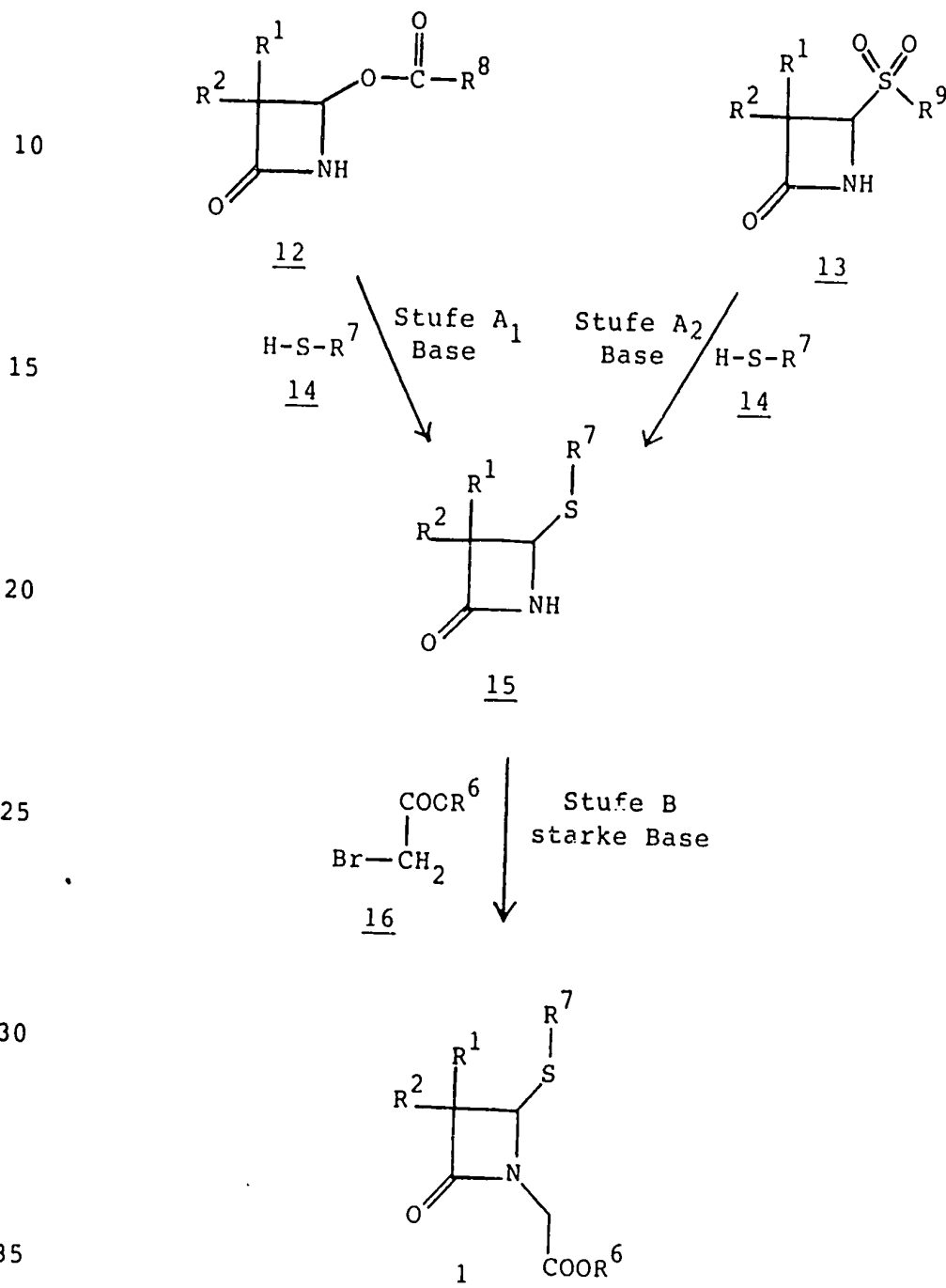
25

30

35

- 1 Im folgenden wird die Synthese des Ausgangsmaterials 1 beschrieben. 1 wird nach an sich bekannten Verfahren aus 4-Acyloxyazetidin-2-onen der Formel 12 oder aus Sulfonylazetidin-2-onen der Formel 13 auf folgendem Weg hergestellt:

5



- 1 Worin R^1 , R^2 , R^7 und R^6 die obengenannten Bedeutungen haben und R^8 eine Alkyl- oder Arylgruppe wie beispielsweise Methyl oder Phenyl bedeutet R^9 ist typischerweise eine Alkyl- oder Arylgruppe, wie beispielsweise Methyl oder Phenyl oder eine
- 5 Hydroxyalkyl- oder Hydroxyaralkylgruppe wie beispielsweise 2-Hydroxyethyl, 2-Hydroxyisopropyl, 2-Hydroxy-1-phenylethyl oder 2-Hydroxy-tert-butyl u.ä.

Bei der Reaktion (12 $\rightarrow$ 15) bzw. (13 $\rightarrow$ 15) wird 12 bzw. 13

10 mit 1 - 1.5 Äquivalenten eines Mercaptans (14) in einem geeigneten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Tetrahydrofuran/ H_2O oder Isopropanol/ H_2O mit einer Base wie Diazabicycloundecen oder Natronlauge u.ä. zu 15 umgesetzt. Typischerweise beträgt die Reaktionstemperatur $-30^\circ C$ bis Raumtem-

15 peratur und die Reaktionsdauer etwa 30 Minuten bis 4 Stunden.

Bei der Reaktion (15 $\rightarrow$ 1) wird 15 mit einem geeigneten Bromessigsäureester (16) in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder einem Gemisch dieser Lösungsmittel mit Hexan mit einer starken Base wie Butyllithium,

20 Kalium-tert-butoxid, Lithiumdiisopropylamid oder Lithium-bis(trimethylsilylamid) u.ä. zu 1 umgesetzt. Typische Reaktions Temperaturen sind etwa $-70-0^\circ C$, typische Reaktionszeiten 30 Minuten bis 2 Stunden.

25

Die Verbindungen 12 sind aus Chlorsulfonylisocyanat und Vinylestern nach Ann. Chem. 1974, 539 herstellbar, aber auch Synthesen, die von Penicillin ausgehen, sind bekannt (z.B. in Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics

30 ed. by G.I. Gregory, The Royal Society of Chemistry, London, Seite 330-348 (1981)). Verbindungen 13 sind entweder aus 12 herstellbar nach Ann. Chem. 1974, 539 oder nach Journ. Amer.

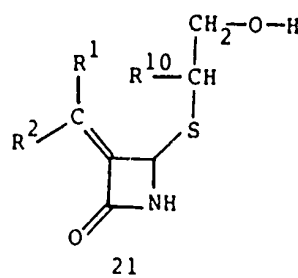
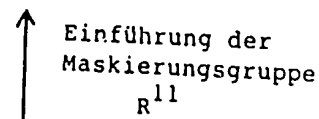
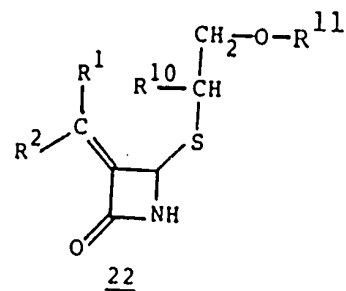
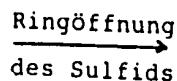
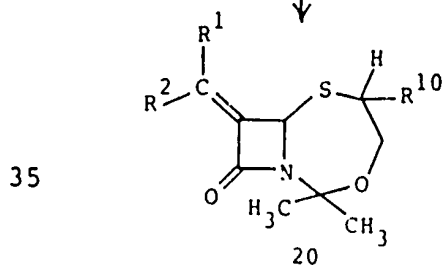
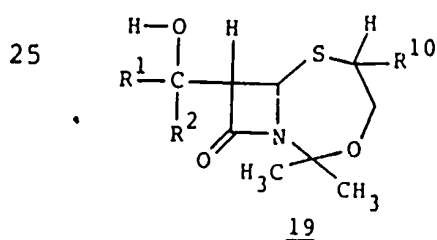
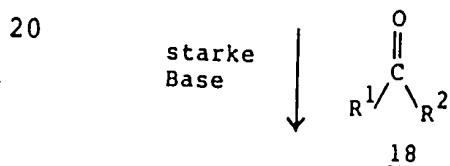
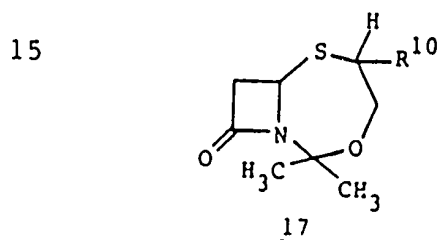
35

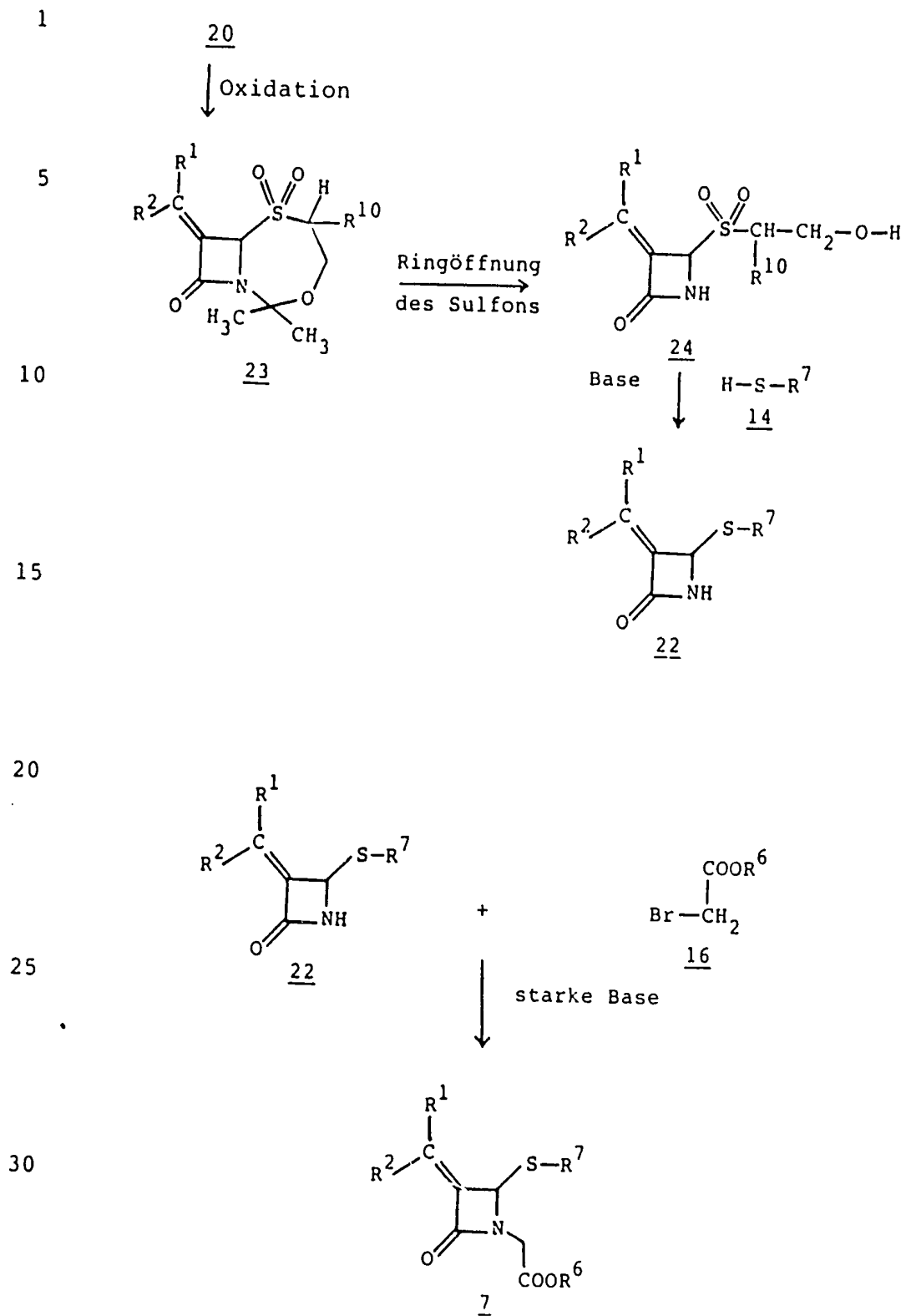
- 1 Chem. Soc., 102, 2039 (1980) bzw. Recent Adv. in the Chem. of β -Lactam Antibiotics, ed. by G.I. Gregory, the Royal Society of Chemistry, London, Seite 368-378 (1981)), aber auch Verfahren der Herstellung von 13 aus Penicillin sind
5 bekannt (z.B. Tetrahedron Lett. 22, 4141-4144 (1981)).

Bei Verwendung von chiralen Azetidinonen 12 bzw. 13 mit der 4R-Konfiguration entstehen Verbindungen 1 mit der gleichen 4R-Konfiguration.

10

Im folgenden wird die Synthese des ungesättigten Ausgangsmaterials 7 beschrieben. 7 wird zweckmässigerweise nach dem folgenden Reaktionsschema hergestellt:





- 1 worin R^1 , R^2 , R^6 und R^7 die oben gegebenen Definitionen be-
sitzen, R^{10} Wasserstoff, eine Alkyl- oder Arylgruppe bedeu-
tet wie beispielsweise Methyl oder Phenyl und R^{11} eine
leicht einföhrbare Maskierungsgruppe wie Alkyl, Aryl, Aral-
5 kyl, Acyl, Trialkylsilyl. Typischerweise ist R^{11} Benzyl,
Acetyl, Benzoyl, Trimethylsilyl- oder tert-Butyldimethyl-
silyl u.ä. Die Identität der Maskierungsgruppe ist jedoch
nicht besonders kritisch, da sie nicht als solche abgespalten
werden muss aber trotzdem auf einer späteren Reaktionsstufe,
10 bei der Halogenierung (8 → 9) oder der Cyclisierung mit
Quecksilber(II)salz (8 → 10), als Teil eines abgespaltenen
Moleküls wieder verschwindet.

Bei der Reaktion (17 → 19) wird 17 in einem inerten Lösungs-
15 mittel, wie beispielsweise Tetrahydrofuran oder Tetrahydro-
furan/Hexan u.ä. mit 1 bis 1.2 Äquivalenten einer starken
Base, wie beispielsweise Lithiumdiisopropylamid u.ä. ver-
setzt und anschliessend mit dem Keton 18 zu 19 umgesetzt.
Typischerweise beträgt die Reaktionstemperatur -70°C bis 0°C;
20 die Reaktionszeit 30 Minuten bis 2 Stunden.

Bei der Wasserabspaltungs-Stufe (19 → 20) wird 19 in einem
inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Tetrahydrofuran
mit 1 bis 1.5 Äquivalenten eines Säurechlorids wie beispiels-
25 weise Thionylchlorid, p-Toluolsulfonsäurechlorid, Methan-
sulfonsäurechlorid oder Acetylchlorid o.ä. und 1 bis 5 Äqui-
valenten einer Base wie Pyridin, Triethylamin, N,N-Dime-
thylaminopyridin o.ä. versetzt und der intermediäre Ester
anschliessend in einem inerten Lösungsmittel, wie beispiels-
30 weise Tetrahydrofuran mit einer starken Base wie Kalium-
tert-butoxid oder Diazabicycloundecen o.ä. zu 20 umgesetzt.
Typischerweise betragen die Reaktionstemperaturen bei beiden

- 1 Reaktionsschritten, d.h. bei der Veresterung und bei der
Elimination -30°C bis $+50^{\circ}\text{C}$. Die Reaktionsdauer der Ver-
esterung beträgt je nach Basenstärke der verwendeten Base
2 Stunden bis 48 Stunden. Die Reaktionsdauer der Elimina-
5 tion beträgt etwa 30 Minuten bis 2 Stunden. Einfacher ge-
lingt die Wasserabspaltungs-Stufe durch Erhitzen von 19 in
einem inerten Lösungsmittel wie Toluol u.ä. im Wasserab-
scheider mithilfe eines Katalysators, wie beispielsweise
p-Toluolsulfonsäure oder p-Toluolsulfochlorid. Bei der
10 Rückflusstemperatur des Toluols beträgt die Reaktionszeit
typischerweise 2 - 10 Stunden.

Bei der Ringöffnungs-Stufe des Sulfids (20 $\rightarrow$ 21) wird 20
in einem sauren Lösungsmittel, wie beispielsweise Essig-
15 säure/ H_2O o.ä. erhitzt. Bei der Rückflusstemperatur von
ca. 110°C dauert die Reaktion typischerweise 30 Minuten
bis 2 Stunden.

Die Einführung der Maskierungsgruppe R^{11} (21 $\rightarrow$ 22) erfolgt
20 durch Umsatz von 21 mit 1 bis 1.3 Äquivalenten eines ge-
eigneten leicht einföhrbaren Alkylierung- oder Acylierungs-
mittels wie beispielsweise Benzylchlorid, Benzylbromid,
Acetylchlorid, Benzoylchlorid, Trimethylchlorsilan oder
tert-Butyldimethylchlorsilan in Gegenwart einer Base, wie
25 Kalium-tert-butoxid, Triethylamin, N,N-Dimethylaminopyridin,
Pyridin, Imidazol o.ä. in einem inerten Lösungsmittel wie
Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid u.ä. Typischerweise
beträgt die Reaktionstemperatur etwa -30°C bis Raumtempe-
ratur.

30

35

- 1 Die Oxidations-Stufe (20 → 23) erfolgt durch Umsatz von 20
mit einem an sich bekannten Oxidationsmittel, das zur Sulf-
oxidierung verwendet werden kann wie beispielsweise Kalium-
permanganat, Wasserstoffperoxid, m-Chlorperbenzoesäure o.ä.
5 Typischerweise wird eine Lösung von 20 in einem inerten Lö-
sungsmittel, wie beispielsweise Methylenchlorid, Chloroform
oder Aceton mit 2 bis 2.5 Äquivalenten eines Oxidationsmit-
tels wie m-Chlorperbenzoesäure zu 23 umgesetzt. Typischer-
weise beträgt die Reaktionstemperatur -30°C bis Raumtempe-
10 ratur und die Reaktionszeit 30 Minuten bis 2 Stunden.

Bei der Ringöffnungs-Stufe des Sulfons (23 → 24) wird 23
in einem sauren Lösungsmittel, wie beispielsweise Essig-
säure/H₂O o.ä. erhitzt. Bei der Reaktionstemperatur von
15 ca. 110°C dauert die Reaktion typischerweise 30 Minuten bis
2 Stunden.

Verbindungen der Formel 24 werden dann mit einem
Mercaptan 14 in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise
20 Natronlauge und Diazabicycloundecen o.ä. zu 22 umgesetzt.
Die Reaktionsbedingungen entsprechen denjenigen der Reak-
tionsstufe (12 → 15).

Verbindungen der Formel 22 werden mit einem Bromessigsäure-
25 ester der Formel 16 mithilfe einer starken Base, wie bei-
spielsweise Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid oder Li-
thium-bis-trimethylsilyl-amid zu Verbindung 7 umgesetzt.
Die Reaktionsbedingungen entsprechen denjenigen der Reak-
tionsstufe (15 → 1).

30

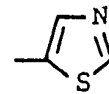
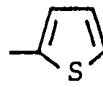
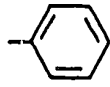
35

- 1 Die Verbindungen 17 sind nach Recent Adv. in the Chem. of
 5 β -Lactam Antibiotics, ed. by G.I. Gregory, the Royal Society
 of Chemistry, London, Seite 368-378 (1981) oder nach Tet.
 Lett. 22, 4141-4144 (1981) zugänglich. Bei Verwendung von
 10 chiralem Ausgangsmaterial 17 mit der 7R-Konfiguration ent-
 steht bei der Umwandlung (17 $\rightarrow$ 7) chirales 7 mit der glei-
 chen 4R-Konfiguration.

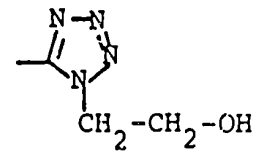
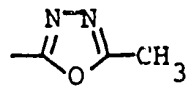
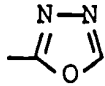
- In der allgemeinen Beschreibung der vorliegenden Erfindung
 10 werden die Gruppen R^1 und R^2 bevorzugt ausgewählt aus:
 Wasserstoff, Alkyl, geschütztem oder ungeschütztem Hydroxy-
 alkyl oder geschütztem oder ungeschütztem Dihydroxyalkyl
 mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen. R^3 , R^4 und R^5 werden be-
 15 vorzugt ausgewählt aus substituiertem oder unsubstituier-
 tem Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Alkylcyclo-
 alkyl, Cycloalkylalkyl, Alkenylcycloalkyl, Cycloalkenyl-
 alkyl, Aryl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl, worin die vorher-
 gehenden Alkyl-, Alkenyl-, oder Alkinylteile 1 bis 6 Kohlen-
 20 stoffatome, die Cycloalkyl- oder Cycloalkenyl-Molekülteile
 3 bis 6 und die Aryl-Molekülteile 6 bis 10 Kohlenstoff-
 atome enthalten, Heteroaryl, Heteroaralkyl, Heteroaral-
 kenyl, Heteroaralkinyl, Alkylheteroaryl, Heterocyclyl,
 Heterocyclylalkyl, Heterocyclylalkenyl, Heterocyclylal-
 25 kinyl, Alkylheterocyclyl, worin die vorhergehenden Alkyl-,
 Alkenyl-, oder Alkinyl-Molekülteile 1 bis 6 Kohlenstoff-
 atome enthalten und der heteroaromatische oder hetero-
 cyclische Molekülteil mono- oder bicyclisch ist und 3
 bis 10 Ringatome enthält, wovon eines oder mehrere aus-
 gewählt werden aus der Gruppe: Sauerstoff, Schwefel und
 30 Stickstoff, und wobei die Substituenten der oben aufge-
 führten Gruppen sein können: Geschütztes oder ungeschütz-
 tes Hydroxy, Hydroxyalkyloxy, Aminoalkyloxy, Amidinoal-
 kyloxy, Alkyloxy, Acyloxy, Aryloxy, Heteroaryloxy, Hete-
 rocycliloxy, Carbamoyl, Carbamoyloxy, Thiocarbamoyl,

- 1 Thiocarbamoyloxy, Alkylcarbamoyloxy, Alkylthiocarbamoyloxy, Mercapto, Alkylthio, Hydroxyalkylthio, Aminoalkylthio, Amidinoalkylthio, Acylthio, Arylthio, Alkylheteroarylthio, Hydroxyalkylheteroarylthio, Heterocyclylthio,
- 5 Carbamoylthio, Alkylcarbamoylthio, Thiocarbamoylthio, Alkylthiocarbamoylthio, geschütztes oder ungeschütztes Amino oder Monoalkylamino, Dialkylamino, Oxo, geschütztes oder ungeschütztes Oximino oder Alkylimino, Tetraalkylammonium, Cycloalkylamino, Arylamino, Heteroarylamino,
- 10 Heterocyclylamino, Acylamino, Amidino, Alkylamidino, Guanidino, Alkylguanidino, Carbamoylamino, Alkylcarbamoylamino, Thiocarbamoylamino, Alkylthiocarbamoylamino, Nitro, Chlor, Brom, Fluor, Iod, Azido, Cyano, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Sulfonamido, Sulfamoyloxy,
- 15 Alkylsulfonyloxy oder geschütztes oder ungeschütztes Sulfo, Sulfoxy oder Carboxy, wobei die Substituenten ein-oder mehrfach auftreten und ihr Alkyl-Molekülteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome, ihr Aryl-Molekülteil 6 bis 10 Kohlenstoffatome enthält, und wobei der heteroaromatische oder heterocyclische Molekülteil mono- oder
- 20 bicyclisch ist und 3 bis 10 Ringatome enthält, wovon eines oder mehrere ausgewählt werden aus der Gruppe: Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff.
- 25 Eine besonders bevorzugte Verbindungsklasse ist die, worin R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, geschütztes oder ungeschütztes Hydroxyalkyl oder geschütztes oder ungeschütztes Dihydroxyalkyl bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, R^3 und R^4 Methyl bedeuten
- 30 und R^5 ausgewählt wird unter den Gruppen:

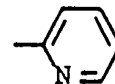
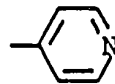
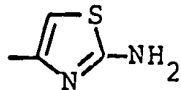
1



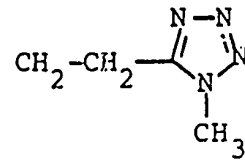
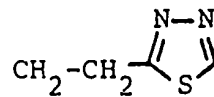
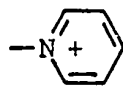
5



10

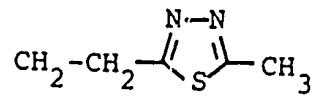
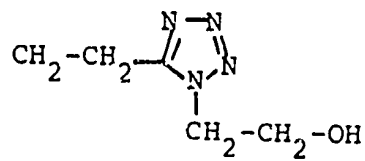


15

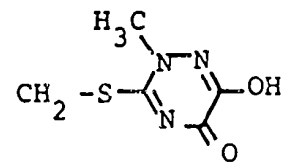
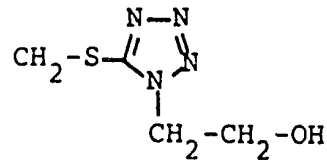
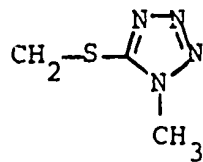


20

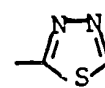
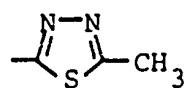
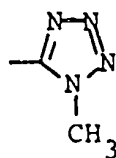
25



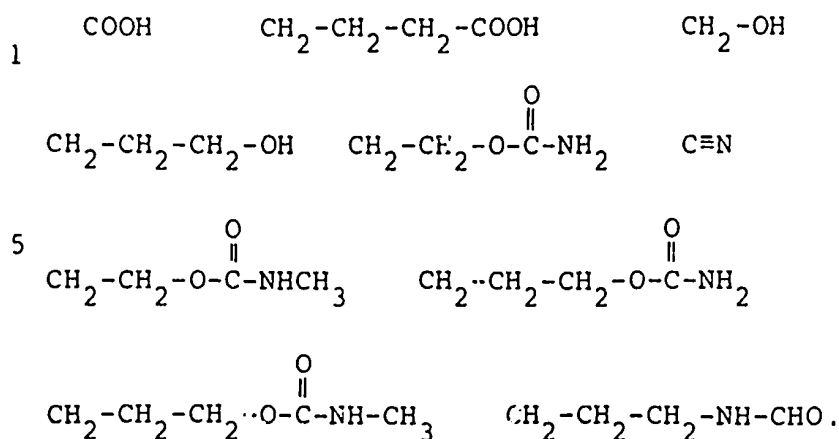
30



35



1	$\text{CH}_2-\text{S}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$	$\text{CH}_2-\text{S}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NHCH}_3$	$\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$
5	$\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	$\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\overset{\text{NH}}{\parallel}{\text{C}}_{\text{H}}$	
10	CH_2-NH_2	$\text{CH}_2-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$	$\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CHO}$
15	$\text{CH}_2-\text{NH}-\overset{\text{NH}}{\parallel}{\text{C}}_{\text{H}}$	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	$\text{CH}_2-\text{O}-\text{CHO}$
20	CH_2-Cl	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_3$	CH_2-N_3
25	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{S}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$	$\text{CH}_2-\text{S}-\overset{\text{S}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$
30	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{S}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_3$	$\text{CH}_2-\overset{\text{S}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_3$	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$
35	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\overset{\text{NH}}{\parallel}{\text{C}}_{\text{H}}$	$\text{CH}_2-\text{NH}-\overset{\text{NH}}{\parallel}{\text{C}}_{\text{NH}_2}$	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$
	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\overset{\text{NH}}{\parallel}{\text{C}}_{\text{H}}$	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	CH_2-COOH



- 10 Bevorzugte Ester, die als Schutzgruppen verwendet werden, sind solche, worin R^6 Benzyl, p-Nitrobenzyl, Methyl, tert-Butyl, Diphenylmethyl, Trimethylsilyl, tert-Butyldimethylsilyl, Trichlorethyl bedeutet; oder R^6 bedeutet die pharmazeutisch annehmbaren Estermolekülteile, wie Pivaloyloxymethyl, Allyl, Methallyl, 2-Oxoethyl, 2-Oxopropyl, (2-Methylthio)-äthyl oder 3-Buten-1-yl.

- Bevorzugte Schutzgruppen der geschützten Hydroxyalkyl und Dihydroxyalkylgruppen R^1 und R^2 sind Benzyl, p-Nitrobenzyl, Benzyloxycarbonyl, p-Nitrobenzyloxycarbonyl, Trimethylsilyl, tert-Butyldimethylsilyl, Benzyliden und Oxomethylen.

- Bevorzugte Schutzgruppen der geschützten Substituenten von R^3 , R^4 und R^5 sind identisch mit den vorstehend genannten.

- Die erfindungsgemässen Produkte (I) und (II) bilden eine grosse Vielzahl pharmakologisch annehmbarer Salze mit anorganischen und organischen Basen. Diese umfassen beispielsweise Metallsalze, die sich von Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxiden, -carbonaten oder -bicarbonaten ableiten, und Salze, die sich von primären, sekundären oder tertiären Aminen ableiten, wie Monoalkylamine, Dialkylamine, Trialkylamine, niedrig-Alkanolamine, Di-niedrig-alkanolamine, niedrig-Alkylendiamine, N,N-Diaralkyl-niedrig-alkylendiamine,

1 Aralkylamine, Amino-subst.-niedrig-alkanole, N,N-Di-niedrig-
alkylamino-subst.-niedrig-alkanole, Amino-, Polyamino- und
Guanidino-subst.-niedrig- Alkansäuren und Stickstoff ent-
haltende heterocyclische Amine. Beispiele für Salze sind
5 solche, die sich von Natriumhydroxid, Natriumcarbonat,
Natriumbicarbonat, Kaliumcarbonat, Kaliumhydroxid, Calcium-
carbonat, Trimethylamin, Triäthylamin, Piperidin, Morpholin,
Chinin, Lysin, Protamin, Arginin, Procain, Äthanolamin,
Morphin, Benzylamin, Äthylendiamin, N,N'-Dibenzyläthylen-
10 diamin, Diäthanolamin, Piperazin, Dimethyl-aminoäthanol,
2-Amino-2-methyl-1-propanol, Theophyllin, N-Methylglucamin
u.ä. ableiten.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Salze von Amino-
15 gruppen, die in bestimmten Species I und II an den Seiten-
ketten von R^3 , R^4 und R^5 enthalten sind. Solche pharma-
zeutisch annehmbaren Säureadditionssalze leiten sich von
organischen und anorganischen Säuren, wie HCl, HBr, Citro-
nensäure, Weinsäure u.ä., ab.

20

Die Salze können Monosalze, wie das Mononatriumsalz, das
durch Behandlung von 1 Äquiv. Natriumhydroxid mit 1 Äquiv.
der Produkte (I) und (II) erhalten wird, wie auch gemischte
Disalze sein. Solche Salze können durch Behandlung von 1
25 Äquiv. einer Base mit einem zweiwertigen Kation, wie Cal-
ciumhydroxid, mit 1 Äquiv. der Produkte (I) und (II) er-
halten werden. Die erfindungsgemässen Salze sind pharma-
kologisch annehmbare, nichttoxische Derivate, die als ak-
tiver Bestandteil in geeigneten pharmazeutischen Dosisein-
30 heitsformen verwendet werden können. Sie können ebenfalls
mit anderen Arzneimitteln unter Bildung von Zubereitungen
mit einem breiten Aktivitätsspektrum kombiniert werden.

35

Le A 26 089

- 1 Die neuen erfindungsgemässen stabilen Oxapen-2-em-carbon-
säuren sind wertvolle antimikrobielle Substanzen, die ge-
genüber verschiedenen grampositiven und gramnegativen Patho-
genen wirksam sind. Die freie Säure und insbesondere ihre
5 Salze, wie die Amin- und Metallsalze, insbesondere die Al-
kalimetall- und Erdalkalimetallsalze, sind nützliche Bak-
terizide und können zur Entfernung empfindlicher Pathogener
von zahnmedizinischen und medizinischen Vorrichtungen, für
die Abtrennung von Mikroorganismen und für die therapeuti-
10 sche Verwendung bei Menschen und Tieren eingesetzt werden.
Zu diesem letzteren Zweck werden pharmakologisch annehm-
bare Salze mit anorganischen und organischen Basen, wie
sie an sich bekannt sind und bei der Verabreichung von Peni-
cillinen und Cephalosporinen verwendet werden, verwendet.
15 Beispielsweise können Salze, wie Alkalimetall- und Erdal-
kalimetallsalze, und primäre, sekundäre und tertiäre Amin-
salze für diesen Zweck verwendet werden. Diese Salze kön-
nen mit pharmazeutisch annehmbaren flüssigen und festen
Trägern unter Bildung geeigneter Dosiseinheitsformen, wie
20 Pillen, Tabletten, Kapseln, Suppositorien, Sirupen, Elixie-
ren u.ä., verwendet werden, die nach an sich bekannten Ver-
fahren hergestellt werden können.

Die neuen Verbindungen sind wertvolle Antibiotika gegenüber
25 verschiedenen grampositiven und gramnegativen Bakterien und
finden dementsprechend in der Human- und Veterinärmedizin
Verwendung. Die erfindungsgemässen Verbindungen können als
antibakterielle Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen
verwendet werden, die durch grampositive oder gramnegative
30 Bakterien erzeugt werden, z.B. gegen *Staphylococcus aureus*,
Escherichia coli, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus subtilis*,
Salmonella typhosa, *Pseudomonas* und *Bacterium proteus*.

- 1 Die erfindungsgemässen antibakteriellen Mittel können weiterhin als Zusatzstoffe für Tierfutter, für die Konservierung von Nahrungsmitteln bzw. Futter und als Desinfektionsmittel verwendet werden. Beispielsweise können sie
5 in wässrigen Zubereitungen in Konzentrationen im Bereich von 0.1 bis 100 Teilen Antibiotikum/Million Teile Lösung zur Zerstörung und Inhibierung des Wachstums schädlicher Bakterien auf medizinischen und zahnmedizinischen Geräten und als Bakterizide bei industriellen Anwendungen, z.B.
10 bei Anstrichmitteln auf Wassergrundlage und in weichem Wasser der Papiermühlen, zur Inhibierung des Wachstums schädlicher Bakterien verwendet werden.

- Die erfindungsgemässen Produkte können allein oder zusammen als aktiver Bestandteil in irgendeiner Vielzahl von
15 pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden. Diese Antibiotika und ihre entsprechenden Salze können in Kapselform oder als Tabletten, Pulver oder flüssige Lösungen oder als Suspensionen oder Elixiere verwendet werden. Sie
20 können oral, intravenös oder intramuskulär verabreicht werden.

- Die Zubereitungen werden bevorzugt in einer für die Absorption durch den gastro-intestinalen Trakt geeigneten Form
25 verabreicht. Tabletten und Kapseln für die orale Verabreichung können in Dosis-einheitsform vorliegen und sie können übliche Arzneimittelträgerstoffe, wie Bindemittel, z.B. Sirup, Akaziengummi, Gelatine, Sorbit, Tragant oder Polyvinylpyrrolidon; Füllstoffe, z.B. Lactose, Zucker,
30 Maisstärke, Calciumphosphat, Sorbit oder Glycin; Schmiermittel, z.B. Magnesiumstearat, Talk, Polyäthylenglykol, Siliciumdioxid; Desintegrationsmittel, z.B. Kartoffel-

- 1 stärke, oder annehmbare Benetzungsmittel, wie Natrium-
laurylsulfat, enthalten. Die Tabletten können nach an
sich gut bekannten Verfahren beschichtet werden. Orale,
flüssige Zubereitungen können in Form von wässrigen oder
5 öligen Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirupen, Elixie-
ren usw. vorliegen, oder sie können als Trockenprodukt,
z.B. für die Rekonstitution mit Wasser oder anderen ge-
eigneten Trägern vor der Verwendung, vorliegen. Solche
flüssigen Präparationen können an sich bekannte Zusatz-
10 stoffe, wie Suspensionsmittel, z.B. Sorbitsirup, Methyl-
cellulose, Glucose/Zuckersirup, Gelatine, Hydroxyäthyl-
cellulose, Carboxymethylcellulose, Aluminiumstearatgel,
oder hydrierte genießbare Öle, z.B. Mandelöl, fraktio-
niertes Cocosnussöl, ölige Ester, Propylenglykol oder
15 Äthylalkohol; Konservierungsmittel, z.B. Methyl- oder
Propyl-p-hydroxybenzoat oder Sorbinsäure, enthalten. Sup-
positorien werden an sich bekannte Suppositoriengrund-
stoffe, z.B. Kakaobutter oder andere Glyceride, enthalten.
- 20 Die Zubereitungen für die Injektion können in Dosisein-
heitsform in Ampullen oder in Behältern mit mehreren Dosen
mit einem zugegebenen Konservierungsstoff vorliegen. Die
Zubereitungen können in Form von Suspensionen, Lösungen
oder Emulsionen in öligen oder wässrigen Trägern vorliegen,
25 und sie können Formulationsmittel, wie Suspensions-, Sta-
bilisations- und/oder Dispersionsmittel enthalten. Alter-
nativ kann der aktive Bestandteil in Pulverform für die
Rekonstitution mit einem geeigneten Träger, z.B. sterilem,
pyrogenfreiem Wasser, vor der Verwendung vorliegen.

30

35

Le A 26 089

- 1 Die Zubereitungen können ebenfalls in einer für die Absorption durch die Schleimhautmembranen der Nase und des Halses oder der Bronchialgewebe geeigneten Form vorliegen, und sie können zweckdienlich in Form von Pulvern oder flüssigen
5 Sprays oder Inhalationsmitteln, Lutschbonbons, als Auspinselungsmittel für den Hals, etc. vorliegen. Für die Medikation der Augen und Ohren können die Zubereitungen in Form einzelner Kapseln in flüssiger oder semi-fester Form vorliegen, oder sie können als Tropfen usw. verwendet werden.
10 Topische Anwendungen können in hydrophoben oder hydrophilen Grundstoffen als Salben, Cremes, Lotionen, Auspinselungsmittel, Pulver usw. vorliegen bzw. formuliert werden.

Die erfindungsgemässen Zubereitungen können zusätzlich zu
15 dem Träger einen anderen Bestandteil, wie Stabilisatoren, Bindemittel, Antioxydantien, Konservierungsmittel, Schmiermittel, Suspensionsmittel, Viskositätsmittel oder Geschmacks-
mittel u.ä., enthalten. Zusätzlich können in den Zubereitungen andere aktive Bestandteile enthalten sein, so daß
20 man ein breiteres antibiotisches Aktivitätsspektrum erhält.

Für die Veterinärmedizin können die Zubereitungen z.B. als intramammare Zubereitung in entweder langwirkenden oder schnellfreisetzenden Grundstoffen formuliert werden.

25

Die zu verabreichende Dosis hängt in grossem Ausmass von dem Zustand des zu behandelnden Subjekts und dem Gewicht des Wirts, dem Weg und der Frequenz der Verabreichung ab. Der parenterale Weg ist für generalisierte Infektionen und
30 der orale Weg für intestinale Infektionen bevorzugt. Im allgemeinen enthält eine tägliche orale Dosis etwa 15 bis

35

1 etwa 600 mg aktiven Bestandteil/kg Körpergewicht des Sub-
jekts bei einer oder mehreren Anwendungen pro Tag. Eine
bevorzugte tägliche Dosis für erwachsene Menschen liegt im
Bereich von etwa 40 bis 120 mg aktiven Bestandteil/kg Kör-
5 pergewicht.

Die erfindungsgemässen Zubereitungen können in verschiede-
nen Einheitsdosisformen, z.B. in festen oder flüssigen,
oral aufnehmbaren Dosisformen, verabreicht werden. Die
10 Zubereitungen pro Einheitsdosis können entweder in fester
oder in flüssiger Form 0.1 bis 99 % aktives Material ent-
halten. Der bevorzugte Bereich beträgt etwa 10 bis 60 %.
Die Zubereitungen werden im allgemeinen 15 bis etwa 1500 mg
aktiven Bestandteil enthalten, im allgemeinen ist es jedoch
15 bevorzugt, eine Dosismenge im Bereich von etwa 250 bis
1000 mg zu verwenden. Bei der parenteralen Verabreichung
wird die Einheitsdosis normalerweise die reine Verbindung
in einer sterilen Wasserlösung sein oder in Form eines lös-
lichen Pulvers, das aufgelöst werden kann, vorliegen.

20

25

30

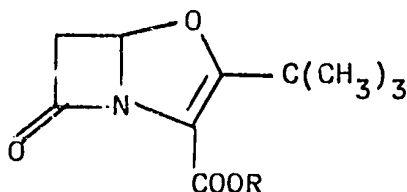
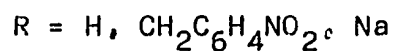
35

Ausführungsbeispiele

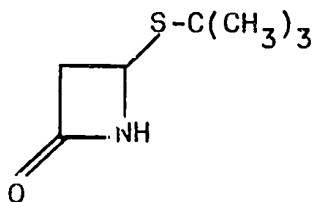
Die folgenden Beispiele erläutern die erfindungsgemäßen Produkte, Verfahren, Zubereitungen und Behandlungsverfahren.

Beispiel 1

Herstellung von 2-tert-Butyl-1-oxagen-2-em-3-carbonsäure, dem p-Nitrobenzylester und ihrem Natriumsalz



Stufe A₁: tert-Butylthioazetidin-2-on



Zu einer Lösung von 9.689 g (75 mmol) 4-Acetoxyazetidin-2-on und 7,76 g (86 mmol) tert-Butylmercaptan in 75 ml trockenem THF wird bei $-3^{\circ}C$ unter Rühren 13,13 g Diazabicyclo- undecen (DBU) innerhalb von 35 Minuten getropft, so daß die Reaktionstemperatur nicht über $-1.5^{\circ}C$ steigt. Nach Auf-

bewahrung über Nacht bei 0 °C wird noch 1 1/2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Verdünnen mit 500 ml Methylenchlorid, Waschen mit 100 ml gesättigter wäßriger Kochsalzlösung, mit 100 ml 2N Salzsäure und weiteren 100 ml Kochsalzlösung, Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Eindampfen des Lösungsmittels im Vakuum ergibt einen festen Rückstand, der über 300 g Kieselgel mit Toluol-Essigsäureethylester 2 : 1 chromatographiert wird. Nach Umkristallisieren des chromatographierten Produktes aus Methylenchlorid-Hexan werden

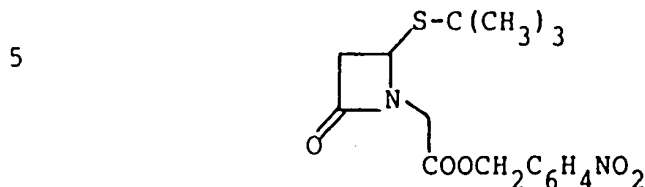
- 1 6.5 g reine Titelverbindung vom Schmp. 119 - 121°C erhalten.
IR-Spektrum in Methylenchlorid: 3410, 2955, 2905, 2865,
1770, 1460, 1410, 1370, 1340, 1160, 970, 925 cm⁻¹.

5 Alternative Herstellung von tert-Butylthioazetidin-2-on
aus 4-Benzoyloxyazetidin-2-on

- Zu einer Lösung von 9.3 ml (82.5 mMol) tert-Butylmercaptan
in 37.5 ml Acetonitril wird bei 0°C 41.25 ml (82.5 mMol)
10 2N NaOH in Wasser zugetropft. Innerhalb von 25 Minuten
wird dann eine Lösung (Erwärmen!) 14.32 g (75 mMol) 4-
Benzoyloxyazetidin-2-on in 56 ml Acetonitril zugetropft,
so dass die Reaktionstemperatur nicht über 0°C steigt.
Der intermediär beim Zutropfen entstandene Niederschlag
15 löst sich vollständig auf beim weiteren Rühren bei 0°C.
Das Gemisch wird dann bei 0°C über Nacht stehen gelassen
wobei die Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel mit
Toluol-Essigsäureethylester (1 : 1) kein Ausgangsmaterial
mehr anzeigt. Die gelbe Reaktionslösung wird mit 500 ml
20 Methylenchlorid versetzt, die wässrige Phase abgetrennt
und nochmals mit 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die
vereinigten Extraktionslösungen werden nacheinander ge-
waschen mit je 100 ml 1 N HCl-Lösung, zweimal mit NaHCO₃-
Lösung und einmal mit verdünnter NaCl-Lösung. Trocknen
25 der organischen Phase über MgSO₄, Filtration und Eindampfen
des Lösungsmittels im Vakuum ergibt 11.8 g (99 %) eines
gelben kristallinen Rückstandes. Umkristallisation aus
160 ml Dibutylether bei 90°C → 0°C ergibt 10.3 g
(86 %) reine Titelverbindung vom Schmp. 119 - 120°C.

30

1 Stufe B: (4-tert-Butylthio-2-oxo-1-azetidinyl)-essigsäure-
p-nitrobenzylester



10

Zu einer Lösung von 1.91 g (12 mmol) tert-Butylthioazetidin-2-on in 6 ml trockenem N,N-Dimethylformamid (DMF) werden unter Rühren bei -70°C 14,4 ml 1N Lösung von Lithium-bis-trimethylsilylamid in Tetrahydrofuran (THF) getropft und

15 anschliessend zum Gemisch eine Lösung von 4.93 g (18 mmol) Bromessigsäure-p-nitrobenzylester in 6 ml DMF zugetropft und das Gemisch noch 30 Minuten bei -30°C gerührt. Verdünnen des Reaktionsgemisches mit 100 ml Toluol, Waschen mit drei Por-

20 tionen von je 50 ml Wasser, Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Eindampfen des Lösungsmittels im Vakuum ergibt 4.3 g festes Rohprodukt welches über 120 g Kieselgel mit Toluol-Essigsäureethylester (4 : 1) chromatographiert wird.

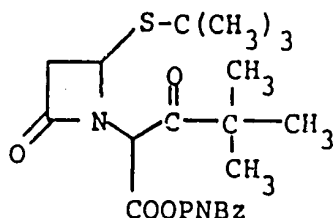
Das gereinigte Produkt (2.6 g) wird aus 100 ml trockenem Iso-propanol umkristallisiert. Ausbeute 2.09 g vom Schmp. $82.5-84^\circ\text{C}$. IR-Spektrum in Methylenchlorid: 2955, 1770, 1755, 1610, 1530, 1390, 1375, 1365, 1345, 1180, 1110, 945, 915, 855, 845 cm^{-1} .

30

35

1 Stufe C: 2-(4-tert-Butylthio-2-oxo-1-azetidinyl)-4,4-dimethyl
3-oxopentansäure-p-nitrobenzylester

5



10

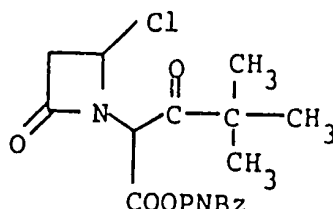
Zu einer Lösung von 1.059 mg (3 mmol) (4-tert-Butylthio-2-oxo-1-azetidinyl)essigsäure-p-nitrobenzylester in 7 ml trockenem THF werden bei -70°C 6 ml einer frisch hergestellten 1M Lösung von Lithium-bis-trimethylsilylamid in THF zugetropft und anschliessend bei -70°C eine Lösung von 382 mg Pivaloylchlorid in 1 ml THF zugetropft und das Reaktionsgemisch noch während 30 Min bei der gleichen Temperatur gerührt. Das Gemisch mit 200 ml Toluol verdünnt und mit wenig wässriger Essigsäure versetzt. Waschen der organischen Phase mit 100 ml 2N wässriger Salzsäure und zweimaliges Waschen mit gesättigter Kochsalzlösung (100 ml), Trocknen der organischen Phase mit MgSO_4 und Eindampfen des Lösungsmittels im Vakuum ergibt ein dunkelrotes Öl. Die Reinigung des Rohproduktes über 40 g Kieselgel mit Toluol-Essigester (9 : 1) ergibt 79 mg eines nichtkristallinen Festkörpers. IR-Spektrum in Methylenchlorid: 2970, 1770, 1760, 1715, 1610, 1530, 1370, 1350, 1315, 1180, 995, 845 cm^{-1} .

30

35

1 Stufe D₁: 2-(4-Chlor-2-oxo-1-azetidinyl)-4,4-dimethyl-
3-oxopentansäure-p-nitrobenzylester

5



10

Eine Lösung von 439 mg (1.0 mmol) 2-(4-tert-Butylthio-2-oxo-1-azetidinyl)-4,4-dimethyl-3-oxopentansäure-p-nitrobenzylester in 20 ml trockenem Methylenchlorid wird auf -50°C gekühlt und mit einer Lösung von 166 mg Chlor in 1.6 ml Tetra-
 15 chlorkohlenstoff versetzt. Nach dreißigminütigem Rühren bei -50°C wird das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Methylenchlorid-Hexan umkristallisiert, wobei das Produkt (348 mg) als kristalliner Festkörper als
 20 6 : 4 Gemisch der beiden diastereomeren Titelverbindungen erhalten wird.

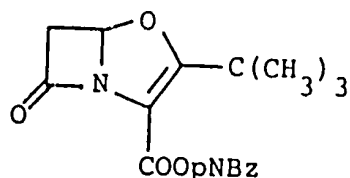
Smp. 96 - 100.5°C, Zersetzung. ¹H-NMR (CD₃CN) : δ = 1.04 (s, ~5.4 H, t-Butyl I), 1.21 (s, ~3.6 H, t-Butyl II), 3.05 - 3.86 (m, 1 H, 3'-H), 5.29 (s, 2 H, -O-CH₂-Ar), 5.52 (s, ~0.6 H, 2-H, I), 5.71 (s, ~0.4, 2-H, II), 5.84 (dd, J=2 Hz, J=4 Hz ~0.6 H, 4'-H, I), 5.98 (dd, J=2 Hz, J=4 Hz, ~0.4 H, 4'-H, II), 7.51 (d, J=9 Hz, ~0.8 H, Ar-H, II), 7.55 (d, J=9 Hz, ~1.2 H, Ar-H, I), 8.19 (d, J=9 Hz, 2 H, Ar-H, I und II).

30

35

- 1 Stufe D₂: 3-tert-Butyl-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]
hept-2-en-2-carbonsäure-p-nitrobenzylester

5



10

Das Gemisch der diastereomeren 2-(Chlor-2-oxo-1-azetidinyll)-4,4-dimethyl-3-oxopentansäure-p-nitrobenzylester (348 mg, 0.91 mMol) wurde in trockenem THF (10 ml) gelöst und bei 0°C mit 0.91 ml einer frisch zubereiteten 1 M Lösung von Kalium-tert-butylat in tert-Butanol versetzt und das Reaktionsgemisch bei 0°C während 15 Minuten gerührt. Verdünnen mit 150 ml Benzol, dreimaliges Waschen mit je 50 ml 0.5 M Phosphatpufferlösung pH = 7, Trocknen der organischen Phase über MgSO₄ und Eindampfen des Lösungsmittels im Vakuum liefert einen fahlgelben Festkörper, der über 9 g Kieselgel mit Benzol-Essigsäureethylester 97 : 3 chromatographiert wird, wobei 237 mg Produkt erhalten werden. Umkristallisation aus Methylenchlorid-Hexan liefert 200 mg blassgelbe Kristalle vom Schmp. 142-144°C.

25

¹H-NMR (CD₃CN): δ = 1.29 (s, 9 H, tert-Butyl), 3.40 (dd, J = 17 Hz, J = 1 Hz, 1 H, 6-H transständig), 3.79 (dd, J = 17 Hz, J = 2.5 Hz, 1 H, 6-H cisständig), 5.16 (d, J = 14 Hz, 1 H, -O-CH₂-Ar), 5.42 (d, J = 14 Hz, 1 H, -O-CH₂-Ar), 5.85 (dd, J = 2.5 Hz, J = 1 Hz, 1 H, 5-H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, Ar-H), 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, Ar-H). IR-Spektrum in Methylenchlorid: 2955, 1804, 1715, 1610, 1585, 1525, 1350, 1315,

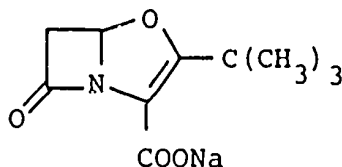
35

1 1200, 1165, 1145, 1120, 1080, 1040, 1025, 1015, 885, 855,
840 cm^{-1} . UV-Spektrum in Dioxan: $\lambda_{\text{max}} = 277 \text{ nm}$ ($\epsilon = 15340$).

5

Stufe E: 3-tert-Butyl-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]
hept-2-en-2-carbonsäure, Na-Salz

10



15

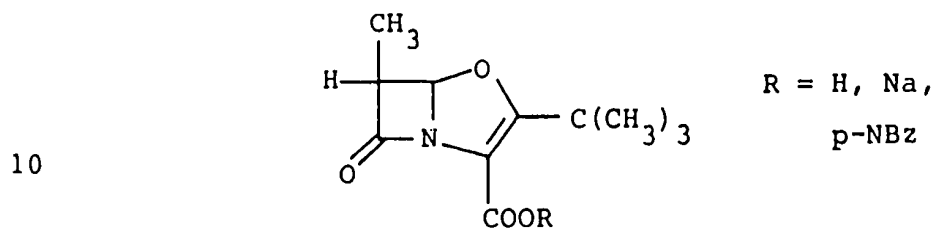
Zu einem auf 0°C gekühltem Gemisch von 30 mg Palladium auf Kohle (10 %), 2 ml Essigsäureethylester und einer Lösung von 4.7 mg (56 μmol) Natriumhydrogencarbonat in 1 ml Wasser in einer Wasserstoffatmosphäre wird über ein Septum eine Lösung von 17.3 mg (50 μmol) 3-tert-Butyl-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0] hept-2-en-2-carbonsäure-p-nitrobenzylester in 1 ml Essigsäureethylester eingespritzt und hydriert. Innerhalb von 20 Minuten werden 5.4 ml Wasserstoff verbraucht, etwas mehr als die theoretisch erforderliche Menge (4.6 ml). Das 25 mehrphasige Gemisch wird filtriert unter Kühlung und das gekühlte (0°C) Filtrat zweimal mit je 3 ml Essigsäureethylester gewaschen. Die wässrige Lösung wird sofort lyophilisiert im Hochvakuum wobei 8.8 mg eines weissen Festkörpers erhalten werden. UV (H_2O): $\lambda_{\text{max}} = 269 \text{ nm}$ ($\epsilon = 5800$) 360 MHz - ^1H -NMR-Spektrum in D_2O : $\delta = 1.23$ (s, 9 H, tert-Butyl), 3.43 (dd, $J = 18 \text{ Hz}$, $J = 1 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H transständig), 3.72 (dd, $J = 18 \text{ Hz}$, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1 H, 6-H cisständig), 5.82 (s, 1 H, 5-H).

35

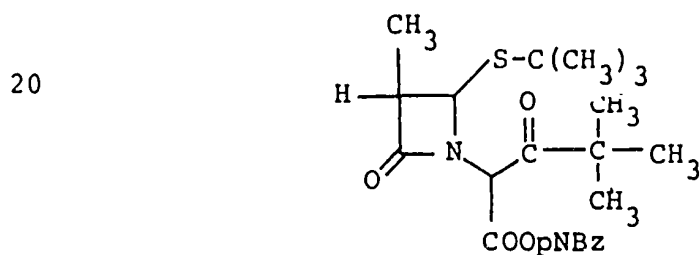
1 Beispiel 2

Herstellung von 2-tert-Butyl-6-methyl-1-oxapen-2-em-
3-carbonsäure, dem p-Nitrobenzylester und ihrem

5 Natriumsalz



Nach dem im Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Ver-
wendung der gleichen Reaktionsbedingungen wurde ausgehend
15 von 4-Acetoxy-3-methylazetidin-2-on über die Stufen A₁, B
und C 2-(4-tert-Butylthio-3-methyl-2-oxo-1-azetidiny)-
4,4-dimethyl-3-oxopentansäure-p-nitrobenzylester



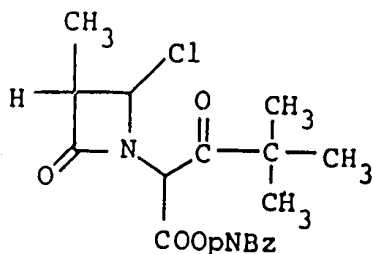
25 als nichtkristalliner Festkörper erhalten. IR-Spektrum
in Methylenchlorid: 2955, 1765, 1760, 1720, 1610, 1525,
1460, 1380, 1365, 1350, 1315, 1205, 1180, 1120, 1050,
855, 840 cm⁻¹. UV-Spektrum in Ethanol: λ_{max} = 264 nm
(ε = 10160).

30

35

- 1 Stufe D₁: 2-(4-Chlor-3-methyl-2-oxo-1-azetidiny)-4,4-dimethyl-3-oxopentansäure-p-nitrobenzylester

5

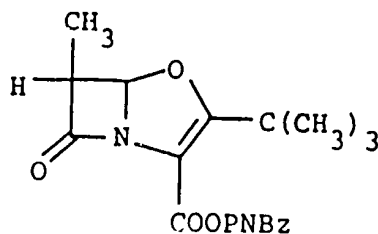


- 10 Nach dem im Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung der gleichen Reaktionsbedingungen wurde ausgehend von 2-(4-tert-Butylthio-3-methyl-2-oxo-1-azetidiny)-4,4-dimethyl-3-oxopentansäure-p-nitrobenzylester die Titelverbindung (Stufe D₁) als nichtkristalliner Festkörper (Gemisch
15 von zwei Diastereomeren) erhalten. NMR-Spektrum in CD₃CN: δ = 1.19, 1.21 und 1.32 (3 Signale, 12 H), 3.59 - 3.98 (m, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 5.50 (s, $\sim$ 0.25 H), 5.70 (s, $\sim$ 0.75 H), 5.94 d, J = 5 Hz, $\sim$ 0.25 H), 6.09 (d, J = 5 Hz, $\sim$ 0.75 H), 7.43 - 7.64 (m, 2 H), 8.17 (d, J = 9 Hz, 2 H).

20

- Stufe D₂: 2-tert-Butyl-6-Methyl-1-oxapen-2-em-3-carbonsäure-p-nitrobenzylester (3-tert-Butyl-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure-p-nitrobenzylester)

25



30

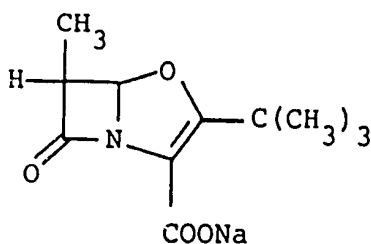
35

- 1 Nach dem im Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung der gleichen Reaktionsbedingungen wurde ausgehend von 2-(4-Chlor-3-methyl-2-oxo-1-azetidiny1)-4,4-dimethyl-3-oxopentansäure-p-nitrobenzylester die Titelverbindung als
- 5 nichtkristalliner Festkörper (Gemisch von cis-trans Isomeren) erhalten. IR-Spektrum in CH_2Cl_2 : 2965, 1800, 1715, 1585, 1525, 1345, 1310, 1165, 1140, 1085, 1025, 1015, 935, 850 cm^{-1} . UV-Spektrum in Dioxan: $\lambda_{\text{max}} = 277 \text{ nm}$ ($\epsilon = 15200$).

10

Stufe E: 3-tert-Butyl-6-methyl-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo
[3.2.0]-hept-2-en-2-carbonsäure, Na-Salz

15



- 20 Nach dem im Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung der gleichen Reaktionsbedingungen wurde ausgehend von 3-tert-butyl-6-methyl-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure-p-nitrobenzylester die Titelverbindung als
- weisser Festkörper (Lyophilisat) erhalten. UV-Spektrum in
- 25 H_2O : $\lambda_{\text{max}} = 260 \text{ nm}$ ($\epsilon = 5800$). ^1H -NMR-Spektrum in D_2O : 1.24 und 1.27 (2s, 9 H), 1.38 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 3.67 (q, $J = 7.5 \text{ Hz}$, $\sim 0.5 \text{ H}$, trans), 3.96 (dq, $J = 7.5 \text{ Hz}$, $J = 3 \text{ Hz}$, $\sim 0.5 \text{ H}$, cis), 5.55 (s, $\sim 0.5 \text{ H}$, trans), 5.80 (d, $J = 3 \text{ Hz}$, $\sim 0.5 \text{ Hz}$, cis).

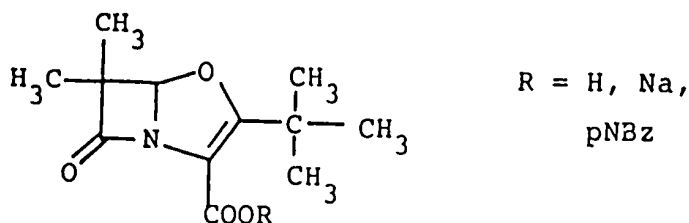
30

35

1 Beispiel 3

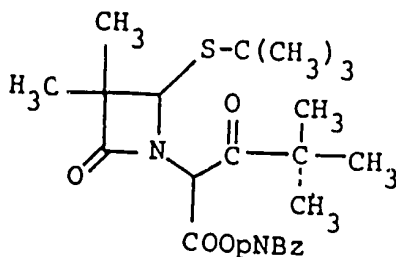
Herstellung von 2-tert-Butyl-6,6-dimethyl-1-oxapen-2-em-3-carbonsäure, dem p-Nitrobenzylester und ihrem Natriumsalz

5



10

Nach dem im Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung der gleichen Reaktionsbedingungen wurde ausgehend von 4-Acetoxy-3,3-dimethylazetidin-2-on über die Stufen A₁,
15 B und C 2-(4-tert-Butylthio-3,3-dimethyl-2-oxo-1-azetidinyl)-4,4-dimethyl-3-oxopentansäure-p-nitrobenzylester als kri-



20

stalliner Festkörper vom Schmp. 87.5-90.5°C aus Methylenchlorid-Hexan (Gemisch von zwei Diastereomeren) erhalten.
25 IR-Spektrum in Methylenchlorid: 2955, 2865, 1765, 1755, 1715, 1610, 1525, 1460, 1390, 1370, 1350, 1315, 1185, 1135, 1105, 995, 850 cm⁻¹. UV-Spektrum in Ethanol:

$\lambda_{\text{max}} = 264.5 \text{ nm } (\epsilon = 10930).$

30

35

5

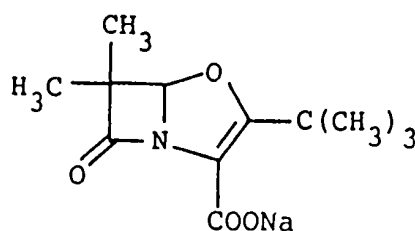


35

- 1 1610, 1585, 1525, 1460, 1350, 1315, 1155, 1140, 1085,
 1010, 850 cm^{-1} , UV-Spektrum in Dioxan: $\lambda_{\text{max}} = 278 \text{ nm}$ ($\epsilon =$
 14980). Massenspektrum (20eV, 80°C): 374 M^+ . Von dieser
 5 welche die Struktur bestätigt.

Stufe E: 3-tert-Butyl-6,6-dimethyl-7-oxo-4-oxa-1-aza-
bicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure, Na-Salz

10



15

- Nach dem im Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Ver-
 wendung der gleichen Reaktionsbedingungen wurde ausgehend
 von 3-tert-Butyl-6,6-dimethyl-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo-
 [3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure p-nitrobenzylester die
 20 Titelverbindung als blassgelber Festkörper (Lyophilisat)
 erhalten. UV-Spektrum in H_2O : $\lambda_{\text{max}} = 261 \text{ nm}$. NMR-Spektrum
 in D_2O : 1.23 (s, 9 H), 1.26 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 5.50
 (s, 1 H).

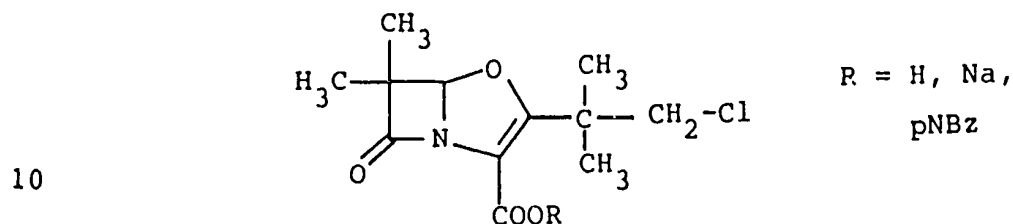
25

30

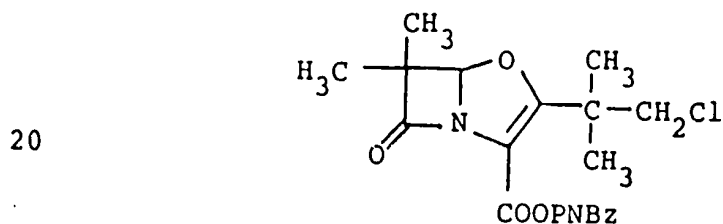
35

1 Beispiel 4

Herstellung von 2-(2-Chlor-1,1-dimethylethyl)-6,6-dimethyl-
1-oxapen-2-em-2-carbonsäure, dem p-Nitrobenzylester und
 5 ihrem Na-Salz



Nach dem im Beispiel 3 beschriebenen Verfahren bei Ver-
 wendung der gleichen Reaktionsbedingungen wurde ausgehend
 von 4-Acetoxy-3,3-dimethylazetidin-2-on unter Verwendung
 15 von Chlorpivaloylchlorid in Stufe C über die Stufen A₁, B,
 C, D die Verbindung



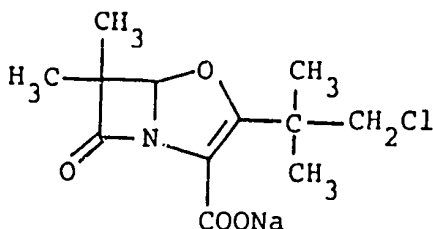
als nichtkristalliner Festkörper erhalten. IR-Spektrum in
 Methylenchlorid: 2930, 2875, 1803, 1710, 1590, 1525, 1460,
 25 1370, 1350, 1315, 1255, 1160, 1130, 1115, 1090, 1010, 990,
 920, 850 cm⁻¹

30

35

1 Stufe E: 3-(2-Chlor-1,1-dimethylethyl)-6,6-dimethyl-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure, Na-Salz

5



10

Ausgehend von dem entsprechenden p-Nitrobenzylester wurde nach dem im Beispiel 3 gegebenen Verfahren die Titelverbindung als nichtkristalliner farbloser Festkörper nach Lyophilisation in 60 % Ausbeute erhalten. NMR-Spektrum

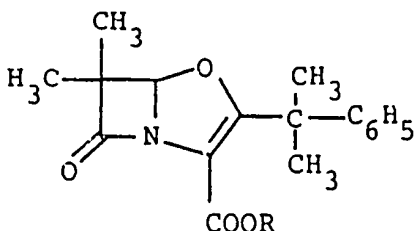
15 in D₂O: $\delta = 1.27, 1.30, 1.33$ und 1.39 (4s, 12 H), 3.74 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 4.05 (d, $J = 10$ Hz, 1 H) 5.52 (s, 1 H).

UV-Spektrum in H₂O: $\lambda_{\max} = 265$ nm ($\epsilon = 5800$).

20 Beispiel 5

Herstellung von 6,6-Dimethyl-3-(1-methyl-1-phenylethyl)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure, ihrem Na-Salz und ihrem p-Nitrobenzylester

25



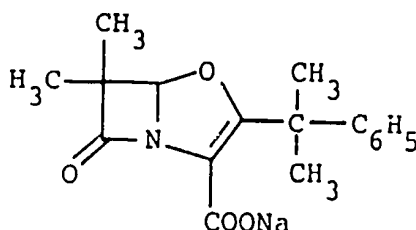
R = H, Na,
pNBz

30

35

- 1 Ausgehend von 2-(4-tert-butylthio-3,3-dimethyl-2-oxo-azetidiny1)-essigsäure-p-nitrobenzylester und 2-Methyl-2-phenylpropionsäurechlorid wurde nach dem im Beispiel 1 beschriebenen Verfahren über die Stufen C, D₁ und D₂ die
- 5 Titelverbindung (p-Nitrobenzylester) als nichtkristalliner leicht gelblicher Festkörper erhalten. IR-Spektrum in CH₂Cl₂: 2930, 2875, 1800, 1720, 1600, 1525, 1350, 1320, 1145, 1085, 1075 cm⁻¹.
- 10 Stufe E: 6,6-Dimethyl-3-(1-methyl-1-phenylethyl)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure, Na-Salz

15



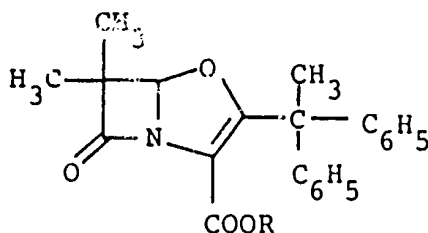
- Ausgehend von dem entsprechenden p-Nitrobenzylester wurde
- 20 nach dem im Beispiel 1 beschriebenen Verfahren die Titelverbindung als farbloser Festkörper nach Lyophilisation in 50 % Ausbeute erhalten. UV-Spektrum in H₂O:
- $\lambda_{\text{max}} = 263 \text{ nm } (\epsilon = 5600).$

25

Beispiel 6

- Herstellung von 6,6-Dimethyl-3-(1,1-diphenylethyl)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure, ihrem Na-Salz und ihrem p-Nitrobenzylester

30

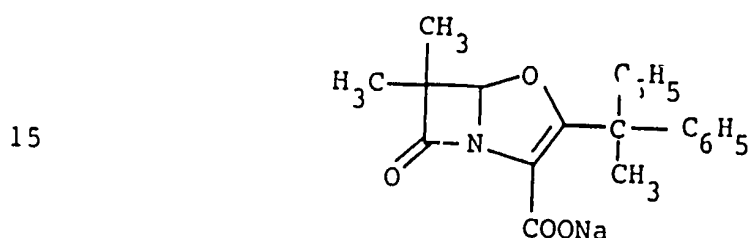


35

R = H, Na,
pNBz

- 1 Ausgehend von 2-(4-tert-butylthio-3,3-dimethyl-2-oxoaze-
tidinyl)-essigsäure-p-nitrobenzylester und 2,2-Diphenyl-
propionsäurechlorid wurde nach dem im Beispiel 1 beschrie-
benen Verfahren über die Stufen C, D₁ und D₂ die Titel-
5 verbindung (p-Nitrobenzylester) als farbloser Festkörper
erhalten. IR-Spektrum in CH₂Cl₂: 2930, 2875, 1805, 1725,
1600, 1525, 1350, 1315, 1150, 1085, 1075 cm⁻¹.

10 Stufe E: 6,6-Dimethyl-3-(1,1-diphenylethyl)-7-oxo-4-oxa-
1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure,
Na-Salz

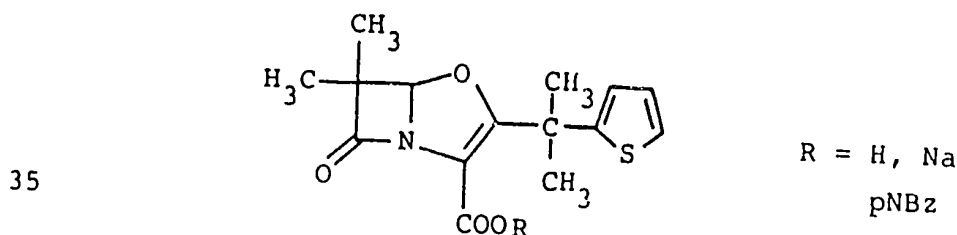


- 20 Ausgehend von dem entsprechenden p-Nitrobenzylester wurde
nach dem im Beispiel 1 beschriebenen Verfahren die Titel-
verbindung als farbloser Festkörper nach Lyophilisation in
63 % Ausbeute erhalten. UV-Spektrum in H₂O: λ_{max} = 265 nm
(ε = 6000)

25 Beispiel 7

Herstellung von 6,6-Dimethyl-3-[1-methyl-1-(2-thienyl)ethyl]-
7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure,
ihrem Na-Salz und ihrem p-Nitrobenzylester

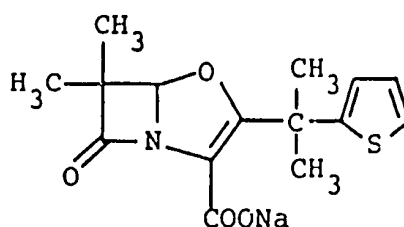
30



- 1 Ausgehend von 2-(4-tert-butylthio-3,3-dimethyl-2-oxo-
 2 azetidinyl)-essigsäure-p-nitrobenzylester und 2-Methyl-2-
 3 thienylpropionsäurechlorid wurde nach dem im Beispiel 1
 4 beschriebenen Verfahren über die Stufen C, D₁ und D₂ die
 5 Titelverbindung (p-Nitrobenzylester) als leicht gelb-
 6 licher Festkörper erhalten. IR-Spektrum in CH₂Cl₂: 2930,
 7 1795, 1715, 1590, 1520, 1350, 1310, 1140, 1080 cm⁻¹.

8 Stufe E: 6,6-Dimethyl-3-[1-Methyl-1-(2-thienyl)ethyl]-7-
 9 oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-
 10 carbonsäure, Na-Salz

15



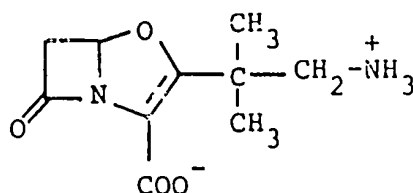
- 20 Ausgehend von dem entsprechenden p-Nitrobenzylester wurde
 21 nach dem im Beispiel 1 beschriebenen Verfahren die Titel-
 22 verbindung als farbloser nichtkristalliner Festkörper
 23 (Lyophilisat) in 70 % Ausbeute erhalten. UV-Spektrum in
 24 H₂O: λ_{max} = 270 nm (ε = 6500).

25

Beispiel 8

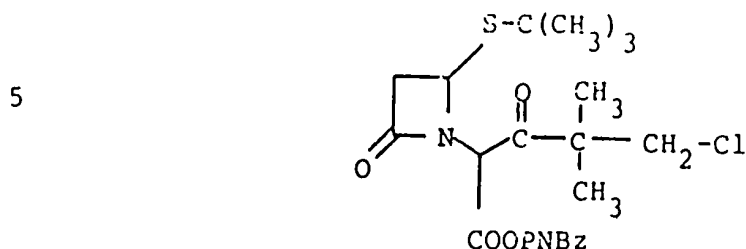
26 Herstellung von 3-(2-Amino-1,1-dimethylethyl)-7-oxo-4-
 27 oxa-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure

30



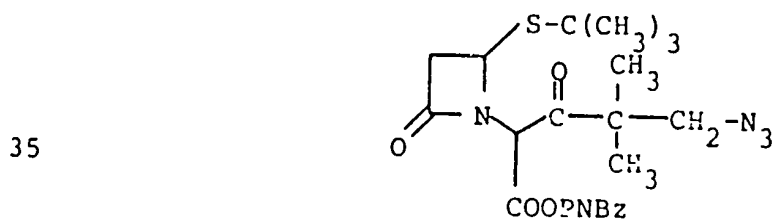
35

- 1 Stufe C: 2-(4-tert-Butylthio-2-oxo-1-azetidiny)-5-chlor-4,4-dimethyl-3-oxopentansäure-p-nitrobenzylester



- Zu einem Gemisch von 1.06 g (3 mMol) 2-(4-tert-Butylthio-2-oxo-1-azetidiny)-essigsäure-p-nitrobenzylester und 410 μ l (3.17 mMol) Chlorpivaloylchlorid in 38 ml absolutem Tetrahydrofuran wird unter Rühren bei -70°C 6 ml einer 1 M Lösung von Lithium-bis(trimethylsilylamid) in THF langsam zuge-
 10 tropft und das Gemisch noch 30 Minuten bei -70°C gerührt.
 15 Das Reaktionsgemisch wird verdünnt mit 250 ml Toluol, mit 10 ml 2 N wässriger HCl und 100 ml gesättigter NaCl-Lösung versetzt. Nach Abtrennen wird die organische Phase noch-
 20 mals mit 100 ml gesättigter NaCl Lösung gewaschen, dann über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Vakuum-
 25 Rotationsverdampfer entfernt. Der nichtkristalline Rück-
 stand wird über 46 g Kieselgel mit Toluol-Essigsäureethyl-
 ester (19 : 1) chromatographiert, wobei 980 mg nichtkristal-
 line Titelverbindung erhalten werden. IR in CH_2Cl_2 : 2930
 1770, 1760, 1725, 1615, 1530, 1465, 1370, 1250, 1215, 1190,
 1110, 1040, 1000, 847 cm^{-1} .

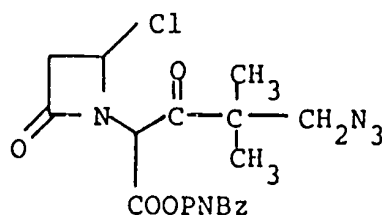
- 30 Umwandlung einer Gruppe R^3 ; 5-Azido-2-(4-tert-butylthio-2-oxo-1-azetidiny)-4,4-dimethyl-3-oxopentansäure-p-nitrobenzylester



- 1 Ein Gemisch von 236 mg (0.5 mMol) 2-(4-tert-Butylthio-2-oxo-1-azetidiny)-5-chlor-4,4-dimethyl-3-oxopentansäure-p-nitrobenzylester und 200 mg (1.04 mMol) Triton B-azid in 0.3 ml DMF wird während 20 Stunden bei Raumtemperatur ge-
 5 rührt, dann mit Toluol verdünnt und zweimal mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wird mit wenig Toluol extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Filtration und Eindampfen des Lösungsmittels im Vakuum liefert 290 mg eines farblosen Rückstands IR-
 10 Spektrum in CH_2Cl_2 : 2930, 2860, 2110, 1775, 1755, 1720, 1610, 1530, 1350, 1180, 1120, 850 cm^{-1} .

Stufe D.: 5-Azido-2-(4-chlor-2-oxo-1-azetidiny)-4,4-dimethyl-3-oxopentansäure-p-nitrobenzylester

15



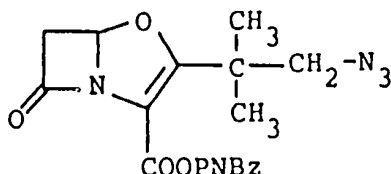
20

- Zu einer Lösung von 110 mg 5-Azido-2-(4-tert-Butylthio-2-oxo-1-azetidiny)-4,4-dimethyl-3-oxopentansäure-p-nitrobenzylester in 9 ml Methylenchlorid wird bei -60°C
 25 286 μl einer 1.14 g/10 ml enthaltenden Lösung von Chlor in Tetrachlorkohlenstoff zugegeben und das Gemisch anschliessend während zwei Stunden bei -60°C gerührt. Die Reaktionslösung wird eingedampft im Rotationsverdampfer wobei 119 mg gelbes Öl erhalten werden. IR-Spektrum in
 30 CH_2Cl_2 : 2930, 2860, 2105, 1780, 1755, 1720, 1610, 1530, 1350, 1190 cm^{-1} .

35

1 Stufe D₂: 3-(2-Azido-1,1-dimethylethyl)-7-oxo-4-oxa-
1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure-
p-nitrobenzylester

5

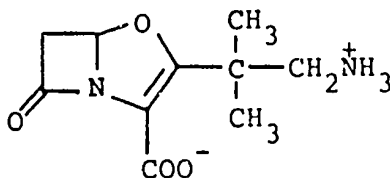


10

Eine Lösung von 107 mg (0.23 mMol) 5-Azido-2-(4-chlor-2-oxo-1-azetidiny)-4,4-dimethyl-3-oxopentansäure-p-nitrobenzylester in 4.5 ml trockenem Tetrahydrofuran wird bei -30°C mit 313 µl einer 0.75 M Lösung von Kaliumtert-butylat in
 15 tert-Butanol versetzt und die Lösung während 30 Minuten bei -30°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann verdünnt mit 20 ml Essigsäureethylester, und mit 10 ml Wasser und 10 ml NaCl-Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen werden mit 10 ml Essigsäureethylester extrahiert und die ver-
 20 einigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und dann im Vakuum eingedampft. Dabei werden 105 mg eines gelben Rückstandes erhalten, der aus Methylenchlorid-Diisopropylether kristallisiert wird. Ausbeute 61 mg vom Schmelzpunkt 81-82°C. IR-Spektrum in CH₂Cl₂: 2950, 2860,
 25 2110, 1810, 1720, 1590, 1530, 1370, 1320, 1085, 1020 cm⁻¹.

Stufe E: 3-(2-Amino-1,1-dimethylethyl)-7-oxo-4-oxa-1-
azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure

30



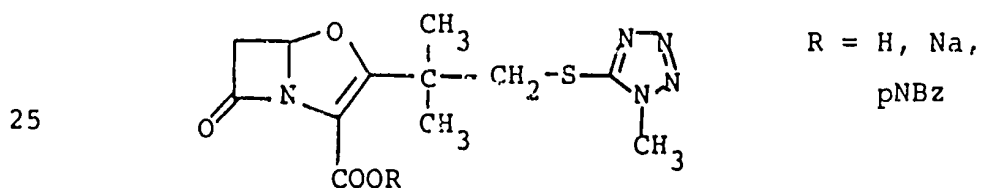
35

- 1 Zu einem vorhydrierten Gemisch von 60 mg Palladium auf Kohle (10 %) in 1 ml Essigsäureethylester und 0.7 ml Wasser wird bei 0°C durch ein Septum eine Lösung von 21 mg (0.054 mmol) 3-(2-Azido-1,1-dimethylethyl)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure-p-nitrobenzylester in 1 ml Essigsäureethylester mit einer Spritze zugegeben. Nach 20 Minuten Reaktionszeit werden 5.7 ml Wasserstoff aufgenommen (theoretische Menge: 4.9 ml). Das Reaktionsgemisch wird bei 0°C filtriert und die wässrige Phase zweimal mit 2 ml vorgekühltem Essigsäureethylester gewaschen. Die wässrige Phase enthält 8.96 mg der Titelverbindung, UV-Spektrum in H₂O: $\lambda_{\max} = 271 \text{ nm}$ ($\epsilon = 5000$)

15 Beispiel 9

Herstellung von 3-[1,1-Dimethyl-2-((1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)-thio)-ethyl]-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-carbonsäure, ihrem Na-Salz und ihrem p-Nitrobenzylester

20



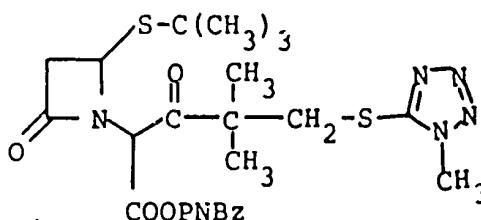
30

35

1 Umwandlung einer Gruppe R³; 2-(4-tert-Butylthio-
2-oxo-1-azetidinyl)-4,4-dimethyl-5-[(1-methyl-
1,2,3,4-tetrazol-5-yl)-thio]-3-oxopentansäure-
p-nitrobenzylester

5

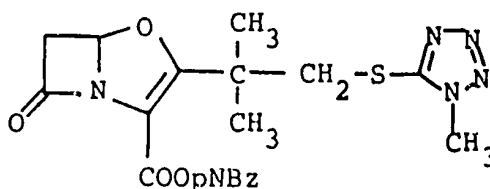
10



Ein Gemisch von 118 mg (0.25 mMol) 2-(4-tert-Butylthio-2-oxo-1-azetidinyl)-5-chlor-4,4-dimethyl-3-oxopentansäure-p-nitrobenzylester und 82 mg (0.59 mMol) 1-Methyl-5-mercapto-1,2,3,4-tetrazol Na-Salz werden in 0.2 ml Dimethylformamid während 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird direkt auf eine Chromatographie-Säule mit 6 g Kieselgel mit Toluol-Essigsäureethylester (19 : 1) chromatographiert, wobei 60 mg reine Titelverbindung erhalten werden als nichtkristalliner Festkörper.

25 Stufe D₁ und D₂: 3-[1,1-Dimethyl-2-((1-methyl-1,2,3,4-
tetrazol-5-yl) thio)-ethyl]-7-oxo-4-
oxa-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-
carbonsäure-p-nitrobenzylester

30

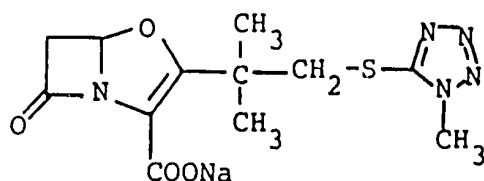


35

1 Ausgehend von 2-(4-tert-Butylthio-2-oxo-1-azetidinyl)-4,4-
 dimethyl-5-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thio]-3-oxo-
 pentansäure-p-nitrobenzylester wurde nach dem im Beispiel
 1 gegebenen Verfahren über die Stufen D₁ und D₂ die Titel-
 5 verbindung erhalten nach Chromatographie über Kieselgel mit
 Toluol-Essigsäureethylester (3 : 1) IR-Spektrum in CH₂Cl₂:
 2930, 2860, 1810, 1720, 1590, 1525, 1350, 1320, 1175, 1120,
 1030, 1015 cm⁻¹.

10 Stufe E: 3-[1,1-Dimethyl-2-((1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)-thio)-ethyl]-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure, Na-Salz

15



20 Ausgehend von dem entsprechenden p-Nitrobenzylester wurde
 nach dem im Beispiel 1 beschriebenen Verfahren über die
 Stufe E die Titelverbindung als weisser Festkörper (nach
 Lyophilisation) erhalten. UV-Spektrum in H₂O: Starke
 Endabsorption, Schulter bei 270 nm ($\epsilon = 4000$).

25

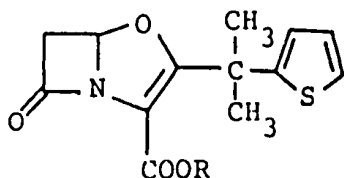
30

35

1 Beispiel 10

Herstellung von 3-[1-Methyl-1-(2-thienyl)-ethyl]-7-oxo-
4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure, ihrem
Na-Salz und ihrem p-Nitrobenzylester

5



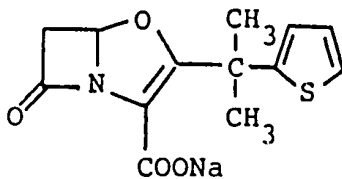
R = H, Na,
 pNBz

10

Ausgehend von 2-(4-tert-butylthio-3,3-dimethyl-2-oxo-azetidiny)-essigsäure-p-nitrobenzylester und 2-Methyl-2-thienylpropionsäurechlorid wurde nach dem im Beispiel
 15 1 beschriebenen Verfahren über die Stufen C, D₁ und D₂ die Titelverbindung (p-Nitrobenzylester) erhalten als farbloser nichtkristalliner Festkörper. IR-Spektrum in CH₂Cl₂: 2930, 1800, 1720, 1605, 1530, 1350, 1080 cm⁻¹.

20 Stufe E: 3-[1-Methyl-1-(2-thienyl)-ethyl]-7-oxo-4-oxa-
1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure,
Na-Salz

25



30

35

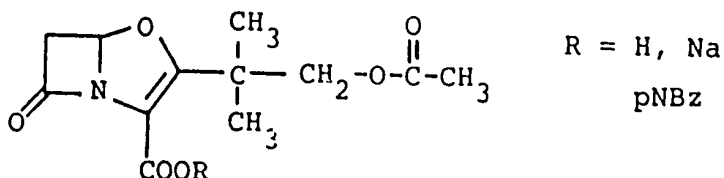
- 1 Ausgehend vom entsprechenden p-Nitrobenzylester wurde
nach dem im Beispiel 1 beschriebenen Verfahren die reine
Titelverbindung als weisser Festkörper erhalten. UV-
Spektrum in H₂O: $\lambda_{\max} = 270 \text{ nm}$ ($\epsilon = 6500$)

5

Beispiel 11

Herstellung von 2-(2-Acetoxy-1,1-dimethylethyl)-7-oxo-4-
10 oxa-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure, ihrem
Na-Salz und ihrem p-Nitrobenzylester

15



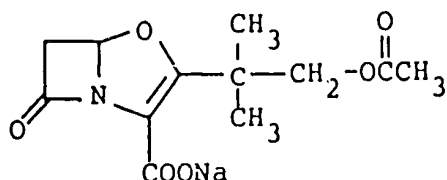
- 20 Ausgehend von 2-(4-tert-butylthio-2-oxoazetidiny1)-essig-
säure-p-nitrobenzylester und β -Acetoxypivalinsäurechlorid
wurde nach dem im Beispiel 1 beschriebenen Verfahren die
Titelverbindung (p-Nitrobenzylester) über die Stufen C, D₁,
und D₂ als leicht gelblicher nichtkristalliner Festkörper
25 erhalten. IR-Spektrum in CH₂Cl₂: 2950, 2850, 1810, 1740,
1720, 1590, 1550, 1340, 1080 cm⁻¹.

30

35

- 1 Stufe E: 2-(2-Acetoxy-1,1-dimethylethyl)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure, Na-Salz

5



10

Ausgehend von dem entsprechenden p-Nitrobenzylester wurde nach dem im Beispiel 1 beschriebenen Verfahren über die Stufe E die Titelverbindung in 70 % Ausbeute als nicht-kristalliner weisser Festkörper (Lyophilisat) erhalten.

- 15 UV-Spektrum in H_2O : $\lambda_{max} = 270 \text{ nm}$ ($\epsilon = 6300$). NMR-Spektrum in D_2O : $\delta = 1.25$ (s, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 2.06 (s, 3 H), 3.40 (dd, $J = 1 \text{ Hz}$, $J = 17 \text{ Hz}$, 2 H), 3.72 (dd, $J = 3 \text{ Hz}$, $J = 17 \text{ Hz}$, 2 H), 4.23 (AB, $J = 17 \text{ Hz}$, 2 H), 5.80 (dd, $J = 1 \text{ Hz}$, $J = 3 \text{ Hz}$, 1 H).

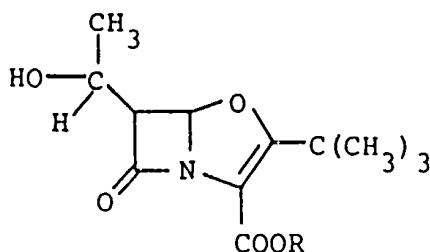
20

Beispiel 12

Herstellung von 3-tert-Butyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure, ihrem

- 25 Na-Salz und ihrem p-Nitrobenzylester

30

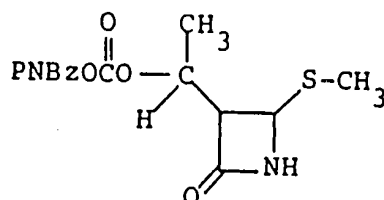


R = H, Na
pNBz

35

- 1 Stufe A₂: 4-Methylthio-3-[1-(p-nitrobenzyloxycarbonyloxy)-ethyl]-azetidin-2-on

5



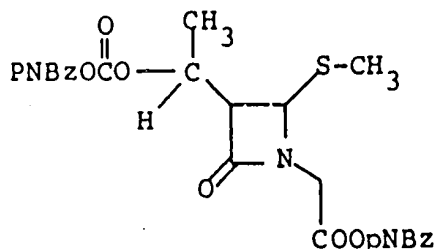
- 10 Zu einer Lösung von 4.48 g (11.1 mMol) 4-(2-hydroxyethyl-sulfonyl)-3-[1-(p-nitrobenzyloxycarbonyloxy)-ethyl]-azetidin-2-on in 11 ml Acetonitril und 11 ml H₂O werden bei 0°C 1.17 g (16.7 mMol) Methylmercaptan-Na-Salz gegeben und das Gemisch während 20 Minuten bei 0°C gerührt.
- 15 Die Reaktionsmischung wird verdünnt mit 100 ml Methylenchlorid und 25 ml H₂O und nach Abtrennen der organischen Phase die wässrige Phase dreimal mit je 25 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wobei 3.80 g Titelverbindung als leicht gelbliche nichtkristalline Verbindung erhalten werden. NMR-Spektrum in CDCl₃: δ = 1.45 (d, J = 7 Hz, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 3.3 (dd, J = 7 Hz, J = 2 Hz), 4.70 (d, J = 2 Hz, 1 H), 5.12 (m, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 6.45 (breites s, 1 H)
- 20 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 8.20 (d, J = 8.5 Hz, 2 H).
- 25

30

35

1 Stufe B: 2-[4-Methylthio-3-(1-(p-nitrobenzyloxycarbonyl-
oxy)-ethyl)-2-oxoazetidinyl]-essigsäure-p-
nitrobenzylester

5



10

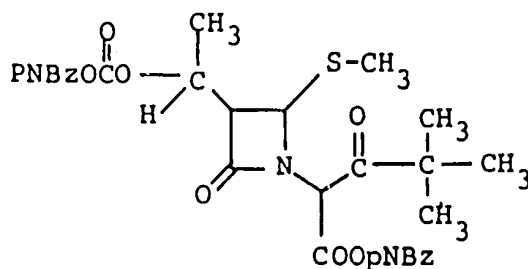
Zu einem Gemisch von 680 mg (2 mMol) 4-Methylthio-3-[1-(p-nitrobenzyloxycarbonyloxy)-ethyl]-azetidin-2-on und 602 mg (2.2 mMol) Bromessigsäure-p-nitrobenzylester in 2 ml trockenem Tetrahydrofuran und 2 ml trockenem DMF werden unter
 15 Rühren bei -70°C 2.2 ml einer 1 M Lösung von Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid innerhalb von 5 Minuten zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird während 30 Minuten bei -70°C gerührt, mit 30 ml Essigsäureethylester und 70 ml Toluol verdünnt und zweimal mit verdünnter NaCl-Lösung gewaschen.
 20 Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel in Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird über 65 g Kieselgel mit Toluol-Essigester 4 : 1 chromatographiert wobei 520 mg eines gelben Öls erhalten werden. IR-Spektrum in CH₂Cl₂: 2920, 2850, 1765, 1750, 1605, 1520,
 25 1355, 1345 cm⁻¹.

30

35

1 Stufe C: 4,4-Dimethyl-2-[4-Methylthio-3-(1-(p-nitro-
benzyloxy-carbonyloxy)-ethyl)-2-oxoazetidinyl]-
3-oxopentansäure-p-nitrobenzylester

5



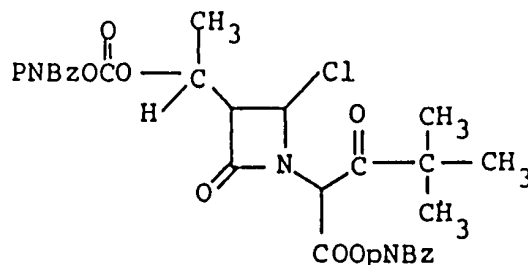
10

Zu einem Gemisch 275 mg (0.515 mmol) 2-[4-Methylthio-3-(1-(p-nitrobenzyloxycarbonyloxy)-ethyl)-2-oxoazetidinyl]-essigsäure-p-nitrobenzylester und 67 µl (0.55 mmol) Pivalinsäurechlorid in 6.7 ml trockenem Tetrahydrofuran wird bei -70°C unter Rühren 1.1 ml 1 M Lithium-bis(trimethylsilyl)-amid innerhalb von 5 Minuten zugegeben und das Reaktionsgemisch noch während 30 Minuten bei -70°C gerührt und dann mit 40 ml Toluol verdünnt und mit 30 ml 2 N HCl, dann zweimal mit je 40 ml NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über 10 g Kieselgel mit Toluol-Essigsäureethylester (9:1) chromatographiert, wobei 268 mg eines weissen nichtkristallinen Festkörpers erhalten werden. IR-Spektrum in CH₂Cl₂: 2930, 2850, 1775, 1760, 1720, 1610, 1535, 1350 cm⁻¹.

30

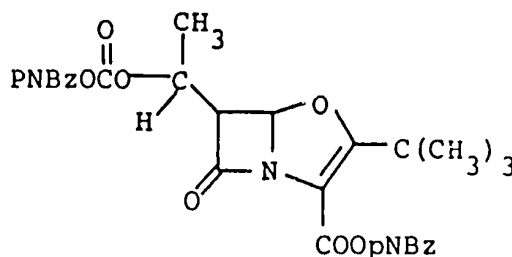
35

1 Stufe D₁: 2-[4-Chlor-3-(1-(p-nitrobenzyloxycarbonyloxy)-ethyl)-2-oxoazetidiny]-4,4-dimethyl-3-oxo-
pentansäure-p-nitrobenzylester



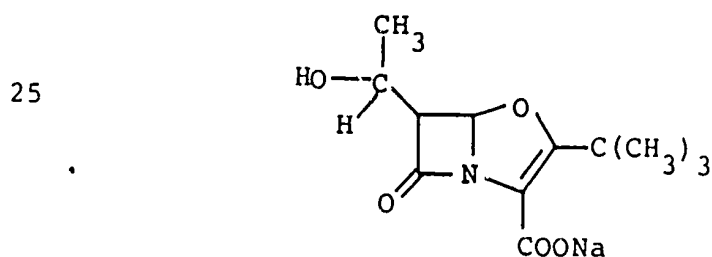
Eine Lösung von 244 mg (0.395 mmol) 4,4-Dimethyl-2-[4-Methylthio-3-(1-(p-nitrobenzyloxy-carbonyloxy)-ethyl)-2-oxoazetidiny]-3-oxopentansäure-p-nitrobenzylester in
 15 16 ml Methylenchlorid werden mit 660 µl einer 850 mg in 10 ml enthaltenden Lösung von Chlor in Tetrachlorkohlenstoff versetzt bei -60°C. Die schwach gelbe Lösung wird während 2 Stunden bei -60°C gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wobei 236 mg eines farblosen nicht-
 20 kristallinen Festkörpers erhalten werden. IR-Spektrum in CH₂Cl₂: 2930, 2850, 1795, 1765, 1725, 1620, 1530, 1355 cm⁻¹.

25 Stufe D₂: 3-tert-Butyl-6-[1-(p-nitrobenzyloxycarbonyloxy)-ethyl]-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-
carbonsäure-p-nitrobenzylester



- 1 Eine Lösung von 214 mg 2-[4-Chlor-3-(1-(p-nitrobenzyloxy-carbonyloxy)-ethyl)-2-oxoazetidinyl]-4,4-dimethyl-3-oxo-pentansäure-p-nitrobenzylester in 7 ml trockenem Tetrahydrofuran wird bei -30°C unter Rühren mit 476 µl 0.75 M
- 5 Kalium-tert-butylat in tert-Butanol versetzt und das Reaktionsgemisch anschliessend während 30 Minuten bei -30°C gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 40 ml Essigsäure-ethylester verdünnt und anschliessend mit 40 ml verdünnter NaCl- und mit 40 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen.
- 10 Trocknen der organischen Phase über MgSO₄, Filtration und Eindampfen des Lösungsmittels im Vakuum liefert 198 mg Rückstand, der über 6 g Kieselgel mit Toluol-Essigsäure-ethylester chromatographiert wird, wobei 183 mg eines farblosen nichtkristallinen Festkörpers (Titelverbindung) erhalten werden. IR-Spektrum in CH₂Cl₂: 3030, 2950, 1805, 1755, 1720, 1610, 1580, 1530, 1350, 1320, 1090 cm⁻¹.

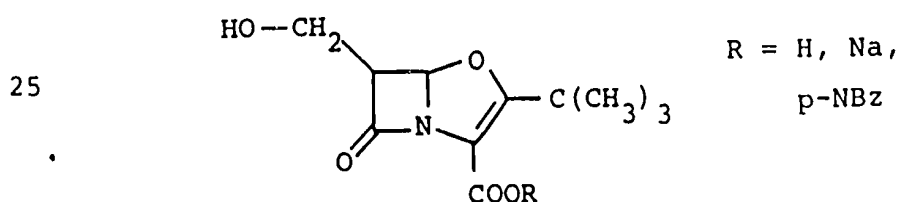
Stufe E: Gleichzeitige Entfernung von zwei Schutzgruppen,
3-tert-Butyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-4-oxa-
 20 1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure,
Na-Salz



- 1 Zu einem vorhydrierten Gemisch von 84 mg Pd/C (10 %),
 4.6 mg NaHCO_3 in 1 ml Essigsäureethylester und 0.7 ml H_2O
 wird eine Lösung von 28 mg (0.05 mmol) 3-tert-Butyl-6-
 [1-(p-nitrobenzylcarbonyloxy)-ethyl]-7-oxo-4-oxa-1-aza-
 5 bicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure-p-nitrobenzylester
 in 1 ml Essigsäureethylester durch ein Septum mit einer
 Spritze bei 0°C zugegeben und das Gemisch bei 0°C während
 40 Minuten hydriert, wobei 8.0 ml H_2 aufgenommen werden
 (theor. Wert ca. 8.8 ml H_2). Das Gemisch wird bei 0°C
 10 filtriert und die wässrige Phase noch zweimal mit je 2 ml
 vorgekühltem Essigsäureethylester gewaschen und dann im
 Hochvakuum lyophilisiert, wobei 11 mg eines weissen nicht-
 kristallinen Feststoffes (Titelverbindung) erhalten werden.
 UV-Spektrum in H_2O : $\lambda_{\text{max}} = 278 \text{ nm}$ ($\epsilon = 5500$).
 15

Beispiel 13

- Herstellung von 3-tert-Butyl-6-hydroxymethyl-7-oxo-4-oxa-
 20 1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure und ihrem
Na-Salz

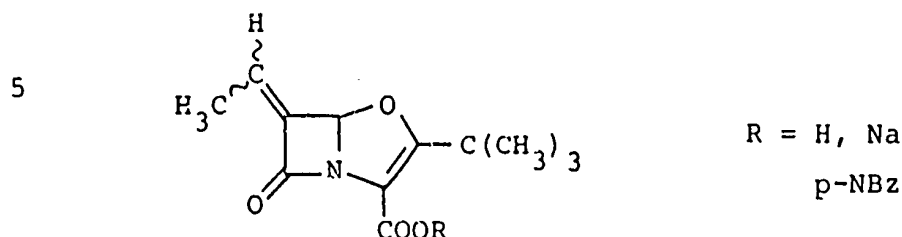


- 30 Ausgehend von 4-(2-hydroxyethylsulfonyl)-3-(p-nitrobenzyl-
 oxy-carbonyloxymethyl)-azetidin-2-on wurde nach dem im
 Beispiel 12 beschriebenen Verfahren über die Stufen A_2 ,
 B, C, D_1 , D_2 und E die Titelverbindung (Na-Salz) als
 weisser nichtkristalliner Festkörper (lyophilisiert) er-
 35 halten. UV-Spektrum in H_2O : $\lambda_{\text{max}} = 275 \text{ nm}$ ($\epsilon = 5500$).

Auf analoge Weise wurde das Kaliumsalz der 3-tert-Butyl-6-
 hydroxymethyl-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-
 carbonsäure hergestellt.

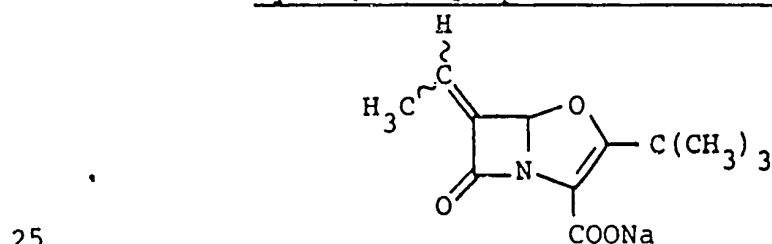
1 Beispiel 14

Herstellung von 2-tert-Butyl-6-ethyliden-1-oxapen-2-em-3-carbonsäure, ihrem Na-Salz und ihrem p-Nitrobenzylester



- Ausgehend von 4-tert-Butylthio-3-ethylidenazetidin-2-on
- 10 wird über die Stufen B, C, D, und D₂ unter Anwendung der im Beispiel 12 angegebenen Reagenzien und Reaktionsbedingungen die Titelverbindung (p-Nitrobenzylester) erhalten (3-tert-Butyl-6-ethyliden-4-oxa-7-oxo-1-azabicyclo-[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure-p-nitrobenzylester).
- 15 IR-Spektrum in CH₂Cl₂: 1800, 1720, 1585, 1525, 1345, 1310, 1165 cm⁻¹.

20 Stufe E: 3-tert-Butyl-6-ethyliden-4-oxa-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure, Na-Salz



- Ausgehend vom entsprechenden p-Nitrobenzylester wird unter Anwendung der im Beispiel 12 angegebenen Reaktionsbedingungen unter Verwendung von Pd auf PbCO₃ anstatt Pd auf C als Katalysator nach 4 Stunden Reaktionszeit die Titel-
- 30 verbindung erhalten (weisses Lyophilisat). UV-Spektrum in H₂O: λ_{max} = 272 (ε = 5100).

1 Beispiel 15Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen

- 5 Eine Einheitsdosisform wird hergestellt, indem man 120 mg 3-tert-Butyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo-[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure, Na-Salz mit 20 mg Lactose und 5 mg Magnesiumstearat vermischt und das 145 mg Gemisch in eine Nr. 3 Gelatinekapsel gibt. Ähnlich kann man,
- 10 wenn man mehr aktiven Bestandteil und weniger Lactose verwendet, andere Dosisformen herstellen und in Nr. 3 Gelatinekapseln füllen; und sollte es erforderlich sein, mehr als 145 mg Bestandteile zusammen zu vermischen, können größere Kapseln, wie auch komprimierte Tabletten und Pillen,
- 15 ebenfalls hergestellt werden. Die folgenden Beispiele erläutern die Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen.

<u>Tablette</u>	<u>Tablette, mg</u>
3-tert-Butyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbonsäure, Na-Salz	125
Maisstärke, U.S.P.	6
Dicalciumphosphat	192
Lactose, U.S.P.	190

- 25 Der aktive Bestandteil wird mit dem Dicalciumphosphat, Lactose und etwa der Hälfte der Maisstärke vermischt, Das Gemisch wird dann mit 6 mg 15 %iger Maisstärkepaste granuliert und grob gesiebt. Es wird bei 45°C getrocknet
- 30 und erneut durch Siebe mit lichten Maschenweiten von 1.00 mm (Nr. 16 screens) gesiebt. Der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden zugegeben und das Gemisch wird zu Tabletten, die je 800 mg wiegen und einen Durchmesser von etwa 1.27 cm (0.5 in.) besitzen, verpreßt.

35

1 Parenterale LösungAmpulle

	3-tert-Butyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-4-	500 mg
5	oxa-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbon-	
	säure, Na-Salz	
	steriles Wasser	2 ml

Ophthalmische Lösung

10	3-tert-Butyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-4-	100 mg
	oxa-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbon-	
	säure, Na-Salz	
	Hydroxypropylmethylcellulose	5 mg
	steriles Wasser bis zu	1 ml

15

Otische Lösung

	3-tert-Butyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-4-	100 mg
	oxa-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-car-	
	bonsäure, Na-Salz	
20	Benzalkoniumchlorid	0.1 mg
	steriles Wasser bis zu	1 ml

Topische Creme bzw. Salbe

	3-tert-Butyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-4-	100 mg
25	oxa-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carbon-	
	säure, Na-Salz	
	Polyäthylenglykol 4000 U.S.P.	400 mg
	Polyäthylenglykol 400 U.S.P.	1.0 g

30

35

- 1 Der aktive Bestandteil in den obigen Zubereitungen kann
allein oder zusammen mit anderen biologisch aktiven Be-
standteilen, z.B. mit anderen antibakteriellen Mitteln,
wie Lincomycin, einem Penicillin, Streptomycin, Novobiocin,
5 Gentamicin, Neomycin, Colistin und Kanamycin, oder mit
anderen therapeutischen Mitteln, wie Probenecid, ver-
mischt werden.

10

15

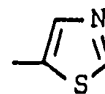
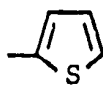
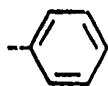
20

25

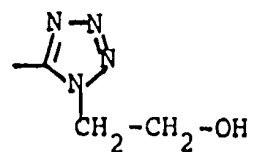
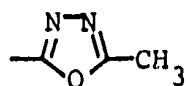
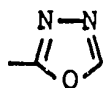
30

35

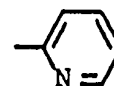
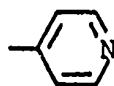
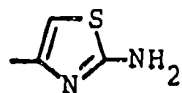
1



5

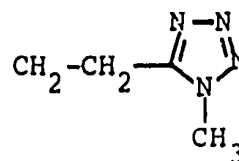
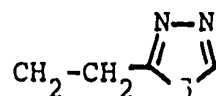
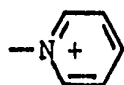


10

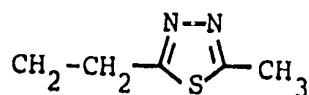
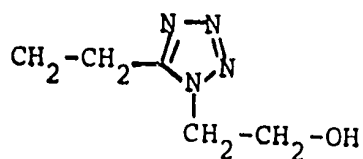


15

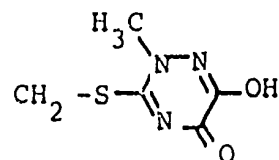
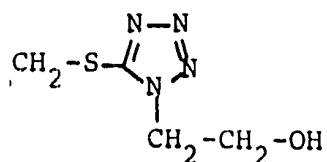
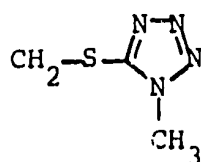
20



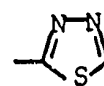
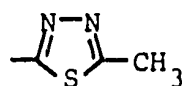
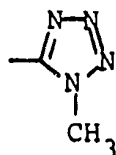
25



30



35



1	$\text{CH}_2-\text{S}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$	$\text{CH}_2-\text{S}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NHCH}_3$	$\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$
5	$\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	$\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\overset{\text{NH}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$	
10	CH_2-NH_2	$\text{CH}_2-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$	$\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CHO}$
15	$\text{CH}_2-\text{NH}-\overset{\text{NH}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	$\text{CH}_2-\text{O}-\text{CHO}$
20	CH_2-Cl	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_3$	CH_2-N_3
25	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{S}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$	$\text{CH}_2-\text{S}-\overset{\text{S}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$
30	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{S}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_3$	$\text{CH}_2-\overset{\text{S}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_3$	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$
35	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\overset{\text{NH}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$	$\text{CH}_2-\text{NH}-\overset{\text{NH}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$
	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\overset{\text{NH}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	CH_2-COOH

COOH

 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$ $\text{CH}_2\text{-OH}$ $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-C(=O)-NH}_2$ $\text{C}\equiv\text{N}$ $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-C(=O)-NHCH}_3$ $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-C(=O)-NH}_2$ $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-C(=O)-NH-CH}_3$ $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CHO}$