



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: C 07 D 471/04

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

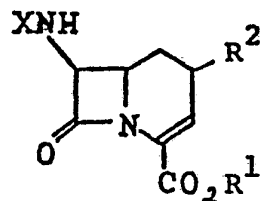
⑪

640 855

⑳ Gesuchsnummer:	2790/79	㉓ Inhaber:	Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd., Chiyoda-ku/Tokyo (JP)
㉑ Anmeldungsdatum:	26.03.1979		
㉒ Priorität(en):	25.03.1978 JP 53-34696 04.10.1978 JP 53-122402 16.10.1978 JP 53-127027 28.10.1978 JP 53-133071 26.12.1978 JP 53-162006 26.12.1978 JP 53-162007 27.01.1979 JP 54-8409	㉔ Erfinder:	Tadashi Hirata, Yokohama-shi/Kanagawa-ken (JP) Takehiro Ogasa, Machida-shi/Tokyo (JP) Hiromitsu Saito, Machida-shi/Tokyo (JP) Nobuhiro Nakamizo, Machida-shi/Tokyo (JP)
㉕ Patent erteilt:	31.01.1984		
㉖ Patentschrift veröffentlicht:	31.01.1984	㉗ Vertreter:	Bovard AG, Bern 25

⑤④ Cephalosporin-Analoge und Verfahren zu deren Herstellung.

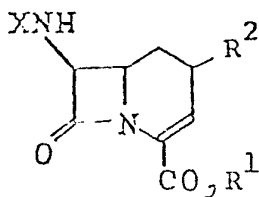
⑤⑦ Es werden 7-Acylamino-1-carba-3-cephem-4-carbonsäuren der Formel (I), worin R^1 , R^2 und X wie im Anspruch 1 definiert sind, erhalten, indem entsprechende Verbindungen mit NH_2 -Gruppe in 7-Stellung mit einer Carbonsäure acyliert werden. Diese Cephalosporin-Analogen weisen ausgezeichnete antibakterielle Wirkung auf, so dass sie als Wirkstoff in pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet werden können.



[I]

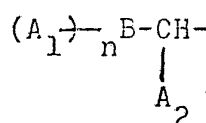
PATENTANSPRÜCHE

1. Cephalosporin-Analoge der Formel



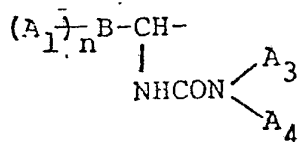
worin X eine Acylgruppe der Formel X^1CO darstellt, worin X^1 eine der folgenden fünf Gruppen bedeutet:

1. Cyanomethyl-Gruppe oder eine Gruppe der Formel

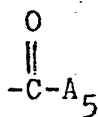


worin B einen ungesättigten, 6-gliedrigen Carbozyklus, ausgewählt aus Cyclohexenyl, Cyclohexandienyl und Phenyl oder einen 5- oder 6-gliedrigen Heterozyklus darstellt, worin A_1 Wasserstoff, Hydroxyl, Niederalkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, Halogen, Nitro, Amino, Aminomethyl, Methylsulfonamide oder Niederacyloxy mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet, worin n eine ganze Zahl von 0 bis 5 darstellt und worin A_2 Wasserstoff, Amino, Hydroxyl, Carboxyl oder Sulfoxyl darstellt,

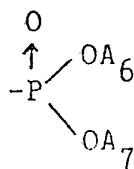
2. eine Gruppe der Formel



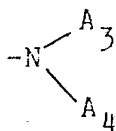
worin A_3 und A_4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Niederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, eine Gruppe der Formel



worin A_5 Niederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen darstellt oder eine Gruppe der Formel

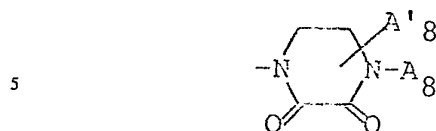


worin A_6 und A_7 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Niederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder Alkalimetall darstellen und worin

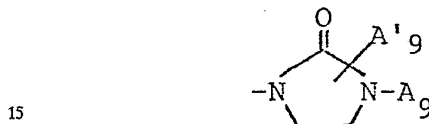


2

ebenfalls eine Gruppe der Formel

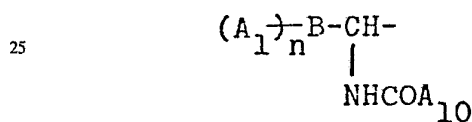


[I] worin A_8 und A'_8 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Niederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen darstellen, oder eine Gruppe der Formel



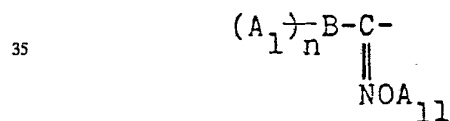
worin A_9 Wasserstoff oder Niederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Methylsulfonyl oder Furfurylidenimino und worin A'_9 Wasserstoff oder Niederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen bedeuten, darstellen,

3. eine Gruppe der Formel



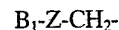
worin A_{10} substituiertes Aryl oder einen mono-, bi- oder tricyclischen Heterozyklus darstellt,

4. eine Gruppe der Formel

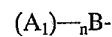


worin A_{11} Wasserstoff, Niederalkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, Niederalkenyl mit 2 bis 6 C-Atomen, Niederalkinyl mit 2 bis 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 C-Atomen oder Aryl darstellt, wobei diese Gruppen gegebenenfalls substituiert sind durch ein oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Carboxyl, Cyano, Halogen, Carbamoyl und Niederalkoxycarbonyl mit 1 bis 4 C-Atomen,

5. eine Gruppe der Formel



worin B_1 Trifluormethyl, Cyanomethyl oder eine Gruppe der Formel



darstellt, worin Z Sauerstoff oder Schwefel bedeutet; worin R^1 Wasserstoff oder eine Schutzgruppe für die Carbonsäure darstellt, die ausgewählt ist aus Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, halogeniertes Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Arylmethyl mit 7 bis 20 C-Atomen, gegebenenfalls substituiert im Phenylring, substituiertes Silyl oder einer Gruppe von der Formel



worin R_3 Wasserstoff, Niederalkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Niederalkoxy mit 1 bis 5 C-Atomen oder Phenyl und R_4 Niederalkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, Niederalkoxy mit 1 bis 6 C-Atomen oder

Phenyl darstellen, ist, und worin schliesslich R² Wasserstoff, Niederalkyl mit 1 bis 5 C-Atomen oder Niederacyloxy mit 1 bis 5 C-Atomen darstellt;

sowie pharmazeutisch verwendbare Salze davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin die Wasserstoffatome in 6- und 7-Stellung der Formel I in cis-Konfiguration vorliegen.

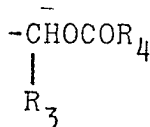
3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, worin R¹ Wasserstoff darstellt.

4. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, worin R¹ Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen darstellt.

5. Verbindung nach Anspruch 4, worin R¹ t-Butyl darstellt.

6. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, worin Arylmethyl Benzyl, Diphenylmethyl oder Triphenylmethyl darstellt.

7. Verbindung nach Ansprüchen 1 und 2, worin R¹ die Gruppe von der Formel



worin R₃ Wasserstoff, Niederalkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Niederalkoxy mit 1 bis 5 C-Atomen oder Phenyl und R₄ Niederalkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, Niederalkoxy mit 1 bis 6 C-Atomen oder Phenyl darstellen, ist.

8. Verbindung nach Anspruch 1, worin R² Wasserstoff darstellt.

9. Verbindung nach Anspruch 1, worin R² Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen darstellt.

10. Verbindung nach Anspruch 9, worin R² in alpha-Konfiguration vorliegt.

11. Verbindung nach Anspruch 10, worin R² Methyl darstellt.

12. Verbindung nach Anspruch 1, worin R² Acetoxy darstellt.

13. Verbindung nach Anspruch 1, worin B Phenyl darstellt.

14. Verbindung nach Anspruch 1, worin B Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Triazinyl oder 5,6-Dihydro-1,4-dithiin-2-yl darstellt.

15. Verbindung nach Anspruch 14, worin B Furyl darstellt.

16. Verbindung nach Anspruch 14, worin B Thiazolyl darstellt.

17. Verbindung nach Anspruch 13 oder 14, worin A₁ Wasserstoff darstellt.

18. Verbindung nach Anspruch 13 oder 14, worin A₁ Hydroxyl, Halogen, Amino, Aminomethyl oder Methylsulfonamido darstellt und worin n 1 oder 2 ist.

19. Verbindung nach Anspruch 13, worin A₁ Hydroxyl und n 1 ist.

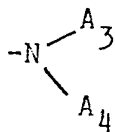
20. Verbindung nach Anspruch 16, worin A₁ Amino und n 1 ist.

21. Verbindung nach Anspruch 13, worin A₂ Wasserstoff darstellt.

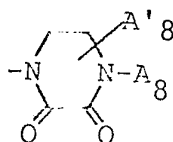
22. Verbindung nach Anspruch 13, worin A₂ Hydroxyl darstellt.

23. Verbindung nach Anspruch 13, worin A₂ Amino darstellt.

24. Verbindung nach Anspruch 13, worin die Gruppe der Formel



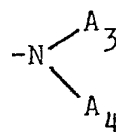
eine Gruppe der Formel



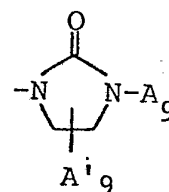
darstellt.

25. Verbindung nach Anspruch 24, worin A₈ Äthyl und A'₈ Wasserstoff darstellen.

26. Verbindung nach Anspruch 13, worin die Gruppe der Formel



eine Gruppe der Formel

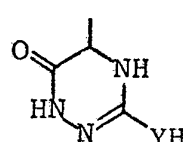
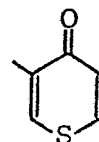
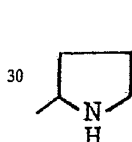


20 darstellt.

27. Verbindung nach Anspruch 26, worin A'₉ Wasserstoff und A₉ Methylsulfonyl oder Furfurylideneimino darstellen.

28. Verbindung nach Anspruch 13, worin A₁₀ einen mono-, bi- oder tricyclischen Heterozyklus darstellt.

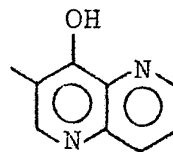
29. Verbindung nach Anspruch 28, worin der mono-, bi- oder tricyclische Heterozyklus eine Gruppe der folgenden Formeln ist



worin Y Sauerstoff oder Schwefel darstellt;

oder eine gegebenenfalls substituierte 2-Oxo-2H-1-benzopyran-3-yl-Gruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Naphthyridinyl-Gruppe darstellt, wobei diese gegebenenfalls vorliegenden Substituenten der Bedeutung von A₁ entsprechen.

30. Verbindung nach Anspruch 29, worin die substituierte Naphthyridinyl-Gruppe eine Gruppe der folgenden Formel ist:



31. Verbindung nach Anspruch 13 oder 14, worin A₁₁ Wasserstoff darstellt.

32. Verbindung nach Anspruch 13 oder 14, worin A₁₁ gegebenenfalls substituiertes Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen darstellt.

33. Verbindung nach Anspruch 31 oder 32, worin A₁₁ Methyl darstellt.

34. Verbindung nach Anspruch 13 oder 14, worin A₁₁ gegebenenfalls substituiertes Alkenyl mit 2 bis 4 C-Atomen darstellt.

35. Verbindung nach Anspruch 34, worin A₁₁ Vinyl oder Allyl darstellt.

36. Verbindung nach Anspruch 31 oder 32, worin die Gruppe der Formel -OA₁₁ in syn-Konfiguration vorliegt.

37. (±)-cis-7-Phenylacetamido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

38. (±)-cis-7-Phenylacetamido-4-methyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

39. (±)-cis-7β-Phenylacetamido-4α-methyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

40. (±)-cis-7-[(R)-2-Phenyl-2-aminoacetamido]-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

41. (6R, 7S)-[(R)-2-Phenyl-2-aminoacetamido]-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure und die entsprechende Para-Hydroxy-Verbindung als Verbindung nach Anspruch 1.

42. (±)-cis-7-[(R)-2-Phenyl-2-aminoacetamido]-4-methyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

43. (±)-cis-7β-[(R)-2-Phenyl-2-aminoacetamido]-4α-methyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

44. (4S, 6R, 7S)-[(R)-2-Phenyl-2-aminoacetamido]-4-methyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure und die entsprechende Para-Hydroxy-Verbindung als Verbindung nach Anspruch 1.

45. (±)-cis-7-[(R)-2-Phenyl-2-(4-äthyl-2,3-dioxo-1-piperazinylcarbonylamino)acetamido]-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

46. (6R, 7S)-[(R)-2-Phenyl-2-(4-äthyl-2,3-dioxo-1-piperazinylcarbonylamino)acetamido]-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure und die entsprechende Para-Hydroxy-Verbindung als Verbindung nach Anspruch 1.

47. (±)-cis-7-[(R)-2-Phenyl-2-(4-äthyl-2,3-dioxo-1-piperazinylcarbonylamino)acetamido]-4-methyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

48. (±)-cis-7β-[(R)-2-Phenyl-2-(äthyl-2,3-dioxo-1-piperazinylcarbonylamino)acetamido]-4α-methyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

49. (4S, 6R, 7S)-[(R)-2-Phenyl-2-(4-äthyl-2,3-dioxo-1-piperazinylcarbonylamino)acetamido]-4-methyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure und die entsprechende Para-Hydroxy-Verbindung als Verbindung nach Anspruch 1.

50. (±)-cis-7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

51. (±)-cis-7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-syn-methoxyiminoacetamido]-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

52. (±)-cis-7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4-methyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

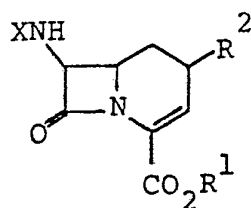
53. (±)-cis-7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-syn-methoxyiminoacetamido]-4-methyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

54. (±)-cis-7β-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-syn-methoxyiminoacetamido]-4α-methyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

55. (±)-cis-7-[2-(2-Furyl)-2-methoxyiminoacetamido]-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

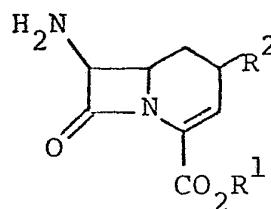
56. (±)-cis-7-[2-(2-Furyl)-2-syn-methoxyiminoacetamido]-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

57. Verfahren zur Herstellung von Cephalosporin-Analogen der Formel



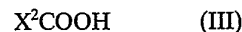
(I)

worin X, R¹ und R² wie im Anspruch 1 definiert sind, dadurch gekennzeichnet, dass Cephalosporin-Analogue der Formel II'



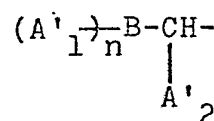
(II')

oder funktionell äquivalente Verbindungen davon mit Carbonsäuren der Formel III



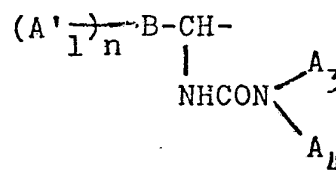
worin X² eine der folgenden fünf Gruppen darstellt:

1'. Cyanomethyl oder eine Gruppe der Formel

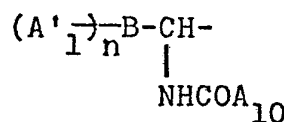


worin A'₁ Wasserstoff, Hydroxyl, geschütztes Hydroxyl, Niederalkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, Halogen, Nitro, geschütztes Amino, geschütztes Aminomethyl, Methylsulfonamido oder Niederacyloxy mit 1 bis 4 C-Atomen und A'₂ Wasserstoff, geschütztes Amino, Hydroxyl, geschütztes Hydroxyl, Carboxyl, geschütztes Carboxyl oder gegebenenfalls geschütztes Sulfoxyl darstellen,

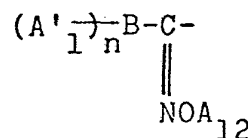
2'. eine Gruppe der Formel



3'. eine Gruppe der Formel

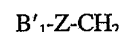


4'. eine Gruppe der Formel

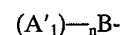


worin A₁₂ Wasserstoff, Niederalkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, Niederalkenyl mit 2 bis 6 C-Atomen, Niederalkinyl mit 2 bis 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 C-Atomen oder Aryl darstellt, wobei diese Substituenten gegebenenfalls weiter substituiert sind durch geschütztes Carboxyl, Cyano, Halogen, Carbamoyl oder Niederalkyloxycarbonyl mit 1 bis 4 C-Atomen,

5'. eine Gruppe der Formel



worin B'₁ Trifluormethyl, Cyanomethyl oder eine Gruppe der Formel



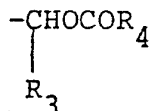
und Z Sauerstoff oder Schwefel darstellen;
oder einem reaktiven funktionellen Derivat dieser Carbonsäuren
acyliert wird, worauf die Schutzgruppe in der Gruppe



falls vorhanden abgespalten wird und worauf die erhaltene
Verbindung wahlweise in ein pharmazeutisch verwendbares Salz
davon übergeführt wird.

58. Verfahren nach Anspruch 57, worin die Wasserstoffatome
in 6- und 7-Stellungen der Formel I in cis-Konfiguration vor-
liegen.

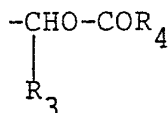
59. Verfahren nach Ansprüchen 57 und 58, worin R¹ die
Gruppe der folgenden Formel



worin R₃ Wasserstoff oder Niederalkyl mit 1 bis 5 C-Atomen,
Niederalkoxy mit 1 bis 5 C-Atomen oder Phenyl und R₄ Nieder-
alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, Niederalkoxy mit 1 bis 6 C-Atomen
oder Phenyl darstellen, bedeutet.

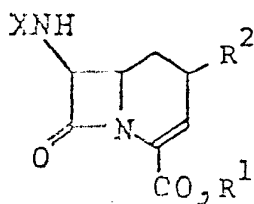
60. Verfahren nach Anspruch 57 zur Herstellung einer Verbin-
dung der Formel I, worin R¹ Wasserstoff darstellt, dadurch
gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel II' verwendet
wird, worin R¹ Wasserstoff darstellt.

61. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I,
worin X und R² wie im Anspruch 1 definiert sind und R¹
Wasserstoff bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man gemäß
Anspruch 57 eine Verbindung der Formel I, worin X und R² wie
oben definiert sind und R¹ eine Schutzgruppe bedeutet, die
ausgewählt ist aus Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, halogeniertem
Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Arylmethyl mit 7 bis 20 C-Atomen,
gegebenenfalls substituiert im Phenylring, substituiertes Silyl
oder die Gruppe der Formel



worin R₃ Wasserstoff, Niederalkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Nieder-
alkoxy mit 1 bis 5 C-Atomen oder Phenyl und R₄ Niederalkyl mit
1 bis 6 C-Atomen, Niederalkoxy mit 1 bis 6 C-Atomen oder
Phenyl darstellen, herstellt und in der erhaltenen Verbindung die
genannte Schutzgruppe R¹ abspaltet.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf 7-Acylamino-1-
carba-3-cephem-4-carbonsäure der folgenden allgemeinen For-
mel I

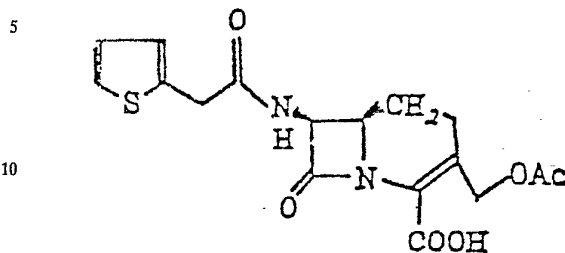


[I]

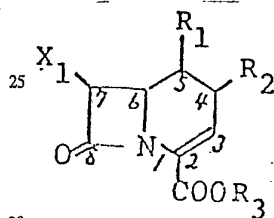
worin X, R¹ und R² die im Anspruch 1 angegebenen Definitionen
aufweisen.

Die Nomenklatur der Carbacepheme wird im Journal of the
American Chemical Society Band 96, 7584, 1974 beschrieben.

Unter den Carbacephem-Verbindungen mit antibakterieller
Aktivität sind bis heute diejenigen mit substituierter Methylgrup-
pe in 3-Stellung wie (±)-1-Carbacephalotin der Formel



bekannt, wie sie in der oben genannten Literatur und in J. Med.
15 Chem., 20, 551 (1977), beschrieben werden. Als Ergebnis der
Studien mit dem Ziel neue Analoge von Cephalosporin mit
antibakterieller Aktivität zu erhalten, wurden die der nachfol-
genden Formel II entsprechenden Cephalosporin-Analogen ge-
funden, d. h. C-4 oder C-5-substituierte Carbacepheme [Num-
20 merisierung entsprechend der nachfolgenden Formel II (sowie
Salze davon) (JA-Patentanmeldung 34696/78)]



[II]

worin X₁ Amino, Azido oder Phthalylimino, R₁ Wasserstoff,
Halogen, Hydroxyl, Niederalkoxy, Aryloxy, Aralkyloxy, Acyl-
oxy, Niederalkylsulfonyloxy, Arylsulfonyloxy, Niederalkylthio,
Arylthio, Aralkylthio, Niederalkylsulfinyl, Arylsulfinyl, Aral-
35 kylsulfinyl, Sulfonium der Formel



worin R₄ und R₅ gleich oder verschieden sind und Niederalkyl
40 Aryl oder Aralkyl bedeuten, Niederalkylsulfonyl, Arylsulfonyl,
Aralkylsulfonyl, quaternäres Ammonium der Formel



45 worin R₆, R₇ und R₈ gleich oder verschieden sind und Nieder-
alkyl, Aryl oder Aralkyl bedeuten, Arylseleno oder Arylseleninyl
darstellen, wobei R₂ die gleiche Bedeutung wie R₁ hat oder
Niederalkyl, durch Halogen substituiertes Niederalkyl, Azido,
Nitril oder Amino der Formel

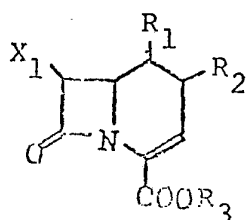
50



worin R₉ und R₁₀ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,
Niederalkyl, Aryl oder Aralkyl bedeuten, darstellen, und worin
55 R₃ Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Aryl, Aral-
kyl oder Silyl darstellt sowie Salze davon.

Als Ergebnis weitergehender Studien wurden unerwarteter-
weise hochwirksame antibakterielle Cephalosporin-Analoge ge-
funden, die durch Acylieren einer Verbindung der Formel

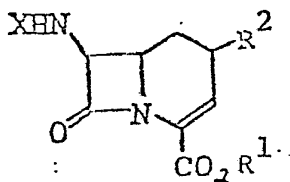
60



[II']

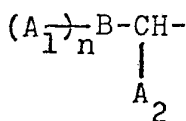
worin X_1 , NH_2 , R_1 Wasserstoff, R_2 Wasserstoff, Niederalkyl oder Niederacyloxy darstellen, und R_3 die gleiche Bedeutung wie R^1 hat, erhalten wurden.

Die erfindungsgemässen Verbindungen entsprechen der Formel



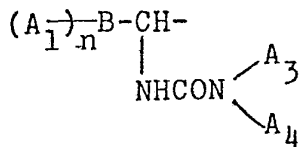
worin X eine Acylgruppe der Formel X^1CO darstellt, worin X^1 eine der folgenden fünf Gruppen bedeutet:

1. Cyanomethyl-Gruppe oder eine Gruppe der Formel

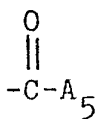


worin B einen ungesättigten, 6-gliedrigen Carbozyklus, ausgewählt aus Cyclohexenyl, Cyclohexadienyl und Phenyl oder einen 5- oder 6-gliedrigen Heterozyklus darstellt, worin A_1 Wasserstoff, Hydroxyl, Niederalkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, Halogen, Nitro, Amino, Aminomethyl, Methylsulfonamido oder Niederacyloxy mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet, worin n eine ganze Zahl von 0 bis 5 darstellt und worin A_2 Wasserstoff, Amino, Hydroxyl, Carboxyl oder Sulfoxy darstellt,

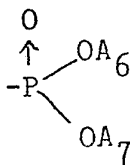
2. eine Gruppe der Formel



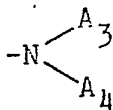
worin A_3 und A_4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Niederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, eine Gruppe der Formel



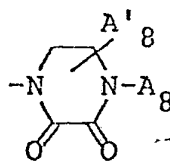
worin A_5 Niederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen darstellt, oder eine Gruppe der Formel



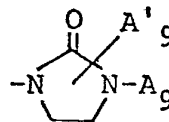
worin A_6 und A_7 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Niederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder Alkalimetall darstellen, und worin



ebenfalls eine Gruppe der Formel

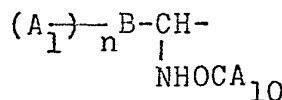


[I] 10 worin A_8 und A'_8 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Niederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen darstellen, oder eine Gruppe der Formel



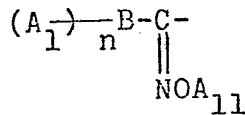
15 worin A_9 Wasserstoff oder Niederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Methylsulfonyl oder Furfurylidiminio und worin A'_9 Wasserstoff oder Niederalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen bedeuten, darstellen,

3. Eine Gruppe der Formel



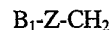
25 30 worin A_{10} substituiertes Aryl oder einen mono-, bi- oder tricyclischen Heterozyklus darstellt,

4. eine Gruppe der Formel

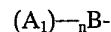


35 40 45 worin A_{11} Wasserstoff, Niederalkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, Niederalkenyl mit 2 bis 6 C-Atomen, Niederalkinyl mit 2 bis 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 C-Atomen oder Aryl darstellt, wobei diese Gruppen gegebenenfalls substituiert sind durch ein oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Carboxyl, Cyano, Halogen, Carbamoyl und Niederalkoxycarbonyl mit 1 bis 4 C-Atomen,

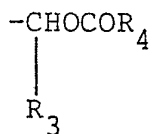
5. eine Gruppe der Formel



worin B_1 Trifluormethyl, Cyanomethyl oder eine Gruppe der Formel



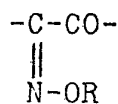
50 55 darstellt, worin Z Sauerstoff oder Schwefel bedeutet, worin R_1 eine der folgenden in der Chemie von Penicillinen und Cephalosporinen übliche Ester-Schutzgruppe darstellt: Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen wie Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, t-Butyl; halogeniertes Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, wie Chlormethyl, 2,2,2-Trichloräthyl, 2,2,2-Trifluoräthyl; Arylmethyl mit 7 bis 20 C-Atomen, wie Benzyl, Diphenylmethyl, Triphenylmethyl; ringsubstituiertes Arylmethyl mit 7 bis 20 C-Atomen, substituiert mit Methoxy, Nitro usw. im Phenylring; substituiertes Silyl, wie Trimethylsilyl oder Triphenylsilyl oder eine enzymatisch oder nicht enzymatisch in vivo leicht abspaltbare Gruppe der Formel



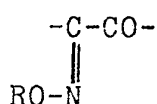
worin R_3 Wasserstoff oder Niederalkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Niederalkoxy mit 1 bis 5 C-Atomen oder Phenyl darstellt, und worin R_4 Niederalkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, Niederalkoxy mit 1 bis 6 C-Atomen oder Phenyl darstellt.

Falls R^1 in der Formel I Wasserstoff darstellt oder X eine Acylgruppe mit freier Carboxyl- oder Aminogruppe darstellt, können die Verbindungen der Formel I ebenfalls in Form von Salzen von pharmazeutisch unbedenklichen anorganischen oder organischen Basen oder Säuren vorliegen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I umfassen alle Stereoisomeren in 6-, 7- und 4-Stellungen sowie Gemische davon. Unter diesen Stereoisomeren sind diejenigen mit cis-Konfiguration in 6- und 7-Stellung stärker antibakteriell wirksam als die trans-Isomeren, so dass die cis-Isomeren besser als Antibiotika geeignet sind. Die =NOR-Gruppe in der Acyl-Gruppe kann in den folgenden zwei geometrisch-isomeren Formen vorliegen, d. h. syn- und anti-

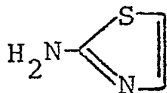


(syn)

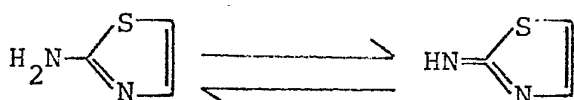


(anti)

Da das syn-Isomere bessere antibakterielle Aktivität aufweist als das anti-Isomere, ist das syn-Isomere besser als Antibiotikum geeignet. Es ist bekannt, dass die Thiazolyl-Gruppe



reversibel in die Thiazoliny-Gruppe übergehen kann, wie dies nachstehend ausgeführt ist und in der vorliegenden Beschreibung werden die beiden Isomeren durch die Thiazolyl-Gruppe wiedergegeben.

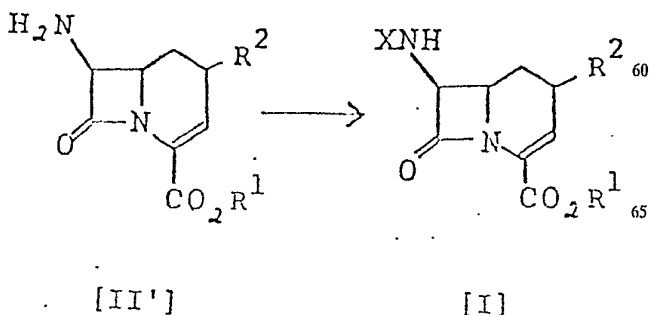


Thiazolyl

Thiazoliny

Die Verbindungen der Formel I werden hergestellt durch Acylierung von Verbindungen der Formel II' der allgemeinen Formel II, worin XNH_2 , R_1 Wasserstoff, R_2 Wasserstoff, Niederalkyl oder Niederacyloxy mit 1 bis 5 C-Atomen darstellt und worin R_3 die gleiche Bedeutung wie R_1 hat, entsprechend dem Reaktionsschema I.

Reaktionsschema I

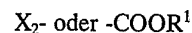


Die Acylierungsreaktion (Kondensation) erfolgt nach herkömmlichen Verfahren, wie sie in der Chemie der Penicilline und Cephalosporine üblich sind.

Die Verbindungen der Formel I werden durch Kondensation der Verbindung der Formel II', des Salzes davon oder einer funktionell äquivalenten Verbindung dazu (im folgenden mit «7-Amino-Verbindung» bezeichnet) mit einer Carbonsäure der Formel



oder einem reaktiven Derivat davon, hergestellt, gefolgt von der Abspaltung der Schutzgruppe in der Gruppe



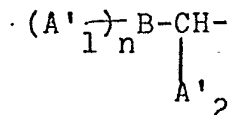
falls vorhanden. In Formel III entspricht X^2CO der Gruppe



d. h. X in der Verbindung der Formel I und X^2 stellen Gruppen X^1 dar, wie oben definiert oder geeignet geschützte X^1 Gruppen, für den Fall, dass X^1 Gruppen enthält, welche acyliert werden können, wie Hydroxyl, Amino, Carboxyl oder Mercapto.

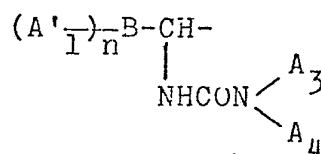
X^2 stellt eine der folgenden fünf Gruppen dar.

1'. Eine Cyanomethyl-Gruppe oder eine Gruppe der Formel

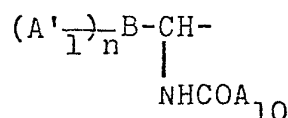


worin A'_2 einen oder mehrere Substituenten, wie Wasserstoff, Hydroxyl, geschütztes Hydroxyl, Niederalkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, Halogen, Nitro, geschütztes Amino, geschütztes Aminomethyl, Methylsulfonamido, Niederacyloxy mit 1 bis 4 C-Atomen darstellt, worin n eine ganze Zahl von 0 bis 5 ist und worin A'_2 Wasserstoff, geschütztes Amino, Hydroxyl, geschütztes Hydroxyl, Carboxyl, geschütztes Carboxyl, Sulfoxyl oder geschütztes Sulfoxyl darstellt;

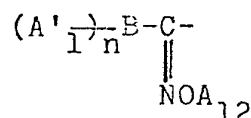
2'. eine Gruppe der Formel



3'. eine Gruppe der Formel

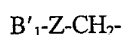


4'. eine Gruppe der Formel

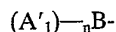


worin A_{12} Wasserstoff, Niederalkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, Niederalkenyl mit 2 bis 6 C-Atomen, Niederalkinyl mit 2 bis 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3 bis 6 C-Atomen oder Aryl darstellt, wobei diese Gruppen ihrerseits gegebenenfalls substituiert sind, z. B. durch geschütztes Carboxyl, Cyano, Halogen, Carbamoyl oder Niederalkyloxycarbonyl mit 1 bis 4 C-Atomen

5'. eine Gruppe der Formel



worin B'_1 Cyano, Trifluormethyl, Cyanomethyl oder eine Gruppe der Formel



darstellt und worin Z Sauerstoff oder Schwefel bedeutet.

Als Schutzgruppen für die Amino-, Hydroxyl- Carboxylgruppen usw. in X^2 werden solche verwendet, wie sie in der Chemie von Penicillinen und Cephalosporinen üblich sind.

Die Salze der Verbindung II' können anorganische oder organische Salze wie Hydrochloride, Sulfate, Carbonate, Phosphate, Formiate, Trifluoracetate, Malate usw., sein. Ferner können auch Natrium-, Kalium-, Calcium-, Ammonium-, organische Amin-Salze usw., von Carbonsäuren der Formel II', worin R^1 Wasserstoff ist, vorliegen. Diese Salze werden in herkömmlicher Weise hergestellt.

Sogenannte funktionelle Äquivalente der Verbindung II' sind z. B. 7-Monosilyl- oder 7-Disilyl-Amino-Derivate der Verbindung II'.

Als reaktive Derivate der Carbonsäure der Formel III, X^2COOH , können genannt werden: 1. ein Säurehalogenid, 2. ein Säureanhydrid, 3. ein gemischtes Säureanhydrid, 4. ein aktiver Ester, 5. ein aktiver Thioester, 6. ein Säureazid usw.

Im folgenden soll die Kondensation (Acylierung) unter Verwendung der genannten Derivate näher erläutert werden.

1. Verfahren mit einem Säurehalogenid

Eine 7-Amino-Verbindung und ein Säurehalogenid werden in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise in Gegenwart eines Protonen-Akzeptors, einer Kondensationsreaktion unterworfen. Das Säurehalogenid wird in herkömmlicher Weise hergestellt.

Der verwendete Protonen-Akzeptor ist z. B. eine anorganische oder organische Base, vorzugsweise Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Triäthylamin, N-Methylmorpholin, Pyridin usw.

Als Lösungsmittel kommt irgendeines in Frage, welches die Reaktion nicht beeinträchtigt, vorzugsweise Wasser, ein Äther wie Tetrahydrofuran, Dimethoxyäthan usw., ein Ester, wie Äthylacetat usw., ein Amid, wie Dimethylacetamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid usw. oder ein Sulfoxid, wie Dimethylsulfoxid usw., entweder allein oder in Kombination.

Die Reaktion wird bei einer Temperatur von -20 bis $40^\circ C$, vorzugsweise von $0^\circ C$ bis Zimmertemperatur durchgeführt.

2. Methode mit einem Säureanhydrid

Eine 7-Amino-Verbindung und ein Säureanhydrid werden in einem inerten Lösungsmittel einer Kondensationsreaktion unterworfen.

Das Säureanhydrid wird in herkömmlicher Weise hergestellt.

Als Lösungsmittel kann irgendeines verwendet werden, welches die Reaktion nicht beeinträchtigt, vorzugsweise eines der unter 1. genannten Lösungsmittel. Der bevorzugte Temperaturbereich entspricht ebenfalls demjenigen der ersten Methode.

Die typische Methode mit einem Säureanhydrid ist diejenige, in der Carbodiimid, wie Dicyclohexylcarbodiimid verwendet wird.

3. Methode mit einem gemischten Säureanhydrid

Eine 7-Amino-Verbindung und ein gemischtes Säureanhydrid werden in einem inerten Lösungsmittel einer Kondensationsreaktion unterworfen.

Das gemischte Säureanhydrid wird in herkömmlicher Weise hergestellt, z. B. durch Umsetzen einer entsprechenden Carbon-

säure, X^2COOH mit einem Chlorameisensäureester, wie Äthylchloroformiat, Isobutylchloroformiat usw., in Gegenwart einer Base.

Als Lösungsmittel kann irgendeines verwendet werden, welches die Reaktion nicht beeinträchtigt, im allgemeinen ein wasserfreies Lösungsmittel oder ein Gemisch von Wasser mit einem wasserfreien Lösungsmittel, vorzugsweise einem der bisher genannten.

Der bevorzugte Temperaturbereich ist derselbe wie in den bisher genannten Methoden.

4. Methode mit einem aktiven Ester

Eine 7-Amino-Verbindung und ein aktiver Ester werden in einem inerten Lösungsmittel einer Kondensationsreaktion unterworfen.

Lösungsmittel und Reaktionstemperatur sind dieselben wie in Methoden 1 bis 3 genannt.

Als aktiver Ester kann ein Phenylester, wie p-Nitrophenylester, Trichlorphenylester usw., ein Methylester mit elektronegativer Gruppe, wie Cyanomethylester usw., oder N-Oxydiacylimidester, wie N-Hydroxysuccinimidester usw., verwendet werden.

Der aktive Ester wird in herkömmlicher Weise so hergestellt, dass eine entsprechende Carbonsäure und eine Hydroxyl-Verbindung in Gegenwart eines wasseraufnehmenden Kondensationsreagens, wie Dicyclohexylcarbodiimid usw., umgesetzt werden.

5. Methode mit aktivem Thioester

Diese Methode wird in gleicher Weise wie Methode 4 durchgeführt.

Der am meisten bevorzugte Thioester ist der p-Nitrothiophenylester, welcher hergestellt wird nach einer Methode mit einem gemischten Säureanhydrid oder Dicyclohexylcarbodiimid.

6. Methode mit einem Säureazid

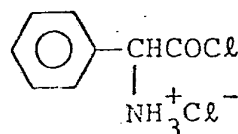
Eine 7-Amino-Verbindung und eine Säureazid-Verbindung werden in einem inerten Lösungsmittel in gleicher Weise wie in Methode 1 bis 5 beschrieben, einer Kondensationsreaktion unterworfen.

Das Säureazid wird in der Weise hergestellt, dass das Hydrazid der entsprechenden Carbonsäure mit salpetriger Säure bei einer Temperatur von -20 bis $0^\circ C$ umgesetzt wird.

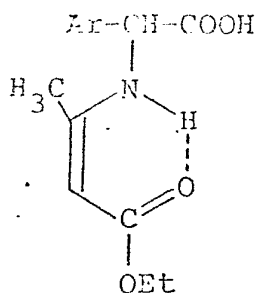
Falls das reaktive Derivat der Carbonsäure eine Gruppe wie eine Amino-, Hydroxy-, Carboxyl- oder Mercaptogruppe enthält, welche acyliert werden kann, werden diese Gruppen vorzugsweise mit einer geeigneten Schutzgruppe in herkömmlicher Weise geschützt.

Dafür geeignete Schutzgruppen sind solche, wie sie in der Chemie der Penicilline und Cephalosporine üblich sind.

Als Amino-schützende Gruppen können t-Butyloxycarbonyl (Boc), Benzoyloxycarbonyl (Cbz), Trichloräthylloxycarbonyl, Tri-tyl, Formyl, Chloracetyl, Trialkylsilyl, Proton, β -Diketon, β -Ketoester usw., genannt werden. Beispiel für eine Verbindung, geschützt mit einem Proton, ist die Verbindung der Formel



Beispiel für eine mit einem β -Ketoester geschützte Verbindung ist die Verbindung der Formel



Als Hydroxyl-schützende Gruppen können die Benzylgruppe, Benzyloxycarbonyl, Trityl, Tetrahydropyranyl, t-Butyl usw., genannt werden. Da die Reaktivität (nukleophile Aktivität) der meisten Amino-Gruppen höher ist als diejenige der Hydroxy-Gruppe, ist die Einführung einer Schutzgruppe in die Hydroxyl-Gruppe nicht unbedingt notwendig, je nach Methode der Acylierung.

Als Carboxyl-schützende Gruppe können t-Butyl, Benzyl, p-Methoxybenzyl, p-Nitrobenzyl, Benzhydryl usw., genannt werden.

Als Mercapto-schützende Gruppen können Benzyl, Trityl, Benzyloxycarbonyl, p-Nitrobenzyl usw., genannt werden.

Die Abspaltung dieser genannten Schutzgruppen erfolgt in herkömmlicher Weise, wie üblich in der Chemie von Penicillinen und Cephalosporinen.

Die Abspaltung von Amino-schützenden Gruppen kann z. B. wie folgt durchgeführt werden:

Boc wird mit Hilfe einer Säure wie Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Salzsäure usw., abgespalten.

Cbz wird durch katalytische Reduktion oder mit Hilfe von Bromwasserstoff-Essigsäure usw., abgespalten.

Trityl wird durch katalytische Reduktion oder mit Hilfe einer Säure, wie Trifluoressigsäure usw., abgespalten.

Formyl wird durch Hydrolyse mit einer Säure oder einer Base abgespalten.

Chloracetyl wird unter Verwendung von Thioharnstoff abgespalten.

Trialkylsilyl wird durch Hydrolyse abgespalten.

Das Proton wird durch Neutralisation abgespalten.

Das Additiv mit β -Diketon oder β -Ketoester wird durch saure Hydrolyse abgespalten.

Die Schutzgruppen der Hydroxylgruppen können z. B. wie folgt abgespalten werden:

Benzyl wird durch katalytische Reduktion oder mit Hilfe von Fluorwasserstoff abgespalten.

5 Cbz wird durch katalytische Reduktion oder mit Hilfe von Bromwasserstoff-Essigsäure abgespalten.

Trityl wird durch katalytische Reduktion oder mit Hilfe von Trifluoressigsäure usw., abgespalten.

Tetrahydropyranyl wird durch saure Hydrolyse abgespalten.

10 t-Butyl wird mit Hilfe einer Säure wie Trifluoressigsäure, Bromwasserstoff-Essigsäure, Chlorwasserstoff usw., abgespalten.

Carboxyl-schützende Gruppen werden z. B. wie folgt abgespalten:

15 t-Butyl wird mit Hilfe einer Säure wie Trifluoressigsäure abgespalten.

Benzyl oder p-Nitrobenzyl wird durch katalytische Reduktion oder mit Hilfe einer Lewis-Säure, wie $AlCl_3$ usw., abgespalten.

20 Benzhydryl oder p-Methoxybenzyl wird durch katalytische Reduktion oder unter Verwendung von Bromwasserstoff-Essigsäure, Chlorwasserstoff-Methanol, Trifluoressigsäure usw., abgespalten.

Mercapto-schützende Gruppen werden z. B. wie folgt abgespalten:

25 Benzyl wird mit Hilfe von Fluorwasserstoff abgespalten.

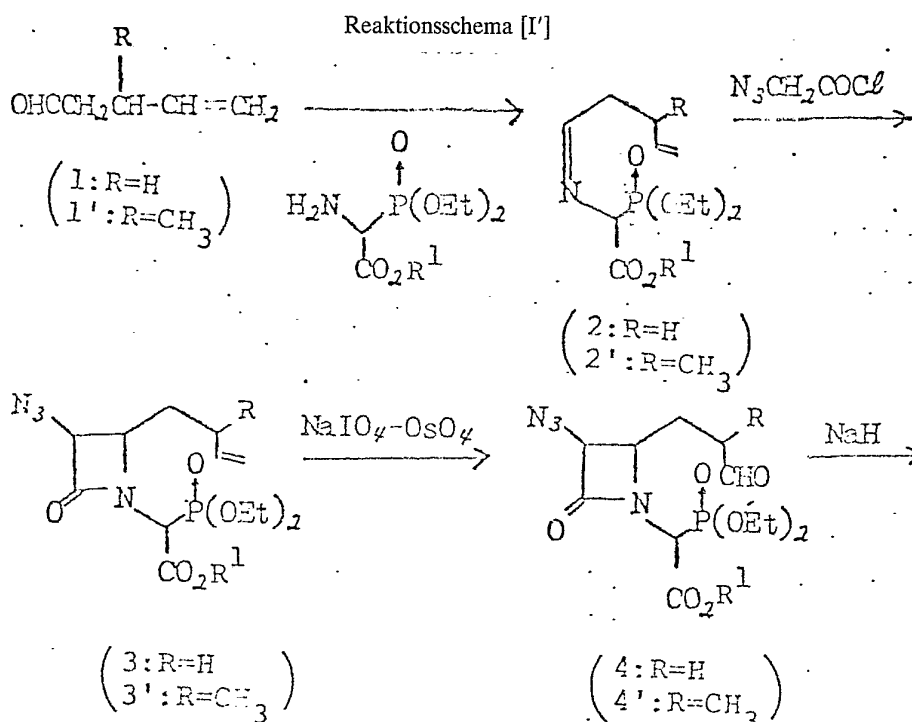
Cbz wird mit Hilfe von Bromwasserstoff-Essigsäure, Trifluoressigsäure usw., abgespalten.

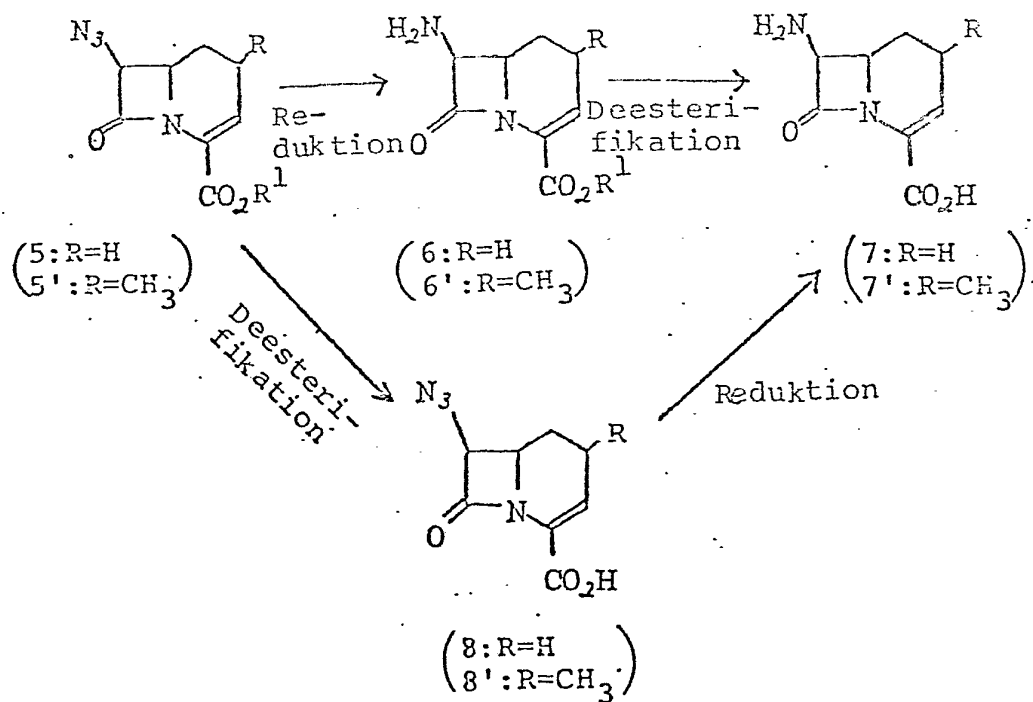
p-Nitrobenzyl wird durch katalytische Reduktion abgespalten.

30 Die genannten Methoden zur Abspaltung von Schutzgruppen können gleichzeitig mit der Konversion der Gruppe R^1 in Wasserstoff, d. h. Deesterifikation, erfolgen.

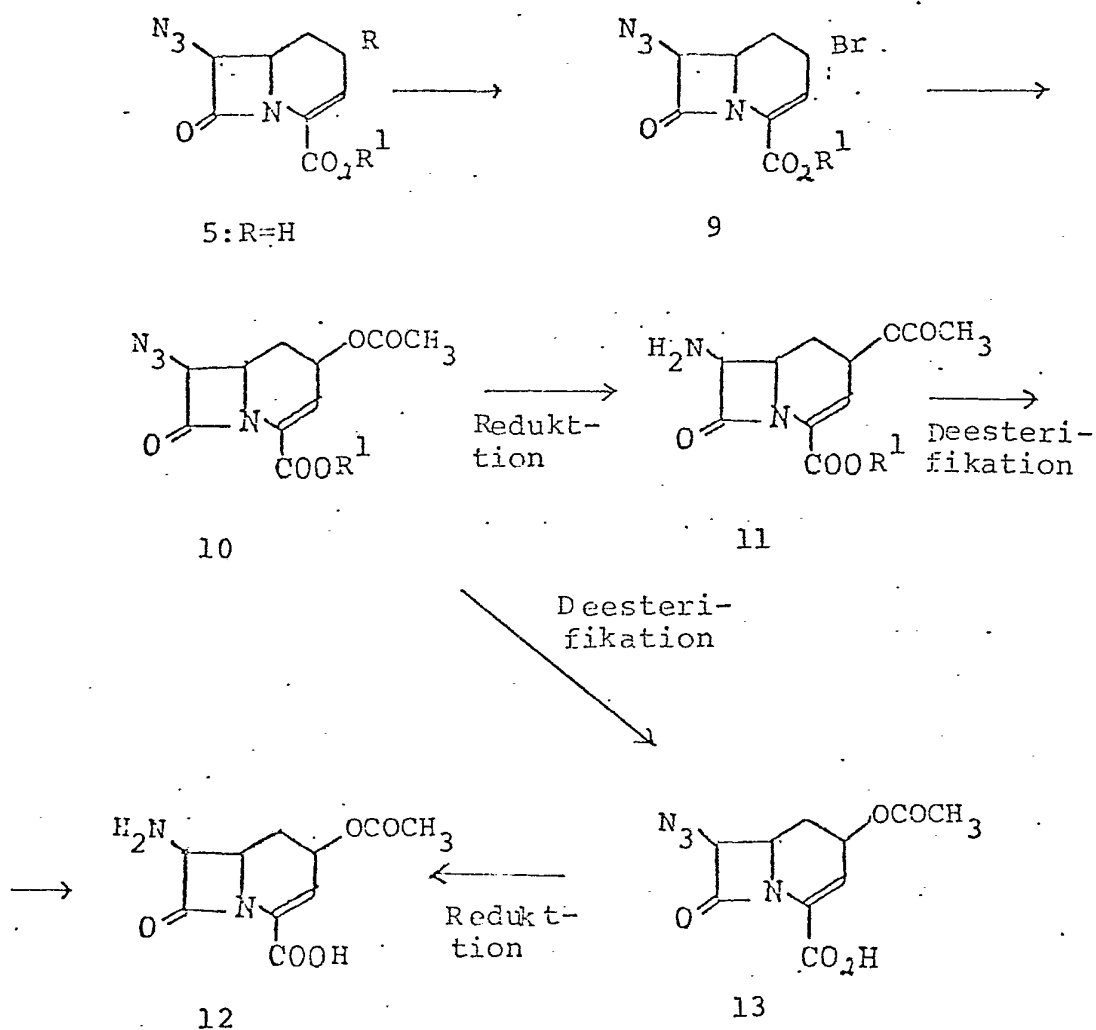
Wahlweise kann die Acylierungsreaktion durch Silylieren der Ausgangsverbindung II mit einem Silylierungsmittel, wie Trimethylchlorsilan-Base, Hexamethyldisilazan, N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid usw., zur Solubilisierung der Ausgangsprodukte in organischen Lösungsmitteln und zur Aktivierung der Amino-Gruppe, beschleunigt werden.

Die Ausgangsprodukte der Formel II' können nach dem Verfahren, beschrieben in JA-Patentanmeldung 34696/78, hergestellt werden. Ein Beispiel wird im nachfolgenden Reaktionsschema I' und II' illustriert.



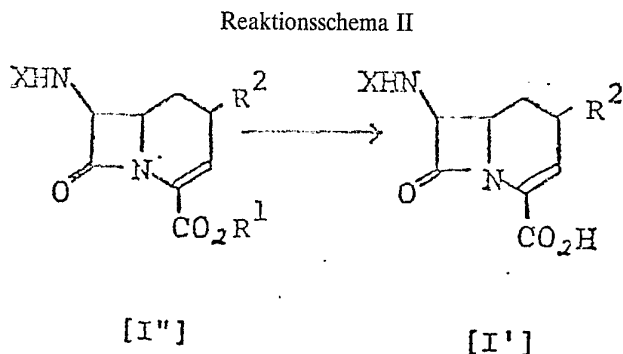


Reaktionsschema [II']



In den Reaktionsschemata I' und II' sind die Verbindungen 6, 7, 6', 7', 11 und 12 Beispiele für Ausgangsprodukte der Formel II'. Die Herstellung dieser Ausgangsprodukte wird in den nachfolgenden Vergleichsversuchen beschrieben.

Verbindung I' der allgemeinen Formel I, worin R¹ Wasserstoff darstellt, kann durch Elimination der Carboxyl-schützenden Gruppe gemäss Reaktionsschema III hergestellt werden.



worin R¹ eine schützende Gruppe für die Carbonsäure im Rahmen der im Anspruch 1 angegebenen Definition für R¹, darstellt.

Die Deesterifikation erfolgt in herkömmlicher Weise, wie dies in der Chemie der Penicilline und Cephalosporine gebräuchlich ist.

Als Reaktionen zur Konversion der -COOR¹-Gruppe in die -COOH-Gruppe, kommen 1. katalytische Reduktion, 2. Acidolyse, 3. Spaltungsreaktion mit einer Lewis-Säure, 4. Hydrolyse, 5. Reduktion, mit Ausnahme katalytischer Reduktion, mit Hilfe von Reduktionsmitteln und 6. ein Verfahren mit Hilfe einer Esterase, in Frage. Jede dieser Methoden wird im folgenden näher beschrieben.

1. Katalytische Reduktion

Die COOR¹-Gruppe wird in Gegenwart eines Katalysators in Wasserstoffatmosphäre in einem inerten Lösungsmittel in die Gruppe COOH übergeführt. Als Lösungsmittel kann irgendeines verwendet werden, welches die Reaktion nicht beeinträchtigt, vorzugsweise Äthanol, Wasser, Tetrahydrofuran, Dioxan, Äthylacetat oder Essigsäure, entweder allein oder in Kombination. Als Katalysator kann z. B. Palladium-Aktivkohle, Platinoxid, Palladium-Calciumcarbonat oder Raney-Nickel eingesetzt werden. Die Reaktion wird normalerweise bei einem Druck von 1 bis 50 atm und einer Temperatur von 0 bis 100°C, vorzugsweise bei Atmosphärendruck und Zimmertemperatur durchgeführt.

Diese Methode wird vorzugsweise dann eingesetzt, wenn R¹ Benzyl, p-Nitrobenzyl, Diphenylmethyl, p-Methoxybenzyl usw., darstellt.

2. Acidolyse

Die COOR¹-Gruppe wird mit einer Säure in einem inerten Lösungsmittel in die COOH-Gruppe übergeführt. Als Säure werden Salzsäure, p-Toluolsulfonsäure, Trifluoressigsäure usw., verwendet. Als Lösungsmittel kann irgendeines verwendet werden, welches die Reaktion nicht beeinträchtigt, vorzugsweise Äthylacetat, Benzol, Äthanol, Essigsäure, Dioxan, Methylenchlorid oder Chloroform usw., entweder allein oder in Kombination.

Die Reaktion erfolgt bei einer Temperatur von -15 bis 50°C, vorzugsweise 0 bis 25°C, während 10 min bis 5 h, vorzugsweise 30 min bis 3 h.

Diese Methode wird vorzugsweise dann eingesetzt, wenn R¹ t-Butyl, Trityl usw., darstellt.

3. Spaltungsreaktion mit einer Lewis-Säure

Die Gruppe COOR¹ wird durch eine Spaltungsreaktion in

Gegenwart einer Lewis-Säure in einem inerten Lösungsmittel in die Gruppe COOH übergeführt. Als Lösungsmittel kann irgendeines verwendet werden, welches die Reaktion nicht beeinträchtigt, vorzugsweise ein Gemisch eines Nitroalkans wie Nitromethan und ein Halogenalkan wie Methylenchlorid. Als Lewis-Säure können Aluminiumchlorid, Bortrifluorid, Titan-tetrachlorid, Zinn-tetrachlorid usw., verwendet werden. Die Säure wird in einem Anteil von 1,0 bis 1,5 molaren Äquivalenten der Verbindung I' eingesetzt. Die Reaktion erfolgt vorzugsweise in Gegenwart eines Akzeptors für das Carboniumkation, wie Anisol. Die Reaktion wird bei einer Temperatur von 0 bis 50°C, vorzugsweise bei Zimmertemperatur während 1 bis 10 h durchgeführt.

Diese Methode ist dann bevorzugt, wenn R¹ p-Nitrobenzyl usw., darstellt.

4. Hydrolyse

Die COOR¹ wird durch Hydrolyse in Gegenwart einer Säure oder einer Base in einem inerten Lösungsmittel in die COOH übergeführt. Als Säure kommen p-Toluolsulfonsäure, Salzsäure, Essigsäure usw., in Frage. Als Lösungsmittel kann irgendeines verwendet werden, welches die Reaktion nicht beeinträchtigt, vorzugsweise 2% wässriges Methanol, N,N-Dimethylformamid oder Essigsäure-Wasser-Tetrahydrofuran usw. Die Reaktion wird bei einer Temperatur von 0 bis 50°C, vorzugsweise 15 bis 25°C während 10 min bis 2 h durchgeführt.

Diese Methode unter Verwendung von Säure ist bevorzugt, wenn R¹ t-Butyldimethylsilyl darstellt.

Als Base wird vorzugsweise Calciumcarbonat in einem Anteil von 1 bis 6 molaren Äquivalenten der Verbindung I' eingesetzt. Als Lösungsmittel kommt irgendeines in Frage, welches die Reaktion nicht beeinträchtigt, vorzugsweise Tetrahydrofuran-Wasser, Dioxan-Wasser oder Aceton-Wasser. Die Reaktion erfolgt im allgemeinen bei einer Temperatur von 0 bis 30°C während 30 min bis 2 h.

Diese Methode mit Hilfe einer Base wird vorzugsweise dann eingesetzt, wenn R¹ Methyl, Äthyl usw., darstellt.

5. Reduktion mit Reduktionsmitteln (mit Ausnahme katalytischer Reduktion)

Die Gruppe COOR¹ wird durch Reduktion in einem inerten Lösungsmittel in die Gruppe COOH übergeführt. Beispiel für eine solche Methode ist ein Verfahren unter Verwendung von Zink und Säure. Als Lösungsmittel können Aceton, Wasser, Dioxan, Tetrahydrofuran, Äthanol, Acetonitril, N,N-Dimethylformamid oder Essigsäure allein oder in Kombination eingesetzt werden. Die verwendete Säure ist z. B. Salzsäure, Ameisensäure, Essigsäure usw. Die Reaktion erfolgt bei einer Temperatur von 0 bis 100°C, vorzugsweise 0 bis 40°C während 1 bis 10 h. Der Anteil von Zink beträgt üblicherweise 1 bis 10 molare Äquivalente.

Bei Verwendung geeigneter Reagenzien kann die schützende Gruppe in der Gruppe X simultan mit der Deesterifikation abgespalten werden.

Die vorliegenden Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R¹ Wasserstoff darstellt, weisen eine ausgezeichnete antibakterielle Wirkung gegenüber gram-positiven und gram-negativen Bakterien auf, so dass erwartet werden kann, dass die genannten Verbindungen wirksame entzündungshemmende Wirkstoffe oder antibakterielle Wirkstoffe darstellen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R¹ eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat, können ebenfalls als Ausgangsprodukte zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R¹ Wasserstoff darstellt, verwendet werden.

Die vorliegende Erfindung umfasst ebenfalls pharmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend als aktive Komponente eine Verbindung I oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon, zusammen mit pharmazeutischen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln. Die erfindungsgemässen Verbindungen

werden parenteral (intramuskulär, intraperitoneal, intravenös oder subkutan). oral oder rektal verabreicht und können diese verschiedene Verabreichungsformen zu jeweils geeigneten Zusammensetzungen formuliert werden.

Zubereitungen nach der vorliegenden Erfindung für parenterale Verabreichung sind sterile wässrige oder nicht wässrige Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen usw. Beispiele für nicht-wässrige Lösungsmittel oder Vehikel sind Propylenglycol, Polyäthylenglykol, pflanzliche Öle, wie Olivenöl und injizierbare organische Ester, wie Äthyloleat. Solche Dosierungsformen können ebenfalls weitere Zusätze, wie Konservierungsmittel, Netzmittel, Emulgatoren und dispergierende Mittel enthalten. Die Zubereitungen können sterilisiert werden, z. B. durch Filtration durch ein Filter, welches Bakterien zurückhält, durch Einbringen von sterilisierenden Mitteln in die Zusammensetzungen, durch Bestrahlung der Zusammensetzungen oder durch Erhitzen der Zusammensetzungen. Die Zusammensetzungen können auch zu festen sterilen Produkten verarbeitet werden, welche vor Gebrauch in sterilem Wasser oder einem anderen sterilen injizierbaren Medium aufgelöst werden können.

Zusammensetzungen für orale Verabreichung sind solche, welche geeignet sind für Adsorption im gastrointestinalen Trakt. Tabletten und Kapseln für orale Verabreichung können in Einheitsdosis-Form vorliegen und können bekömmliche Hilfsstoffe, wie Bindemittel, z. B. Syrup, Acacia, Gelatine, Sorbitol, Tragacanth oder Polyvinylpyrrolidon; Füllstoffe, wie z. B. Lactose, Zucker, Maisstärke, Calciumphosphat, Sorbitol oder Glycin; Gleitmittel, wie z. B. Magnesiumstearat, Talk, Polyäthylenglykol, Silikone; Desintegratoren wie z. B. Kartoffelstärke oder geeignete Netzmittel, wie Natriumlaurylsulfat, enthalten. Die Tabletten können in herkömmlicher Weise beschichtet sein. Orale flüssige Zubereitungen können in Form von wässrigen oder öligen Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirupen usw., vorliegen, oder können als trockenes Produkt vorliegen, welches vor Verabreichung mit Wasser oder einem anderen geeigneten flüssigen Medium gemischt wird. Solche flüssige Zubereitungen können herkömmliche Zusätze, wie suspendierende Mittel, z. B. Sorbitolsirup, Methylcellulose, Glucosezuckersirup, Gelatine, Hydroxyäthylcellulose, Carboxymethylcellulose, Aluminiumstearatgel, Emulgatoren, wie z. B. Lecithin oder Sorbitolmonooleat; nicht-wässrige Vehikel, enthaltend Öle, wie z. B. Mandelöl, Kokosnussöl, Propylenglykol oder Äthylalkohol; Konservierungsmittel, wie z. B. Methyl oder Propyl, p-Hydroxybenzoate oder Sorbinsäure, enthalten.

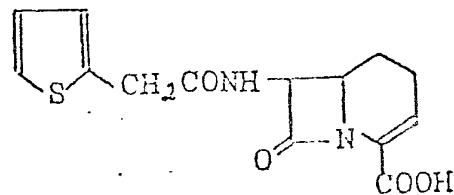
Zusammensetzungen für rektale Verabreichung sind vorzugsweise Suppositorien, welche zusätzlich zur aktiven Komponente Exzipienten, wie Kokosbutter oder Suppositorienwachs enthalten.

Die Dosierung der aktiven Komponente in der erfindungsgemässen Zusammensetzung kann variieren, wobei jedoch notwendigerweise dieser Anteil so gewählt wird, dass eine geeignete Dosierungsform erreicht wird. Die gewählte Dosierung ist abhängig vom gewünschten therapeutischen Effekt, vom Verabreichungsweg und von der Behandlungsdauer. Im allgemeinen werden Dosen von 5–350 mg/kg Körpergewicht täglich beim Menschen oder Säugetier verabreicht, um einen antibiotischen Effekt zu erreichen.

Als pharmazeutisch verwendbare Salze der Verbindung (I) kommen anorganische und organische Salze in Frage, wie Hydrochloride, Sulfate, Carbonate, Phosphate, Formiate, Malate usw. Ferner können genannt werden: Natrium-, Kalium-, Calcium-, Ammonium-, organische Amin-Salze usw. der Carbonsäure der Formel (I), worin R_1 Wasserstoff darstellt. Die Salze werden in herkömmlicher Weise hergestellt.

Beispiel 1

Herstellung von ($\pm$)-cis-2-Carboxy-7-[2-(thiophen-2-yl)-acetylamin]-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on der Formel



88 mg (0,489 mMole) der Amino-Verbindung aus Vergleichsversuch 8 werden in 2 ml entsalztem Wasser gelöst und mit 1 mg Aceton und 84 mg einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung versetzt. Zum Gemisch werden 78 mg 2-Thienylacetylchlorid, gelöst in 0,5 ml Aceton, tropfenweise und unter Abkühlen im Eis gegeben. Das Gemisch wird anschliessend während 30 min gerührt und mit Äthylacetat gewaschen. Die erhaltene wässrige Phase wird mit Salzsäure auf pH 2,0 gebracht, worauf die resultierende weisse Suspension dreimal mit je 5 ml Äthylacetat extrahiert wurde. Die Äthylacetatphase wurde mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt, wobei ein gelbes öliges Produkt erhalten wurde. Dieses Produkt wurde auf eine Säule mit 4,0 g Silikagel (Wako-Gel® C-200, ein Produkt von Wako Junyaku Co., Ltd., dasselbe Silikagel wurde in allen folgenden Beispielen und Vergleichsversuchen verwendet) gegeben und die Elution erfolgte mit Chloroform. Der erhaltene Syrup wurde mit Chloroform-Äthanol behandelt, wobei 30 mg Kristalle erhalten wurden. Diese Kristalle konnten aufgrund der nachfolgenden Daten als die gewünschte Base identifiziert werden. Ausbeute 20,1 %.

Smp.: 181–183°C

IR(KBr) $\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1775, 1690, 1650, 1615

NMR(CD_3OD) δ (ppm): 7,16–6,88 (3H, m), 6,18 (1H, t), 5,16 (1H, d, $J = 5$ Hz), 3,80 (1H, m), 3,37 (2H, s), 2,5–1,30 (4H, m)

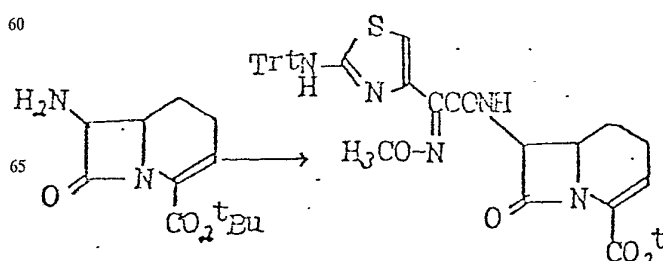
Aktivitätstest

Die antibakteriellen Aktivitäten von ($\pm$)-cis-2-Carboxy-7-[3-(thiophen-2-yl)-acetylamin]-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on aus Beispiel 1 waren die folgenden. Es wurde ein reguläres Agar-Verdünnungsverfahren bei pH 7,0 verwendet.

Mikroorganismus	MIC (μml)
Vibrio percolans KY4174	2
Erwinia aroides KY3241	1
Staphylococcus aureus KY4279	1
Escherichia coli KY4271	8
Bacillus subtilis KY4273	2
Proteus vulgaris KY4277	8
Shigella sonnei KY4271	8
Salmonella typhosa KY4278	1
Klebsiella pneumoniae	4

Beispiel 3

Herstellung von ($\pm$)-cis-7-[2-(2-Tritylamino-4-thiazolyl)-2-anti-methoxyiminoacetamido]-2-5-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on:



Methode a)

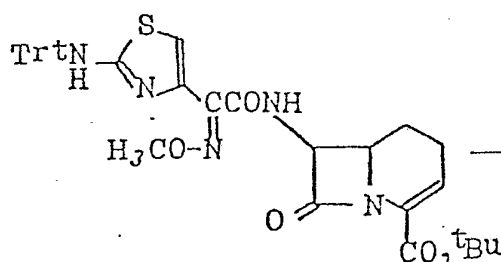
73 mg (0,307 mMole) ($\pm$)-cis-7-Amino-2-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on aus Vergleichsversuch 9 und 135,9 mg (0,307 mMole) 2-(2-Tritylamino-4-thiazolyl)-2-antime-thoxyiminoessigsäure wurden in 2 ml wasserfreiem Methylenchlorid gelöst und mit 69,6 mg (0,307 mMole) Dicyclohexylcarbodiimid, gelöst in 1 ml wasserfreiem Methylenchlorid, unter Umrühren und Abkühlen mit Eis versetzt. Das Gemisch wurde während 3 h gerührt und anschliessend bei einer Temperatur von 10° C über Nacht reagieren gelassen. Anschliessend wurde mit 1 % wässriger Phosphatlösung, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt, wobei 257 mg eines Rohproduktes erhalten wurden, welches säulenchromatographisch unter Verwendung von 12 g Silikagel und von n-Hexan und Äthylacetat (1:1) als Elutionsmittel, gereinigt wurde, wobei 73 mg (35,9 %) der gewünschten Verbindung in Form eines blassgelben glasartigen Feststoffs erhalten wurden.

IR(KBr) γ_{max}^{-1} : 1780, 1725, 1695 (sh), 1690, 1635

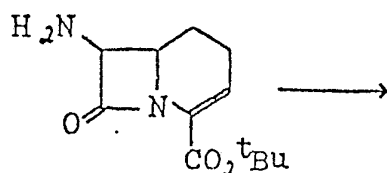
NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8,48 (d, 1H, $j = 6,4\text{Hz}$), 7,25 (s, 15H), 6,30 (t, 1H, $J = 3,0\text{Hz}$), 5,35 (t, 1H, $J = 6,4\text{Hz}$), 4,05 (s, 3H), 2,5–1,6 (m, 4H), 1,52 (s, 9H).

Methode b)

524,9 mg (1,18 mMole) 2-(2-Tritylamino-4-thiazolyl)-2-anti-



500 mg (0,754 mMole) ($\pm$)-cis-7-[2-(2-Tritylamino-4-thiazolyl)-2-anti-methoxyimino-acetamido]-2-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on aus Beispiel 3 wurden in einem Gemisch von 5 ml Trifluoressigsäure, 2,5 ml wasserfreiem Methylenchlorid und 2,5 ml Anisol gelöst. Die Lösung wurde bei 0° C während 3 h und 40 min stehen gelassen und anschliessend im Vakuum eingengt. Zum Konzentrat wurden 5 ml 50 % wässrige Essigsäure zugegeben, worauf das Gemisch bei Zimmertemperatur während 3 h gerührt und anschliessend im Vakuum eingengt wurde. Das Konzentrat wurde mit Äther geschüttelt und filtriert, wobei 244 mg eines Rohproduktes erhalten wurden. Dieses Produkt wurde säulenchromatographisch mit 10 ml Diaion HP-10 und unter Verwendung von Methanol und Wasser (2:5,



Methode a)

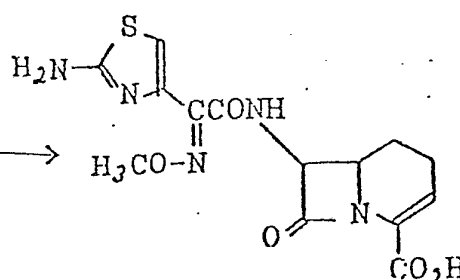
81 mg (0,34 mMole) ($\pm$)-cis-7-Amino-2-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on und 94,0 mg (0,34 mMole) (R)-N-6-Butyloxycarbonyl-phenylglycin wurden in 2 ml wasserfreiem Methylenchlorid gelöst. Eine Lösung von 77 mg (0,34 mMole) Dicyclohexylcarbodiimid in 1 ml wasserfreiem Methylenchlorid wurde unter Abkühlen im Eis/Kochsalz-Gemisch zu der ersten Lösung gegeben. Das Gemisch wurde unter Abkühlen mit Eis während 2 h reagieren gelassen, worauf 2 Tropfen Essigsäure dazu gegeben wurden. Dann wurde während 20 min gerührt und im Vakuum filtriert, und der Filterkuchen wurde mit 20 ml

methoxyiminoessigsäure wurden in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Zur Lösung wurden 1,18 ml (1,18 mMole) 1N-N-Methylmorpholin-Tetrahydrofuran und 1,18 ml (1,18 mMole) 1N-Isobutylchlorformiat-tetrahydrofuran gegeben und das Gemisch wurde bei -30° C während 40 min gerührt. Eine Lösung von 235 mg (0,987 mMole) ($\pm$)-cis-7-Amino-2-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on in 5 ml wasserfreiem Methylenchlorid wurde tropfenweise zum Gemisch gegeben. Das Gemisch wurde 30 min reagieren gelassen und bei 0° C während 10 weiterer 2 h gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurden 10 ml Äthylacetat gegeben und das Gemisch wurde mit Wasser, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die Lösung wurde mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum eingengt, wobei 865 mg eines Rohproduktes erhalten wurden. Nach Chromatographieren auf 40 g Silikagel gemäss Methode a), erhielt man 580 mg (87,5 %) der gewünschten Verbindung. IR- und NMR-Spektrum des Produktes stimmten überein mit denjenigen aus Methode a).

Beispiel 4

Herstellung von ($\pm$)-cis-7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-antime-thoxyimino-acetamido]-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure

25



bezogen auf das Volumen, dasselbe gilt für alle folgenden Beispiele) gereinigt, wobei 90 mg (32,7 %) eines blassgelben Pulvers erhalten wurden.

40

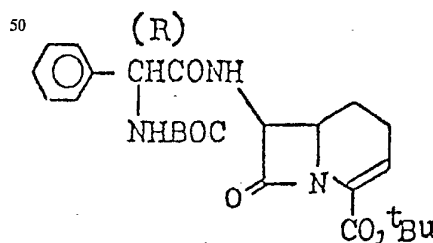
IR(KBr) γ_{max}^{-1} : 1760, 1670, 1630

NMR(CD₃OD) δ (ppm): 7,47 (s, 1H), 6,40 (m, 1H), 5,51 (d, 1H, $J = 5,0\text{Hz}$), 4,05 (s, 3H), 4,3–3,7 (m, 1H), 2,6–1,1 (m, 4H)

Beispiel 5

45

Herstellung von ($\pm$)-cis-7-[(R)-2-Phenyl-2-t-butyloxycarbonylaminoacetamido]-2-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on:



Äthylacetat gewaschen. Das Filtrat und die Waschlösung wurden vereinigt und mit 20 ml Äther versetzt, worauf mit 1 % wässriger Phosphorsäure, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen wurde. Die gewaschene Lösung wurde mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt, wobei 187 mg eines Rohproduktes erhalten wurden. Dieses Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit 9 g Silikagel und unter Verwendung von n-Hexan und Äthylacetat (1:1) als Elutionsmittel gereinigt, wobei 104 mg (64,9 %) der gewünschten Verbindung als glasartiger farbloser Feststoff erhalten wurde.

65

IR(KBr) $\gamma_{\max}^{-1}$: 1770, 1750, 1720, 1630

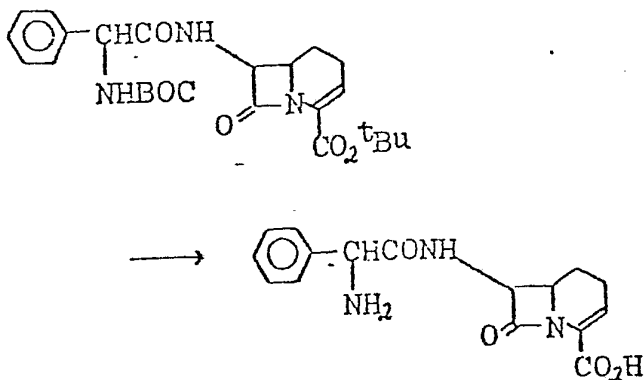
NMR(CDCl₃) δ (ppm): 7,32 (s, 5H), 6,31 (m, 1H), 5,90 (m, 1H), 2,50–1,70 (m, 4H), 1,50 (s, 9H), 1,40 (s, 9H)

Methode b)

297,3 mg (1,18 mMole) (R)-N-6-Butyloxycarbonylphenylglycin wurden in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und 1,18 ml (1,18 mMole) 1N-N-Methylmorpholin-tetrahydrofuran und 1,18 ml (1,18 mMole) L-N-Isobutyl-chloroformiat-tetrahydrofuran wurden bei -30°C zugegeben. Das Gemisch wurde während 30 min gerührt und anschliessend mit 234 mg (0,983 mMole) ($\pm$)-cis-7-Amino-2-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on, gelöst in 5 ml wasserfreiem Methylenchlorid, versetzt. Das Gemisch wurde bei einer Temperatur von -30°C während 45 min und anschliessend bei 0°C während 4 h und 15 min reagieren gelassen. Anschliessend wurde mit 15 ml Methylenchlorid verdünnt und nacheinander mit Wasser, 1N-HCl, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die gewaschene Lösung wurde mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, wobei 588 mg der rohen Acyl-Verbindung erhalten wurden. Nach Reinigung durch Silikagel-Chromatographie mit 28 g Silikagel gemäss Methode a) erhielt man 322 mg (69,4 %) der gewünschten Verbindung in Form eines glasartigen farblosen Feststoffs. IR- und NMR-Spektren dieses Produktes zeigten Übereinstimmung mit dem Produkt aus Methode a).

Beispiel 6

Herstellung von ($\pm$)-cis-7-[(R)-2-Phenyl-2-aminoacetamido]-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure:



280 mg (0,59 mMole) ($\pm$)-cis-7-[(R)-2-Phenyl-2-t-butyloxycarbonylaminoacetamido]-2-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on aus Beispiel 5 wurden in 2,5 ml wasserfreiem Methylenchlorid und 2,5 ml Anisol gelöst und mit 5,0 ml Trifluoressigsäure unter Abkühlen im Eis versetzt. Das Gemisch wurde während 4 h und 50 min unter im Abkühlen mit Eis stehen gelassen und eingeeengt. Zum Rückstand wurden 10 ml Äther gegeben und das erhaltene Gemisch wurde bei Zimmertemperatur während 1 h gerührt, wobei ein Niederschlag gebildet wurde. Dieser Niederschlag wurde abfiltriert und ergab 202 mg (70,9 %) der gewünschten Verbindung in Form eines blassgelben Pulvers.

IR(KBr) $\gamma_{\max}^{-1}$: 1765, 1680, 1630

NMR(D₂O) mit DSS als internem Standard) δ (ppm): 7,51 (d, 5H), 6,31 (m, 1H), 4,95 (d, 1H), 3,8–3,5 (m, 1H), 2,6–2,9 (m, 4H)

Auftrennung der Diastereoisomeren von ($\pm$)-cis-7-[(R)-2-Phenyl-2-aminoacetamido]-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure:

50 mg der wie oben beschriebenen erhaltenen Verbindung wurden in 150 ml Wasser gelöst und die Lösung wurde einer Hochgeschwindigkeits-Flüssigchromatographie unterworfen, mit Verwendung von Bondapak C-18 (Produkt von Waters Co.) als Träger und einem Lösungsmittel von 7 % Methanol und 0,2n Kaliumhydrogenphosphat (8 mal). Die Isolierung in zwei Frak-

tionen wurde durch spektroskopische Untersuchungen bei einer Wellenlänge von 254 nm überwacht. Nach Entfernen des Methanol im Vakuum wurden die einzelnen Fraktionen lyophilisiert. Der trockene Rückstand wurde in Wasser gelöst und auf einer Säule mit 20 ml Diaion HP-10 (Produkt von Mitsubishi Kasei Kogyo Co., Ltd.) adsorbiert. Die Säule wurde mit 200 ml Wasser gewaschen und die Elution erfolgte mit 20 % Äthanol. Die Fraktionen mit positivem Ninhydrin-Test wurden gesammelt und lyophilisiert, wobei 14,0 mg des A-Isomeren und 24,6 mg des B-Isomeren in Form von weissem Pulver des Kaliumsalzes erhalten wurden.

A: Stärker polare Fraktion

$[\alpha]_D^{22}$ (Wasser, C = 0,5): $-74,2^{\circ}$

IR(KBr) $\gamma_{\max}^{-1}$: 1750, 1690, 1640

PMR(D₂O) δ (ppm): 7,51 (5H, s), 6,15 (1H, t, J = 3,9 Hz), 5,20 (1H, d, J = 4,9 Hz), 5,19 (1H, s), 3,88 (1H, Oktett, J = 8,6, 3,7, 4,9 Hz), 2,41–1,41 (4H, m)

B: Weniger polare Fraktion

$[\alpha]_D^{22}$ (H₂O, c = 0,5): $+57,2^{\circ}$

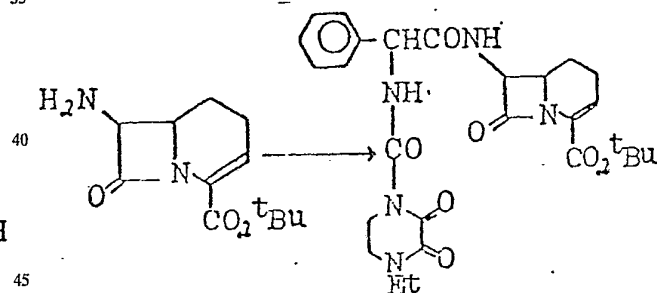
IR(KBr) $\gamma_{\max}^{-1}$: 1760, 1690, 1640

PMR(D₂O) δ (ppm): 7,51 (5H, s), 6,08 (1H, t, J = 4,2 Hz), 5,41 (1H, d, J = 4,9 Hz), 3,83 (1H, Oktett, J = 8,6, 3,7, 4,9 Hz), 2,28–1,01 (4H, m)

Unter Berücksichtigung des Zusammenhangs zwischen Struktur und Aktivität von Cephalosporinen, wird dem weniger polaren Isomeren mit positivem $[\alpha]_D$ -Wert (dextro) und stärkerer antimikrobieller Aktivität als dem stärkeren polaren Isomeren, wie in unten stehender Tabelle ersichtlich, die absolute Konfiguration von 6(R)7(S) zugeordnet.

Beispiel 7

Herstellung von ($\pm$)-cis-7-[(R)-2-Phenyl-2-(4-äthyl-2,3-dioxo-1-piperazinylcarbonylamino)-acetamido]-2-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on



Methode a)

68 mg (0,286 mMole) ($\pm$)-cis-7-Amino-2-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on und 100,4 mg (0,286 mMole) (R)-2-Phenyl-2-(4-äthyl-2,3-dioxo-1-piperazinylcarbonylamino)essigsäure wurden in 2 ml wasserfreiem Methylenchlorid gelöst und mit 70 mg (0,315 mMole) Dicyclohexylcarbodiimid, gelöst in 1 ml wasserfreiem Methylenchlorid und unter Abkühlen mit Eis versetzt. Das Gemisch wurde während 6 h gerührt und anschliessend bei einer Temperatur von 10°C über Nacht weiter gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und der Filterkuchen wurde mit Methylenchlorid gewaschen, worauf Filtrat und Waschlösung vereinigt wurden und nacheinander mit 1 % Phosphorsäure, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen wurden. Die gewaschene Lösung wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, wobei 189 mg der rohen Acyl-Verbindung erhalten wurden. Das Produkt wurde säulenchromatographisch mit 9 g Silikagel und unter Verwendung von n-Hexan und Äthylacetat (1:2) gereinigt, wobei 43 mg eines stärker polaren Isomeren und 20 mg eines schwächer polaren Isomeren und 11,1 mg eines Gemischs der beiden Isomeren erhalten wurden. Die totale Ausbeutung betrug 54,1 %.

Stärker polares Isomeres:

IR(CHCl₃) γ_{max}^{-1} : 1780, 1720, 1695 (sh), 1685

NMR(CDCl₃) δ (ppm): 7,73 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,37 (s, 5H), 6,25 (m, 1H), 5,7–5,0 (m, 2H), 4,3–3,0 (m, 7H), 2,6–0,7 (m, 4H), 1,50 (s, 9H), 1,20 (t, 3H)

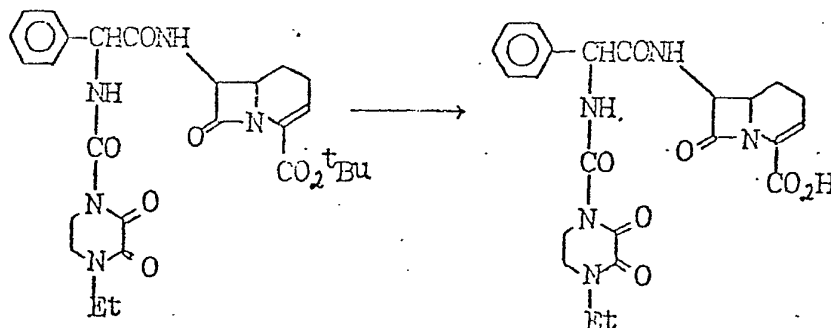
Schwächer polares Isomeres:

IR(CHCl₃) γ_{max}^{-1} : 1780, 1695, 1685, 1620

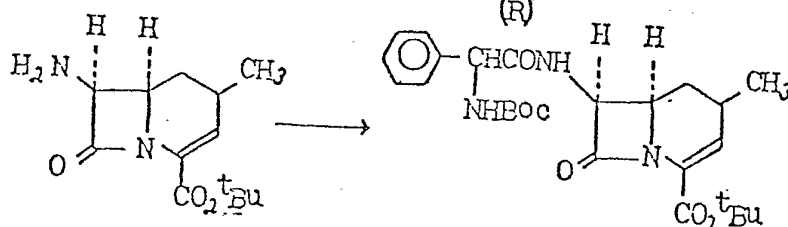
NMR(CDCl₃) δ (ppm): 7,77 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,30 (m, 5H), 6,21 (m, 1H), 5,67–5,33 (m, 2H), 4,5–3,2 (m, 7H), 3,5–1,0 (m, 4H), 1,50 (s, 9H), 1,20 (t, 3H)

Methode b)

428,5 mg (1,13 mMole) (R)-2-Phenyl-2-(4-äthyl-2,3-dioxo-1-piperazinylcarbonylamino)essigsäure wurden in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und 1,25 ml (1,25 mMole) 1N-N-Methylmorpholin-tetrahydrofuran und 1,25 ml (1,25 mMole) 1N-Isobutyl-chlorformiat-tetrahydrofuran wurden bei einer Temperatur von 30° C zugegeben. Das Gemisch wurde während 30 min gerührt, worauf 235 mg (1,13 mMole) ($\pm$)-cis-7-Amino-2-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on, gelöst in 5



103 mg (0,248 mMole) ($\pm$)-cis-7-[(R)-2-phenyl-2-(4-äthyl-2,3-dioxo-1-piperazinylcarbonylamino)acetamido]-2-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on (das weniger polare Isomere) aus Beispiel 7 wurde in einem Gemisch von 5 ml Trifluoressigsäure, 5 ml Methylenchlorid und 2 Tropfen Anisol gelöst. Das Gemisch wurde bei 0° C während 2 h reagieren gelassen und anschliessend im Vakuum eingeeengt. Zum Konzentrat wurde trockenes Benzol gegeben und das Gemisch wurde wiederum zu einem öligen Produkt eingeeengt. Zu diesem Produkt wurde Äther gegeben und das erhaltene Gemisch wurde bei Zimmertemperatur gerührt, wobei ein gelber Niederschlag gebildet wurde. Dieses Rohprodukt (104 mg) wurde abfiltriert, wobei ein gelbes Pulver erhalten wurde, das anschliessend in Äthylacetat wieder aufgelöst wurde und mit 5 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung dreimal extrahiert wurde. Die Extrakte wurden mit Äthylacetat gewaschen, worauf die gewaschene Lösung mit



132 mg (0,53 mMole) (R)-N-t-Butyloxycarbonylphenylglycine wurden in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und 0,53 ml (0,53 mMole) 1N-N-Methylmorpholin und 0,53 ml (0,53 mMole) 1N-Isobutyl-chloroformiat wurden bei einer Temperatur von 0° C dazu gegeben. Das Gemisch wurde während 15 min gerührt und mit 0,07 ml (0,5 mMole) Triäthylamin und 1,44 mg (0,5 mMole) des Hydrochlorids von ($\pm$)-cis-7 β -Amino-4 β -methyl-2-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on aus Vergleichsversuch 12 versetzt. Das erhaltene Gemisch wurde bei

ml wasserfreiem Methylenchlorid zugegeben wurden. Das Gemisch wurde während einer Stunde reagieren gelassen und dann bei einer Temperatur von 10° C über Nacht gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit 20 ml Äthylacetat verdünnt und nacheinander mit Wasser, 0,1N-HCl, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und wiederum mit Wasser gewaschen. Die gewaschene Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, wobei 570 mg der rohen Acyl-Verbindung erhalten wurden. Das Produkt wurde gereinigt und aufgearbeitet wie in Methode a) beschrieben, wobei jedoch 27 g Silikagel verwendet wurden und wobei 73 mg eines stärker polaren Isomeren und 61 mg eines schwächer polaren Isomeren (totale Ausbeute 65,4 %) erhalten wurden. IR- und NMR-Spektren dieser Isomeren zeigten Übereinstimmung mit denjenigen aus Methode a).

Beispiel 8

Herstellung von ($\pm$)-cis-7-[(R)-2-Phenyl-2-(4-äthyl-2,3-dioxo-1-piperazinylcarbonylamino)acetamido]-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure:

0,5N-HCl unter Abkühlen im Eis auf pH 2,5 gebracht wurde und worauf dreimal mit je 5 ml Äthylacetat extrahiert wurde. Die Extrakte wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt, wobei 41 mg (46,0 %) eines blassgelben Pulvers erhalten wurden.

IR(KBr) γ_{max}^{-1} : 1775, 1720, 1685, 1620 (sh)

NMR(CD₃OD) δ (ppm): 7,31 (s, 5H), 6,33 (t, 1H, J = 4,0 Hz), 5,40 (m, 2H), 4,30–3,1 (m, 7H), 2,40–0,7 (m, 4H), 1,27 (t, 3H)

Aufgrund der starken antimikrobiellen Aktivität, wie in nachstehender Tabelle ersichtlich, wurde diese Verbindung die absolute Konfiguration von 6(R)7(S) zugeordnet.

Beispiel 9

Herstellung von ($\pm$)-cis-7 β -[(R)-2-Phenyl-2-t-butyloxycarbonylaminoacetamido]-4 β -methyl-2-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on:

einer Temperatur von 0° C während einer Stunde und dann bei einer Temperatur von 5 bis 10° C über Nacht gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 10 ml Äthylacetat verdünnt und nacheinander mit 10 % Zitronensäure, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die gewaschene Lösung wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, wobei die rohe Acyl-Verbindung erhalten wurde, säulenchromatographisch mit 30 g Silikagel und unter Verwendung von n-Hexan und Äthylacetat

(3:1) gereinigt, wobei 150 mg (61,7 %) der gewünschten Verbindung in Form eines Pulvers erhalten wurden.

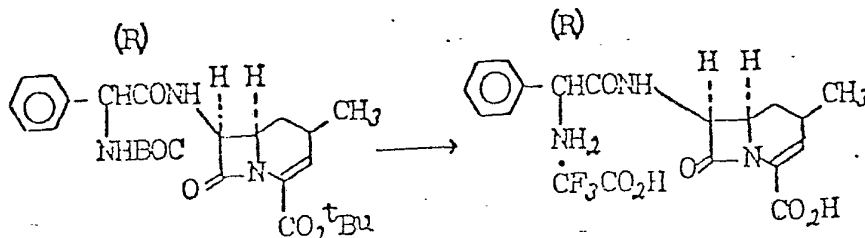
IR(KBr) $\gamma_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 3290, 1780, 1720, 1685, 1665

NMR(CDCl₃) δ (ppm): 7,34 (5H, s), 6,60, 6,49 (1H bzw. d, J = 7 Hz), 6,11, 6,04 (1H bzw. d, J = 2 Hz), 5,66 5,60 (1H bzw. d, J = 7 Hz), 5,18 (2H, m), 3,86 (1H, m), 2,46 (1H, m), 1,75 (2H, br),

1,51 (9H, s), 1,42 (9H, s), 1,15 0,98 (3H, bzw. d, J = 7,5 Hz)

Beispiel 10

Herstellung des Trifluoracetat von ($\pm$)-cis-7 β -[(R)-2-Phenyl-2-aminoacetamido]-4 β -methyl-2-carboxy-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on:



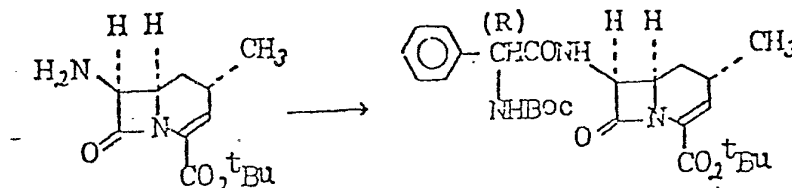
100 mg (0,21 mMole) ($\pm$)-cis-7 β -[(R)-2-Phenyl-2-t-butyloxycarbonyl-aminoacetamido]-4 β -methyl-3-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on aus Beispiel 9 wurden in 1 ml wasserfreiem Methylchlorid gelöst und mit 1 ml Trifluoressigsäure unter Abkühlen im Eisbad versetzt. Das Gemisch wurde bei einer Temperatur von 0 bis 5°C während 3,5 h unter gelegentlichem Umschütteln stehen gelassen. Dann wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt, das Konzentrat wurde mit 5 ml wasserfreiem Äthyläther geschüttelt und die Ätherphase wurde abdekantiert. Diese Behandlung wurde 3 mal wiederholt, worauf der resultierende Feststoff im Vakuum getrocknet wurde, wobei 70 mg (75 %) der gewünschten Verbindung in Form eines Pulvers erhalten wurden.

IR(KBr) $\gamma_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 3450 (sh), 3230 (sh), 3060, 2960–2800, 1769, 1695 (sh), 1681 (sh), 1673

NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 9,29 (1H, t, J = 8 Hz), 7,49 (5H, s), 6,11, 6,04 (1H bzw. d, J = 2 Hz), 5,30 (1H, m), 4,97 (1H, d, J = 4 Hz), 3,82 (1H, br), 2,44 (br, teilweise Überlappung mit dem Signal von DMSO-d₆), 1,82 (2H, br), 1,14, 0,91 (3H bzw. d, J = 7,5 Hz)

Beispiel 11

Herstellung von ($\pm$)-cis-7 β -[(R)-2-Phenyl-2-t-butyloxycarbonyl-acetamido]-4 α -methyl-2-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on:



Bei gleichem Vorgehen wie im Beispiel 9 beschrieben, jedoch unter Verwendung von 144 mg ($\pm$)-cis-7 β -Amino-4 α -methyl-2-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on aus Vergleichsversuch 11 als Ausgangsprodukt, erhielt man 140 mg (57,6 %) der gewünschten Verbindung.

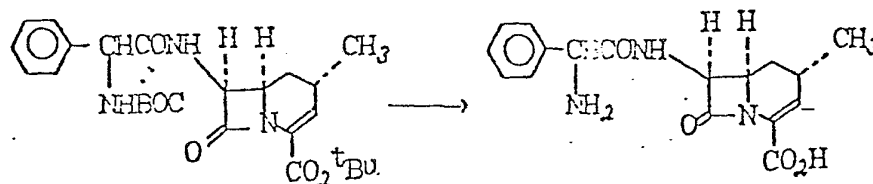
IR(KBr) $\gamma_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 3330, 1792 (sh), 1782, 1730, 1692, 1675

NMR(CDCl₃) δ (ppm): 7,34 (5H, s), 6,73, 6,60 (1H bzw. d, J =

7 Hz), 6,28 (1H, t, J = 6 Hz), 5,60 (1H, m), 5,43–5,18 (2H, m), 3,82 (1H, m), 2,55 (1H, m), 1,69 (2H, m), 1,51 (9H, s), 1,41 (9H, s), 1,09, 1,03 (3H bzw. d, J = 7 Hz)

Beispiel 12

Herstellung von ($\pm$)-cis-7 β -[(R)-2-Phenyl-2-aminoacetamido]-4 α -methyl-2-carboxy-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on:



Bei gleichem Vorgehen wie in Beispiel 10, jedoch unter Verwendung von 80 mg ($\pm$)-cis-7 β -[(R)-2-Phenyl-2-t-butyloxycarbonyl-aminoacetamido]-4 α -methyl-2-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on aus Beispiel 11 als Ausgangsprodukt erhielt man 73 mg (100 %) der gewünschten Verbindung.

IR(KBr) $\gamma_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 3430, 3200, 3060, 2960–2650, 1780 (sh), 1770, 1695 (sh), 1680

NMR(DMSO-D₆) δ (ppm): 9,36 (1H, d, J = 8 Hz), 7,47 (5H, s), 6,28 (1H, d, J = 6 Hz), 5,40 (1H, m), 4,98 (1H, m), 3,70 (1H, br), 2,45 (br teilweise Überlappung mit dem Signal von DMSO-d₆), 1,80 (2H, m), 1,06, 0,95 (3H bzw. d, J = 7,5 Hz)

30 mg dieser Verbindung wurden in 100 μ l Wasser gelöst und die Lösung wurde einer Hochgeschwindigkeits-Flüssigchromatographie unter Verwendung von Bondapak C-18 (Produkt von

55 Waters Co.) als Träger und einem Lösungsmittel von 7 % Methanol und 0,2n Kaliumhydrogenphosphat (5fach) unterworfen. Die Isolierung von zwei Fraktionen wurde durch spektroskopische Analyse bei einer Wellenlänge von 254 nm überwacht. Nach Entfernung des Methanol im Vakuum wurden die einzelnen Fraktionen lyophilisiert. Der trockene Feststoff wurde in Wasser gelöst und an einer Säule mit 20 ml Diaion HP-10 adsorbiert. Die Säule wurde mit 200 ml Wasser gewaschen und die Elution erfolgte mit 20 % Äthanol. Das Eluat wurde in 20 ml-Fractionen entnommen. Die Fraktionen mit positivem Ninhydrin-Test wurden gesammelt und lyophilisiert, wobei 8,9 mg (Ausbeute 29 %) des C-Isomeren, welches bei der Hochgeschwindigkeits-Flüssigchromatographie zuerst erscheint, und 11,4 mg (Ausbeute 38 %) des D-Isomeren, welches später er-

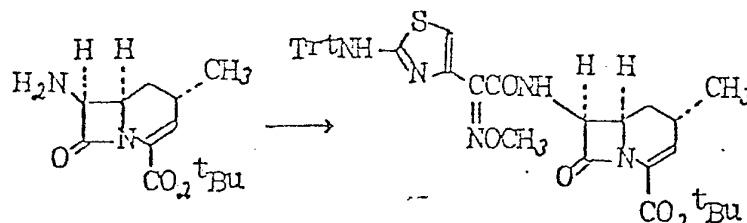
scheint, erhalten wurden. Die Produkte wurden in Form der Kaliumsalze der gewünschten Verbindung erhalten. Die spezifische Drehung der einzelnen Isomeren war die folgende

C-Isomer $[\alpha]_D^{15} -38,4^\circ$ (H_2O , $C = 0,5$)

D-Isomer $[\alpha]_D^{15} +4,23^\circ$ (H_2O , $C = 0,52$)

IR(KBr) $\nu_{max}^{cm^{-1}}$: 3420, 1760, 1695, 1633

PMR(D_2O) δ (ppm): 7,51 (5H, s), 6,10 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 5,47 (1H, d, $J = 4,7$ Hz), 5,19 (1H, s), 3,89 (1H, m), 2,45 (1H, m), 1,44–1,04 (2H, m), 1,00 (3H, d, $J = 7,4$ Hz)



Methode A

88 mg (0,35 mMole) ($\pm$)-cis-7 β -Amino-4 α -methyl-2-t-butyl-oxy-carbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on wurden in 1,5 ml wasserfreiem Methylenchlorid gelöst und 155 mg (0,35 mMole) 2-(2-Tritylamino-4-thiazolyl)-2-anti-methoxyiminoessigsäure wurden zugegeben. Dann wurden 1,5 ml wasserfreies Dioxan zu dem Gemisch gegeben, um dieses homogener zu machen. Zum Reaktionsgemisch wurden 80 mg (0,39 mMole) Dicyclohexylcarbodiimid, gelöst in 1 ml Dioxan zugegeben und das erhaltene Gemisch wurde bei einer Temperatur von 5 bis 10°C über Nacht gerührt. Der dabei erhaltene weisse Niederschlag wurde abfiltriert und 10 ml Äthylacetat und 5 ml Äther wurden zum Filtrat gegeben, worauf das erhaltene Gemisch nacheinander mit 5 ml 1 % kalter Phosphorsäure 3 mal und mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen wurde. Die gewaschene Lösung wurde mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt, wobei 290 mg des Rohprodukts der gewünschten Verbindung in halbfester Form erhalten wurden. Die rohe Verbindung wurde auf einer Säule mit 27 g Silikagel gegeben und die Elution erfolgte mit n-Hexan und Äthylacetat (2:1). Das Eluat wurde im Vakuum eingeeengt, wobei 170 mg (72 %) der gewünschten Verbindung erhalten wurden.

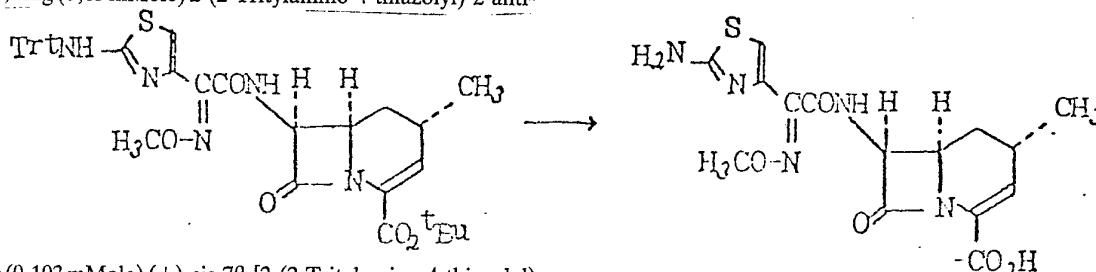
Schmelzpunkt (umkristallisiert aus n-Hexan und Äthylacetat): 214,5–215,5°C

IR(KBr) $\nu_{max}^{cm^{-1}}$: 3240, 1780 (sh), 1762, 1730, 1665, 1636

NMR($CDCl_3$ - CD_2OD) δ (ppm): 7,30 (15% H , s), 6,664 (2/3 H , s), 6,34 (1 H , d, $J = 7$ Hz), 5,48 (3/4 H , d, $J = 5,5$ Hz), 5,43 (1/3 H , d, $J = 5,5$ Hz), 4,08 (1 H , s), 4,01 (2 H , s), 3,90 (1 H , m), 2,66 (1 H , m), 1,75 (2 H , m), 1,54 (3 H , s), 1,53 (6 H , s), 1,14 (3 H , d, $J = 7$ Hz)

Methode B

243,9 mg (0,05 mMole) 2-(2-Tritylamino-4-thiazolyl)-2-anti-



70 mg (0,103 mMole) ($\pm$)-cis-7 β -[2-(2-Tritylamino-4-thiazolyl)-2-anti-methoxyiminoacetamido]-4 α -methyl-2-t-butyl-oxy-carbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on aus Beispiel 13 wurden in 0,5 ml wasserfreiem Methylenchlorid und 0,1 ml Anisol gelöst. Das Gemisch wurde auf 0°C abgekühlt, worauf 0,5 ml Trifluoressigsäure zugegeben wurden und worauf das erhaltene Gemisch im Eisbad während 3,5 h stehen gelassen wurde.

Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeeengt, das Konzentrat wurde mit 5 ml wasserfreiem Äthyläther geschüttelt und filtriert, wobei ein weisser Feststoff erhalten wurde. Dieser

Das D-Isomere mit stärker antimikrobieller Aktivität als das Diastereogemisch [($\pm$)-Form] wie in nachfolgender Tabelle ersichtlich, war in 6(R)7(S)-Konfiguration.

5

Beispiel 13

Herstellung von ($\pm$)-cis-7 β -[2-(2-Tritylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4 α -methyl-2-t-butyl-oxy-carbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on:

methoxyiminoessigsäure wurden in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und mit 0,55 ml (0,55 mMole) 1N-N-Methylmorpholin versetzt. Zum Gemisch wurden 0,55 ml (0,55 mMole) 1N-Isobutyl-Chloroformiat-Tetrahydrofuran tropfenweise bei einer Temperatur von 0°C unter Umrühren zugegeben und das Gemisch wurde während weiterer 15 min gerührt. Anschliessend wurden 0,11 ml (0,5 mMole) Triäthylamin zum Gemisch gegeben, gefolgt von einer Zugabe von 144 mg (0,5 mMole) Hydrochlorid von ($\pm$)-cis-7 β -Amino-4 α -methyl-2-t-butyl-oxy-carbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on. Das Reaktionsgemisch wurde bei einer Temperatur von 5 bis 10°C über Nacht gerührt und anschliessend am Vakuum eingeeengt, worauf 10 ml Äthylacetat zugegeben wurden und das erhaltene Gemisch nacheinander mit 5 % Salzsäure, gesättigter Natriumchloridlösung, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen wurde. Die gewaschene Lösung wurde über wasserfreiem Natriumtrisulfat getrocknet und im Vakuum zu einem Rohprodukt eingeeengt. Dieses Produkt wurde auf eine Säule mit 25 g Silikagel gegeben und die Elution erfolgte mit n-Hexan und Äthylacetat (5:3). Das Eluat wurde im Vakuum eingeeengt, wobei 250 mg (74,0 %) der gewünschten Verbindung erhalten wurden. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung stimmten überein mit der Verbindung aus Methode A.

Beispiel 14

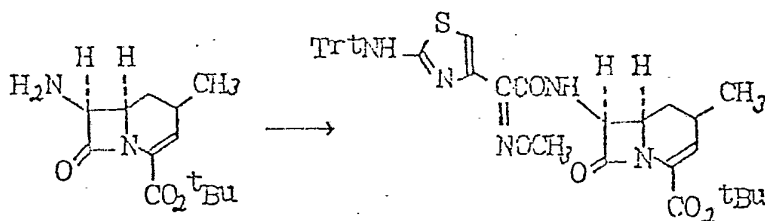
Herstellung von ($\pm$)-cis-7 β -[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-anti-methoxyiminoacetamido]-4 α -methyl-2-carboxyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on :

60 Feststoff wurde in 2 ml 20 % Essigsäure gelöst, die Lösung wurde bei Zimmertemperatur während 2,5 h und dann bei einer Temperatur von 5 bis 10°C über Nacht stehen gelassen.

Die Lösung wurde anschliessend während weiterer 6 h bei Zimmertemperatur (25°C) stehen gelassen und dann im Vakuum zu einem glasartigen Feststoff getrocknet. Dieses Produkt wurde mit Äther geschüttelt und filtriert, das Filtrat wurde getrocknet, wobei 20 mg (51 %) der gewünschten Verbindung erhalten wurden.

IR(KBr) γ_{max}^{-1} : 3480, 3300, 1770, 1680, 1635

NMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 9,17 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7,50 (1H, s), 7,24 (2H, m), 6,31 (1H, d, $J = 6\text{Hz}$), 5,52 (1H, m), 4,00 (3H, s), 2,65 (br, teilweise Überlappung mit dem Signal von DMSO- d_6), 1,70 (2H, m), 1,06 (3H, d, $J = 7,5\text{Hz}$)

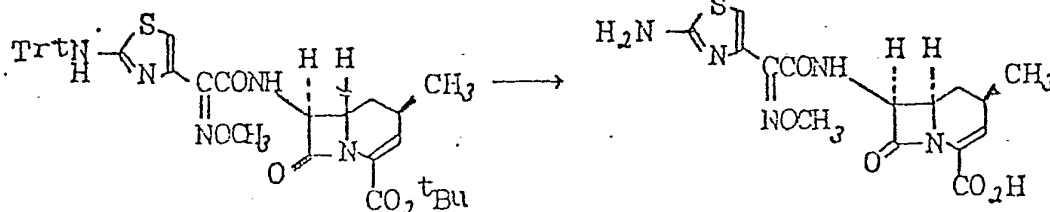


Bei gleichem Vorgehen wie in Beispiel 13, Methode B beschrieben, jedoch unter Verwendung von 202 mg (0,7 mMole) ($\pm$)-cis-7 β -Amino-4 β -methyl- β -t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on als Ausgangsprodukt, erhielt man 251 mg (53 %) der gewünschten Verbindung.

Smp: 201,0–202,0°C

IR(KBr) γ_{max}^{-1} : 3225, 1780 (sh), 1760, 1725, 1668, 1635

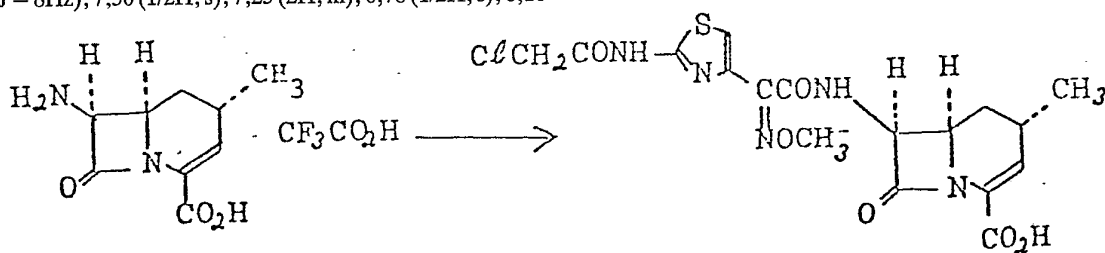
NMR(CDCl₃-CD₃OD) δ (ppm): 7,35 (1/2H, s), 7,30 (15H, s),



Bei gleichem Vorgehen wie in Beispiel 14, jedoch unter Verwendung von 70 mg ($\pm$)-cis-7 β -[2-(2-Tritylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4 β -methyl-2-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on aus Beispiel 15 als Ausgangsprodukt, erhielt man 22 mg (56 %) der gewünschten Verbindung.

IR(KBr) γ_{max}^{-1} : 3460, 3280, 1780 (sh), 1770, 1670, 1630

NMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 9,24 (1/2H, d, $J = 8\text{Hz}$), 9,17 (1/2H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7,50 (1/2H, s), 7,25 (2H, m), 6,78 (1/2H, s), 6,10



172 mg (0,62 mMole) (2-Chloroacetyl-amino-4-thiazolyl)-2-syn-methoxyiminoessigsäure wurden in 3,6 ml wasserfreiem Dichlormethan suspendiert und mit 68,9 mg (0,68 mMole) Triäthylamin bis zur homogenen Lösung versetzt. Unter Abkühlen im Eis/Kochsalz-Bad wurden 129 mg (0,62 mMole) Phosphorpentachlorid unter Umrühren zum Gemisch gegeben und dieses während weiterer 1,5 h gerührt. Dann wurden 13,8 ml n-Hexan zum Gemisch gegeben und die überstehende Lösung wurde abdekantiert. 1,3 ml wasserfreies Tetrahydrofuran wurden zum Rückstand gegeben, um eine Lösung des Säurechlorids zu erhalten.

Andererseits wurden 160 ml (0,52 mMole) des Trifluoressigsäure von ($\pm$)-cis-7 β -Amino-4 α -methyl-2-carboxy-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on aus Vergleichsversuch 13 in 1 ml 50 % Tetrahydrofuran-Wasser gelöst und mit 209 mg (2,06 mMole) Triäthylamin versetzt. Das Gemisch wurde zu der Lösung des Säurechlorids unter Abkühlen im Eis und unter Umrühren

Beispiel 15
Herstellung von ($\pm$)-cis-7 β -[2-(2-Tritylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4 β -methyl-2-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on:

6,65 (1/2H, s), 6,14 (1H, d, $J = 2\text{Hz}$), 5,38 (1H, d-d, $J = 5\text{Hz}$), 4,09 (3/2H, s), 4,01 (3/2H, s), 3,96 (1H, m), 2,45 (1H, m), 2,05 (2H, m), 1,53 (9/2H, s), 1,52 (9/2H, s), 1,16 (3H, d-d, $J = 7,5\text{Hz}$)

Beispiel 16
Herstellung von ($\pm$)-cis-7 β -[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-4 β -methyl-2-carboxy-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on:

(1H, d, $J = 2\text{Hz}$), 5,47 (1H, m), 4,00 (3/2H, s), 3,85 (3/2H, s), 2,60 (br, teilweise Überlappung mit dem Signal von DMSO- d_6), 1,91 (2H, m), 1,12 (3H, d-d, $J = 7,5\text{Hz}$)

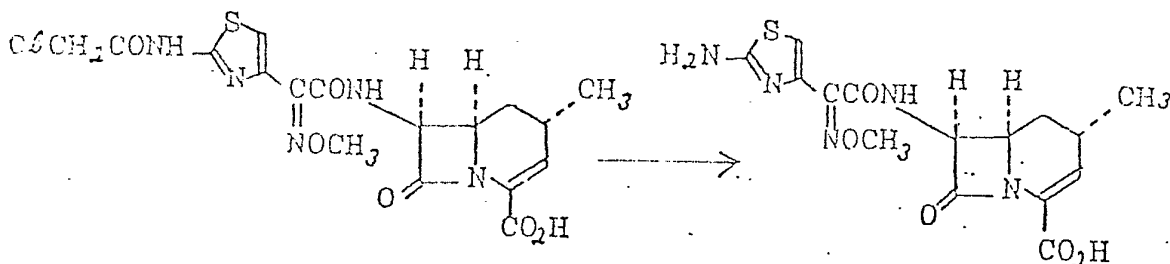
Beispiel 17
Herstellung von ($\pm$)-cis-7 β -[2-(2-Chloroacetyl-amino-4-thiazolyl)-2-syn-methoxyacetamido]-4 α -methyl-2-carboxy-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on:

zugegeben. Nach Rühren des Gemisches bei derselben Temperatur während 1,5 h wurde das Gemisch mit 1N-Salzsäure auf pH 4 bis 5 gebracht und mit je 10 ml Äthylacetat drei mal extrahiert. Die Äthylacetat-Extrakte wurden mit Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zu 147 mg (52,1 %) der gewünschten Verbindung eingeeengt.

IR(KBr) γ_{max}^{-1} : 1765, 1680

PMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 7,40 (1H, s), 6,32 (1H, d, $J = 5,2\text{Hz}$), 5,53 (1H, m), 4,35 (2H, s), 3,90 (3H, s), 2,50 (1H, m), 1,90–1,27 (2H, m), 1,10 (3H, d, $J = 7,5\text{Hz}$)

Beispiel 18
Herstellung von ($\pm$)-cis-7 β -[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-syn-methoxyiminoacetamido]-4 α -methyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure:



147 mg (0,321 mMole) der Chloracetyl-Verbindung aus Beispiel 17 wurden in 0,5 ml Dimethylsulfoxid und 2,5 ml Dimethylformamid gelöst und bei Zimmertemperatur unter Umrühren mit 47 mg (0,64 mMole) Thioharnstoff versetzt. Das Gemisch wurde während 14 h gerührt, worauf nach Zugabe von Äther die überstehende Lösung abdekantiert und der Rückstand in einem kleinen Anteil Dimethylsulfoxid gelöst wurde. Die Lösung wurde auf einer Säule mit 10 ml Diaion HP-10 absorbiert, die Säule wird mit 240 ml Wasser gewaschen und die Elution erfolgte mit einem Lösungsmittel von Methanol und Wasser (1:10 bis 1:2). Die Eluate wurden vereinigt und das Methanol wurde im Vakuum entfernt, worauf der Rückstand wiederum auf einer Säule mit 10 ml Diaion HP-10 adsorbiert wurde und worauf die Säule mit 500 ml Wasser gewaschen wurde. Die Elution erfolgte mit

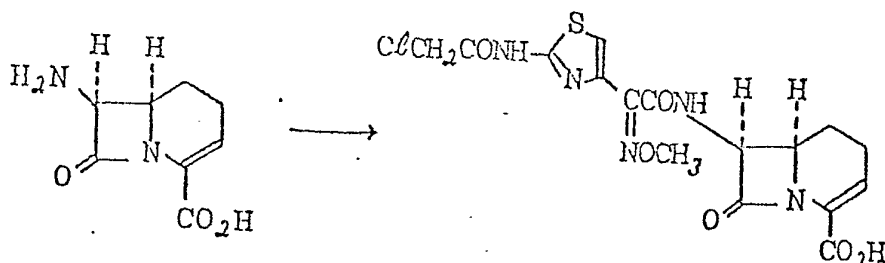
10 Methanol und Wasser (1:1), worauf die Eluate gesammelt und im Vakuum zu 50,2 mg (41,1 %) der gewünschten Verbindung eingeeengt wurden.

IR(KBr) $\gamma_{\max}^{-1}$: 1760, 1860, 1655

15 PMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 9,27 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,15 (2H, br), 6,75 (1H, s), 6,31 (1H, d, J = 4,2 Hz), 5,58 (1H, br), 3,85 (3H, s), 2,60 (1H, m), 1,67 (2H, br), 1,08 (3H, d, J = 8 Hz)

Beispiel 19

20 Herstellung von ($\pm$)-cis-7-[2-(2-Chloracetyl-amino-4-thiazolyl)-2-syn-methoxyiminoacetamido]-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure



54,2 mg (0,195 mMole) 2-Chloracetyl-amino-4-thiazolyl-2-syn-methoxyiminoessigsäure (syn-Typ) wurden in 0,98 ml wasserfreiem Methylchlorid suspendiert und mit 23,48 mg (0,195 mMole) Triäthylamin versetzt. 40,8 mg (0,195 mMole) Phosphor-pentachlorid wurden unter Abkühlen mit Eis zum Reaktionsgemisch gegeben, worauf nach Rühren während 20 min 3,92 ml n-Hexan zum Gemisch gegeben wurden und worauf die überstehende Lösung abdekantiert wurde. Der Rückstand wurde in 1,96 ml Tetrahydrofuran gelöst, wobei eine Lösung des Säurechlorids erhalten wurde.

Andererseits wurden 45,9 mg (0,155 mMole) des Trifluoracetats von ($\pm$)-cis-7-Amino-2-carboxy-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on aus Vergleichsversuch 8 in 2 ml 50 % Tetrahydrofuran-Wasser gelöst und mit 47,4 mg (0,469 mMole) Triäthylamin versetzt. Zur Lösung wurde die erstgenannte Lösung des Säurechlorids unter Abkühlen im Eis zugegeben und das erhaltene

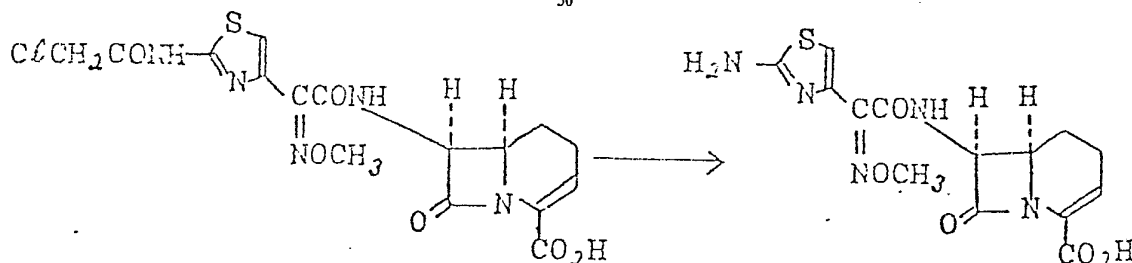
35 Gemisch wurde während 2 h gerührt. Dann wurde das Gemisch mit 10 % Salzsäure auf pH 2,0 gebracht und dreimal mit Äthylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, worauf die gewaschene Lösung über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt wurde, wobei 80 mg der gewünschten Verbindung in Form eines blassgelben Pulvers erhalten wurden.

IR(KBr) $\gamma_{\max}^{-1}$: 1760, 1710, 1660

40 PMR(DMSO- d_6) δ (ppm): 16,64 (1H, br), 9,39 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,47 (1H, s), 6,31 (1H, t), 5,51 (1H, d-d, J = 5,5, 8,8 Hz), 4,38 (2H, s), 3,89 (3H, s), 2,54-0,8 (4H, m)

Beispiel 20

Herstellung von ($\pm$)-cis-7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-syn-methoxyiminoacetamido]-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure:



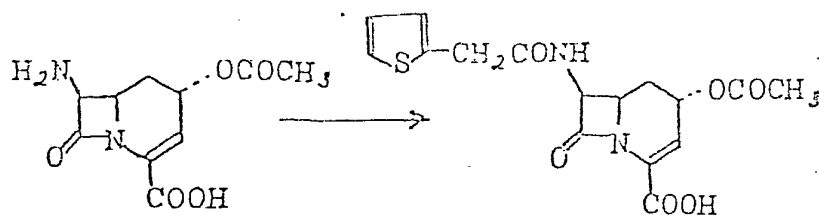
80 mg der Verbindung aus Beispiel 19 wurden in 0,96 ml Dimethylacetamid gelöst, worauf zu der Lösung 27,5 mg Thioharnstoff zugegeben wurden und worauf das Gemisch während 14 h bei Zimmertemperatur gerührt wurde. Nach der Zugabe von Äther wurde die überstehende Lösung abdekantiert, wobei ein roter öliger Rückstand erhalten wurde, der nach Reinigen durch Chromatographie mit Diaion HP-10 19,2 mg der gewünschten Verbindung ergab.

IR(KBr) $\gamma_{\max}^{-1}$: 1760, 1670, 1630

60 PMR(DMSO- d_6) δ : 9,26 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,11 (2H, br), 6,75 (1H, s), 6,30 (1H, t), 5,47 (1H, d-d, J = 5,4, 8,8 Hz), 3,89 (3H, s), 2,5-1,0 (4H, m)

Beispiel 21

Herstellung von ($\pm$)-cis-7 β -(2-Thienylacetamido)-4 α -acetoxy-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure



126 mg ($\pm$)-cis-7 β -Amino-4 α -acetoxycyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure aus Vergleichsversuch 14 werden in 3,0 ml Dioxan und 4,0 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird im Eis- und Natriumchlorid-Bad gekühlt. Zu der Lösung werden 105 mg Natriumbicarbonat und 84 mg 2-Thienylacetylchlorid, gelöst in ml Dioxan, zugegeben. Die Mischung wird während einer Stunde gerührt, dann wird die Reaktionsmischung mit 1N-Salzsäure auf ein pH von 2,0 gebracht und dreimal mit Äthylacetat extrahiert. Die Extrakte werden vereinigt und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, worauf die gewaschene Lösung über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert wurde. Das Filtrat wurde eingedunstet und das Konzentrat wurde auf eine Säule mit 20 g Silikagel gegeben. Die Elution erfolgte mit einer Mischung von Chloroform und Äthanol (20:1), die Fraktionen,

die die gewünschte Verbindung enthielten wurden vereinigt und zur Trockene eingedunstet, wobei 89,1 mg der gewünschten Verbindung als blassgelbes Pulver erhalten wurden. Ausbeute 47%.

IR(KBr) $\nu_{\max}^{-1}$: 1780, 1745, 1660

NMR(CDCl₃ + CD₃OD) δ (ppm): 7,27–6,93 (3H, m), 6,39 (1H, d, J = 5,4 Hz), 5,43 (1H, d, J = 4,9 Hz), 5,40 (1H, m), 3,79 (2H, s), 2,10–1,26 (2H, m), 2,06 (3H, s)

Die antibakterielle Aktivität der Verbindungen aus Beispielen 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 und 21 wurden nach der Herzinfusions-Agarverdünnungs-Methode (pH 7,2) ermittelt. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle wiedergegeben, in der Cefazolin als Referenz genannt ist.

Mikro-organismus	Minimale Inhibitor-Konzentration (μ g/ml)														Cefazolin
	a	b	c	d	e	f	g	g'	h	i	j	k	l		
1	100	0.4	–	0.4	0.78	0.4	0.78	0.78	12.5	50	12.5	12.5	3.12	<0.05	
2	>100	12.5	–	6.25	3.12	1.56	6.25	6.25	25	100	12.5	12.5	25	0.4	
3	100	6.25	–	3.12	3.12	3.12	6.25	3.12	25	>100	12.5	12.5	12.5	0.78	
4	0.78	12.5	50	3.12	1.56	50	12.5	12.5	0.4	0.2	≤ 0.05	≤ 0.05	100	1.56	
5	1.56	12.5	100	3.12	1.56	25	12.5	12.5	0.78	1.56	≤ 0.05	≤ 0.05	100	1.56	
6	0.2	3.12	50	0.78	<0.05	6.25	3.12	0.78	0.1	0.2	≤ 0.05	≤ 0.05	>100	0.78	
7	1.56	12.5	50	3.12	25	100	>100	25	1.56	1.56	≤ 0.05	≤ 0.05	25	3.12	
8	3.12	>100	–	–	25	>100	>100	>50	25	6.25	1.56	0.78	>100	>100	
9	1.56	25	100	12.5	3.12	>100	25	25	1.56	3.12	0.1	≤ 0.05	>100	50	
10	0.78	25	25	12.5	1.56	>100	50	25	0.2	0.78	≤ 0.05	≤ 0.05	>100	12.5	
11	0.4	25	25	50	<0.05	>100	50	25	<0.05	0.78	≤ 0.05	≤ 0.05	>100	12.5	
12	0.78	100	50	50	3.12	>100	100	25	0.78	0.78	≤ 0.05	≤ 0.05	>100	100	
13	0.1	50	6.25	12.5	6.25	>100	>100	12.5	0.1	0.4	≤ 0.05	≤ 0.05	>100	25	
14	>100	>100	–	–	100	>100	>100	>50	>100	>100	>100	50	>100	>100	
15	0.78	>100	–	100	6.25	>100	100	>50	1.56	0.4	≤ 0.05	0.1	>100	>100	

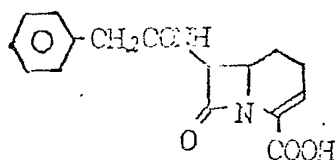
- 1: Staphylococcus aureus 209-p
 2: Staphylococcus aureus Smith
 3: Staphylococcus epidermidis
 4: Escherichia coli NIHJC-2
 5: Escherichia coli Juhl
 6: Klebsiella pneumoniae 8045
 7: Klebsiella pneumoniae Y-60
 8: Serratia marcescens T-26
 9: Serratia marcescens T-55
 10: Proteus mirabilis 1287
 11: Proteus vulgaris 6897
 12: Proteus morganii KY4298
 13: Proteus rettgeri KY4289
 14: Pseudomonas aeruginosa 145
 15: Pseudomonas putida F264
 a: Die Verbindung aus Beispiel 4

45

- b: Die Verbindung aus Beispiel 6
 c: A-Isomeres aus Beispiel 6
 d: B-Isomeres aus Beispiel 6
 e: Die Verbindung aus Beispiel 8
 f: Die Verbindung aus Beispiel 10
 g: Die Verbindung aus Beispiel 12
 h: Die Verbindung aus Beispiel 14
 i: Die Verbindung aus Beispiel 16
 j: Die Verbindung aus Beispiel 18
 k: Die Verbindung aus Beispiel 20
 l: Die Verbindung aus Beispiel 21
 g': D-Isomeres aus Beispiel 12

Beispiel 22

Herstellung von ($\pm$)-cis-7-Phenylacetamido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure



50,1 mg (0,28 mMole) ($\pm$)-cis-7-Amino-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure aus Vergleichsversuch 16 (oder 8) wurden in 1 ml Wasser und 2 ml Aceton gelöst und mit 55,5 mg Natriumhydrogencarbonat versetzt. Zum Gemisch wurden 0,3 ml 1*N*-Phenylacetylchlorid-Methylenchlorid-Lösung gegeben und das Gemisch wurde bei einer Temperatur von -20°C während 20 min gerührt. Nach Erreichen von Zimmertemperatur wurde das Reaktionsgemisch während 2 h gerührt und dann mit 10 % Salzsäure unter Abkühlen im Eis auf pH 1,5 gebracht und 3 mal mit je 5 ml Äthylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum einge-

engt. Die erhaltenen Kristalle wurden abfiltriert und mit einem kleinen Anteil Äthylacetat gewaschen, wobei 397 mg (47,8 %) der gewünschten Verbindung erhalten wurden.

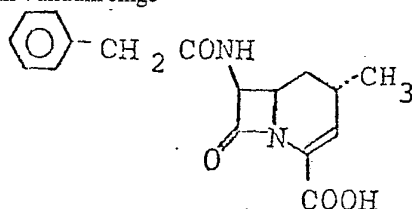
Smp: $192,0\text{--}193,0^{\circ}\text{C}$

5 IR(KBr) $\gamma_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1770, 1690, 1650, 1615

NMR(CD_3OD) δ (ppm): 7,22 (5H, s), 6,40 (1H, t, $J = 4,0$), 5,33 (1H, d, $J = 5,0$), 3,57 (2H, s), 2,5–1,5 (9H, m)

Beispiel 23

10 Herstellung von ($\pm$)-cis-7 β -Phenylacetamid-4 α -methyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure



399 mg (1,28 mMole) des Trifluoracetat von ($\pm$)-cis-7 β -Amino-4 α -methyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure aus Vergleichsversuch 18 (oder 13) wurden in 6,4 ml Wasser und 12,8 ml Aceton gelöst und mit 432 mg (5,14 mMole) Natriumhydrogencarbonat versetzt. Das Gemisch wurde unter Abkühlen mit Eis gerührt, worauf nach Zugabe von 258,5 mg (5,14 mMole) Phenylacetylchlorid unter Abkühlen mit Eis während 3 h stehen gelassen wurde. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 0,1*n* Salzsäure auf pH 3 gebracht und 5 mal mit 10 ml Äthylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Zum Konzentrat wurde Äther gegeben und die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert, wobei 242,7 mg der gewünschten Verbindung erhalten wurden.

Die wässrige Phase in der Extraktion mit Äthylacetat wurde wiederum 5 mal mit je 10 ml Äthylacetat extrahiert. Das Kristalli-

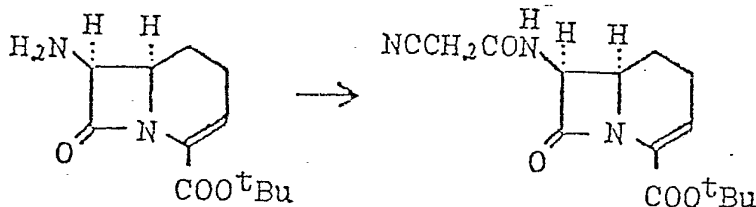
sationsverfahren wurde wiederholt, wobei 27,6 mg der gewünschten Verbindung erhalten wurden. Zu der verbleibenden wässrigen Phase wurde gesättigte Natriumchloridlösung gegeben und das erhaltene Gemisch wurde wiederum 5 mal mit je 10 ml Äthylacetat extrahiert. Die Kristallisation wurde wiederum durchgeführt, wobei 21,3 mg der gewünschten Verbindung erhalten wurden. Totalausbeute der gewünschten Verbindung 293,6 mg, 72,6 %.

IR(KBr) $\gamma_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1775, 1698, 1655

30 NMR(CD_3OD) δ (ppm): 7,31 (5H, s), 6,48 (1H, d, $J = 5,0$), 5,42 (1H, d, $J = 5,2$), 3,85 (1H, m), 3,60 (2H, s), 2,62 (1H, m), 1,60 (2H, m), 1,10 (3H, d, $J = 7,5$)

Beispiel 24

35 Herstellung von ($\pm$)-cis-7-Cyanoacetamido-2-*t*-butyloxycarboxyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on



42,5 mg (0,5 mMole) Cyanoessigsäure und 57,5 mg (0,5 mMole) *N*-Hydroxysuccinimid wurden in 2,5 ml trockenem Dioxan gelöst und mit 103,3 mg (0,5 mMole) *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Das Gemisch wurde bei Zimmertemperatur während 1 h gerührt, worauf die gebildeten Kristalle abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt wurde. Zum erhaltenen Rückstand wurden 5 ml trockenes Dichlormethan gegeben und die unlöslichen Feststoffe wurden abfiltriert, wobei die Lösung des Succinimidesters von Cyanoessigsäure erhalten wurde.

Andererseits wurden 123 mg (0,45 mMole) des Hydrochlorids von ($\pm$)-cis-7-Amino-2-*t*-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on (im folgenden als Amino-Verbindung bezeichnet) und 0,077 ml Triäthylamin in 5 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung wurde die erstgenannte Lösung des Succinimidesters von Cyanoessigsäure gegeben. Das

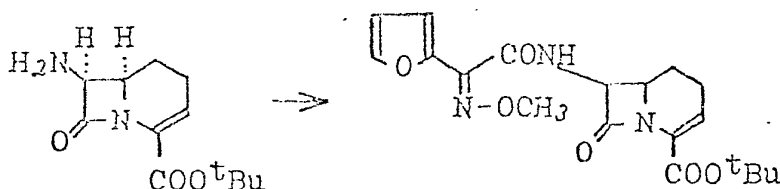
Gemisch wurde bei Zimmertemperatur während 4 h gerührt und anschließend in Vakuum eingeengt, worauf das so erhaltene ölige Produkt säulenchromatographisch unter Verwendung von Chloroform und Methanol (15:1) behandelt wurde. Die Fraktionen mit der gewünschten Verbindung wurden vereinigt und im Vakuum zu 112 mg eingeengt. Ausbeute: 73,4 %.

IR(NaCl) $\gamma_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3310, 2265, 1765, 1720, 1680

50 NMR(CDCl_3) δ (ppm): 7,90 (1H), 6,32 (1H, m), 5,35 (1H, m), 3,75 (1H, m), 2,03 (6H, m), 1,52 (9H, s)

Beispiel 25

60 Herstellung von ($\pm$)-cis-7-[2-(2-Furyl)-2-syn-methoxyiminoacetamido]-2-*t*-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on



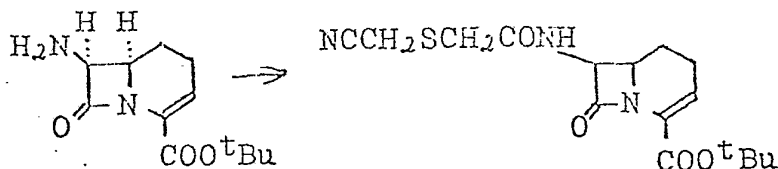
Bei gleichem Vorgehen wie in Beispiel 24, jedoch unter Verwendung von 158 mg (0,934 mMole) 2-(2-Furyl)-2-methoxyiminoessigsäure anstelle von Cyanoessigsäure und unter Verwendung von 247 mg (0,9 mMole) der Amino-Verbindung erhielt man 313 mg der gewünschten Verbindung. Ausbeute 89,3 %.

IR(NaCl) γ_{max}^{-1} : 3310, 1765, 1725, 1715, 1685, 1655
NMR(CDCl₃) δ (ppm): 7,65 (1H, m), 7,52 (1H, m), 6,73 (1H,

m), 6,46 (1H, m), 6,29 (1H, m), 5,40 (1H, m), 4,02 (3H, s), 3,78 (1H, m), 2,19 (4H, m), 1,50 (9H, s)

Beispiel 26

⁵ Herstellung von (±)-cis-7-Cyanomethylthioacetamido-2-t-butylloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on



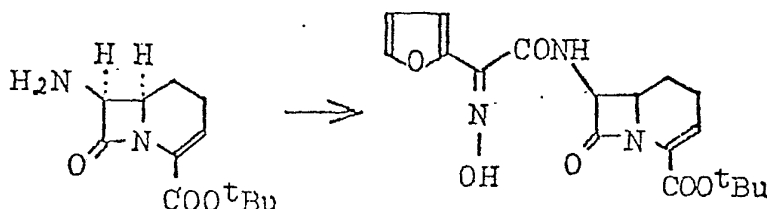
Bei gleichem Vorgehen wie in Beispiel 24, jedoch unter Verwendung von 65,6 mg (0,5 mMole) von Cyanomethylthioessigsäure anstelle von Cyanoessigsäure, erhielt man 136,5 mg der gewünschten Verbindung in einer Ausbeute von 86,3 %.

IR(NaCl) γ_{max}^{-1} : 3315, 2250, 1760, 1725, 1715, 1675, 1655, 1650
NMR(CDCl₃) δ (ppm): 7,90 (1H, m), 6,32 (1H, m), 5,38 (1H,

m), 3,72 (5H, m), 2,18 (4H, m), 1,52 (9H, s)

Beispiel 27

²⁰ Herstellung von (±)-cis-7-[2-(2-Furyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-2-t-butylloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on



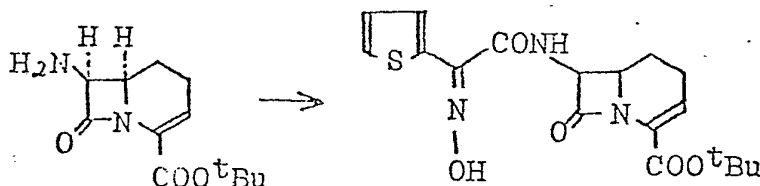
Bei gleichem Vorgehen wie im Beispiel 24, jedoch unter Verwendung von 156 mg (1 mMol) 2-(2-Furyl)-2-hydroxyiminoessigsäure anstelle von Cyanoessigsäure und unter Verwendung von 137 mg (0,5 mMole) der Amino-Verbindung, erhielt man 115 mg der gewünschten Verbindung in einer Ausbeute von 61,3 %.

IR(NaCl) γ_{max}^{-1} : 3290, 1770, 1720, 1690, 1680, 1655

NMR(CDCl₃) δ (ppm): 7,51 (4H, m), 6,49 (1H, m), 6,28 (1H, m), 5,46 (1H, m), 3,88 (1H, m), 2,18 (4H, m), 1,49 (9H, s)

Beispiel 28

³⁵ Herstellung von (±)-cis-7-[2-(2-Thienyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-2-t-butylloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on



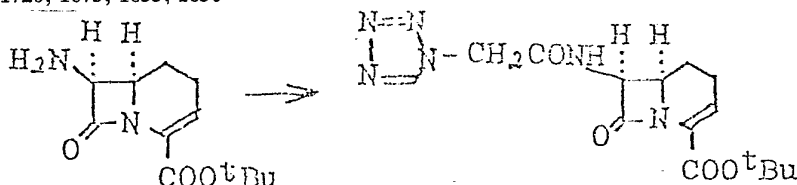
Bei gleichem Vorgehen wie im Beispiel 24, jedoch unter Verwendung von 85,6 mg (0,5 mMole) 2-(2-Thienyl)-2-hydroxyiminoessigsäure anstelle von Cyanoessigsäure und unter Verwendung von 137 mg (0,5 mMole) der Aminoverbindung, erhielt man 103 mg der gewünschten Verbindung in einer Ausbeute von 52,6 %.

IR(KBr) γ_{max}^{-1} : 1760, 1720, 1675, 1655, 1650

⁴⁵ NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8,20 (1H, m), 7,22 (4H, m), 6,18 (1H, m), 5,37 (1H, m), 3,78 (1H, m), 2,09 (4H, m), 1,46 (9H, s)

Beispiel 29

⁵⁰ Herstellung von (±)-cis-7-(1-Tetrazolyl)-acetamido-2-t-butylloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on



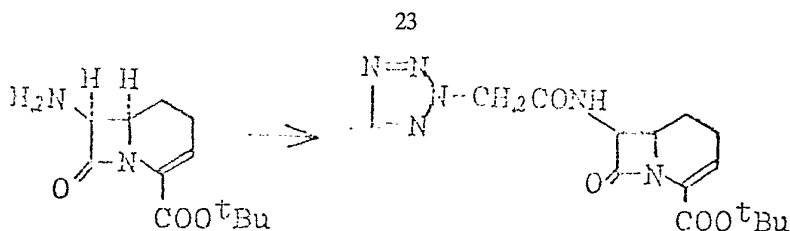
79 mg (0,55 mMole) (1-Tetrazolyl)essigsäure und 137 mg (0,5 mMole) der Aminoverbindung wurden in 5 ml N,N-Dimethylformamid gelöst und mit 113 g (0,55 mMole) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Das Gemisch wurde bei Zimmertemperatur während 2 h gerührt und anschliessend mit 50 ml 1n Natriumbicarbonatlösung versetzt. Die erhaltenen Kristalle wurden abfiltriert und das Filtrat wurde zweimal mit 50 ml Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetatphasen wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der so erhaltene ölige Rückstand wurde auf Silikagel chromatogra-

⁶⁰ phiert, wobei 157 mg der gewünschten Verbindung in einer Ausbeute von 90,1 % erhalten wurden.

IR(NaCl) γ_{max}^{-1} : 3290, 1765, 1725, 1715, 1685, 1680, 1670, 1655
NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8,94 (1H, s), 8,24 (1H, m), 6,29 (1H, m), 5,61 (3H, m), 3,77 (1H, m), 2,16 (4H, m), 1,49 (1H, s)

Beispiel 30

⁶⁵ Herstellung von (±)-cis-7-(2-Tetrazolyl)-acetamido-2-t-butylloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on



Bei gleichem Vorgehen wie im Beispiel 29, jedoch unter Verwendung von 79 mg (0,55 mMole) (2-Tetrazolyl)essigsäure anstelle von (1-Tetrazolyl)essigsäure erhielt man 142 mg der gewünschten Verbindung in einer Ausbeute von 81,4 %.

IR(NaCl) γ_{max}^{-1} : 3300, 1760, 1725, 1705, 1690

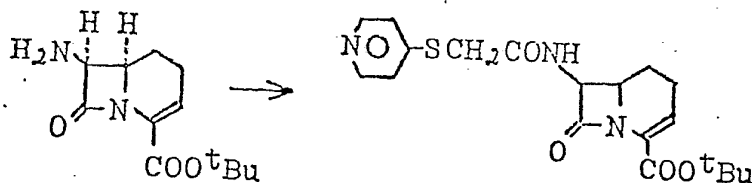
NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8,60 (1H, m), 8,52 (1H, s), 6,29 (1H,

m), 5,47 (2H, s), 5,35 (1H, m), 3,72 (1H, m), 2,15 (4H, m), 1,50 (9H, s)

10

Beispiel 31

Herstellung von (±)-cis-7-(4-Pyridyl)thioacetamido-2-t-butyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on



Bei gleichem Vorgehen wie im Beispiel 29, jedoch unter Verwendung von 181 mg (0,725 mMole) des Hydrobromids von 4-Pyridylthioessigsäure anstelle von (1-Tetrazolyl)essigsäure erhielt man 148,6 g der gewünschten Verbindung in einer Ausbeute von 76,3 %.

IR(NaCl) γ_{max}^{-1} : 3290, 1775, 1725, 1715, 1690

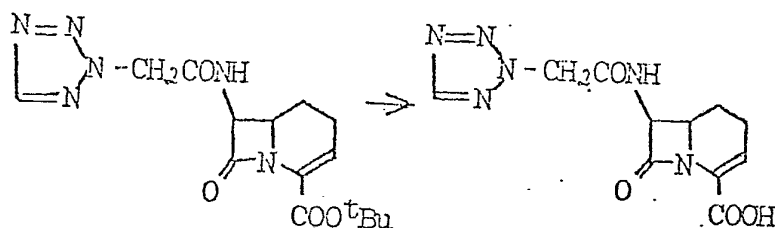
NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8,38 (2H, m), 8,24 (1H, m), 7,25 (2H,

m), 6,25 (1H, m), 5,35 (1H, m), 3,78 (2H, s), 3,78 (1H, m), 2,13 (4H, m), 1,52 (9H, s)

25

Beispiel 32

Herstellung von (±)-cis-7-(1-Tetrazolyl)acetamido-2-carboxy-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on



3 ml gekühlte Trifluoressigsäure wurden zu 150 mg (0,431 mMole) (±)-cis-7-(2-Tetrazolyl)acetamido-2-t-butyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on (im folgenden als Esterverbindung bezeichnet) aus Beispiel 30, gegeben. Die Lösung wurde während 10 min gerührt und dann im Vakuum bei Zimmertemperatur eingedunstet. Zum resultierenden hochviskosen Rückstand wurden 10 ml Äther gegeben, das Gemisch wurde während 20 min gerührt und dann filtriert, wobei ein Feststoff erhalten wurde. Dieses Produkt wurde in 2 ml Methanol gelöst und das

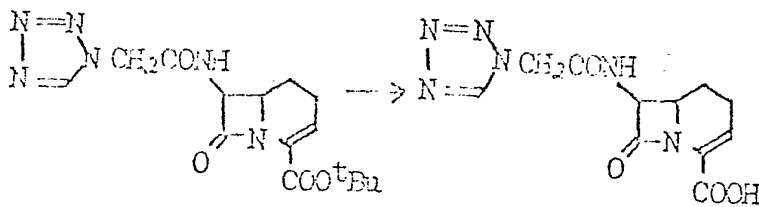
Gemisch wurde auf dem Eisbad während 1 h stehen gelassen. Die erhaltenen Kristalle wurden abfiltriert und getrocknet, wobei man 111,5 mg der gewünschten Verbindung in einer Ausbeute von 87,3 % erhielt.

IR(KBr) γ_{max}^{-1} : 3340, 1765, 1720, 1685, 1635, 1555

45

Beispiel 33

Herstellung von (±)-cis-7-(1-Tetrazolyl)acetamido-2-carboxy-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on



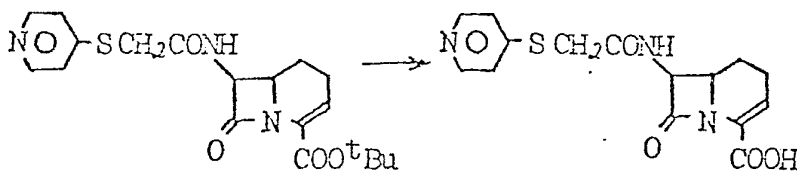
55

Bei gleichem Vorgehen wie im Beispiel 32, jedoch unter Verwendung von 70 mg (0,201 mMole) (±)-cis-7-(1-Tetrazolyl)-acetamido-2-t-butyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on aus Beispiel 29 anstelle der Esterverbindung, erhielt man 53,6 mg der gewünschten Verbindung in einer Ausbeute von 91,2 %.

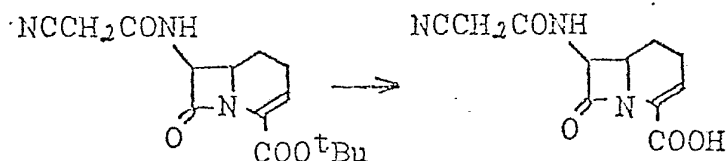
IR(KBr) γ_{max}^{-1} : 3280, 1770, 1725, 1675, 1635, 1565

Beispiel 34

Herstellung von (±)-cis-7-(4-Pyridyl)thioacetamido-2-carboxy-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on



Bei gleichem Vorgehen wie im Beispiel 32, jedoch unter Verwendung von 105 mg (0,27 mMole) ($\pm$)-cis-7-(4-Pyridyl)-thioacetamido-2-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on aus Beispiel 31 anstelle der Esterverbindung erhielt man 70 mg der gewünschten Verbindung in einer Ausbeute von 78,0%.

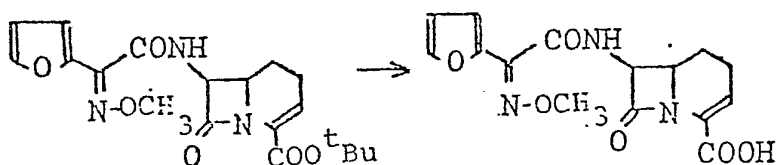


IR(KBr) $\gamma_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1760, 1708, 1680, 1630

Beispiel 35

Herstellung von ($\pm$)-cis-7-Cyanoacetamido-2-carboxy-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on

Bei gleichem Vorgehen wie im Beispiel 32, jedoch unter Verwendung von 112 mg (0,367 mMole) ($\pm$)-cis-7-Cyanoacetamido-2-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on aus Beispiel 24 anstelle der Esterverbindung erhielt man 81 mg der gewünschten Verbindung in einer Ausbeute von 88,6%.

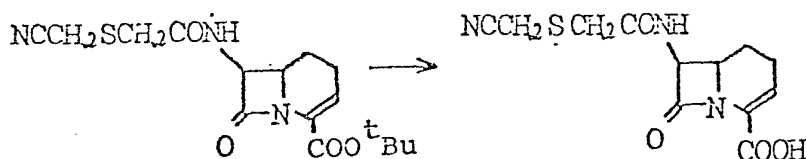


IR(KBr) $\gamma_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 2270, 1755, 1708, 1690, 1655, 1630

Beispiel 36

Herstellung von ($\pm$)-cis-7-[2-(2-Furyl)-2-syn-methoxyiminoacetamido]-2-carboxy-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on

Bei gleichem Vorgehen wie im Beispiel 32, jedoch unter Verwendung von 131 mg (0,336 mMole) ($\pm$)-cis-7-[2-(2-Furyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on aus Beispiel 25 anstelle der Esterverbindung, erhielt man 78 mg der gewünschten Verbindung in einer Ausbeute von 69,6%.

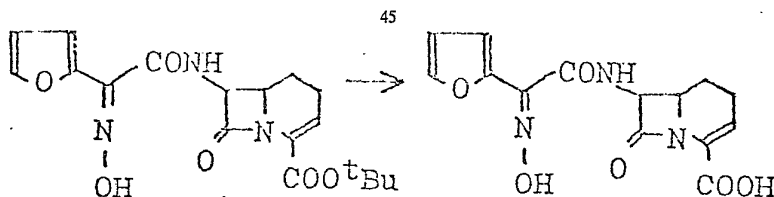


IR(KBr) $\gamma_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1760, 1690, 1660, 1640, 1620

Beispiel 37

Herstellung von ($\pm$)-cis-7-Cyanomethylthioacetamido-2-carboxy-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on

Bei gleichem Vorgehen wie im Beispiel 32, jedoch unter Verwendung von 136 mg (0,387 mMole) ($\pm$)-cis-7-Cyanomethylthioacetamido-2-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on aus Beispiel 26 anstelle der Esterverbindung erhielt man 100 mg der gewünschten Verbindung in einer Ausbeute von 78,0%.

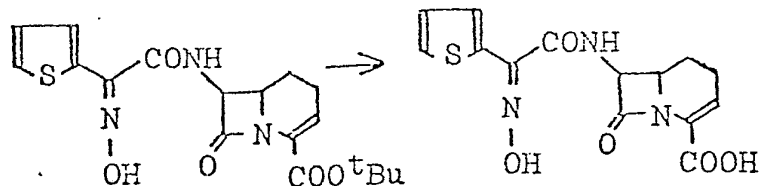


IR(KBr) $\gamma_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 2250, 1755, 1730, 1665, 1635

Beispiel 38

Herstellung von ($\pm$)-cis-7-[2-(2-Furyl)-2-hydroxyl-iminoacetamido]-2-carboxy-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on

Bei gleichem Vorgehen wie im Beispiel 32, jedoch unter Verwendung von 115 mg (0,3 mMole) ($\pm$)-cis-7-[2-(2-Furyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-2-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on aus Beispiel 27 anstelle der Esterverbindung erhielt man 92 mg der gewünschten Verbindung in einer Ausbeute von 69%.



IR(KBr) $\gamma_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1760, 1720, 1680, 1660, 1635

Beispiel 39

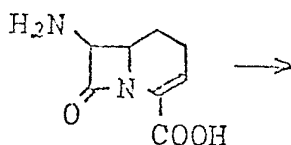
Herstellung von ($\pm$)-cis-7-[2-(2-Thienyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-2-carboxy-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on

Bei gleichem Vorgehen wie im Beispiel 32, jedoch unter Verwendung von 103 mg (0,263 mMole) ($\pm$)-cis-7-[2-(2-Thie-

nyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-2-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on aus Beispiel 28 anstelle der Esterver-

bindung erhielt man 71,6 mg der gewünschten Verbindung in einer Ausbeute von 81,2 %.

IR(KBr) γ_{max}^{-1} : 1760, 1690, 1665, 1630



176 mg (1 mMol) 2-(5,6-Dihydroxy-1,4-dithiaryl)essigsäure und 115 mg (1 mMol) N-Hydroxysuccinimid wurden in 6 ml trockenem Dioxan gelöst und mit 206 mg (1 mMol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Das Gemisch wurde bei Zimmertemperatur während 2 h gerührt, worauf die resultierenden Kristalle abfiltriert und das Filtrat eingengt wurde. Der erhaltene Rückstand wurde in 6 ml trockenem Dichlormethan gelöst.

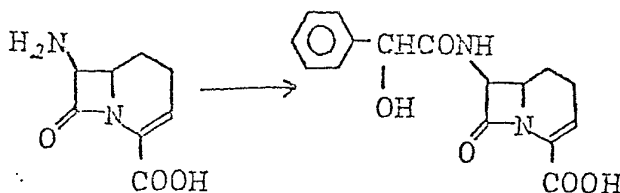
Andererseits wurden 109 mg des Hydrochlorids von ($\pm$)-cis-7-Amino-2-carboxy-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on, erhalten nach dem Verfahren aus Vergleichsversuch 16 und 0,21 ml Triäthylamin in 6 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung wurde die oben genannte Lösung in Dichlormethan

gegeben und das erhaltene Gemisch wurde bei Zimmertemperatur während 10 h gerührt und dann im Vakuum eingengt. Der erhaltene Rückstand wurde mit 10 ml Wasser versetzt und die unlöslichen Feststoffe wurden abfiltriert, worauf das Filtrat mit 2n Salzsäure auf pH 2,5 gebracht wurde. Nach Abkühlen wurde die Lösung filtriert und getrocknet, wobei man 120 mg der gewünschten Verbindung in einer Ausbeute von 70,5 % erhielt.

IR(KBr) γ_{max}^{-1} : 3275, 1765, 1690, 1648, 1630

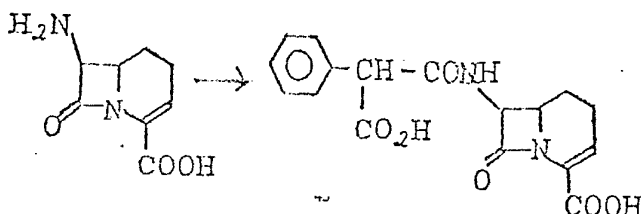
Beispiel 41

Herstellung von ($\pm$)-cis-7-[(R)-2-Phenyl-2-hydroxyacetamido]-2-carboxy-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on



Beispiel 42

Herstellung von ($\pm$)-cis-7-(2-Phenyl-2-carboxyacetamido)-2-carboxy-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on



Bei gleichem Vorgehen wie im Beispiel 40, jedoch unter Verwendung von 152 mg D-Mandelsäure anstelle von 2-(5,6-Dihydroxy-1,4-dithiaryl)essigsäure erhielt man 142,5 mg der gewünschten Verbindung in einer Ausbeute von 90,1 %.

IR(KBr) γ_{max}^{-1} : 3325, 1770, 1715, 1690, 1655, 1635

35

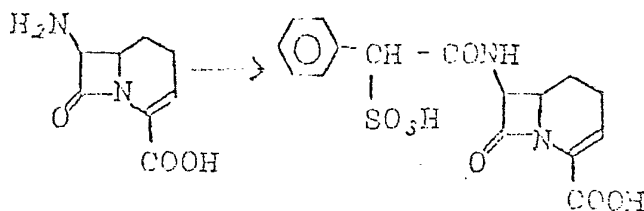
90 mg (0,5 mMole) Phenylmalonsäure wurden in einer Lösung von 5 ml trockenem Äther und 61 mg (0,51 mMole) Thionylchlorid aufgelöst. Zu der Lösung wurde ein Tropfen N,N-Dimethylformamid gegeben und das Gemisch wurde während 2 h auf Rückflusstemperatur erhitzt. Dann wurde das Gemisch im Vakuum eingengt, der erhaltene Rückstand wurde mit 5 ml trockenem Benzol versetzt und das Gemisch wurde wiederum eingengt. Der erhaltene Rückstand wurde in trockenem Äther gelöst und zu dieser Lösung wurde eine Lösung von 103 mg (0,47 mMole) des Hydrochlorids von ($\pm$)-cis-7-Amino-2-carboxy-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on erhalten nach dem Verfahren aus Vergleichsversuch 16 in 2 ml 0,5n Natriumbicarbonat und 1 ml Äther unter Abkühlen mit Eis gegeben. Das Gemisch wurde bei

Zimmertemperatur während 1 h gerührt und dann mit 1N-Salzsäure auf pH 2 gebracht. Dann wurde das Gemisch mit 20 ml Äthylacetat fünfmal extrahiert, die Extrakte wurden zur Trockne eingengt und der erhaltene Feststoff wurde in 5 ml Äther suspendiert. Die Suspension wurde filtriert und getrocknet, wobei 100 mg der gewünschten Verbindung in einer Ausbeute von 60,1 % erhalten wurden.

IR(KBr) γ_{max}^{-1} : 1755, 1720, 1700, 1660, 1630

Beispiel 43

Herstellung des Triäthylaminsalzes von ($\pm$)-cis-7-(2-Phenyl-2-sulfoacetamido)-2-carboxyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on



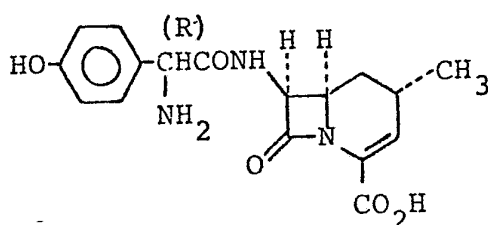
60

109 mg (0,5 mMole) des Hydrochlorids von ($\pm$)-cis-7-Amino-2-carboxy-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on und 101 mg Triäthylamin wurden in 6 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung wurden 195 mg (0,5 mMole) des α -Triäthylammoniumsulfophenylessigsäure-äthylcarbonsäureanhydrid unter Abkühlen mit Eis gegeben. Das Gemisch wurde während 1,5 h gerührt und dann wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wurde in 5 ml Wasser gelöst und die Lösung wurde mit 1N-Salzsäure auf pH 1,5 gebracht. Dann wurde die Lösung 2 mal mit je 10 ml n-Butanol extrahiert, die n-Butanol-Extrakte wurden vereinigt und im Vakuum eingedunstet. Der erhaltene Feststoff wurde mit 2 ml Dichlormethan gewaschen und getrocknet, wobei 196 mg der gewünschten Verbindung in einer Ausbeute von 81,3 % erhalten wurden.

IR(KBr) $\gamma_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3275, 1770, 1725, 1682, 1628

Beispiel 44

Herstellung von 7 β -[(R)-2-para-hydroxyphenyl-2-aminoacetamido]-4 α -methyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure



Bei gleichem Vorgehen wie im Beispiel 12, jedoch unter Verwendung von 40 mg ($\pm$)-cis-7 β -[(R)-2-para-Hydroxyphenyl-2-t-butyloxycarbonylaminoacetamido]-4 α -methyl-2-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on, welches wie in Beispiel 9 beschrieben hergestellt wurde, als Ausgangsprodukt erhielt man 29,3 mg (85 %) eines weniger polaren Isomeren der gewünschten Verbindung

$[\alpha]_{\text{D}}^{15}$: +12,8° [1M Phosphat-Puffer (pH 7,0), c = 0,5]

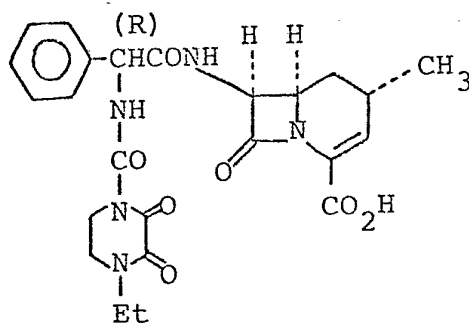
IR(KBr) $\gamma_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3420, 3260, 1760, 1685

NMR(D₂O) δ (ppm): 7,35 (2H, d, J = 8,0), 6,96 (2H, d, J = 8,0), 6,10 (1H, d, J = 5,1), 5,45 (1H, d, J = 4,9), 5,11 (1H, s), 3,92 (1H, m), 2,45 (1H, m), 1,50–1,08 (2H, m), 1,01 (3H, d, J = 7,1)

Aufgrund der starken antimikrobiellen Aktivität in untenstehender Tabelle wird dieser Verbindung die absolute Konfiguration von 6(R)7(S) zugeordnet.

Beispiel 45

Herstellung von 7 β -[(R)-2-Phenyl-2-(4-äthyl-2,3-dioxo-1-piperazinylcarbonylamino)-acetamido]-4 α -methyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure



Bei gleichem Vorgehen wie im Beispiel 8, jedoch unter Verwendung von 55 mg ($\pm$)-cis-7 β -[(R)-2-Phenyl-2-(4-äthyl-2,3-dioxo-1-piperazinylcarbonylamino)-acetamido]-4 α -methyl-2-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on (das weniger polare Isomere), erhalten nach dem Verfahren aus Beispiel 7, als

Ausgangsprodukt, erhielt man 35,7 mg (72 %) eines weissen Pulvers.

$[\alpha]_{\text{D}}^{15}$: -36,3° (MeOH, c = 1,0)

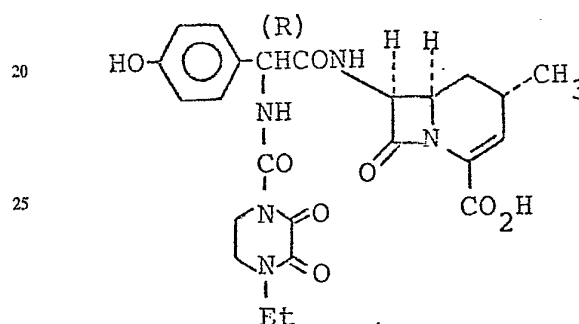
IR(KBr) $\gamma_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3450, 3300, 1775, 1720, 1683, 1630

NMR(CD₃OD) δ (ppm): 9,90 (1H, d, J = 6,4), 7,80 (5H, br), 6,39 (1H, d, J = 4,9), 5,46 (2H, d, J = 4,9), 4,00 (2H, m), 3,85–3,40 (6H, m), 2,48 (1H, br), 1,20 (5H, m), 1,04 (3H, d, J = 7,4).

Aufgrund der starken antimikrobiellen Wirkung, wie in nachfolgender Tabelle ersichtlich, wird dieser Verbindung die absolute Konfiguration von 6(R)7(S) zugeordnet.

Beispiel 46

Herstellung von 7 β -[(R)-2-para-Hydroxyphenyl-2-(4-äthyl-2,3-dioxo-1-piperazinylcarbonylamino)-acetamido]-4 α -methyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure



Bei gleichem Vorgehen wie in Beispiel 8, jedoch unter Verwendung von 57 mg ($\pm$)-cis-7 β -[(R)-2-para-Hydroxyphenyl-2-(4-äthyl-2,3-dioxo-1-piperazinylcarbonylamino)-acetamido]-4 α -methyl-2-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on erhalten nach dem Verfahren aus Beispiel 7, als Ausgangsprodukt, erhielt man 40 mg (78 %) eines weissen Pulvers.

$[\alpha]_{\text{D}}^{15}$: 7,1° (MeOH, c = 1,0)

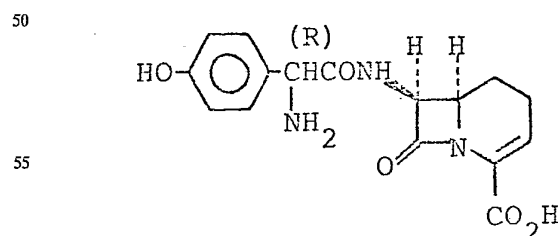
IR(KBr) $\gamma_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3430, 3300, 1773, 1721, 1685, 1620

NMR(CD₃OD) δ (ppm): 7,28 (2H, d, J = 8,5), 6,78 (2H, d, J = 8,5), 6,00 (1H, d, J = 5,1), 5,37 (1H, s), 5,36 (1H, d, J = 4,4), 4,00 (2H, m), 3,85–3,35 (6H, m), 2,40 (1H, br), 1,37–1,05 (5H, m), 1,01 (3H, d, J = 6,8)

Aufgrund der starken antimikrobiellen Aktivität in nachfolgender Tabelle wird dieser Verbindung die absolute Konfiguration von 6(R)7(S) zugeordnet.

Beispiel 47

Herstellung von 7 β -[(R)-2-para-Hydroxyphenyl-2-aminoacetamido]-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure



Bei gleichem Vorgehen wie im Beispiel 6, jedoch unter Verwendung von 78 mg ($\pm$)-cis-7 β -[(R)-2-para-Hydroxyphenyl-2-t-butyloxycarbonyl-aminoacetamido]-2-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on, erhalten nach dem Verfahren aus Beispiel 5, als Ausgangsprodukt, erhielt man 29,5 mg (80 %) eines Isomeren der gewünschten Verbindung.

$[\alpha]_{\text{D}}^{15}$: +107,5°

IR(KBr) $\gamma_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3450, 3290, 3090, 1700 (sh), 1685, 1640

PMR(D₂O) δ (ppm): 7,36 (2H, d, J = 8,8), 6,95 (2H, d, J = 8,8), 6,06 (1H, t, J = 3,9), 5,40 (1H, d, J = 4,6), 5,12 (1H, s), 3,84

(1H, m), 2,22 (2H, m), 1,62 (1H, m), 1,12 (1H, m)

Aufgrund der starken antimikrobiellen Aktivität in nachfolgender Tabelle wurde dieser Verbindung die absolute Konfiguration von 6(R)7(S) zugeordnet.

Die antibakterielle Aktivität der Verbindungen aus Beispiel 44, 45, 46 und 47 wurde nach der Herzinfusion-Agarverdünnungs-Methode (pH 7,2) ermittelt. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle wiedergegeben.

Die antibakterielle Aktivität der Verbindungen aus Beispielen 32, 33, 34, 36, 38, 41 und 42 wurde nach der Herzinfusion-Agarverdünnungs-Methode (pH 7,2) ermittelt. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle wiedergegeben.

Mikro-organismus	Minimale Inhibitor-Konzentration (µg/ml)			
	w	x	y	z
1	0,4	0,4	0,78	1,56
2	1,56	1,56	3,12	12,5
3	0,78	0,78	3,12	6,25
4	6,25	6,25	0,4	12,5
5	6,25	1,56	0,4	12,5
6	3,12	<0,05	<0,05	3,12
7	100	6,25	12,5	12,5
8	50	12,5	12,5	>100
9	12,5	3,12	0,78	50
10	25	3,12	3,12	50
11	100	<0,05	<0,05	>100
12	100	1,56	3,12	>100
13	>100	6,25	12,5	25
14	>100	50	25	>100
15	50	1,56	3,12	>100

Mikroorganismen Nr. 1–15: siehe Seite 74

w–z: Die Verbindungen aus Beispielen 44–47

Mikro-organismus	Minimale Inhibitor-Konzentration (µg/m)								
	m	n	o	p	q	r	s	t	
1	6.25	25	1.56	>100	50	3.12	3.12	<0.05	
2	12.5	25	6.25	>100	>100	25	>25	0.4	
3	25	50	12.5	>100	>100	25	25	0.78	
4	100	50	100	100	100	25	25	1.56	
5	100	50	100	25	50	50	25	1.56	
6	50	50	25	1.56	12.5	12.5	12.5	0.4	
7	100	50	>100	12.5	>100	50	>25	1.56	
8	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>25	>100	
9	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>25	50	
10	>100	>100	>100	12.5	100	100	>25	6.25	
11	>100	>100	>100	1.56	>100	>100	>25	25	
12	>100	>100	>100	12.5	>100	>100	>25	>100	
13	100	50	>100	12.5	6.25	100	>25	25	
14	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>25	>100	
15	>100	>100	>100	>100	100	>100	>25	>100	

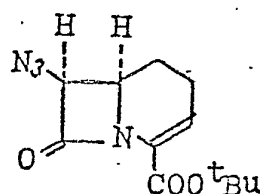
- 1: Staphylococcus aureus 209-p
- 2: Staphylococcus aureus Smith
- 3: Staphylococcus epidermidis
- 4: Escherichia coli NIHJC-2
- 5: Escherichia coli Juhl
- 6: Klebsiella pneumoniae 8045
- 7: Klebsiella pneumoniae Y-60
- 8: Serratia marcescens T-26
- 9: Serratia marcescens T-55
- 10: Proteus mirabilis 1287
- 11: Proteus vulgaris 6897

- 12: Proteus morganii KY4298
- 13: Proteus rettgeri KY4289
- 14: Pseudomonas aeruginosa 145
- 15: Pseudomonas putida F264
- 5 m: Die Verbindung aus Beispiel 32
- n: Die Verbindung aus Beispiel 33
- o: Die Verbindung aus Beispiel 34
- p: Die Verbindung aus Beispiel 36
- q: Die Verbindung aus Beispiel 38
- 10 r: Die Verbindung aus Beispiel 41
- s: Die Verbindung aus Beispiel 42
- t: Cefazolin

Die folgenden Vergleichsversuche zeigen praktische Beispiele für die Herstellung der in den Beispielen verwendeten Ausgangsprodukten.

Vergleichsversuch 1

Herstellung von (±)-cis-2-t-Butyloxycarbonyl-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on (die cis-Verbindung der folgenden Formel:



Diese Verbindung wurde nach den folgenden Verfahren 1) und 2) hergestellt. Im folgenden beziehen sich die Bezeichnungen cis- und trans- auf die 3- oder 4-Stellung im 2-Azetidinon-Ring oder auf die 6- oder 7-Stellung im -1-Azabicyclo[4,2,0]-octan-Ring.

1) Herstellung von 2-[4-(3-Butenyl)-3-azido-2-oxoazetidin-1-yl]-2-diäthylphosphonacetat-6-butylester.

447 mg (1,78 mMole) t-Butyl-α-aminodiäthylphosphonacetat [die Verbindung hatte die folgenden Eigenschaften: ein öliges Produkt;

IR (rein) $\gamma_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3400, 1735–1745, 1020–1060; NMR(CDCl₃) δ (ppm): 4,20 (d–q, 4H), 3,83 (d, 1H, J = 20Hz), 1,76 (br, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,35 (t, 6H); MS-(m/e): 268 (M⁺) wurden in 25 ml wasserfreiem Äther gelöst und mit 164 mg (1,96 mMole) 4-Penten-1-al versetzt. Die Lösung wurde bei Zimmertemperatur während 1 h gerührt und anschliessend wurden 200 mg Molecular Sieve (4A) (das Produkt von Wako Junyaku Co., Ltd., dasselbe Produkt wurde auch in den folgenden Versuchen verwendet) und 150 mg wasserfreies Magnesiumsulfat wurden zu der Lösung gegeben. Das Gemisch wurde während 1 h gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum zu einem blassgelben öligen Produkt eingengt. Wasserfreies Benzol wurde zum Produkt gegeben und das Gemisch wurde im Vakuum wiederum zu einem blassgelben öligen Produkt eingengt. Die Gegenwart einer Schiff'schen Base im Produkt wurde durch das NMR-Spektrum belegt. Das Produkt wurde in 12,5 ml Cyclohexan gelöst und mit 12,5 ml wasserfreiem Benzol und 0,369 ml (2,66 mMole) Triäthylamin und 200 mg Molecular Sieb 4A versetzt. 319 mg (2,66 mMole) Azidoacetylchlorid gelöst und 12,5 ml Cyclohexan wurden unter Umrühren bei Zimmertemperatur innerhalb von 1,5 h tropfenweise zum Gemisch gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während weiterer 30 min gerührt und dann mit 10 ml Benzol verdünnt, worauf die Reaktionslösung mit 5 % verdünnter Salzsäure, gesättigter Natriumbicarbonatlösung, entsalztem Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen wurde, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einem braunen öligen Produkt eingengt wurde.

welches als Rohprodukt der gewünschten Verbindung identifiziert wurde. Das ölige Produkt wurde auf eine Säule mit 45 g Silikagel gegeben und die Elution erfolgte mit n-Hexan und Äthylacetat (1:2), wobei man zwei Typen von Isomeren erhielt. Die Eigenschaften dieser Isomeren waren die nachfolgenden und sie konnten als Isomeren in 3- und 4-Stellungen, d. h. 345 mg cis-Isomeres und 58 mg trans-Isomeres identifiziert werden. Totalausbeute 54,2 %.

Cis-Isomer

IR(CHCl₃) γ_{max}^{-1} : 2120, 1775, 1770 (sh), 1750, 1740 (sh), 1645

NMR(CDCl₃) δ (ppm): 6,13–6,33 (1H, m), 4,93–5,17 (2H, m), 4,50–4,93 (2H, m), 3,80–4,40 (5H, m), 1,93–2,17 (4H, m), 1,50 (9H, s), 1,33 (6H, t)

Trans-Isomer

IR(CHCl₃) γ_{max}^{-1} : 2120, 1780, 1755, 1750 (sh), 1650

NMR(CDCl₃) δ (ppm): 5,43–6,20 (1H, m), 4,80–5,30 (2H, m), 3,75–4,75 (7H, m), 2,0–2,50 (4H, m), 1,50 (9H, d), 1,17 (6H, m)

2) Herstellung von ($\pm$)-cis-2-t-Butyloxycarbonyl-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on

298 mg (0,716 mMole) cis-2-[4-(3-Butenyl)-2-azido-2-oxoazetidin-1-yl]-2-diäthylphosphonacetat-t-butylester wurden in 8,5 ml Dioxan und 2,5 ml entsalztem Wasser gelöst und 30 mg Osmiumtetroxid wurden zugegeben. Die Lösung wurde während 30 min gerührt, worauf 496 mg (2,32 mMole) pulverisiertes Natriumperjodat zum schwarzen Reaktionsgemisch gegeben wurden. Nach Rühren während 1,5 h wurde die Reaktionslösung 3 mal mit 50 ml Äther extrahiert, die Ätherextrakte wurden vereinigt und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die erhaltene Lösung wurde mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einem dunkelbraunen öligen Produkt eingengt. Dieses Produkt wurde auf eine Säule mit 5 g Silikagel gegeben und die Elution erfolgte mit Benzol und Äthylacetat (1:2). Fraktionen mit positivem 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Test wurden gesammelt und konzentriert, wobei 234 mg eines öligen Produktes erhalten wurden, welches das cis-Isomere der Aldehyd-Verbindung war. Dieses ölige Produkt wurde in 15 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst, 27,1 mg (0,563 mMole) 50 % Natriumhydrid wurden zu der Lösung im Stickstoffstrom unter Umrühren bei Zimmertemperatur zugegeben. Nach 20 min Rühren wurde das Reaktionsgemisch in 20 ml wässrige Essigsäure gegossen und die Lösung wurde viermal mit 50 ml Äther extrahiert. Die Ätherextrakte wurden vereinigt, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zu 180 mg eines öligen Produktes eingengt, welches als Rohprodukt der gewünschten cis-Verbindung identifiziert wurde.

Das ölige Produkt wurde auf eine Säule mit 5 g Silikagel gegeben und die Elution erfolgte mit n-Hexan und Äthylacetat (3,5:1). Man erhielt 91 mg der gewünschten Verbindung in Form von weissen Kristallen in einer Ausbeute von 51 %.

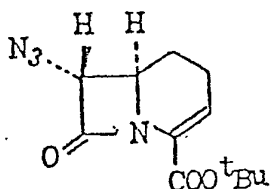
Smp: 64,5–65,5°C

IR(CHCl₃) γ_{max}^{-1} : 2130, 1790, 1730, 1640

NMR(CDCl₃) δ (ppm): 6,30 (1H, t, J = 4Hz), 4,93 (1H, d, J = 5Hz), 3,80 (1H, q), 1,6–2,6 (4H, m), 1,52 (9H, s)

Vergleichsversuch 2

Herstellung von ($\pm$)-trans-2-t-Butyloxycarbonyl-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on (die trans-Verbindung der folgenden Formel):



767 mg (1,84 mMole) trans-2-[4-(3-Butenyl)-3-azido-2-oxoazetidin-1-yl]-2-diäthylphosphonacetat-t-butylester aus Vergleichsversuch 1–1) wurden in 22 ml Dioxan und 6,5 ml entsalztem Wasser gelöst und 100 mg Osmiumtetroxid wurden zugegeben. Das Gemisch wurde während 30 min gerührt, worauf 1,5 g (7,04 mMole) pulverisiertes Natriumperjodat innerhalb von 30 min zum schwarzen Reaktionsgemisch gegeben wurden. Nach Umrühren während einer Stunde wurde das Reaktionsgemisch 3 mal mit 150 ml Äther extrahiert, die Extrakte wurden vereinigt und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Die erhaltene Lösung wurde in Vakuum zu einem öligen Produkt eingengt, welches auf eine Säule mit 20 g Silikagel gegeben wurde, worauf mit Benzol und Äthylacetat (1:2) extrahiert wurde. Man erhielt 561 mg eines öligen Produkts aus den Fraktionen mit positivem 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Test. Das Produkt war die trans-Verbindung der Aldehydverbindung. Das Produkt wurde in 6 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und mit 61,4 mg (2,56 mMole) 50 % Natriumhydrid versetzt. Das Gemisch wurde auf eine Temperatur von 50°C gebracht und während 10 min reagieren gelassen. Dann wurde das Reaktionsgemisch in 6 ml 2 % wässriger Essigsäure gegeben und 4 mal mit 50 ml Äther extrahiert, worauf die Ätherextrakte vereinigt und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet wurden.

Die erhaltene Lösung wurde im Vakuum zu einem öligen Produkt eingengt, welches dann auf eine Säule mit 20 g Silikagel gegeben wurde, worauf mit n-Hexan und Äthylacetat (3,5:1) eluiert wurde. Man erhielt 218 mg weisse Kristalle der gewünschten Verbindung, welches als trans-Verbindung der gewünschten Verbindung identifiziert wurde.

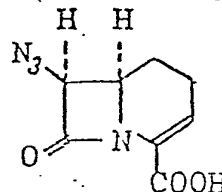
Smp: 80,5–81,5°C

IR(CHCl₃) γ_{max}^{-1} : 2110, 1780, 1720, 1635

NMR(CDCl₃) δ (ppm): 6,27 (1H, t), 4,28 (1H, d, J = 2Hz), 3,53 (1H, q), 2,0–2,6 (4H, m), 1,63 (9H, s)

Vergleichsversuch 3

Herstellung von ($\pm$)-cis-2-Carboxy-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on (die cis-Verbindung der folgenden Formel):



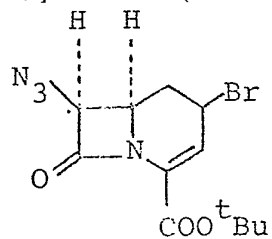
55 mg (0,224 mMole) ($\pm$)-cis-2-t-Butyloxycarbonyl-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on aus Vergleichsversuch 1 wurden in 2 ml Trifluoressigsäure gelöst und die Lösung wurde bei Zimmertemperatur während 10 min stehen gelassen. Die Lösung wurde dann im Vakuum eingengt, Benzol wurde zum Konzentrat gegeben und die erhaltene Lösung wurde wiederum im Vakuum eingengt, wobei 51 mg eines gelben halbfesten Stoffs erhalten wurden. Dieses Produkt konnte als die gewünschte Carbonsäure identifiziert werden. Ausbeute 100 %.

IR(CHCl₃) γ_{max}^{-1} : 2120, 1770 (sh), 1760, 1715, 1635

NMR(CD₃OD) δ (ppm): 6,48 (1H, t, J = 4Hz), 5,10 (1H, d, J = 5Hz), 3,83 (1H, q), 1,1–2,5 (4H, m)

Vergleichsversuch 4

Herstellung von ($\pm$)-cis-2-t-Butyloxycarbonyl-4-brom-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on (die cis-Verbindung der folgenden Formel):



50 mg (0,203 mMole) ($\pm$)-cis-2-t-Butyloxycarbonyl-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on aus Vergleichsversuch 1 wurden in 2 ml wasserfreiem Chloroform gelöst, und 36,0 mg (0,202 mMole) N-Bromsuccinimid und ein katalytischer Anteil von Azobisisobutyronitril wurden zugegeben. Das Gemisch wurde unter Rühren während 30 min auf Rückflusstemperatur erhitzt und dann mit 5 ml Chloroform verdünnt. Die verdünnte Lösung wurde mit 3 ml Wasser und 3 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Die erhaltene Lösung wurde im Vakuum eingedunstet, wobei 53 mg eines öligen Produkts erhalten wurden.

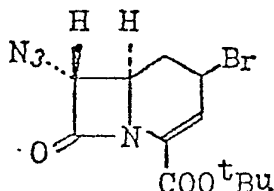
Dieses Produkt wurde auf eine Säule mit 4,0 g Silicagel gegeben, und die Elution erfolgte mit n-Hexan und Äthylacetat (3,5:1). Man erhielt 23 mg eines öligen Produkts, das als gewünschte Verbindung identifiziert werden konnte. Ausbeute 33 %.

IR(CHCl₃) γ_{max}^{-1} : 2120, 1790, 1730, 1620

NMR(CDCl₃) δ (ppm): 6,33 (1H, d, J = 6Hz), 5,07 (1H, d, J = 5Hz), 4,93 (1H, m), 4,50–3,90 (1H, m), 2,50–1,72 (2H, m), 1,52 (9H, s)

Vergleichsversuch 5

Herstellung von ($\pm$)-trans-2-t-Butyloxycarbonyl-4-brom-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on (die trans-Verbindung der folgenden Formel):



100 mg (0,407 mMole) ($\pm$)-trans-2-t-Butyloxycarbonyl-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on aus Vergleichsversuch 2 wurden in 5 ml wasserfreiem Tetrachlorkohlenstoff gelöst und mit 72,4 mg N-Bromsuccinimid versetzt. Das Gemisch wurde unter Umrühren während 30 min auf Rückflusstemperatur erhitzt, worauf 10 ml Methylenchlorid zum Reaktionsgemisch gegeben wurden, worauf dieses mit 5 ml entsalztem Wasser und 5 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen wurde. Die erhaltene Lösung wurde mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zu 102 mg eines öligen Produktes eingedunstet. Dieses Produkt wurde auf eine Säule mit 5 g Silicagel gegeben und die Elution erfolgte mit n-Hexan und Äthylacetat (3,5:1).

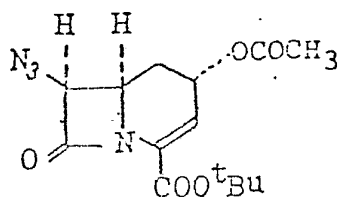
Man erhielt 24 mg eines öligen Produktes, welches als gewünschte trans-Verbindung identifiziert werden konnte. Ausbeute 18,1 %.

IR(CHCl₃) γ_{max}^{-1} : 2130, 1790, 1730, 1620

NMR(CDCl₃) δ (ppm): 6,23 (1H, d, J = 6Hz), 5,93 (1H, m), 4,37 (1H, d), 4,00 (1H, m), 2,93–1,93 (2H, m), 1,50 (9H, s)

Vergleichsversuch 6

Herstellung von ($\pm$)-cis-2-t-Butyloxycarbonyl-4 α -acetoxy-7 β -azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on (die cis-Verbindung der folgenden Formel):



75 mg (0,219 mMole) ($\pm$)-cis-2-t-Butyloxycarbonyl-4-brom-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on (die cis-Verbindung aus Vergleichsversuch 4) wurden in 2 ml Essigsäure gelöst.

Unter Lichtausschluss wurden 39,4 mg (0,241 mMole) Silberacetat zu der Lösung gegeben und das Gemisch wurde während 2

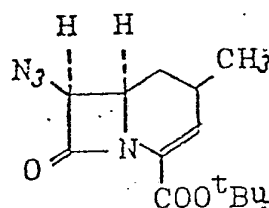
h und 20 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum filtriert, um das rohe Acetoxyprodukt der gewünschten Verbindung zu erhalten. Das Produkt wurde dann auf eine Säule mit 3,5 g Silicagel gegeben und die Elution erfolgte mit n-Hexan und Äthylacetat (3,5:1), wobei 51 mg eines öligen Produktes erhalten wurden, welches als gewünschte cis-Verbindung identifiziert werden konnte. Ausbeute 72,1 %.

IR(CHCl₃) γ_{max}^{-1} : 2130, 1790, 1750, 1730 (sh), 1635

NMR(CDCl₃) δ (ppm): 6,21 (1H, d, J = 5Hz), 5,42 (1H, m), 5,01 (1H, d, J = 5Hz), 3,95 (1H, m), 2,02 (3H, s), 2,6–1,7 (2H, m), 1,53 (9H, s)

Vergleichsversuch 7

Herstellung von ($\pm$)-cis-2-t-Butyloxycarbonyl-4-methyl-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on (die cis-Verbindung der folgenden Formel):



Diese Verbindung wurde nach den folgenden Verfahren 1) und 2) hergestellt.

1) Herstellung von 2-[4-(2-Methyl-3-butenyl)-3-azido-2-oxo-azetidin-1-yl]-2-diäthylphosphonacetat-tert.-butylester
2,13 g (8 mMole) t-Butyl- α -amino-diäthylphosphonacetat wurden in 80 ml wasserfreiem Äther gelöst und mit 902 mg (9,2 mMole) 3-Methyl-4-pentalen unter Umrühren versetzt. Das Gemisch wurde bei Zimmertemperatur während einer Stunde gerührt und dann wurden 900 mg Molekularsieb 4A und 700 mg Magnesiumsulfat zugegeben. Nach Rühren während 1,5 h wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum filtriert und das erhaltene Filtrat wurde zu einem blassgelben öligen Produkt eingedunstet, worauf 30 ml wasserfreies Benzol zu diesem Produkt gegeben wurden, worauf die erhaltene Lösung wiederum eingedunstet wurde, wobei 2,82 g eines öligen Produktes erhalten wurden.

Die Gegenwart einer Schiff'schen Base im Produkt konnte durch das NMR-Spektrum nachgewiesen werden. Das ölige Produkt wurde in 56 ml trockenem Cyclohexan und 56 ml wasserfreiem Benzol gelöst und 900 mg Molekularsieb 4A und 1,67 ml (12 mMole) Triäthylamin wurden zugegeben. Zu diesem Gemisch wurden 1,43 g (12 mMole) Azidoacetylchlorid, gelöst in 56 ml trockenem Cyclohexan tropfenweise innerhalb von 1,5 h bei Zimmertemperatur unter Umrühren zugegeben. Das Gemisch wurde während weiterer 30 min gerührt und 30 ml Benzol wurden dazu gegeben. Dann wurde das Gemisch in einen Scheidetrichter gegeben und mit je 30 ml 10 % Zitronensäure, gesättigter Natriumchloridlösung, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die erhaltene Lösung wurde mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zu 2,8 g eines öligen Produktes eingedunstet. Die Gegenwart eines Gemisches der beiden hauptsächlichsten Isomeren konnte dünnstschichtchromatographisch [Silicagel, n-Hexan-Äthylacetat (1:1)] nachgewiesen werden. Das Produkt wurde auf eine Säule mit 300 g Silicagel gegeben und die Elution erfolgte mit n-Hexan und Äthylacetat (1:1), wobei 380 mg (Ausbeute 11,0 %) des weniger polaren Isomeren der gewünschten Verbindung, 570 mg (Ausbeute 16,7 %) des stärker polaren Isomeren der gewünschten Verbindung und 201 mg (Ausbeute 5,8 %) eines Gemisches der beiden Isomeren erhalten wurden.

Aus den Daten konnte das stärker polare Isomere als cis-Isomeres der gewünschten Verbindung identifiziert werden.

Das weniger polare Isomere:

IR(CHCl₃) $\gamma_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 2110, 1770, 1745

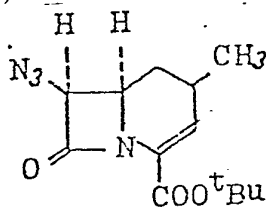
NMR(CDCl₃) δ (ppm): 5,40–6,10 (1H, m), 5,27–4,90 (2,5H, m), 4,68 (0,5H, d), 4,23 (6H, m), 2,60–1,77 (3H, m), 1,53 (9H, s), 1,37 (6H, t, J = 7,0Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,0Hz)

Das stärker polare Isomere (cis-Verbindung):

IR(CHCl₃) $\gamma_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 2110, 1765, 1745

NMR(CDCl₃) δ (ppm): 5,45–6,13 (1H, m), 4,83–5,20 (2,5H, m), 4,67 (0,5H, d), 3,97–4,45 (6H, m), 1,77–2,55 (3H, m), 1,50 (9H, s), 1,33 (6H, t), 1,08 (3H, d)

2) Herstellung von ($\pm$)-cis-2-t-Butyloxycarbonyl-4-methyl-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on (die cis-Verbindung der folgenden Formel):



240 mg (0,56 mMole) des t-Butylester von ($\pm$)-cis-2-[4-(2-Methyl-3-butenyl)-3-azido-2-oxoazetidin-1-yl]-2-diäthylphosphonacetat aus Vergleichsversuch 7-1) wurden in 6,6 ml Dioxan und 25 ml entsalztem Wasser gelöst. 20 mg Osmiumtetroxid wurden zugegeben und das Gemisch wurde während 10 min gerührt, worauf 390 mg (1,82 mMole) pulverisiertes Natriumperjodat in kleinen Portionen zum schwarzen Reaktionsgemisch zugegeben wurden.

Nach 40 min Umrühren wurde die Reaktionslösung 3 mal mit je 30 ml Äther extrahiert und die Extrakte wurden vereinigt. Diese vereinigten Extrakte wurden dann mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zu 230 mg eines öligen Produktes eingengt, welches dann auf eine Säule mit 6 g Silikagel gegeben wurde, worauf die Elution mit Benzol und Äthylacetat (1:2) erfolgte. Fraktionen mit positiver 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reaktion wurden vereinigt und eingengt, wobei 185 mg eines öligen Produktes erhalten wurden, welches die cis-Verbindung der Aldehyd-Verbindung war. Das Produkt wurde unmittelbar nachher in 8 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und die Lösung wurde mit 21,6 mg (0,45 mMole) 50 % Natriumhydrid im Stickstoffstrom unter Umrühren bei Zimmertemperatur versetzt. Nach 30 min Rühren wurde die Reaktionslösung in 15 ml 2% wässrige Essigsäure gegossen und die gemischte Lösung wurde 2 mal mit 20 ml Äther extrahiert. Die Ätherphasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumchlorid getrocknet und im Vakuum zu einem öligen Produkt eingengt.

Dieses Produkt konnte als Rohprodukt der gewünschten cis-Verbindung identifiziert werden. Das Produkt wurde dann auf eine Säule mit 20 g Silikagel gegeben und die Elution erfolgte mit n-Hexan und Äthylacetat (3,5:1). Man erhielt 70 mg der gewünschten Verbindung in Form eines farblosen Öls, welches beim Stehenlassen auskristallisierte. Ausbeute 48,1 %.

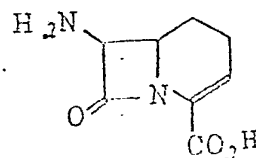
IR(KBr) $\gamma_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 2110, 1784, 1715, 1623

NMR(CDCl₃) δ (ppm): 6,30 (4/5H, d, J = 5,1Hz), 6,10 (1/5H, d, J = 2,7 (Hz), 4,98 (4/5H, d, J = 5,0Hz), 4,89 (1/5H, d, J = 5,0Hz), 3,60–3,90 (1H, m), 2,65 (1H, m), 1,70–1,80 (2H, m), 1,51 (9H, s), 1,20 (3/5H, d, J = 8,0Hz), 1,13 (12/5H, d, J = 8,0Hz)

Die erhaltenen Kristalle konnten identifiziert werden als Gemisch von 40 α -Methyl-Isomer und 4 β -Methyl-Isomer in einem Verhältnis von 4:1, was aus den NMR-Daten hervorging.

Vergleichsversuch 8

Herstellung von ($\pm$)-cis-2-Carboxy-7-amino-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on

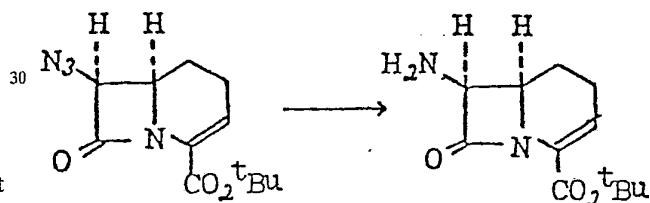


91 mg ($\pm$)-cis-2-Carboxy-7-amino-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on, erhalten wie in Vergleichsversuch 3, wurden in 6,5 ml Äthanol gelöst und mit 26 mg 10 % Palladium-Aktivkohle versetzt. Das Gemisch wurde bei Zimmertemperatur und unter Atmosphärendruck im Wasserstoffstrom während 2 h gerührt. Dann wurde zur Entfernung des Katalysators filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum eingengt. Das Konzentrat wurde wiederum in 10 ml Methanol gelöst und 26 mg 10 % Palladium-Aktivkohle wurden dazu gegeben. Das Gemisch wurde bei Atmosphärendruck während 3 h und 50 min bei Zimmertemperatur einer katalytischen Reduktion unterworfen, worauf unter Verwendung einer Filterhilfe (Hyflo Super Cel.) filtriert wurde. Das Filtrat wurde im Vakuum zu 88 mg (100 %) eines halbfesten Produktes eingengt. Dieses Produkt konnte als die gewünschte Aminoverbindung identifiziert werden.

IR(KBr) $\gamma_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 3450, 2950, 1770, 1650

Vergleichsversuch 9

Herstellung von ($\pm$)-cis-7-Amino-2-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on:



178 mg (0,67 mMole) ($\pm$)-cis-7-Azido-2-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on aus Vergleichsversuch 1 wurden in 10 ml Äthanol gelöst und mit 25 mg 10 % Palladium-Aktivkohle (Katalysator) versetzt. Das Gemisch wurde bei Zimmertemperatur im Wasserstoffstrom während 50 min gerührt. Dann wurde die Reaktionslösung zur Entfernung des Katalysators filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum zur gewünschten Verbindung in Form eines gelben Öls eingengt. Man erhielt 159,5 mg in einer Ausbeute von 100 %.

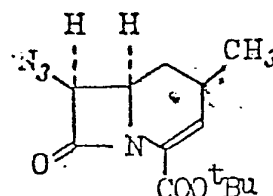
IR(CHCl₃) $\gamma_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 1775, 1725, 1640

NMR(CDCl₃) δ (ppm): 6,27 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,2–3,1 (m 3H), 2,6–1,7 (m, 4H), 1,5 (s, 9H)

Bei Durchführung dieser katalytischen Reduktion in Äthanol, enthaltend einen äquivalenten Anteil Salzsäure, wurde das Hydrochlorid der gewünschten Verbindung erhalten.

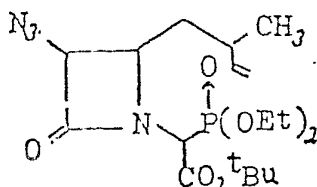
Vergleichsversuch 10

Herstellung von ($\pm$)-cis-2-t-Butyloxycarbonyl-4-methyl-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on der Formel:



Diese Verbindung wurde nach dem folgenden Verfahren 1) und 2) hergestellt.

1) Herstellung des t-Butylester von 2-[4-(2-Methyl-3-butenyl)-3-azido-2-oxoazetidin-1-yl]-2-diäthylphosphonacetat:



2,13 g (8 mMole) t-Butyl- α -aminodiäthylphosphonacetat wurden in 80 ml absolutem Äther gelöst und 902 mg (9,2 mMole) 3-Methyl-4-pentenal wurden unter Umrühren zugegeben. Das Gemisch wurde bei Zimmertemperatur während 1 h gerührt und dann wurden 900 mg Molekularsieb 4A und 700 mg Magnesiumsulfat zugegeben. Das Gemisch wurde während 1,5 h gerührt und dann im Vakuum filtriert, und das Filtrat wurde zu einem blassgelben öligen Produkt eingeeengt, worauf dieses mit 30 ml wasserfreiem Benzol versetzt wurde und worauf wiederum zu 2,82 g eines öligen Produktes eingeeengt wurde. Die Gegenwart einer Schiff'schen Base konnte durch das NMR-Spektrum nachgewiesen werden. Das ölige Produkt wurde in 56 ml trockenem Cyclohexan und 56 ml wasserfreiem Benzol gelöst und 900 mg Molekularsieb 4A und 1,67 ml (12 mMole) Triäthylamin wurden zugegeben. 1,43 g (12 mMole) Azidoacetylchlorid, gelöst in 56 ml trockenem Cyclohexan wurden tropfenweise und unter Umrühren bei Zimmertemperatur innerhalb von 1,5 h zum Gemisch gegeben und dieses wurde während 30 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann in einen Scheidetrichter gegeben zusammen mit 30 ml Benzol. Die Benzolphase wurde mit je 30 ml 10 % Zitronensäure, gesättigter Natriumchloridlösung, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die resultierende Lösung wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zu 2,8 g eines öligen Produktes eingeeengt. Die Gegenwart von zwei Isomeren im Produkt konnte dünnstichtchromatographisch [Silikagel, n-Hexan und Äthylacetat (1:1)] nachgewiesen werden. Das Produkt wurde auf eine Säule mit 300 g Silikagel gegeben und die Elution erfolgte mit n-Hexan und Äthylacetat (1:1). Man erhielt 380 mg (Ausbeute 11,0 %) des weniger polaren Isomeren der gewünschten Verbindung, 570 mg (Ausbeute 16,7 %) des stärker polaren Isomeren und 201 mg (Ausbeute 5,8 %) eines Gemisches der beiden Isomeren.

Das stärker polare Isomere konnte als cis-Isomeres der gewünschten Verbindung identifiziert werden.

Das weniger polare Isomere (trans-Isomer):

IR(CHCl₃) $\gamma_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 2110, 1170, 1745

NMR(CDCl₃) δ (ppm): 5,40–6,10 (1H, m), 5,27–4,90 (2,5H, m), 4,68 (0,5H, d), 4,23 (6H, m), 2,60–1,77 (3H, m), 1,53 (9H, s), 1,37 (6H, t, J = 7,0 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,0 Hz)

Das stärker polare Isomere (cis-Isomer):

IR(CHCl₃) $\gamma_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 2110, 1765, 1745

NMR(CDCl₃) δ (ppm): 5,45–6,13 (1H, m), 4,83–5,20 (2,5H, m), 4,67 (0,5H, d), 3,97–4,45 (6H, m), 1,77–2,55 (3H, m), 1,50 (9H, s), 1,33 (6H, s), 1,08 (3H, d)

2) Herstellung von ($\pm$)-cis-7-Azido-2-t-butyloxycarbonyl-4-methyl-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on

240 mg (0,56 mMole) des t-Butylester von ($\pm$)-cis-2-[4-(2-Methyl-3-butenyl)-3-azido-2-oxoazetidin-1-yl]-2-diäthylphosphonessigsäure aus Vergleichsversuch 10-1), wurden in 6,6 ml Dioxan und 2 ml entsalztem Wasser gelöst und 20 mg Osmiumtetroxid wurden dazu gegeben. Das Gemisch wurde während 10 min gerührt, worauf 390 mg (1,82 mMole) pulverisiertes Natriumperjodat in kleinen Anteilen innerhalb von 30 min zum schwarzen Reaktionsgemisch gegeben wurden. Nach 40 min Rühren wurde die Reaktionslösung dreimal mit je 30 ml Äther extrahiert. Die Ätherextrakte wurden vereinigt, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, wobei 230 mg eines öligen Produktes erhalten wurden. Dieses ölige Produkt wurde auf eine

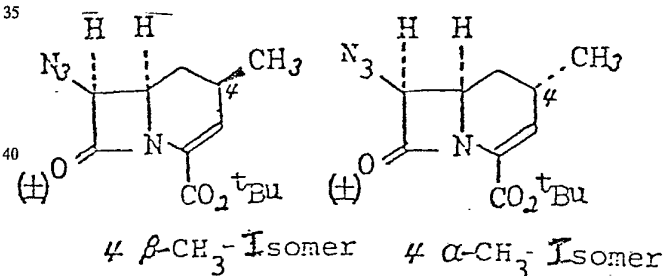
Säule mit 6 g Silikagel gegeben und die Elution erfolgte mit Benzol und Äthylacetat (1:2).

Fraktionen mit positiver 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reaktion wurden vereinigt und zu 185 mg eines öligen Produktes eingeeengt, welches die Aldehydverbindung der gewünschten Verbindung darstellte. Das Produkt wurde unmittelbar darauf in 8 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und 21,6 mg (0,45 mMole) 50 % Natriumhydrid wurden bei Zimmertemperatur unter Umrühren und im Stickstoffstrom dazu gegeben. Nach 30 min Rühren wurde das Reaktionsgemisch in 15 ml einer 2%igen wässrigen Lösung von Essigsäure gegeben und das erhaltene Gemisch wurde 2 mal mit 20 ml Äther extrahiert. Die Ätherphasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einem öligen Produkt eingeeengt. Dieses Produkt wurde auf eine Säule mit 20 g Silikagel gegeben und die Elution erfolgte mit n-Hexan und Äthylacetat (3,5:1). Man erhielt 70 mg eines farblosen öligen Produktes in einer Ausbeute von 48,1 %, das beim Stehenlassen auskristallisierte.

IR(KBr) $\gamma_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 2110, 1784, 1715, 1623

NMR(CDCl₃) δ (ppm): 6,30 (4/5H, d, J = 5,1 Hz), 6,10 (1/5H, d, J = 2,7 Hz), 4,98 (4/5H, d, J = 5,0 Hz), 4,89 (1/5H, d, J = 5,0 Hz), 3,60–3,90 (1H, m), 2,65 (1H, m), 1,70–1,80 (2H, m), 1,51 (9H, s), 1,20 (3/5H, d, J = 8,0 Hz), 1,13 (12/5H, d, J = 8,0 Hz)

Basierend auf den NMR-Spektraldaten wurden die Kristalle identifiziert als Gemisch von 4 α -Methyl-Isomer und 4 β -Methyl-Isomer im Verhältnis von ca. 4:1. Die Verbindungen konnten durch Silikagel-Chromatographie unter Verwendung von n-Hexan und Äthylacetat (3:1) aufgetrennt werden. Das stärker polare Isomere entsprach dem 4 β -CH₃-Isomer, d. h. ($\pm$)-cis-7 β -Azido-4 β -methyl-2-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on und das weniger polare Isomere entsprach dem 4 α -CH₃-Isomer.



4 β -CH₃-Isomer

Smp. 84,0–86,5°C

IR(KBr) $\gamma_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 2135, 1783, 1715, 1622

NMR(CDCl₃) δ (ppm): 6,13 (1H, d, J = 2,7 Hz), 4,90 (1H, d, J = 0,5 Hz), 3,93–3,73 (1H, m), 2,53 (1H, m), 2,16–1,75 (2H, m), 1,53 (9H, s), 1,20 (3H, d, J = 6,0 Hz)

4 α -CH₃-Isomer

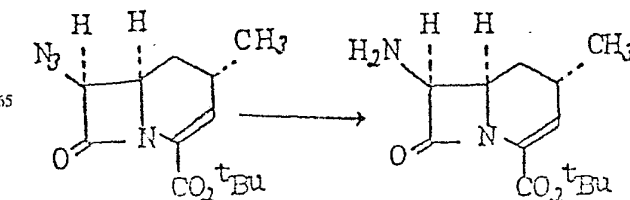
Smp. 82,0–84,0°C

IR(KBr) $\gamma_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 2120, 1790, 1721, 1630

NMR(CDCl₃) δ (ppm): 6,33 (1H, d, J = 5,0 Hz), 5,00 (1H, d, J = 5,5 Hz), 3,89–3,68 (1H, m), 2,66 (1H, m), 1,82–1,57 (2H, m), 1,53 (9H, s), 1,12 (3H, d, J = 7,0 Hz)

Vergleichsversuch 11

Herstellung von ($\pm$)-cis-7 β -Amino-4 α -methyl-2-t-butyloxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on:



255 mg (0,67 mMole) ($\pm$)-cis-7 β -Azido-4 α -methyl-2-t-butyloxy-carbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on aus Vergleichsversuch 10-2) als weniger polares Isomeres wurden in 10 ml Äthanol gelöst und 100 mg 10 % Palladium-Aktivkohle wurden zugegeben. Das Gemisch wurde während 1,5 h einer katalytischen Hydrierung unterworfen, worauf der Katalysator abfiltriert wurde. Der Katalysator wurde mit Methanol gewaschen, das Filtrat und die Waschlösungen wurden vereinigt und im Vakuum zu einem blassgelben öligen Produkt eingeeengt. Dieses Produkt wurde in 8 ml Äthylacetat gelöst und die Lösung wurde 5 mal mit 3 ml 10 % Zitronensäure extrahiert. Die wässrige Phase wurde dann mit Kaliumcarbonat auf pH 6 bis 7 gebracht, wobei eine weisse Suspension entstand. Diese Suspension wurde 2 mal mit 5 ml Äthylacetat extrahiert und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die gewaschene Lösung wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, wobei 177 mg (76,6 %) eines öligen Produkts erhalten wurden.

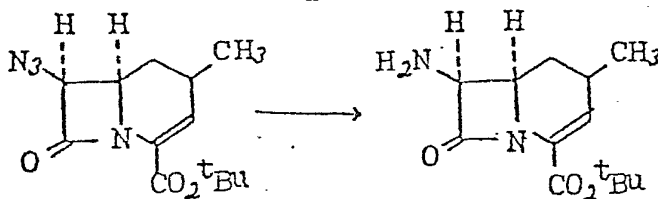
IR(CHCl₃) $\gamma_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 3400, 1770, 1720, 1630

5 NMR(CDCl₃) δ (ppm): 6,23 (1H, d, $J = 5,0\text{Hz}$), 4,53 (1H, d, $J = 5,8\text{Hz}$), 3,93–3,47 (1H, m), 2,56 (1H, m), 1,92 (2H, br), 1,80–1,60 (2H, m), 1,50 (9H, s), 1,31 (3H, d, $J = 7,0\text{Hz}$)

Bei Durchführung der katalytischen Hydrierung mit einem äquivalenten Anteil Salzsäure erhielt man das Hydrochlorid der gewünschten Verbindung.

Vergleichsversuch 12

Herstellung von ($\pm$)-cis-7 β -Amino-4 β -methyl-2-t-butyloxy-carbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on:

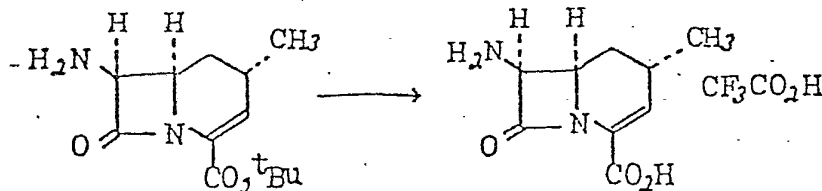


655 mg (2,35 mMole) ($\pm$)-cis-7 β -Azido-4 β -methyl-2-t-butyloxy-carbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on aus Vergleichsversuch 10-2) als stärker polares Isomeres wurden in 6 ml Äthanol gelöst und 0,79 ml (2,37 mMole) 3N-HCl wurden dazu gegeben. Das Gemisch wurde mit 200 mg 10 % Palladium-Aktivkohle während 70 min katalytisch hydriert. Dann wurde Methanol zum Gemisch gegeben, um ausgeschiedenes Salz der gewünschten Verbindung aufzulösen. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat wurde zu einem Rohprodukt konzentriert, worauf dieses mit Äther geschüttelt und filtriert wurde. Das Filtrat wurde getrocknet, wobei 512 mg (47,5 %) des Hydrochlorids der gewünschten Verbindung erhalten wurden.

25 Smp: 216–221°C (Zersetzung)
IR(KBr) $\gamma_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 3430, 2590, 1780, 1762, 1712, 1630

Vergleichsversuch 13

Herstellung des Trifluoracetat von ($\pm$)-cis-7 β -Amino-4 α -methyl-2-carboxy-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on:



196 mg (0,78 mMole) ($\pm$)-cis-7 β -Amino-4 α -methyl-2-t-butyloxy-carbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on aus Vergleichsversuch 11 wurden in 4,2 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst und 1,8 ml Trifluoressigsäure wurden bei Zimmertemperatur unter Umrühren dazu gegeben. Nach 1,5 h wurde das Gemisch im Vakuum eingeeengt, das Konzentrat wurde azeotrop mit wasserfreiem Benzol destilliert, wobei ein öliges Produkt erhalten wurde. Dieses Produkt wurde mit Äther geschüttelt und filtriert, wobei 167 mg (69,3 %) eines pulverförmigen Produktes erhalten

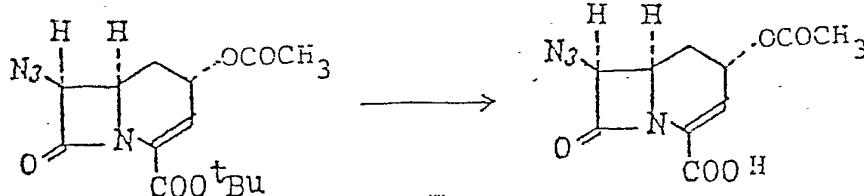
wurden, das der gewünschten Verbindung entsprach.

IR(KBr) $\gamma_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 3460, 2980–2500, 1780, 1685, 1630

45 PMR(D₂O, mit DSS als internem Standard) δ (ppm): 6,77 (1H, d, $J = 5,8\text{Hz}$), 5,00 (1H, d, $J = 5,6\text{Hz}$), 4,10 (1H, m), 2,83 (1H, m), 1,86 (2H, m), 1,15 (3H, d, $J = 8,0\text{Hz}$)

Vergleichsversuch 14

50 Herstellung von ($\pm$)-cis-7 β -Amino-4 α -acetoxy-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure



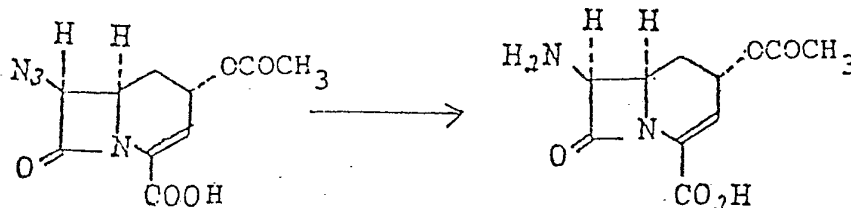
1) Herstellung von ($\pm$)-cis-7 β -Azido-4 α -acetoxy-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure:

179 mg ($\pm$)-cis-7 β -Azido-4 α -acetoxy-2-t-butyloxy-carbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on aus Vergleichsversuch 6 wurden in 3 ml Methylenchlorid und 3 ml Trifluoressigsäure gelöst. Die Lösung wurde bei Zimmertemperatur während 2 h stehen gelas-

sen und dann zu 145 mg der gewünschten Verbindung in Form eines gelben Pulvers eingeeengt. Ausbeute 100 %.

65 IR(CHCl₃) $\gamma_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$: 2130, 1790, 1715, 145

2) Herstellung von ($\pm$)-cis-7 β -Amino-4 α -acetoxy-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure:

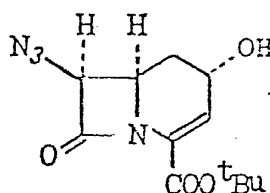


145 mg (±)-cis-7β-Azido-4α-acetoxy-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure aus Vergleichsversuch 14-1) wurden in 14 ml Äthanol gelöst und mit 40 mg 10 % Palladium-Aktivkohle versetzt. Das Gemisch wurde bei Atmosphärendruck unter Umrühren während 1 h katalytisch hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde dann filtriert und das Filtrat wurde zu 126 mg der

gewünschten Verbindung eingeeengt.

Vergleichsversuch 15

Herstellung von (±)-cis-7β-Azido-2-t-butoxycarbonyl-4α-hydroxy-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on (die cis-Verbindung der folgenden Formel):



200 mg (±)-cis-2-5-Butoxycarbonyl-7-azido-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on aus Vergleichsversuch 1 wurden in 8,8 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und 134,9 mg N-Bromsuccinimid und ein katalytischer Anteil von α,α'-Azobisisobutyronitril wurden zugegeben. Das Gemisch wurde während 30 min auf Rückflusstemperatur erhitzt, worauf nach Abkühlen mit 5 ml Chloroform verdünnt und mit 3 ml Wasser und 3 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen wurde. Die gewaschene Lösung wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert, worauf das Filtrat zu der öligen Brom-Verbindung eingeeengt wurde, die identisch mit dem Produkt aus Beispiel 4 war. Das Produkt wurde unmittelbar darauf in 10 ml Aceton gelöst und 50 mg Silbercarbonat und 50 µl Wasser wurden zugegeben. Das Gemisch wurde bei Zimmertemperatur während 10 min gerührt, worauf nach Filtrieren ein Rohprodukt erhalten

wurde. Dieses Rohprodukt wurde auf eine Säule mit 20 g Silikagel gegeben und die Elution erfolgte mit n-Hexan und Äthylacetat (2:1). Die Eluate wurden konzentriert, wobei 86,4 mg der gewünschten Verbindung in Form von blassgelben Kristallen in einer Ausbeute von 40,7 % erhalten wurden.

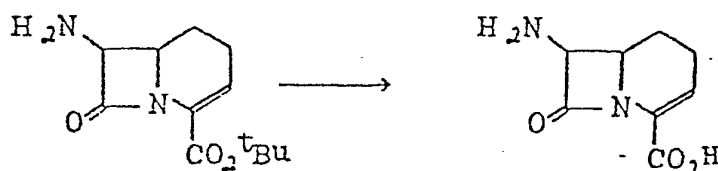
Smp: 100,0–101,0°C

IR(CHCl₃) $\gamma_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 2130, 1790, 1635, 1630

NMR(CDCl₃) δ (ppm): 6,30 (1H, d, J = 5Hz), 5,03 (1H, d, J = 5,2), 4,47 (1H, m), 3,93 (1H, m), 3,20 (1H, br), 2,1–1,8 (2H, m), 1,55 (9H, s)

Vergleichsversuch 16

Herstellung von (±)-cis-7-Amino-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure



300 mg (±)-cis-7-Amino-2-t-butoxycarbonyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on erhalten wie in Vergleichsversuch 9, wurden in 3 ml Methylenchlorid gelöst und mit 3,0 ml Trifluoressigsäure versetzt. Das Gemisch wurde bei Zimmertemperatur während 1 h und 20 min stehen gelassen, worauf am Vakuum eingeeengt und mit Benzol versetzt wurde. Die Lösung wurde wiederum eingeeengt, wobei man 250 mg des Trifluoracetats der gewünschten Verbindung in Form eines gelben Pulvers erhielt.

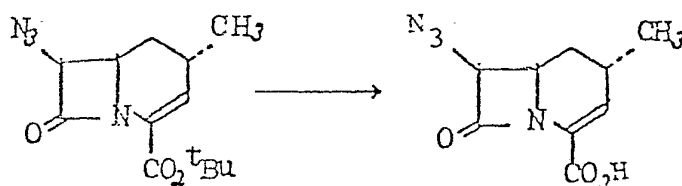
IR(KBr) $\gamma_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1780, 1680, 1630

Dieses Trifluoracetat wurde in 2 ml Wasser gelöst und mit

gesättigter Natriumbicarbonatlösung auf pH 7,0 gebracht, wobei sich Kristalle bildeten. Nach Filtrieren erhielt man 129 mg der gewünschten Verbindung, deren Eigenschaften mit dem Produkt aus Vergleichsversuch 8 übereinstimmen.

Vergleichsversuch 17

Herstellung von (±)-cis-7β-Azido-2-carboxy-4α-methyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on

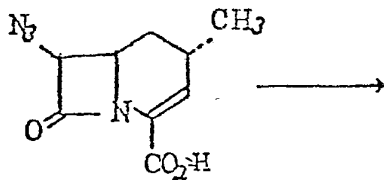


238 mg (0,703 mMole) (±)-cis-7β-Azido-2-t-butoxycarbonyl-4α-methyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on aus Vergleichsversuch 10 wurden mit 4 ml Trifluoressigsäure versetzt und das Gemisch wurde bei Zimmertemperatur während 10 min stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum bei

25°C eingeeengt, das Konzentrat wurde mit 5 ml trockenem Benzol zweimal extrahiert, worauf die erhaltenen 255 mg des öligen Produkts in 5 ml Äthylacetat aufgelöst wurden. Die Lösung wurde mit 2 ml 10 % Kaliumcarbonatlösung 2 mal extrahiert und die wässrige Phase wurde dann mit 0,5n HCl auf

pH 3 gebracht. Die Lösung wurde mit 5 ml Äthylacetat 2 mal extrahiert und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert, wobei man 166 mg der gewünschten Verbindung als öliges Produkt erhielt. Ausbeute 83,8 %. Das Produkt kristallisierte beim Stehenlassen aus.

Smp: 121,5–123,0°C



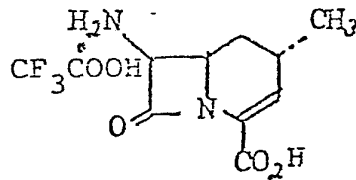
200 mg (±)-cis-7β-Azido-2-t-butyloxycarbonyl-4α-methyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on wurden in 2 ml Wasser und 2 ml Äthanol gelöst, worauf 75 mg 10 % Palladium-Aktivkohle zugegeben wurden.

Das Gemisch wurde im Wasserstoffstrom bei Atmosphärendruck gerührt, worauf nach 20 h im Vakuum filtriert wurde. Zum Filterkuchen wurden 2 ml Trifluoressigsäure gegeben.

IR(CHCl₃) $\gamma_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 2110, 1769, 1750, 1716, 1630
NMR(CD₃OD) δ (ppm): 6,47 (1H, d, J = 5,6Hz), 5,22 (1H, d, J = 5,0), 4,2–3,7 (1H, m), 2,3–2,9 (1H, br), 1,11 (3H, d, J = 7,2)

Vergleichsversuch 18

Herstellung des Trifluoracetats von (±)-cis-7β-Amino-4α-methyl-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-8-on-2-carbonsäure



Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Filtrat im Vakuum eingeeengt, worauf 10 ml trockener Äther dazu gegeben wurden. Die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert, wobei man 120 mg der gewünschten Verbindung in einer Ausbeute von 43 % erhielt. Die Eigenschaften dieser Verbindung stimmten überein mit dem Produkt aus Vergleichsversuch 13.