



Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer: **AT 395 151 B**

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2849/85

(51) Int.Cl.⁵ : **C07D 477/00**
//A61K 31/40

(22) Anmeldetag: 2.10.1985

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 2.1992

(45) Ausgabetag: 12.10.1992

(30) Priorität:

2.10.1984 US 656838 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

DE-OS 3312517 EP-A1-0113101

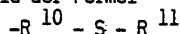
(73) Patentinhaber:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
10154 NEW YORK (US).

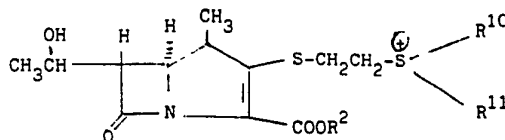
(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NEUEN CARBAPENEMDERIVATEN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Carbapenemderivaten der allgemeinen Formel I, worin R¹⁰ und R¹¹ zusammen mit dem S⁺, an das sie gebunden sind, einen Tetrahydrothiopheniumring bedeuten.

Die Herstellung erfolgt ausgehend von der 2-Oxoverbindung in einem fünfstufigen Verfahren durch Umsetzung mit Diphenylchlorphosphat, Mercaptoethanol, Methansulfonylchlorid, einer Jodionen abgebenden Verbindung und einem Sulfid der Formel

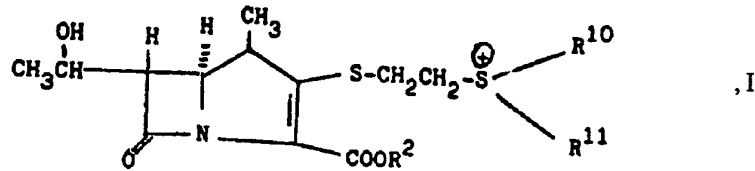


Die neuen Verbindungen sind sehrwirksame antibakterielle Substanzen.



AT 395 151 B

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neun Carbapenemderivaten der allgemeinen Formel

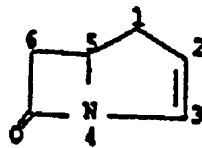


15 worin R² Wasserstoff, eine anionische Ladung oder eine herkömmliche leicht entfernbare Carboxylschutzgruppe bedeutet, wobei wenn R² Wasserstoff oder eine Schutzgruppe bedeutet, auch ein entsprechendes Anion vorhanden ist, und R¹⁰ und R¹¹ zusammen mit dem



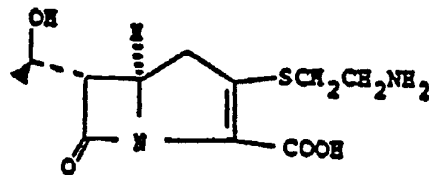
an das sie gebunden sind, einen Tetrahydrothiopheniumring bedeuten, sowie von pharmazeutisch verwendbaren Salzen solcher Carbapenemderivate.

Es wurden in der Literatur bereits zahlreiche β -Lactamderivate beschrieben, die den Carbapenemkern



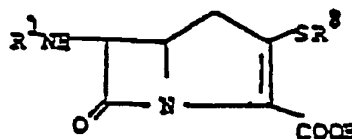
30 enthalten. Diese Carbapenemderivate sollen als Bakterizide und/oder Hemmstoffe für β -Lactamase verwendbar sein.

Die ersten Carbapenemverbindungen waren natürliche Produkte, wie z. B. Thienamycin der Formel

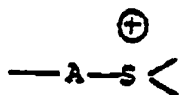


45 das durch Fermentation von *Streptomyces cattleya* gewonnen wird (US-PS 3 950 357). Thienamycin ist ein besonders wirksames Breitband-Antibioticum, das eine beachtliche Wirksamkeit gegen verschiedene Pseudomonas-Stämme besitzt, Organismen, die gegen β -Lactam-Antibiotica im allgemeinen resistent waren.

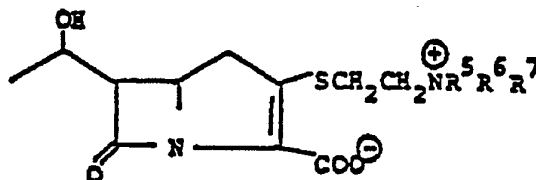
Carbapeneme der allgemeinen Formel



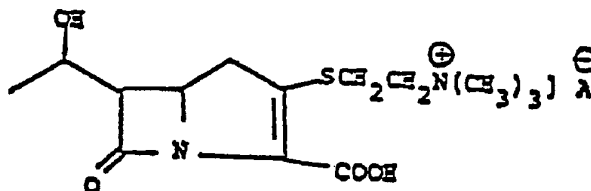
55 worin R¹ H oder Acyl und R⁸ H oder substituiertes oder nicht substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Alkylcycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Aralkenyl, Aralkinyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclylalkyl bedeutet, sind in der US-Patentschrift 4 218 463 geoffenbart. R⁸ Substituenten der Type



worin A Alkylen bedeutet, sind darin nicht geoffenbart.
Verbindungen der Formel

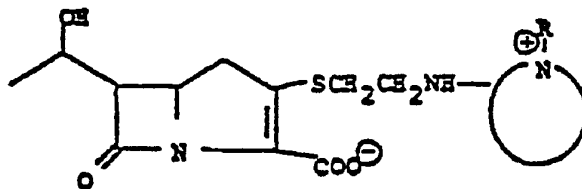


in der R^5 , R^6 und R^7 unabhängig voneinander H oder substituiertes oder nicht substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Cycloalkenylalkyl, Cycloalkylalkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl oder Heteroaralkyl bedeuten, sind in der US-PS 4 235 920 geoffenbart. Zu den in der US-PS 4 235 920 geoffenbarten Verbindungen gehört auch die Verbindung der Formel

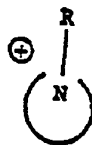


in der A ein pharmazeutisch annehmbares Anion bedeutet. Das oben bezeichnete quaternäre Aminderivat ist auch in „Recent Advances in Chemistry of β -Lactam Antibiotics“, Royal Society of Chemistry, London, 1981, pp 240-254, beschrieben, wobei seine antibakterielle Wirksamkeit mit durchschnittlich etwa der Hälfte bis zu zwei Drittel der Wirksamkeit von Thienamycin angegeben wird.

Verbindungen der Formel



in der das an die Aminostickstoffgruppe von Thienamycin gebundene



eine mono- oder polyzyklische stickstoffhaltige heterozyklische Gruppe und R H, substituiertes oder nicht substituiertes Alkyl, Aryl, Alkenyl, Heterocyclalkenyl, Aralkenyl, Heterocyclalkyl, Aralkyl, -NR_2 , COOR, CONR₂, -OR oder CN bedeutet, sind in der EP-A-21082 geoffenbart.

In der EP-A-40408 sind Verbindungen der Formel



geoffenbart, in der R^1 H, Methyl oder Hydroxyl und R_{51} eine einwertige organische Gruppe, u. a. heterozyklisches Alkyl, bedeutet.

Die EP-A-38869 offenbart Verbindungen der Formel



in der R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, substituiertem und nicht substituiertem Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mit 1-10 Kohlenstoffatomen; Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl und Alkylcycloalkyl mit 3-6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylring und 1-6 Kohlenstoffatomen in den Alkylgruppen; Aryl, wie z. B. Phenyl; Aralkyl, Aralkenyl und Aralkynyl, wobei die Arylgruppe Phenyl ist und der aliphatische Teil 1-6 Kohlenstoffatome hat; Heteroaryl, Heteroaralkyl, Heterocyclyl und Heterocyclylalkyl, genommen werden, wobei der bzw. die Substituent(en) für die oben genannten Radikale aus der Gruppe bestehend aus

$-X^0$ Halogen (Chlor, Brom, Fluor)

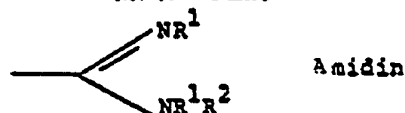
$-OH$ Hydroxy

$-OR^1$ Alkoxy, Aryloxy

$-OC(=O)NR^1R^2$ Carbamoyloxy

$-C(=O)NR^1R^2$ Carbamoyl

$-NR^1R^2$ Amino



$-R^1$

$-NO_2$ Nitro

$-N(R^1)_3$ tri-substituiertes Amino (R^1 Gruppe unabhängig gewählt)

$-C(=NR^1)NOR^2$ Oximin

$-SR^1$ Alkyl- und Arylthio

$-SO_2NR^1R^2$ Sulfonamid

$-NC(=O)NR^1R^2$ Ureid

$R^1C(=O)NR^2$ Amid

$-CO_2H$ Carboxy

$-CO_2R^1$ Carboxylat

$-C(=O)R^1$ Acyl

$-OC(=O)R^1$ Acyloxy

-SH Mercapto

$\text{O}=\text{S}-\text{R}^1$ Alkyl- und Aryl-sulfinyl

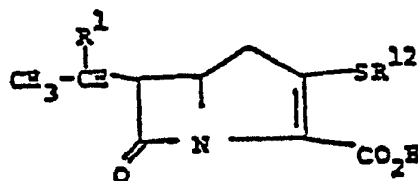
$\text{O}=\text{S}(=\text{O})-\text{R}^1$ Alkyl- und Aryl-sulfonyl

-CN Cyan

$-\text{N}_3$ Azido

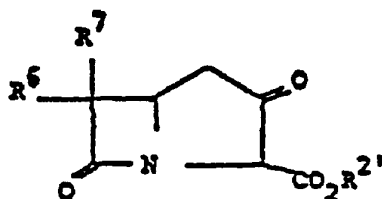
genommen werden, wobei in den oben genannten Substituenten für R^6 , R^7 und R^8 die Gruppe R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl mit 1-10 Kohlenstoffatomen; Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl und Alkylcycloalkyl mit 3-6 Kohlenstoffatom im Cycloalkylring und 1-6 Kohlenstoffatomen in den Alkylgruppen; Aryl, wie z. B. Phenyl; Aralkyl, Aralkenyl und Aralkinyl, worin die Arylgruppe Phenyl ist und der aliphatische Teil 1-6 Kohlenstoffatome hat; Heteroaryl, Heteroaralkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclylalkyl bedeuten und wobei das bzw. die Heteroatome in den oben genannten heterozyklischen Gruppen aus der Gruppe bestehend aus 1-4 Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom ausgewählt werden und wobei die mit den genannten heterozyklischen Gruppen verbundenen Alkylgruppen 1-6 Kohlenstoffatome haben. (Vgl. auch EP-A-1627, EP-A-1628, EP-A-10317, EP-A-17992, EP-A-37080, EP-A-37081 und EP-A-37082).

In der EP-A-24832 sind Verbindungen der Formel

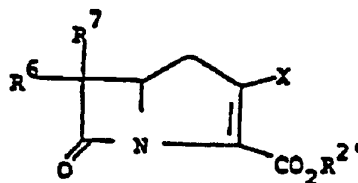


geoffenbart, in der R^1 H oder eine Gruppe aus OH, OSO_3H oder einem Salz oder C_{1-4} Alkylester derselben, OR^2 , SR_3 , OCOR^2 , OCO_2R^3 oder OCONHR^3 , wobei R^2 eine C_{1-6} Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Benzylgruppe und R^3 eine C_{1-6} Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Benzyl- oder Phenylgruppe bedeutet, und R^{12} C_{1-6} Alkyl, C_{2-6} Alkenyl, C_{3-6} Alkynyl, wobei die Dreifachbindung an dem an das Schwefelatom angrenzenden Kohlenstoff nicht vorhanden ist, Aralkyl, C_{1-6} Alkanoyl, Aralkanoyl, Aryloxyalkanoyl oder Arylcarbonyl bedeutet, wobei jede dieser Gruppen für R^{12} gegebenenfalls substituiert ist, die als Bakterizide Verwendung finden.

In der weiter oben genannten EP-A-38869 ist die Synthese der Carbapenemderivate über Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel

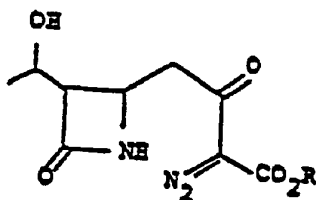


geoffenbart, in der R^6 und R^7 obige Bedeutungen haben und $\text{R}^{2'}$ eine leicht entfernbare Carboxy-Schutzgruppe ist. Als Zwischenverbindungen sind auch Verbindungen der Formel

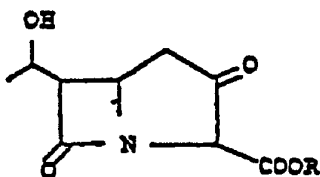


geoffenbart, in der X als eine abzuspaltnende Gruppe beschrieben ist.

In der EP-A-7973 sind die Zwischenverbindungen der Formel

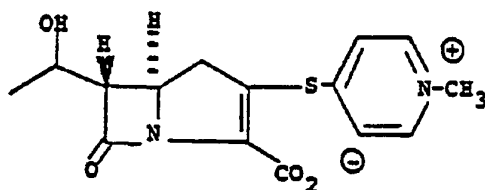


und



geoffenbart, worin R Wasserstoff oder eine Estergruppe bedeutet. Die Diazo-Zwischenverbindung ist auch in der US-PS 4 378 315, die Keto-Zwischenverbindung dagegen in der US-PS 4 318 912 geoffenbart.

Anlässlich der Gordon Research Conference on Medicinal Chemistry, die von 2.-6. August 1982 in New London, New Hampshire, stattfand, wurde eine Broschüre verteilt, in der verschiedenste Carbapenemantibiotica beschrieben waren. Unter den auf Seite 9 der genannten Broschüre geoffenbarten Verbindungen ist das Carbapenem der Formel



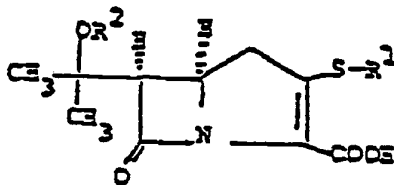
Das oben bezeichnete Carbapenemderivat ist auch auf Seite 145 der EP-A-38869 und auf Seite 252 der EP-A-17992 geoffenbart.

In der US-PS 4 309 346 sind Carbapenemderivate geoffenbart, die 2-Substituenten der Formel

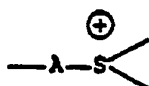


aufweisen, worin R^8 unter anderem Heteroaralkyl sein kann, in dem das bzw. die Heteroatom(e) im Heteroaralkyl aus der Gruppe bestehend aus 1-4 Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatomen ausgewählt sein kann (können). Nirgends sind Sulfoniumgruppen geoffenbart, wie sie in den Verbindungen der vorliegenden Erfindung vorhanden sind.

Die EP-A-74599 beschreibt 5,6-Cis-Carbapenemderivate der Formel

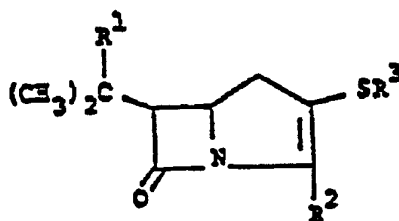


worin R^1 gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Alkynyl, Aryl, Aralkyl oder eine 5- bis 8-gliedrige heterozyklische Gruppe mit 1 bis 4 Heteroatomen und R^2 Wasserstoff oder einen Hydroxy-Schutzgruppe ist. Es sind aber keine Verbindungen geoffenbart, in denen R^1



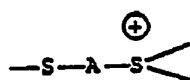
bedeutet, worin A Alkylen ist.

In der EP-A-90366 sind Carbapenem-Antibiotica der Formel



geoffenbart, in der R^1 Hydroxy, geschütztes Hydroxy oder (niederes) Alkoxy, R^2 Carboxy oder geschütztes Carboxy und R^3 substituiertes Aryl, gegebenenfalls substituiertes Pyridyl oder eine gegebenenfalls substituierte heterozyklische Gruppe mit 3-5 Heteroatomen bedeutet.

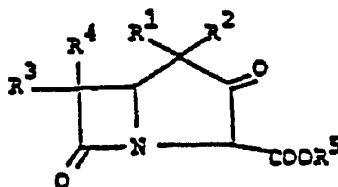
Bezüglich der 1-substituierten Carbapeneme der vorliegenden Erfindung existiert umfangreiche Literatur, in der Carbapeneme mit einem Nichtwasserstoff-1-Substituenten und einem ähnlichen 2-Substituenten, wie er in den oben zitierten Patentschriften beschrieben worden ist, geoffenbart sind. Aber auch hier ist bisher nirgends ein 2-Substituent der Type



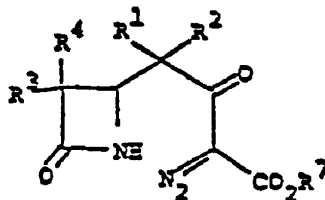
geoffenbart worden.

Nachfolgend sind Beispiele für bekannte 1-substituierte Carbapeneme angeführt.

So sind in der EP-A-54917 (entspricht der US-PS 4 350 631) Zwischenverbindungen der Formel

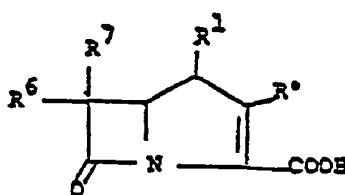


geoffenbart, worin R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander eine der Gruppen Wasserstoff (R^1 und R^2 sind nicht beide Wasserstoff), substituiertes und nicht substituiertes Alkyl, Alkenyl, und Alkynyl mit 1-10 Kohlenstoffatomen; Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl und Alkylcycloalkyl mit 3-6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylring und 1-6 Kohlenstoffatomen; Phenyl, Aralkyl, Aralkenyl und Aralkinyl, worin die Arylgruppe Phenyl ist und die Alkylkette 1-6 Kohlenstoffatome hat; Heteroaryl, Heteroaralkyl, Heterocyclyl und Heterocyclylalkyl bedeuten, wobei der bzw. die Substituent(en) in den obgenannten Radikalen aus der Gruppe Amino, Mono-, Di- und Trialkylamino, Hydroxyl, Alkoxy, Mercapto, Alkylthio, Phenylthio, Sulfamoyl, Amidin, Nitro, Chlor, Brom, Fluor, Jod, Cyan und Carboxy genommen werden und wobei das bzw. die Heteroatom(e) in den oben genannten heterocyclischen Gruppen aus der Gruppe bestehend aus 1-4 Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatomen genommen werden und die Alkylgruppen der oben genannten Substituenten 1-6 Kohlenstoffatome aufweisen; und R^5 Wasserstoff, Salzkation, eine pharmazeutisch annehmbare Estergruppe oder eine entfernbare Blockiergruppe ist. Weiters sind Zwischenverbindungen der Formel



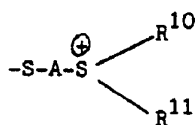
geoffenbart, in der R^7 eine Carboxylschutzgruppe ist und R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben.

In der EP-A-10317 (vgl. auch US-PS 4 232 036) sind Carbapenemverbindungen der allgemeinen Formel



geoffenbart, in der R^0 oder SR^8 bedeutet; R^1 , R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander aus der Gruppe Wasserstoff (R^1 ist nicht H), substituiertes und nicht substituiertes Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mit 1 - 10 Kohlenstoffatomen; Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl und Alkylcycloalkyl mit 3-6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylring und 1-6 Kohlenstoffatomen in den Alkylgruppen; Phenyl; Aralkyl, Aralkenyl und Aralkinyl, worin die Arylgruppe Phenyl ist und die Alkylkette 1-6 Kohlenstoffatome hat; Heteroaryl, Heteroaralkyl, Heterocyclyl und Heterocyclylalkyl genommen werden, wobei der bzw. die Substituent(en) in den obgenannten Radikalen aus der Gruppe Amino, Mono-, Di- und Trialkylamino, Hydroxyl, Alkoxy, Mercapto, Alkylthio, Phenylthio, Sulfamoyl, Amidin, Guanidin, Nitro, Chlor, Brom, Fluor, Cyan und Carboxy ausgewählt werden, und wobei das bzw. die Heteroatom(e) in den oben genannten heterocyclischen Gruppen aus der Gruppe bestehend aus 1 - 4 Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatomen gewählt werden und wobei die Alkylgruppen der oben genannten Substituenten 1-6 Kohlenstoffatome aufweisen.

In der DE-OS 33 12 517 sind Carbapenem-Verbindungen der eingangs genannten Formel I beschrieben, die in der 2-Stellung den Rest



aufweisen, wobei die Substituenten dieses Rests folgende Bedeutung haben:

A eine geradkettige oder verzweigte C_2 - C_6 -Alkylengruppe und R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander gewünschtenfalls substituierte aliphatische, cycloaliphatische, cycloaliphatisch-aliphatische, Aryl-, Heterocyclyl-, heterocyclyl-aliphatische, Heteroaryl- oder heteroaraliphatische Gruppen oder R^{10} und R^{11} bedeuten zusammen mit $S^{\oplus}$, an das sie gebunden sind, einen gewünschtenfalls substituierten, Schwefel enthaltenden heterocyclischen Ring.

Zum Unterschied dazu sollen bei den erfindungsgemäß hergestellten Carbapenem-Verbindungen A nur für Ethylen und R^{10} und R^{11} gemeinsam mit dem Schwefel, an den sie gebunden sind, einen Tetrahydrothiophenium- oder einen Oxathianiumring oder R^{10} einen Methyl- und R^{11} eine p-Chlorphenylrest darstellen. Diese Verbindungen haben sich in der großen Anzahl möglicher Carbapenemderivate als besonders wirkungsvoll bei ihrer Verwendung als antibakterielle Mittel erwiesen.

Die EP-A1-0 113 101 betrifft ebenfalls Carbapenemverbindungen, bei denen jedoch der Substituent in der 2-Stellung die Bedeutung $-SR^8$ mit R^8 gleich einem substituierten oder unsubstituierten Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, alkenyl-, -alanyl-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Arylrest, wie Phenyl- oder Heteroaryl, wie Pyridyl hat, wobei der Substituent oder die Substituenten ausgewählt sind aus Phenyl, Pyridyl, Cyano, Fluoro, Chloro, Hydroxy, Alkylthio, wie Methylthio, Arylthio wie Phenylthio, Methoxy, Phenoxy, Alkoxy-carbonyl, wie Methoxycarbonyl, Acetoxy, N-Methylcarbamoyl, N-Methylcarbamoyloxy und N-Acylamino.

Die Reste R^8 von Anspruch 2 der EP-A auf Seite 119, Zeile 7 sowie von Verbindung 100 auf Seite 111 haben

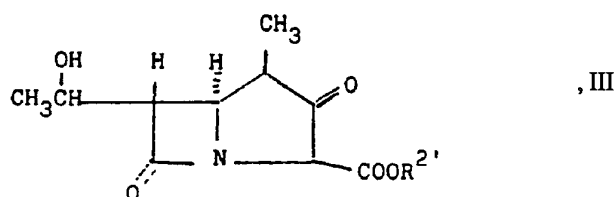
die Bedeutung  und  , was auch nicht mit den Resten der erfindungsge-

mäß herzustellenden Verbindungen zu vergleichen ist.

Da die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I eine verbesserte Wirksamkeit als antibakterielle Mittel besitzen, ist die Herstellung dieser Verbindungen das Ziel der vorliegenden Erfindung.

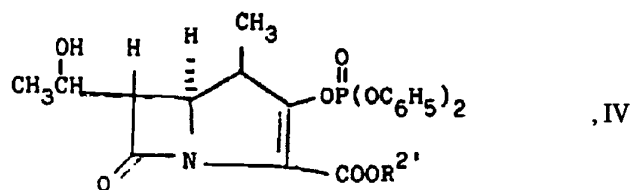
Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß

(1) eine Verbindung der allgemeinen Formel



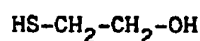
in der $R^{2'}$ eine leicht entfernbare Carboxyl-Schutzgruppe ist, in einem inerten organischen Lösungsmittel mit

Diphenylchlorphosphat in Gegenwart einer Base unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel

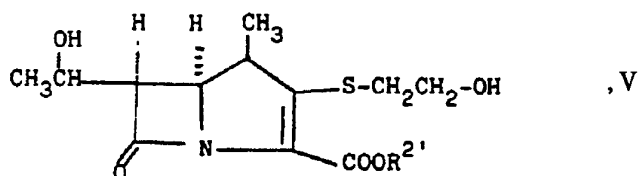


10 in der R^{2'} obige Bedeutung hat, umgesetzt wird,

(2) die Verbindung (IV) in einem inerten organischen Lösungsmittel und in Gegenwart einer Base mit Mercaptoethanol

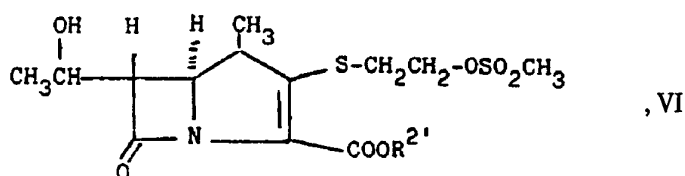


unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel



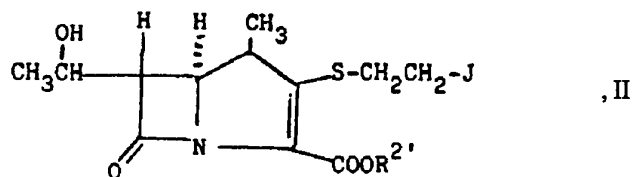
25 in der R^{2'} obige Bedeutung hat, umgesetzt wird,

(3) die Verbindung (V) in einem inerten organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit Methansulfonylchlorid oder einem funktionell äquivalenten Acylierungsmittel unter Bildung einer Verbindung der Formel



35 in der R^{2'} obige Bedeutung hat, umgesetzt wird,

40 (4) die Verbindung (VI) in einem inerten organischen Lösungsmittel mit einer ein Jodion abgebenden Quelle reagieren gelassen wird, wobei die Methansulfonyloxygruppe durch eine Jodgruppe ausgetauscht und die Verbindung der allgemeinen Formel

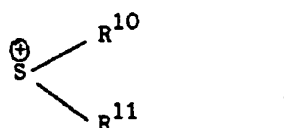


50 gebildet wird, in der R^{2'} obige Bedeutung hat und

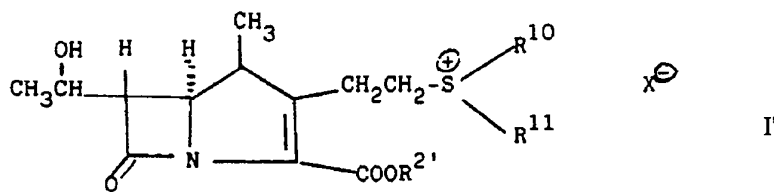
(5) die Verbindung (II) in einem organischen Lösungsmittel und in Gegenwart eines Silberions mit einem Sulfid der allgemeinen Formel



in der R^{10} und R^{11} obige Bedeutung haben, einem nukleophilen Austausch unterworfen wird, wobei die Jodgruppe der Zwischenverbindung (II) durch die Gruppe



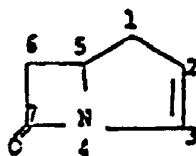
in welcher Formel R^{10} und R^{11} obige Bedeutung haben, ersetzt wird und eine Verbindung der allgemeinen Formel



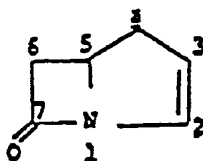
in der $\text{X}^{\ominus}$ ein Gegenanion darstellt und R^{10} , R^{11} und $\text{R}^{2'}$ obige Bedeutungen haben, erhalten wird, wonach gewünschtenfalls die Carboxylschutzgruppe $\text{R}^{2'}$ entfernt und so die entsprechende Verbindung (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben gebildet wird.

Die Verbindungen der Formel I sind wirksame Bakterizide bzw. zur Herstellung solcher Stoffe geeignete Zwischenverbindungen.

Die neuen Verbindungen der Formel I enthalten den Carbapenemkern



und können somit als 1-Carba-2-penem-3-carbonsäurederivate bezeichnet werden. Den Verbindungen kann man aber auch die Grundstruktur

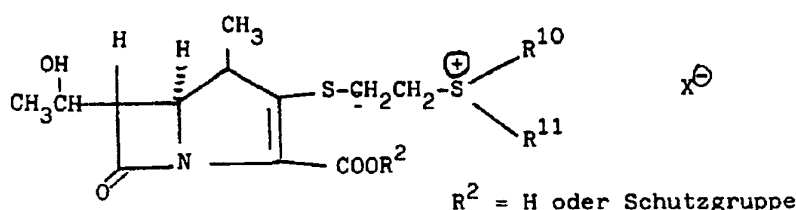


zuschreiben und sie als 7-Oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-en-2-carbonsäurederivate bezeichnen. Obwohl die vorliegende Erfindung Verbindungen umfaßt, in denen die relative Stereochemie der 5,6-Protone die Cis- sowie Trans-Form ist, haben die bevorzugten Verbindungen die 5R, 6S (Trans)-Stereochemie wie bei Thienamycin.

Der Begriff „herkömmliche leicht entfernbare Carboxylschutzgruppe“ bezieht sich auf eine bekannte Ester-

gruppe, die zur Blockierung einer Carboxylgruppe während der nachfolgend beschriebenen Reaktionsstufen verwendet wurde und die gegebenenfalls durch Methoden, die keine wesentliche Zerstörung des verbleibenden Teils des Moleküls mit sich bringen, entfernt werden kann, beispielsweise durch chemische oder enzymatische Hydrolyse, Behandlung mit chemischen Reduktionsmitteln unter milden Bedingungen, Bestrahlung mit UV-Licht oder katalytische Hydrierung. Beispiele für solche Esterschutzgruppen sind Benzhydryl, Allyl, p-Nitrobenzyl, 2-Naphthylmethyl, Benzyl, Trichlorethyl, Silyl, wie z. B. Trimethylsilyl, Phenacyl, p-Methoxybenzyl, Acetonyl, o-Nitrobenzyl, 4-Pyridylmethyl und C₁-C₆-Alkyl, wie Methyl, Ethyl oder t-Butyl. Zu solchen Schutzgruppen gehören auch Gruppen, die unter physiologischen Bedingungen hydrolysiert werden, wie Pivaloyloxymethyl, Acetoxymethyl, Phthalidyl, Indanyl und Methoxymethyl. Eine besonders vorteilhafte Carboxyschutzgruppe ist p-Nitrobenzyl, das durch katalytische Hydrierung leicht entfernt werden kann.

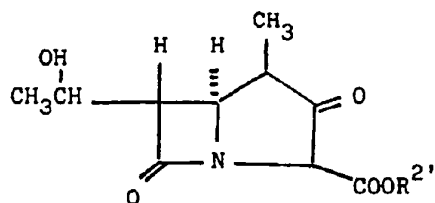
Die oben erwähnten pharmazeutisch annehmbaren Salze umfassen die nicht-toxischen Säureadditionssalze, beispielsweise Salze mit Mineralsäuren wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, etc., sowie Salze mit organischen Säuren wie Maleinsäure, Essigsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Benzoe-, Weinstein-, Fumar-, Mandel-, Ascorbin-, Milch-, Glucon- und Apfelsäure. Verbindungen der Formel I in Form von Säureadditionssalzen können als



geschrieben werden, wobei $X^\ominus$ das Säureanion bedeutet. Das Anion $X^\ominus$ kann so gewählt werden, daß man pharmazeutisch annehmbare Salze zur therapeutischen Verabreichung erhält, jedoch kann im Falle von Zwischenverbindungen der Formel I $X^\ominus$ auch ein toxisches Anion sein. In diesem Fall kann das Ion später entfernt oder durch ein pharmazeutisch verwendbares Anion substituiert werden, um ein wirksames Endprodukt für therapeutische Zwecke zu erhalten.

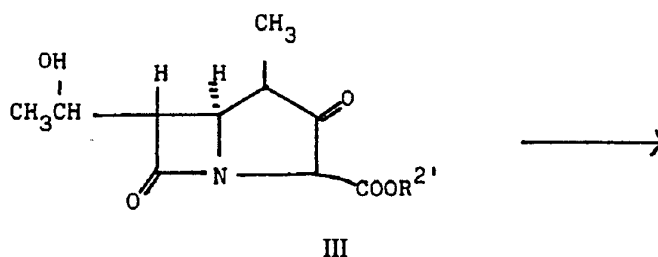
Verbindungen der Formel I, worin R^2 Wasserstoff, eine anionische Ladung oder eine physiologisch hydrolysierbare Estergruppe bedeutet, sind ebenso wie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze wirksame Bakterizide. Die übrigen Verbindungen der Formel I sind wertvolle Zwischenverbindungen, die in die oben genannten biologisch wirksamen Verbindungen übergeführt werden können.

Die Carbapenemderivate der allgemeinen Formel I werden aus Ausgangssubstanzen der Formel



gewonnen, in der $R^{2'}$ eine herkömmliche leicht entfernbare Carboxyl-Schutzgruppe bedeutet. Verbindungen der Formel III wurden bereits beispielsweise in der EP-A-38869 (Verbindung 7) und EP-A-54917 geoffenbart und können nach den darin beschriebenen allgemeinen Verfahren hergestellt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Verbindung der Formel I aus Ausgangssubstanzen III kann mittels des nachfolgenden Reaktionsplanes veranschaulicht werden:



Die Zwischenverbindung IV wird dann durch eine herkömmliche Verdrängungsreaktion zu Zwischenverbindung V umgesetzt. Die Zwischenverbindung IV kann also mit einer etwa äquimolaren Menge eines Mercaptanreagens der Formel



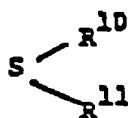
in der A C₂-C₆ Alkylen mit gerader oder verzweigter Kette bedeutet, in einem inerten organischen Lösungsmittel wie Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Acetonitril, und in Gegenwart einer Base wie Diisopropyläthylamin, Triäthylamin, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat oder 4-Dimethylaminopyridin zur Reaktion gebracht werden. Die Temperatur für die Verdrängung ist nicht kritisch, vorteilhaft ist jedoch eine Temperatur von etwa -40 °C bis 25 °C. Am zweckmäßigsten wird die Reaktion unter Abkühlung, beispielsweise bei etwa 0 °C, durchgeführt.

Die Zwischenverbindung V wird dann mit Methansulfonylchlorid oder einem gleichwertigen Acylierungsmittel desselben, wie Methansulfonsäureanhydrid, in einem inerten organischen Lösungsmittel und in Gegenwart einer Base unter Bildung der abzusplittenden Methansulfonyloxygruppe der Zwischenverbindung VI acyliert. Die Acylierung erfolgt in einem inerten organischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Methylenchlorid, Acetonitril oder Dimethylformamid, und in Gegenwart einer geeigneten Base, wie z. B. Diisopropyläthylamin, Triäthylamin, 4-Dimethylaminopyridin und dgl. Die Reaktion kann in einem großen Temperaturbereich, beispielsweise bei -40° bis +40 °C, ablaufen, wird aber vorteilhaft unter Kühlung, beispielsweise bei etwa -30° bis -40 °C, durchgeführt.

Anschließend wird die Zwischenverbindung VI einer Verdrängungsreaktion unterzogen, um die abzusplittende Jodgruppe in der Zwischenverbindung II zu erhalten. Es hat sich gezeigt, daß gerade diese Gruppe die Herstellung der Carbapenem-Endprodukte der Formel I wesentlich erleichtert.

Die Verdrängung der abzusplittenden Methansulfonyloxygruppe erfolgt durch Reaktion der Zwischenverbindung VI mit einer Quelle von Jodidionen in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie z. B. Aceton, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Es kann jede Verbindung verwendet werden, die in dem verwendeten Lösungsmittel unter Bildung von Jodidionen ionisiert, beispielsweise ein Alkalimetalljodid wie NaJ oder KJ. Die Temperatur der Verdrängungsreaktion ist nicht kritisch, besonders vorteilhaft für den Abschluß der Reaktion innerhalb einer angemessenen Zeitspanne sind jedoch Temperaturen von Raumtemperatur oder darüber. Die Jodidionen abgebende Verbindung wird in einer Menge verwendet, daß etwa die äquivalente oder überschüssige Menge an Jodidionen bezüglich der Zwischenverbindung VI erhalten wird.

Die Herstellung der gewünschten Carbapenemderivate der Formel I erfolgt durch nukleophile Verdrängung der abzusplittenden Jodgruppe der Verbindung II durch das gewünschte Sulfid der allgemeinen Formel



Die Verbindung II wird mit zumindest einem Äquivalent, vorzugsweise einem Überschuß, des gewünschten Sulfids in einem inerten organischen Lösungsmittel und in Gegenwart von Silberionen zur Reaktion gebracht. Geeignete inerte organische Lösungsmittel sind beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan, Methylenchlorid, Diglyme, Dimethoxyäthan und dgl. Jede Silberverbindung, die in dem Lösungsmittel unter Abgabe von Silberionen und einem inerten Anion ionisiert, kann als Silberionenquelle verwendet werden, beispielsweise AgClO₄. Im allgemeinen wird vorzugsweise etwa eine äquivalente Menge (bezogen auf die Verbindung II) Silberion verwendet, um die Verdrängung zu erleichtern. Die Reaktion kann in einem großen Temperaturbereich ablaufen, beispielsweise bei etwa -25 °C bis +25 °C, erfolgt jedoch vorzugsweise bei etwa 0 °C. Die Zwischenverbindung I' weist ein Anion auf (das vom verwendeten Silbersalz stammt), das in dieser Stufe durch ein anderes Anion, beispielsweise ein pharmazeutisch annehmbares, durch herkömmliche Methoden substituiert werden kann. Wahlweise kann das Gegen-Ion anschließend bei der Aufhebung der Blockierung entfernt werden.

Die Aufhebung der Blockierung zur Entfernung der Carboxylschutzgruppe R^{2'} der Zwischenverbindung I' erfolgt durch herkömmliche Verfahren, beispielsweise Solvolyse, chemische Reduktion oder Hydrierung. Wenn als Schutzgruppe beispielsweise p-Nitrobenzyl, Benzyl, Benzhydryl oder 2-Naphthylmethyl verwendet wird, das durch katalytische Hydrierung entfernt werden kann, kann die Zwischenverbindung I' in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z. B. Dioxan-Wasser-Äthanol, Tetrahydrofuran-wäßriges Dikaliumhydrogenphosphat-Isopropanol oder dgl., bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 4 Atmosphären in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, wie z. B.

Palladium auf Holzkohle, Palladiumhydroxid, Platinoxid oder dgl., bei einer Temperatur von 0 bis 50 °C etwa 0,24 bis 4 Stunden behandelt werden. Wenn R² eine Gruppe wie z. B. o-Nitrobenzyl ist, kann zur Aufhebung der Blockierung auch Photolyse verwendet werden. Schutzgruppen wie 2,2,2-Trichloräthyl können durch milde Zinkreduktion entfernt werden. In ähnlicher Weise können andere herkömmliche Carboxylschutzgruppen durch bekannte Methoden entfernt werden. Schließlich können, wie bereits weiter oben erwähnt, Verbindungen der Formel I, in der R² ein physiologisch hydrolysierbarer Ester, wie z. B. Acetoxymethyl, Phthalidyl, Indanyl, Pivaloyloxymethyl, Methoxymethyl, etc., ist, dem Wirt direkt ohne Aufhebung der Blockierung verabreicht werden, da solche Ester in vivo unter physiologischen Bedingungen hydrolysiert werden.

Wie bei anderen β -Lactam-Antibiotica können Verbindungen der allgemeinen Formel I mit herkömmlichen Methoden in die pharmazeutisch annehmbaren Salze umgewandelt werden, die für die pharmazeutischen Zwecke den Nichtsalz-Verbindungen im wesentlichen gleichwertig sind. So kann beispielsweise eine Verbindung der Formel I, in der R² eine anionische Ladung ist, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel gelöst und dann ein Äquivalent einer pharmazeutisch annehmbaren Säure beigegeben werden. Das gewünschte Säureadditionssalz kann mit herkömmlichen Methoden, beispielsweise Lösungsmittelfällung, Gefriertrocknung, etc. rückgewonnen werden. Wenn andere basische oder saure funktionelle Gruppen in der Verbindung der Formel I vorhanden sind, können in ähnlicher Weise pharmazeutisch annehmbare Basen- und Säureadditionssalze mit bekannten Methoden hergestellt werden.

Eine Verbindung der Formel I, in der R² Wasserstoff oder eine anionische Ladung ist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben kann auch mit herkömmlichen Methoden in eine entsprechende Verbindung, in der R² eine physiologisch hydrolysierbare Estergruppe ist, umgewandelt werden oder eine Verbindung der Formel I, in der R² eine herkömmliche Carboxyl-Schutzgruppe ist, kann in eine entsprechende Verbindung, in der R² Wasserstoff, eine anionische Ladung oder eine physiologisch hydrolysierbare Estergruppe ist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben umgewandelt werden.

Die neuen Carbapenemderivate der allgemeinen Formel I, in der R² Wasserstoff, eine anionische Ladung oder eine physiologisch hydrolysierbare Carboxyl-Schutzgruppe ist, oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze sind wirksame Antibiotica gegen verschiedene grampositive und gramnegative Bakterienstämme und können beispielsweise in der Tierzucht als Futterzusatzstoffe zur Wachstumsförderung, als Nahrungsmittel-Konservierungsmittel, als Bakterizide im industriellen Bereich, beispielsweise bei der Farben- und Papiererzeugung als Wasserzusatz, um das Wachstum schädlicher Bakterien zu verhindern, sowie als Desinfektionsmittel beispielsweise für medizinische und zahnärztliche Instrumente verwendet werden. Besonders eignen sie sich jedoch zur Behandlung von durch grampositive oder gramnegative Bakterien hervorgerufenen Infektionskrankheiten bei Mensch und Tier.

Die pharmazeutisch wirksamen erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können für sich alleine verwendet werden oder als Arzneimittel formuliert sein, die neben dem Carbapenem-Wirkstoff pharmazeutisch annehmbare Trägerstoffe oder Verdünnungsmittel enthalten. Die Verbindungen können auf verschiedenste Art verabreicht werden, wobei wohl am wichtigsten die orale, lokale oder parenterale (intravenöse oder intramuskuläre Injektion) Verabreichung ist. Die Arzneimittel können in fester Form, wie z. B. als Kapseln, Tabletten, Pulver, etc., oder in flüssiger Form, wie z. B. als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, angeboten werden. Injektionsmittel können in Einzeldosen in Ampullenform oder in Behältern mit Mehrfachdosen angeboten werden und Begleitstoffe wie Suspensions-, Stabilisations- und Dispersionsmittel enthalten. Die Präparate können gebrauchsfertig angeboten werden oder als Pulver, das erst unmittelbar vor Verabreichung mit einem geeigneten Lösungsmittel, wie z. B. sterilem Wasser, in gebrauchsfertige Form gebracht wird.

Die erforderliche Dosierung hängt großteils von der verwendeten Verbindung, der jeweiligen Arzneimittelzusammensetzung, der Verabreichungsform, Art und Zustand des Wirtes bzw. Patienten sowie dem Situs und dem behandelten Organismus ab. Die Wahl der jeweils bevorzugten Dosierung und Verabreichungsform bleibt somit dem Therapeuten überlassen. Im allgemeinen können die Verbindungen jedoch bei Mensch und Säugetier in Gaben von etwa 5 bis 200 mg/kg/Tag parenteral oder oral verabreicht werden. Im allgemeinen wird die Tagesdosis geteilt verabreicht, beispielsweise drei- bis viermal pro Tag.

Zur Veranschaulichung der starken antibakteriellen Breitbandwirksamkeit der erfindungsgemäß herstellbaren Carbapeneme sowohl in vitro als auch in vivo sowie der geringen Toxizität der Verbindungen sind nachfolgend biologische Daten angegeben, die sich auf die bevorzugte Carbapenemverbindung der vorliegenden Erfindung beziehen, nämlich das gemäß Beispiel 1 hergestellte 3-[2-(1-Tetrahydrothiophenium)äthylthio]-6- α -[1-(R)-hydroxyäthyl]-4-R-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]-hept-2-en-2-carboxylat.

Wirksamkeit in vitro

Eine Probe der oben zitierten Carbapenemverbindung, in Wasser gelöst und mit Nährbrühe verdünnt, erbrachte nach Bebrütung über Nacht bei 37 °C in Röhrchenverdünnung folgende Minimale Hemmkonzentrationen (MHK) in μ g/ml gegen die genannten Mikroorganismen. Als Vergleichsverbindung wurde Imipenem verwendet.

Antibakterielle Wirksamkeit in vitro von Carbapenemderivat gemäß Beispiel 1

	<u>Organismus</u>		<u>MHK (µg/ml)</u>	
			<u>neue Verbindung</u>	<u>Imipenem</u>
5	<u>S. pneumoniae</u>	A 9585	0.004	0.002
	<u>S. pyogenes</u>	A 9604	0,004	0.002
	<u>S. faecalis</u>	A 20688	1	0.25
	<u>S. aureus</u>	A 9537	0.008	0.002
10	<u>S. aureus (+50 % serum)</u>	A 9537	0.06	0.008
	<u>S. aureus (Pen. Res.)</u>	A 9606	0.008	0.016
	<u>S. aureus (Meth. Res.)</u>	A 20699	63	32
	<u>E. coli</u>	A 15119	0.016	0.016
	<u>E. coli</u>	A 20341-1	0.03	0.016
15	<u>K. pneumoniae</u>	A 9664	0.03	0.03
	<u>K. pneumoniae</u>	A 20468	0.25	0.13
	<u>E. cloacae</u>	A 9659	0.13	0.06
	<u>E. cloacae</u>	A 9656	0.06	0.06
	<u>P. mirabilis</u>	A 9900	0.06	0.03
20	<u>P. vulgaris</u>	A 21559	0.06	0.03
	<u>M. morganii</u>	A 15153	0.13	0.13
	<u>P. rettgeri</u>	A 22424	0.25	0.13
	<u>S. marcescens</u>	A 20019	0.13	0.06
	<u>P. aeruginosa</u>	A 9843a	0.25	1
25	<u>P. aeruginosa (Carb. Res.)</u>	A 21628	-	2

Wirksamkeit in vivo

Die therapeutische Wirksamkeit in vivo der Verbindung aus Beispiel 1 und von Imipenem nach intramuskulärer Applikation an Mäusen, die zu Versuchszwecken mit verschiedenen Organismen infiziert wurden, ist in der folgenden Tabelle veranschaulicht. In der Tabelle ist die PD₅₀ angegeben, die Dosis in mg/kg, die erforderlich ist, um in 50 % der infizierten Mäuse eine Schutzwirkung zu erzielen.

Schutzwirkung bei intramuskulärer Behandlung von infizierten Mäusen

	<u>Organismus</u>	<u>PD₅₀/Behandlung (mg/kg)</u>		<u>MHK (µg/ml)</u>	
		<u>Verbindung aus Beispiel 1</u>	<u>Imipenem</u>	<u>Verbindung aus Beispiel 1</u>	<u>Imipenem</u>
40	P. a.	0.39		0.25	
	P. m.	1.2		0.06	
	P. a.		0.39		0.5
			3.1**		-
45	E. c.		2		0.03
	P. m.		4.7		0.03
	S. a.		0.29		0.008

* P. a. = P. aeruginosa A9843a; S. a. = S. aureus A9606; P. m. = P. mirabilis A99000; E. c. = E. coli A15119.

** P. aeruginosa A20599.

Behandlungsplan: Mäuse wurden i. p. mit 2×10^4 Organismen A9843a, 3×10^5 A20599, 2×10^9 A9606, 9×10^5 A9900 oder 5×10^6 A15119 infiziert. Die Verabreichung der Medikamente erfolgte i. m. 0 und 2 Stunden nach der Infektion (1 und 3,5 Stunden bei A15119).

Blutspiegel bei Mäusen nach intramuskulärer Applikation

In der folgenden Tabelle sind Blutspiegelwerte und Halbwertszeit der Verbindung aus Beispiel 1 nach intramuskulärer Applikation von 20 mg/kg an Mäusen enthalten.

Antibioticaspiegel im Blut von Mäusen

Verbindung +)	Dosis (mg/kg)	Blutspiegel (µg/ml)				90	HWZ (T 1/2) min.	BCH-1* (10) (mg/kg) I.P.	BUK (µg.hr ml)	BUK 100(-/+ BCH-1) %	Sol + pH
		20	30	45	60						
		min. nach Verabreichung									
Beispiel 1	20	32.7 (±1.3)	25.8 (±4.2)	17.9 (±3.5)	9.0 (±2.3)	4.7 (±1.4)	<2.5	15	-	16.3 (0018)	
Beispiel 1	20	33.2 (±6.4)	27.6 (±4.3)	18.4 (±3.6)	9.4 (±1.9)	4.7 (±1.7)	<2.5	15	+	16.9 (0018.6)	
										96	Sol 7.0

HWZ = Halbwertszeit

+) BCH-1 Verabreichung 5-10 Minuten vor Gabe der Antibioticadosis

+) Jede Gruppe bestand aus Tieren, Blutproben wurden jeder Mäus nach jedem einzelnen der angegebenen Zeitintervalle entnommen. Die Verbindungen wurden in 0,1M Phosphatpufferlösung mit pH 7,0 verwendet und i. m. appliziert. Werte in Klammern sind normale Abweichungen.

Testorganismus: B subtilis ATCC 6633

(pH 7,0; 0,1 % Impfstoff) (Base/Base Schichten)

BCH-1 ist ein renal wirksamer Dihydropeptidase-Hemmer

BUK bezieht sich auf den Bereich unter der Kurve

Ausscheidung im Harn

In der folgenden Tabelle ist die Ausscheidung der Verbindung aus Beispiel 1 im Harn von Mäusen nach intramuskulärer Verabreichung (20 mg/kg) gezeigt.

Ausscheidung von Antibiotica im Harn von Mäusen

Verbindung	Anzahl Mäuse	Dosis (mg/kg) Verabrei- chungsart	BCH-1 Gabe i.p. 10 min vor Antibiotica- dosis	0-3	Ausscheidung (%) 3-6 Stunden nach Verabreichung	0-6	Sol + pH
Beispiel 1	3	20 mg/kg i. m.	-	61,7	2,8	64,5 ±14,1	Sol 7,0
Beispiel 1	3	20 mg/kg i. m.	+ 10 mg/kg	69,3	<2,5	69,3 ±4,9	Sol 7,0

Verbindungen in 0,1 M Phosphatpufferlösung i.m. verabreicht.

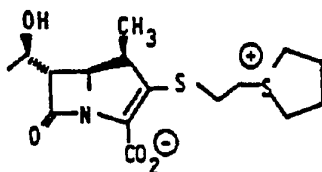
Testorganismus: B subtilis ATCC 6633, pH 7 1 ml/l (B/B) 30 °C ± 2 °C

BCH-1 ist ein renal wirksamer Dihydropeptidase-Hemmer.

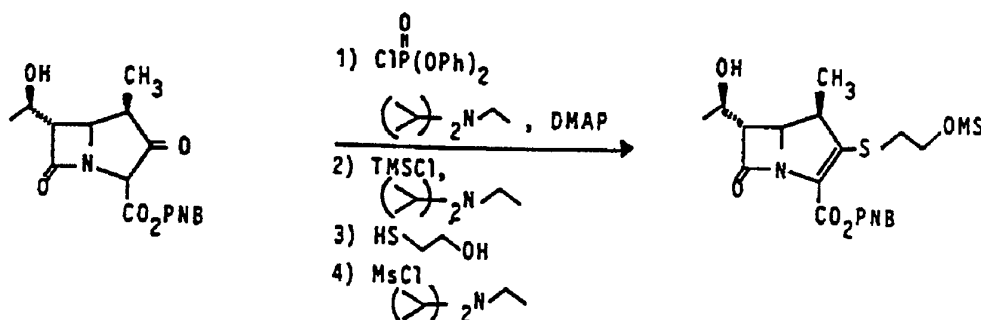
Im folgenden wird das erfindungsgemäße Verfahren anhand von Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1:

Darstellung von 3-[2-(1-Tetrahydrothiophenium)äthylthio]-6- α -[1-(R)-hydroxyäthyl]-4-R-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat



Darstellung von p-Nitrobenzyl-3-[2-(methansulfonyloxyäthylthio)-6- α -(1-(R)hydroxyäthyl)]-4R-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat

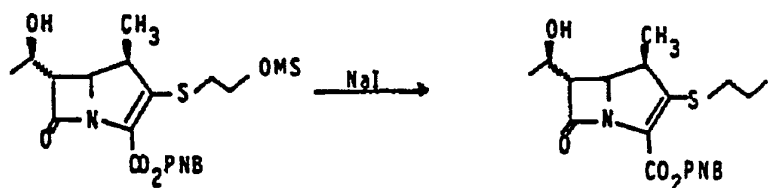


Einer gekühlten (-15 °C) Lösung aus (5R, 6S)p-Nitrobenzyl 6-(1'R-hydroxyäthyl-4-methyl-3,7-dioxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat (3,78 g, 10,44 mMol) in trockenem Acetonitril (40 ml) über Stickstoffatmosphäre wurde tropfenweise Diphenylchlorphosphat (2,38 ml, 11,5 mMol) und anschließend Diisopropyläthylamin (1,97 ml, 11,5 mMol) beigegeben. Nach 1,5 Stunden bei -15 °C wurde Trimethylsilylchlorid (1,48 ml, 11,5 mMol) und anschließend Diisopropyläthylamin (1,97 ml, 11,5 mMol) beigegeben. Es wurde 30 Minuten bei -15 °C gerührt und anschließend Mercaptoäthanol (0,95 ml, 13,56 mMol) und Diisopropyläthylamin (2,38 ml, 13,65 mMol) beigegeben. Nachdem bei 5 °C 30 Minuten gerührt wurde, wurde ein zweites Äquivalent Mercaptoäthanol und Diisopropyläthylamin beigegeben. Die Lösung wurde noch 1,5 Stunden bei 5 °C weitergerührt und dann auf -15 °C abgekühlt. Es wurde Methansulfonylchlorid (0,89 ml, 11,5 mMol) und anschließend Diisopropyläthylamin (1,97 ml, 11,5 mMol) hinzugefügt und dann 45 Minuten bei -15 °C weitergerührt. Es wurde ein zweites Äquivalent Methansulfonylchlorid und Base hinzugefügt und 30 Minuten später ein drittes Äquivalent. Das Reaktionsgemisch wurde dann 20 Stunden (über Nacht) bei -20 °C gerührt. Das Gemisch wurde mit Äthylacetat (400 ml) verdünnt und nacheinander mit Wasser (2x200 ml), 0,5N HCl (200 ml), Wasser (200 ml), 0,5M Natriumbicarbonat (200 ml), Wasser (200 ml) und Salzlauge (200 ml) kalt gewaschen. Nach Trocknung über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und durch Blitzchromatographie auf Silikagel (200-400 mesh) unter Verwendung eines kalten (-78 °C) Dichlormethan-Acetonitril-Gemisches (% Acetonitril, Menge: 0 % (400 ml), 2 % (1000 ml), 5 % (1000 ml), 10 % (2000 ml), 20 % (1000 ml)) als Eluant gereinigt. Man hatte 2,54 g (42,5 %) der im Titel angeführten Verbindung:

IR (CH₂Cl₂) $\nu_{\max}$: 1775 (C=O von β -Lactam) 1520 cm⁻¹ (COester);

¹Hmr (CDCl₃) δ : 1,26 (d, J=7,6 Hz, 3H, CH₃-4), 1,36 (d, J=6,6 Hz, 3H, CH₃CHOH), 1,69 (bs, 1H, OH), 3,02 (s, 3H, CH₃SO₂), 3,05-3,57 (M, 4H, H-4, H-6 und SCH₂ überlappend), 4,19-4,43 (M, 4H, CH₂O, H-1' und H-5 überlappend), 5,36 (ABq, J=13,8 Hz, 2H, CH₂-PNB), 7,63 (d, J=8,6 Hz, 2H, ArH), 8,22 ppm (d, J=8,6 Hz, 2H, ArH).

Darstellung von p-Nitrobenzyl 3-(2-jodäthylthio)-6 α -[1-(R)-hydroxyäthyl]-4R-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat

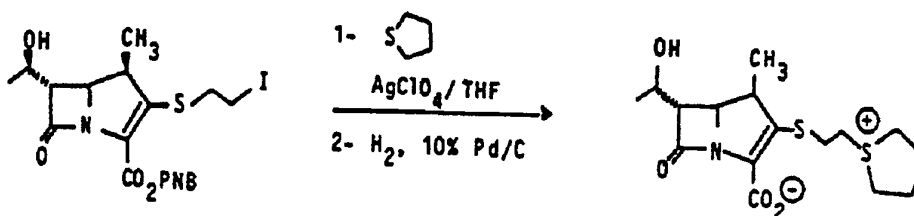


Eine Lösung aus p-Nitrobenzyl 3-(2-methansulfonyloxyäthylthio)-6 α -[1-(R)-hydroxyäthyl]-4R-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat (2,54 g, 5,08 mMol) und Natriumjodid (5,6 g, 37,6 mMol) in Aceton (150 ml) wurde im Rückfluß 2,5 Stunden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mit kaltem Wasser (100 ml) angerieben und mit kaltem Dichlormethan (5x100 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden gemeinsam mit kaltem Wasser (2x100 ml) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das erhaltene Produkt wurde durch Blitzchromatographie auf Silikagel (80 g, 200-400 mesh) unter Verwendung eines kalten (-78 °C) Gemisches aus Acetonitril-Dichlormethan (% Acetonitril, Menge in ml; 0 % (500 ml), 5 % (1 l), 10 % (1,5 l)) als Eluant gereinigt; nach Entfernung des Lösungsmittels hatte man 2,36 g (87 %) der im Titel angegebenen Verbindung:

IR (CH₂Cl₂) $\nu_{\max}$: 1775 (CO von β -Lactam); 1520 cm⁻¹ (COester);

¹Hmr (CDCl₃) δ : 1,28 (d, J=7,4 Hz, 3H, CH₃-4), 1,36 (d, J=6,5 Hz, 3H, CH₃CHOH), 1,69 (d, J=2,5 Hz, 1H, OH), 3,13-3,47 (M, 6H, SCH₂, CH₂I, H-6 und H-4), 4,16-4,33 (M, 2H, H-5 und H-1' überlappend), 5,36 (ABq, J=13,7 Hz, 2H, CH₂PNB), 7,64 (d, J=8,8 Hz, 2H, ArH), 8,22 ppm (d, J=8,8 Hz, 2H, ArH).

Darstellung von 3-[2-(1-Tetrahydrothiophenium)äthylthio]-6 α -[1-(R)-hydroxyäthyl]-4R-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat



Einer gekühlten (5 °C) Lösung aus p-Nitrobenzyl 3-(2-jodäthylthio)-6 α -[1-(R)-hydroxyäthyl]-4R-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat (0,100 g, 0,188 mMol) in Tetrahydrofuran (4 ml) wurde tropfenweise Tetrahydrothiophen (0,084 ml, 0,94 mMol) hinzugefügt und anschließend eine Lösung aus Silberperchlorat (0,0586 g, 0,28 mMol) in Tetrahydrofuran (1 ml). Das Reaktionsgemisch wurde 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, anschließend auf 5 °C abgekühlt und mit kaltem 0,05 M Phosphatpuffer von pH 7,0 (9,0 ml, 0,45 mMol) verdünnt und mit Äther gewaschen (2x10 ml). Anschließend wurden der wäßrigen Phase 10 % Pd/C (100 mg), Äther (16 ml) und Tetrahydrofuran (16 ml) hinzugefügt. Das Gemisch wurde 1 Stunde bei 15 °C und 40-45 psi hydriert, worauf nochmals 10 % Pd/C (50 mg) zugefügt wurde. Die Hydrierung wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur und einem Druck von 45 psi fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Glasgespinst filtriert und der Katalysator mit Wasser (5 ml) gewaschen, sodaß man ein Zweiphasen-Filtrat erhielt. Die wäßrige Phase wurde mit Äther (2x10 ml) gewaschen und dann im Vakuum geklärt. Das Produkt wurde durch Phasenumkehr-Chromatographie auf μ Bondapak C₁₈ Silikagel (25 g) gereinigt, wobei mit Wasser (200 ml), 2 % Acetonitril-Wasser (200 ml) und 5 % Acetonitril-Wasser (200 ml) kalt-eluiert wurde. Man hatte 0,024 g (36 %) der im Titel zitierten Verbindung in Form eines weißen Feststoffes: Reinheitsgrad >99 % mittels HPLC bei einer Verweilzeit von 3,47 Minuten (C₁₈ μ Bondpak, UV A_n zeige 298 nm, 13 % CH₃CN-H₂O, Durchflußleistung 1 ml/min);

UV (H₂O, pH 7,4) $\lambda_{\max}$: 298 nm (8538);

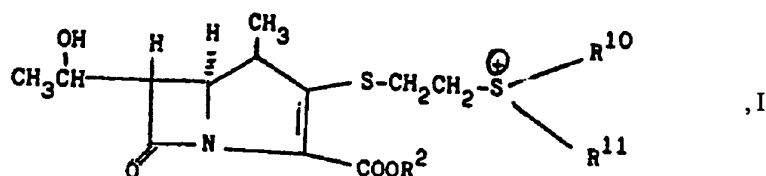
AT 395 151 B

IR (Nujol) $\nu_{\max}$: 1750 (CO von β -Lactam), 1595 cm^{-1} (COcarboxylat);

^1Hmr (D_2O) δ : 1,21 (d, $J=7,23$ Hz, 3H, CH_3 -4), 1,29 (d, $J=6,35$ Hz, 3H, CH_3CHOH), 2,23-2,80 (M, 4H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3,04-3,19 (M, 1H, H-4), 3,35-3,70 (M, 9H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ $\begin{matrix} \text{CH}_2 \\ \text{CH} \end{matrix}$, H-6), 4,19-4,31 ppm (M, 2H, H-1' und H-5 überlappend) die Halbwertszeit betrug 27,4 h bei 37 °C in einem Phosphatpuffer mit pH 7,4.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Carbapenemderivaten der allgemeinen Formel

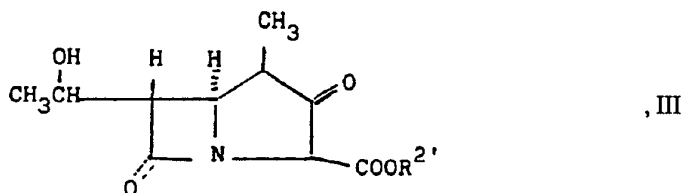


worin R^2 Wasserstoff, eine anionische Ladung oder eine herkömmliche leicht entfernbare Carboxylschutzgruppe bedeutet, wobei wenn R^2 Wasserstoff oder eine Schutzgruppe bedeutet, auch ein entsprechendes Anion vorhanden ist und R^{10} und R^{11} zusammen mit dem

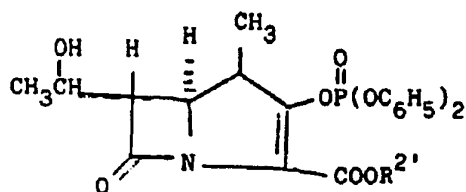


an das sie gebunden sind, einen Tetrahydrothiopheniumring bedeuten sowie von pharmazeutisch verwendbaren Salzen solcher Carbapenemderivate, dadurch gekennzeichnet, daß

(1) eine Verbindung der allgemeinen Formel



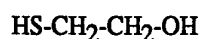
in der $\text{R}^{2'}$ eine leicht entfernbare Carboxyl-Schutzgruppe ist, in einem inerten organischen Lösungsmittel mit Diphenylchlorphosphat in Gegenwart einer Base unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel



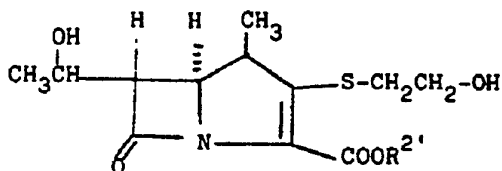
, IV

in der $R^{2'}$ obige Bedeutung hat, umgesetzt wird,

(2) die Verbindung (IV) in einem inerten organischen Lösungsmittel und in Gegenwart einer Base mit Mercaptoethanol



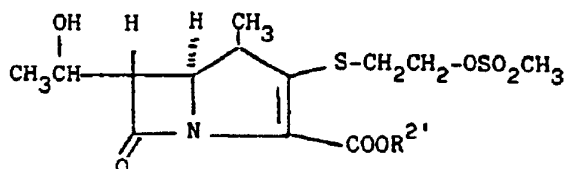
unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel



, V

in der $R^{2'}$ obige Bedeutung hat, umgesetzt wird,

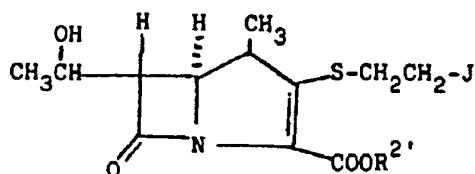
(3) die Verbindung (V) in einem inerten organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit Methansulfonylchlorid oder einem funktionell äquivalenten Acylierungsmittel unter Bildung einer Verbindung der Formel



, VI

in der $R^{2'}$ obige Bedeutung hat, umgesetzt wird,

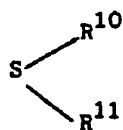
(4) die Verbindung (VI) in einem inerten organischen Lösungsmittel mit einer ein Jodion abgebenden Quelle reagieren gelassen wird, wobei die Methansulfonyloxygruppe durch eine Jodgruppe ausgetauscht und die Verbindung der allgemeinen Formel



, II

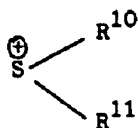
gebildet wird, in der $R^{2'}$ obige Bedeutung hat und

(5) die Verbindung (II) in einem organischen Lösungsmittel und in Gegenwart eines Silberions mit einem Sulfid der allgemeinen Formel



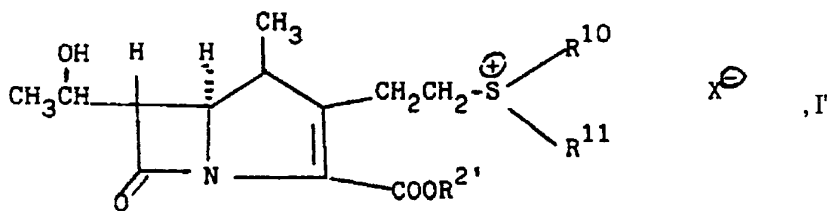
, VII

in der R^{10} und R^{11} obige Bedeutung haben, einem nukleophilen Austausch unterworfen wird, wobei die Jodgruppe der Zwischenverbindung (II) durch die Gruppe



,

in welcher Formel R^{10} und R^{11} obige Bedeutung haben, ersetzt wird und eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der $\text{X}^{\ominus}$ ein Gegenanion darstellt und R^{10} und R^{11} und $\text{R}^{2'}$ obige Bedeutungen haben, erhalten wird, wonach gewünschtenfalls die Carboxylschutzgruppe $\text{R}^{2'}$ entfernt und so die entsprechende Verbindung (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben gebildet wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung von 3-[2-(1-Tetrahydrothiophenium)-ethylthio]-6- α -[1-(R)-hydroxyethyl]-4-R-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat als Ausgangsverbindung der Formel III (5R, 6S) p-Nitrobenzyl-6-(1'R-hydroxyethyl)-4-methyl-3,7-dioxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat und als Ausgangsverbindung der Formel VII Tetrahydrothiophen eingesetzt wird.