



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

212 510

Int.Cl.³ 3(51) C 07 D205/08

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2504 104
(31) 73728/1982;93463/1982(22) 29.04.83
(32) 30.04.82;31.05.82(44) 15.08.84
(33) JP;JP(71) siehe (73)
(72) KISHIMOTO, SHOJI; MATSUO, TAISUKI; OCHIAI, MICHIIKO, JP
(73) TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD., OSAKA, JP

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 1-SULFO-2-AZETIDINON-DERIVATEN

(57) Die Erfindung betrifft 1-Sulfo-2-oxoazetidinderivate der Formel, in der $R^a - COQ^0$ (wobei Q^0 gegebenenfalls geschütztes oder substituiertes Amino ist), $-COQ^5$ (wobei Q^5 gegebenenfalls geschütztes Hydroxyl ist), $-(CH_2)_n-R^{4a}$ (wobei n^a für eine ganze Zahl von 1 bis 3 steht, R^{4a} ein Wasserstoffatom oder Carbamoylamino, N-Sulfocarbamoylamino-, Carbamoyl, Carbamoyloxy, N-Sulfocarbamoyloxy, Haloalkylcarbonylcarbamoyloxy, Alkylsulfonyloxy, Pyridinio, Alkoxy, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Halogenoalkylcarbonyloxy, Hydroxy, Alkoxy-carbonyl, Acyloxy, 1-Alkoxyiminoalkyl, Alkylcarbonyl oder Acylamino bedeutet), oder eine stickstoffhaltige heterocyclische Gruppe ist, R^1 gegebenenfalls acyliertes oder geschütztes Amino und X ein Wasserstoffatom oder Methoxy ist, bzw. Salze oder Ester davon, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen der Formel I^a, wobei in diesen Formeln die Substituenten die angegebene Bedeutung haben, sowie weiterhin Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindungen der Formel I^a bzw. Verfahren zur Herstellung dieser Zwischenprodukte. Die Verbindungen der Formel I^a weisen verbesserte antimikrobielle und β -Lactamase-inhibierende Eigenschaften auf, und sind wertvoll als Arzneimittel für den Einsatz bei Menschen und Haustieren. Formeln



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäÙ § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

ISSN 0433-6461

(11)

212 510

Int.Cl.³

3(51) C 07 D205/08

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2504 104
(31) 73728/1982;93463/1982

(22) 29.04.83
(32) 30.04.82;31.05.82

(44) 15.08.84
(33) JP;JP

(71) siehe (73)
(72) KISHIMOTO, SHOJI; MATSUO, TAIKUKI; OCHIAI, MICHIIKO, JP
(73) TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD., OSAKA, JP

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 1-SULFO-2-AZETIDINON-DERIVATEN

(57) Die Erfindung betrifft 1-Sulfo-2-oxoazetidinderivate der Formel, in der $R^a - COQ^0$ (wobei Q^0 gegebenenfalls geschütztes oder substituiertes Amino ist), $-COQ^5$ (wobei Q^5 gegebenenfalls geschütztes Hydroxyl ist), $-(CH_2)_n a - R^{4a}$ (wobei n^a für eine ganze Zahl von 1 bis 3 steht, R^{4a} ein Wasserstoffatom oder Carbamoylamino-, N-Sulfocarbamoylamino-, Carbamoyl, Carbamoyloxy, N-Sulfocarbamoyloxy, Haloalkylcarbonylcarbamoyloxy, Alkylsulfonyloxy, Pyridinio, Alkoxy, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Halogenoalkylcarbonyloxy, Hydroxyl, Alkoxy-carbonyl, Acyloxy, 1-Alkoxyiminoalkyl, Alkylcarbonyl oder Acylamino bedeutet), oder eine stickstoffhaltige heterocyclische Gruppe ist, R^1 gegebenenfalls acyliertes oder geschütztes Amino und X ein Wasserstoffatom oder Methoxy ist, bzw. Salze oder Ester davon, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen der Formel I^a, wobei in diesen Formeln die Substituenten die angegebene Bedeutung haben, sowie weiterhin Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindungen der Formel I^a bzw. Verfahren zur Herstellung dieser Zwischenprodukte. Die Verbindungen der Formel I^a weisen verbesserte antimikrobielle und β -Lactamase-inhibierende Eigenschaften auf, und sind wertvoll als Arzneimittel für den Einsatz bei Menschen und Haustieren. Formel I^a

Zur PS Nr. 212 510.....

ist eine Zweitschrift erschienen.

(Teilweise bestätigt gem. § 18 Abs.1 d.Änd.Ges.z.Pat.Ges.)

Berlin, 20. 10. 1983

AP C 07 D/250 410

62 409 12

Verfahren zur Herstellung von 1-Sulfo-2-azetidinon-Derivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft die Herstellung neuer 1-Sulfo-2-azetidinon-Derivate, die wegen ihrer antimikrobiellen und β -Lactamase-inhibierenden Eigenschaften in der Medizin als Heilmittel eingesetzt werden können.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Bisher wurden verschiedene 2-oxo-Azetidin-Derivate synthetisiert und darüber berichtet, beispielsweise in Tetrahedron, 34 (1978), 1731 - 1767, in Chemical Reviews, 76 (1976), 113 - 155, in Synthesis (1973), 327 - 346 u.a.

Ziel der Erfindung

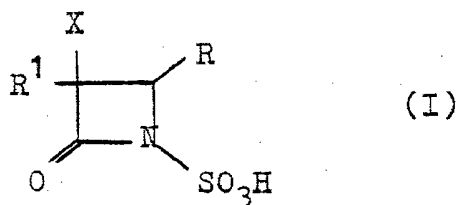
Es ist Ziel der Erfindung, den Stand der Technik durch weitere neue Pharmaka zu bereichern.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Verfahren zur Herstellung neuer 1-Sulfo-2-azetidinon-Derivate bereitzustellen.

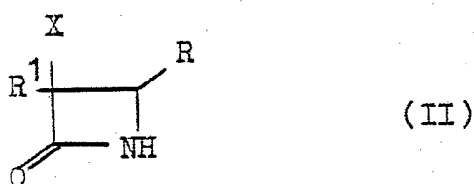
Erfindungsgemäß werden daher hergestellt neue 1-Sulfo-2-oxo-azetidin-Derivate der allgemeinen Formel

- 2 -

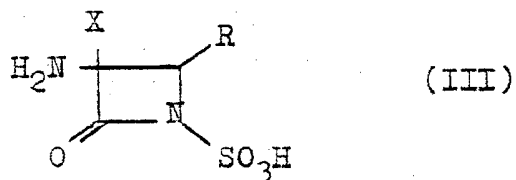


in welcher R ein organischer Rest ist, der über ein Kohlenstoffatom darin an den Azetidinring gebunden ist; R¹ steht für eine Aminogruppe, die gegebenenfalls acyliert oder geschützt sein kann und X bedeutet Wasserstoff oder Methoxyl; bzw. pharmazeutisch annehmbare Salze oder Ester davon.

Es wurde gefunden, daß die 1-Sulfo-2-oxo-azetidin-Derivate der Formel I dadurch erhalten werden können, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der R, R¹ und X die oben angegebene Bedeutung haben, oder ein Salz oder einen Ester davon, sulfoniert, oder eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der R und X die oben angegebene Bedeutung haben, oder ein Salz oder einen Ester davon, acyliert, und daß die erhaltenen Verbindungen der Formel I ausge-

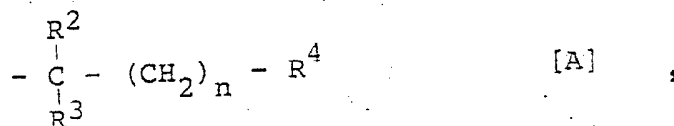
zeichnete antimikrobielle und β -Lactamase-inhibierende Eigenschaften aufweisen.

In den oben angegebenen Formeln I, II und III bedeutet R einen organischen Rest, der über ein Kohlenstoffatom dieses organischen Restes in 4-Stellung an den 2-Oxo-azetidin-Kern gebunden ist, d. h. ein Rest der von einer organischen Verbindung dadurch abgeleitet ist, daß man ein Wasserstoffatom, das an eines seiner Kohlenstoffatome gebunden ist, entfernt. Derartige organische Reste umfassen beispielsweise Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkenyl, Aryl, eine heterocyclische Gruppe und dgl., die gegebenenfalls durch einen bis sieben, vorzugsweise einen bis drei Substituenten substituiert sein können. In der folgenden Beschreibung wird jede Gruppe, die gegebenenfalls substituiert sein kann, durch ein hochgestelltes Sternchen "+" gekennzeichnet. Beispielsweise wird eine Alkylgruppe, die gegebenenfalls substituiert sein kann, durch "Alkyl+" bezeichnet. In diesen Fällen ist die Anzahl der Substituenten nicht auf einen beschränkt und einige substituierte Gruppen können zwei bis einige weitere Substituenten aufweisen, die untereinander gleich oder voneinander verschieden sein können. Das Alkyl ist vorzugsweise ein gerades oder verzweigt-kettiges Niederalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie z. B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec. Butyl, tert. Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, n-Hexyl, Isohexyl oder dgl. Das Cycloalkyl weist vorzugsweise 3 bis 8 Kohlenstoffatome auf und umfaßt beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl,

Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Adamantyl u.dgl.
Das Alkenyl ist vorzugsweise ein gerades oder verzweigt-kettiges niederes Alkenyl mit 2-6 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Vinyl, Allyl, Isopropenyl, 2-Methallyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl od.dgl. Das Alkinyl ist vorzugsweise ein gerades oder verzweigt-kettiges niederes Alkinyl mit 2-6 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Äthynyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl od.dgl. Das Cycloalkenyl umfaßt beispielsweise jene mit 3-8 Kohlenstoffatomen wie z.B. 1-Cyclopropenyl, 1-Cyclobutenyl, 1-Cyclopentenyl, 2-Cyclopentenyl, 3-Cyclopentenyl, 1-Cyclohexenyl, 2-Cyclohexenyl, 3-Cyclohexenyl, 1-Cycloheptenyl, 1-4-Cyclohexadienyl u.dgl. Unter anderem ist ein Cycloalkenyl mit 4-6 Kohlenstoffatomen bevorzugt. Das Aryl umfaßt beispielsweise Phenyl, α -naphthyl, β -naphthyl, Biphenyl, Anthryl u.dgl. Von diesen sind üblicherweise Phenyl und Naphthyl vorteilhaft. Die heterocyclischen Gruppen umfassen beispielsweise 5-8 gliedrige heterocyclische Ringe mit einem bis einigen Heteroatomen wie z.B. Stickstoff (wobei die N-oxide umfaßt sind), Sauerstoff und Schwefel, sowohl als auch entsprechende verschmolzene Ringe, die an einem ihrer Kohlenstoffatome eine verfügbare Bindungsstelle aufweisen. Beispiele von solchen heterocyclischen Gruppen, die gewöhnlich vorteilhaft sind, umfassen z.B. 2- oder 3-Pyrrolyl, 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 3-Pyrrolidinyll, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, N-oxido-2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 3- oder 4-Piperidinyll, 2-, 3- oder 4-Pyranyll, 2-, 3- oder 4-Thiopyranyll, Pyrazinyll, 2-, 4- oder 5-Thiazolyll, 2-, 4- oder 5-Oxazolyll, 3-, 4- oder 5-Isothiazolyll, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyll, 2-, 4- oder 5-Imidazolyll, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyll, 3- oder 4-Pyridazinyll, N-oxido-3- oder 4-Pyridazinyll, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyll, N-oxido-2-, 4- oder 5-pyrimidinyll, Piperazinyll, 4- oder 5-(1,2,3-Thiadiazolyll), 3- oder 5-

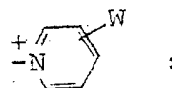
(1,2,4-Thiadiazolyl), 1,3,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 4- oder 5-(1,2,3-oxadiazolyl), 3- oder 5-(1,2,4-oxadiazolyl), 1,3,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,2,3- oder 1,2,4-Triazolyl, 1H- oder 2H-Tetrazolyl, Pyrido- $\overline{2,3-d}$ pyrimidyl, Benzopyranyl, 1,8-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 2,7- oder 2,6-Naphthyridyl, Chinolyl, Thieno $\overline{2,3-b}$ pyridyl u.dgl. Unter anderem wird ein 5- oder 6-gliedriger heterocyclischer Ring mit einem bis 4 Heteroatomen, ausgewählt aus Stickstoff und Schwefel bevorzugt, wie z.B. Thienyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl u.dgl.

Von diesen Gruppen können die Alkyl- Alkenyl- und Alkinylgruppen mit 1-3 Substituenten substituiert sein, wie z.B. Cycloalkyl*, Cycloalkenyl*, Aryl*, eine heterocyclische Gruppe*, Alkoxycarbonyl, Acyl, Oxo, Halogen, Cyano, Hydroxy, Alkoxy, Aryl*-oxy, Acyloxy, Carbamoyloxy, Hydroxysulfonyloxy, Alkylsulfonyloxy, Aryl*-sulfonyloxy, Nitro, Amino, Carboxy, Aminocarbonyl, Alkylthiocarbonyl, Mercapto, Alkylthio, Aminoalkylthio, Acylaminoalkylthio, Aralkyl*-thio, Aryl*-thio, Heterocyclo*-thio, quaternäres Ammonium* od.dgl. Die substituierten Alkylgruppen umfassen beispielsweise eine Gruppe der allgemeinen Formel



in der n eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist, R^2 und R^3 , die untereinander gleich oder voneinander verschieden sind, stehen für Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl*, Aralkyl*, Aryl*, heterocyclische Gruppen*, Alkoxycarbonyl oder Acyl, oder R^2 und R^3 stehen zusammen für die Oxo-Gruppe,

und R^4 ist Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl*, Aryl*, eine heterocyclische Gruppe*, Halogen, Cyano, Hydroxy, Alkoxy, Aryl*-oxy, Aralkyl*-oxy, Acyloxy, Carbamoyloxy, Hydroxy-sulfonyloxy, Alkylsulfonyloxy, Aryl*-sulfonyloxy, Sulfoxy, Nitro, Amino, Azido, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Alkoxy-carbonylalkyloxy, Aminocarbonyl, Alkylthiocarbonyl, Acyl, Mercapto, Alkylthio, Aminoalkylthio, Acylaminoalkylthio, Aralkyl*-thio, Aryl*-thio, Heterocyclo*-thio oder quaternäres Ammonium*. In den Substituenten auf den Alkyl-, Alkenyl- und Alk nyl-Gruppen und in den Gruppen, die durch R^2 , R^3 oder R^4 dargestellt sind, ist das Alkoxy vorzugsweise ein geradkettiges oder verzweigtes Niederalkoxy mit 1-6 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec.Butoxy, tert.Butoxy, n-Pentyloxy, Isopentyloxy, n-Hexyloxy, Isohexyloxy od.dgl. Aralkyl umfaßt beispielsweise Benzyl, Phenäthyl, Phenylpropyl, Naphthylmethyl od.dgl. Das Halogen umfaßt Fluor, Chlor, Brom und Jod. Die quaternären Ammoniumgruppen umfassen beispielsweise Gruppen der Formel



in der W Wasserstoff, Alkyl, Carbamoyl, Carboxyl, Sulfo- oder Alkoxy bedeuten kann, die abgeleitet sein können von Pyridin-Derivaten wie Pyridin, carbamoylsubstituierte Pyridine (beispielsweise Nicotinamid, Isonikotinamid u.dgl.) carboxylsubstituierte Pyridine (beispielsweise Nikotinsäure, Isonikotinsäure u.dgl.) sulfosubstituierte Pyridine (z.B. Pyridinsulfonsäure, u.dgl.), Chinoline u.dgl. Diese quaternären Ammoniumgruppen können ein inneres Salz mit den Sulfogruppen in der 1-Stellung der 2-Oxoazetidin-Kerne bilden. Die Acylgruppen umfassen beispielsweise Formyl, Alkylcarbonyl, Aryl*-carbonyl, Aralkyl*-carbonyl, Heterocyclo*-acetyl u.dgl.

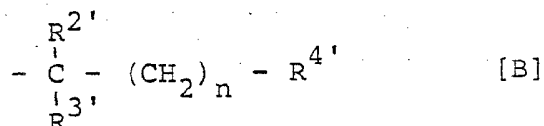
sowie auch die unten für R^1 angegebenen Acylgruppen. Von diesen sind beispielsweise C_{1-6} -alkylcarbonyl (beispielsweise Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, Isobutyryl, n-Pentanoyl, n-Hexanoyl u.dgl.), gegebenenfalls substituiertes Benzoyl (z.B. Benzoyl, 4-Hydroxybenzoyl, 4-Methoxybenzoyl u.dgl.), gegebenenfalls substituiertes C_{7-9} -Arylcarbonyl (z.B. Phenylacetyl, 4-Hydroxyphenylacetyl, 4-Methoxyphenylacetyl u.dgl.), 5-gliedrige heterocyclische Carbonyl- oder Acetylgruppen, die mindestens eines der Heteroatome Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel enthalten, und die substituiert sein können (z.B. 2-Thienylcarbonyl, 2-Furylcarbonyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolylacetyl, 2- oder 3-Thienylacetyl, 2- oder 3-Furylacetyl, 2-Amino-4- oder 5-Thiazolylacetyl u.dgl.) bevorzugt. Und die Alkylbestandteile von Alkylsulfonyloxy, Alkylthiocarbonyl, Alkylthio, Aminoalkylthio, Acylaminoalkylthio und Alkoxy-carbonylalkyloxy, die Alkoxybestandteile von Alkoxy-carbonyl und Alkoxy-carbonylalkyloxy, und die Acylbestandteile von Acyloxy und Acylaminoalkylthio, weisen die oben angegebene Bedeutung auf.

Die Substituenten, wobei 1 bis 5, vorzugsweise 1 bis 3 Substituenten vorhanden sein können, im Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Arylalkyl, Aryl, Heterocyclo- und quaternären Ammoniumgruppen umfassen beispielsweise Alkyl, Alkoxy, Alkenyl, Aryl, Arylalkyl, Mercapto, Alkylthio, Arylthio, Arylalkylthio, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Arylalkylsulfonyl, Trihaloalkyl, Hydroxy, Oxo, Thioxo, Halogen, Nitro, Amino, Cyano, Carbamoyl, Carboxy, Acyl, Acyloxy, Acylamino, Hydroxyalkyl, Carboxyalkyl, Haloalkyl, mono- oder di-Alkylaminoalkyl u.dgl., worin Alkyl, Alkoxy, Alkenyl, Aryl, Arylalkyl, Acyl und Halogen die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Wenn der über eines seiner Kohlenstoffatome an den Azetidinring gebundene organische Rest R eine Aminogruppe enthält, kann diese Aminogruppe substituiert oder geschützt sein, sowie gegebenenfalls weiterhin vorhandene Carboxyl- und Hydroxylgruppen können in gleicher Weise geschützt sein. Die Substituenten der Aminogruppe umfassen Acyl gemäß dem unten erwähnten R^1 , sowie Alkyl, Alkoxy, Hydroxyalkyl, Aralkyl*, Aryl*, heterocyclische Gruppen*, Sulfo, Alkylsulfonyl, Aralkyl*-sulfonyl, Aryl*-sulfonyl, Alkoxycarbonyl, Aralkyl*-oxycarbonyl, Aryl*-oxycarbonyl u.dgl., worin Alkyl, Alkoxy, Aralkyl*, Aryl* und heterocyclo-Gruppe* die oben angegebene Bedeutung haben. Gegebenenfalls kann die Aminogruppe zusammen mit einem ihrer Substituenten eine cyclische Aminogruppe bilden wie Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Piperazino u.dgl. Die Schutzgruppen für Amino umfassen beispielsweise jene, die unten im Zusammenhang mit R^1 als Schutzgruppe für Amino angegeben sind. Die Schutzgruppen für Carboxyl umfassen alle Gruppen die üblicherweise als Carboxyschutzgruppen auf dem Gebiet der β -Lactam- und insbesondere allgemeinen organischen Chemie verwendet werden, wie z.B. Esterreste (wie Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, tert. Butyl, tert. Amyl, Benzyl, p-Nitrobenzyl, p-Methoxybenzyl, Benzhydryl, Phenacyl, Phenyl, p-Nitrophenyl, Methoxymethyl, Äthoxymethyl, Benzylloxymethyl, Acetoxymethyl, Pivaloyloxymethyl, β -Methylsulfonyläthyl, β -Trimethylsilyläthyl, Methylthiomethyl, Trityl, β,β,β -Trichloräthyl, β -Jodäthyl, Trimethylsilyl, Dimethylsilyl, Acetylmethyl, p-Nitrobenzoylmethyl, p-Mesylbenzoylmethyl, Phthalimidomethyl, Propionyloxymethyl, 1,1-Dimethylpropyl, 3-Methyl-3-butenyl, Succinimidomethyl, 3,5-di-tert. Butyl-4-hydroxybenzyl, Mesylmethyl, Benzolsulfonylmethyl, Phenylthiomethyl,

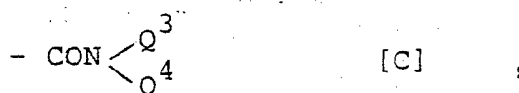
Dimethylaminoäthyl, Pyridin-1-oxido-2-methyl, Methylsulfinylmethyl, bis(p-Methoxyphenyl)methyl, 2-Cyano-1,1-dimethyläthyl u.dgl.), Silyl u.a. Die Schutzgruppen für Hydroxyl umfassen die Gruppen die üblicherweise auf dem Gebiet der β -Lactam und der allgemeinen organischen Chemie als Hydroxyschutzgruppen verwendet werden, wie z.B. Esterreste z.B. Acetyl, Chloracetyl, u.dgl., veresterte Carboxylgruppen, wie z.B. β , β , β -Trichloräthoxycarbonyl, β -Trimethylsilyl-äthoxycarbonyl u.dgl., Ätherreste wie z.B. tert. Butyl, Benzyl, p-Nitrobenzyl, Trityl, Methylthiomethyl, β -Methoxy-äthoxymethyl, u.dgl. Silylätherreste, z.B. Trimethylsilyl, tert. Butyldimethylsilyl u.dgl., Acetalreste, wie z.B. 2-Tetrahydropyranyl, 4-Methoxy-4-tetrahydropyranyl, u.dgl. Die Auswahl der oben erwähnten Hydroxyschutzgruppen sowie auch der Amino- und Carboxyschutzgruppen ist im Zusammenhang mit der gegenständlichen Erfindung nicht kritisch.

Bevorzugte Beispiele für den organischen Rest R sind Gruppen, die durch die Formel A wiedergegeben werden, die von der Maßgabe begleitet werden können, daß, im Falle sowohl R^2 als auch R^3 Wasserstoff sind, R^4 von Wasserstoff verschieden oder Alkyl ist, insbesondere ein geradkettiges Alkyl; oder wenn R^2 oder R^3 Wasserstoff ist und die jeweils andere dieser Gruppen ein Alkyl (insbesondere ein geradkettiges Alkyl) ist und n Null bedeutet, R^4 von Wasserstoff verschieden ist. Unter den Gruppen A ist eine Gruppe der allgemeinen Formel B

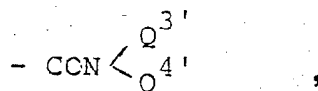


zu erwähnen, in der n die oben angegebene Bedeutung hat,

$R^{2'}$ und $R^{3'}$, die untereinander gleich oder voneinander verschieden sein können, jeweils für Wasserstoff oder Alkyl stehen, oder $R^{2'}$ und $R^{3'}$ miteinander für die Oxo-Gruppe stehen, und $R^{4'}$ Wasserstoff, Alkyl, Aryl*, Halogen, Cyano, Hydroxyl, Alkoxy, Aralkyl*-oxy, Acyloxy, Carbamoyloxy, Alkylsulfonyloxy, Sulfoxy, Amino, das geschützt oder substituiert sein kann, Acido, gegebenenfalls geschütztes Carboxyl, Alkoxy-carbonyl, Alkoxy-carbonyl-alkyloxy, Alkylthio, Heterocyclo*-thio oder quaternäres Ammonium* bedeuten können, mit der Maßgabe, daß, im Falle sowohl $R^{2'}$ als auch $R^{3'}$ Wasserstoff sind, $R^{4'}$ von Wasserstoff verschieden oder ein Alkyl ist (insbesondere ein geradkettiges Alkyl); wenn $R^{2'}$ oder $R^{3'}$ Wasserstoff ist und der andere dieser Reste ein Alkyl (insbesondere ein geradkettiges Alkyl) ist und n Null bedeutet, ist R^4 von Wasserstoff verschieden. Bevorzugtere Gruppen A und B sind (1) solche, bei denen R^2 und R^3 , $R^{2'}$ und $R^{3'}$ zusammengekommen für Oxo stehen und bei denen R^4 und $R^{4'}$ eine Aminogruppe ist, die substituiert oder geschützt sein kann und in denen n Null bedeutet, d.h. eine Gruppe der Formel



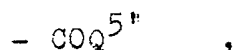
in der Q^3 und Q^4 , die untereinander gleich oder voneinander verschieden sein können, jeweils für Wasserstoff; Alkyl*; Alkoxy; Aralkyl*; Aryl*; heterocyclische* Gruppen Sulfo; Alkylsulfonyl; Amino; Aralkyl*-sulfonyl; Aryl*-sulfonyl; Alkoxy-carbonyl; Aralkyl*-oxycarbonyl, Aryl*-oxycarbonyl; stehen; und in denen die Acyl- oder Schutzgruppen wie unten in bezug auf das Symbol R^1 erwähnt sind, vorzugsweise eine Gruppe der Formel



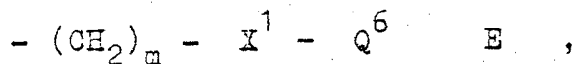
in der $Q^{3'}$ und $Q^{4'}$, die untereinander gleich oder voneinander verschieden sein können, jeweils für Wasserstoff; C_{1-6} -Alkyl; C_{1-6} -Alkoxy; Amino; Carboxy- C_{1-6} -alkyl; C_{1-6} -Alkylcarbonyl das mit einem Halogen substituiert sein kann; Sulfo; Phenyl; Benzoyl; Carbamoyl- C_{1-6} -alkyl; p-Nitrobenzyloxycarbonyl; oder B- C_{1-6} -Alkylsulfonyl- C_{1-6} -alkoxycarbonyl, und insbesondere Carbamoyl, mono- oder di- C_{1-6} -Alkylcarbamoyl, Phenylcarbamoyl, Sulfo-carbamoyl, C_{1-6} -Alkoxycarbamoyl, Carboxy- C_{1-6} -alkyl-carbamoyl u.dgl. stehen, (2) im Falle R^2 und R^3 , $R^{2'}$ und $R^{3'}$ zusammengekommen jeweils für Oxo stehen und R^4 , $R^{4'}$ die Hydroxylgruppe, Alkoxy, Aryl*-oxy, Aralkyl*-oxy oder Alkoxycarbonylalkyloxy bedeuten und n Null ist, d.h. eine Gruppe der Formel D:



in der Q^5 gegebenenfalls geschütztes Hydroxyl, Alkoxy; gegebenenfalls substituiertes Aryloxy; gegebenenfalls substituiertes Aralkyloxy oder Alkoxycarbonylalkyloxy bedeutet, vorzugsweise eine Gruppe der Formel:

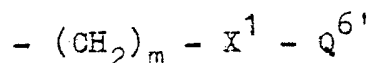


in der $Q^{5''}$ C_{1-6} -Alkoxy, p-Nitrobenzyloxy oder C_{1-6} -Alkoxycarbonyl- C_{1-6} -alkyloxy bedeutet, (3) im Falle, daß sowohl R^2 und R^3 als auch $R^{2'}$ und $R^{3'}$ Wasserstoff sind, beispielsweise eine Gruppe der Formel



in der m eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist, X^1 für $-NH-$, $-S-$, $-O-$ oder eine direkte Bindung steht und Q^6 Wasserstoff, Carbamoyl, gegebenenfalls substituiertes Acyl, Alkyl, eine gegebenenfalls substituierte hetero-

cyclische Gruppe oder eine gegebenenfalls geschützte Carboxylgruppe bedeutet. Unter den Gruppen der Formel E ist eine Gruppe der Formel



zu erwähnen, in der m und X^1 die oben genannte Bedeutung haben und $\text{Q}^{6'}$ ein gegebenenfalls mit einem Halogen substituiertes C_{1-6} -Alkylcarbonyl, ein C_{1-6} -Alkyl; Benzoyl; 5- oder 6-gliedrige stickstoffhaltige heterocyclische Gruppen (beispielsweise Pyrrolyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Diazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl u.dgl.), die mit einer C_{1-6} -Alkylgruppe substituiert sein können, oder ein 5- bis 6-gliedriges, Stickstoff enthaltendes heterocyclisches Thioacetyl ist, bei dem der heterocyclische Ring mit einem C_{1-6} -Alkyl substituiert sein kann.

Konkrete Beispiele für die Gruppe C umfassen Carbamoyl, N-Methylcarbamoyl, N-Äthylcarbamoyl, N-Propylcarbamoyl, N-Isopropylcarbamoyl, N-Butylcarbamoyl, N,N-Dimethylcarbamoyl, N,N-Diäthylcarbamoyl, N-Sulfocarbamoyl, N-Methoxycarbamoyl, N-Äthoxycarbamoyl, N-Propoxycarbamoyl, N-Isopropoxycarbamoyl, N-Hydroxycarbamoyl, N-Aminocarbamoyl, $\angle 1$ -(L)-Benzyloxycarbonyläthylaminocarbonyl, $\angle 1$ -(L)-Carboxy-äthylaminocarbonyl, N-Phenylcarbamoyl, N,N-Diphenylcarbamoyl, N-(p-Chlorphenyl)carbamoyl, N-Benzylcarbamoyl, N,N-Dibenzylcarbamoyl, N-Hydroxymethylcarbamoyl, N-Hydroxyäthylcarbamoyl, N-Chlormethylcarbamoyl, N-Acetylcarbamoyl, N-Propionylcarbamoyl, N-Carboxycarbamoyl, N-Methoxycarbonylcarbamoyl, N-Äthoxycarbonylcarbamoyl, N-Phenoxycarbonylcarbamoyl u.dgl. Konkrete Beispiele aus der Gruppe D sind Carboxyl, Methoxycarbonyl, Äthoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, n-Butyloxycarbonyl, Iso-

butyloxycarbonyl, sec.-Butyloxycarbonyl, Pentoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Phenäthyloxycarbonyl, Methoxycarbonylmethyloxycarbonyl, Äthoxycarbonylmethyloxycarbonyl, Phenyl-oxycarbonyl, p-Chlorphenyloxycarbonyl, Hydroxymethyloxy-carbonyl, Sulfomethyloxycarbonyl und dgl. Konkrete Bei-
spiele aus der Gruppe E sind Acylaminoalkyl (z.B. Acetyl-aminomethyl, Propionylaminomethyl, n-Butyrylaminomethyl, Isobutyrylaminomethyl, Acetylaminöäthyl, Propionylamino-äthyl, Acetylaminopropyl, Acetylaminobutyl, Benzoylaminomethyl, Benzoylaminöäthyl, Benzoylaminopropyl, Formyl-aminomethyl, Phenylacetylaminomethyl, 4-Hydroxyphenyl-acetylaminomethyl, 2-Thienylcarbonylaminomethyl, 2-Furyl-carbonylaminomethyl, Thienylacetylaminomethyl, 2-Amino-4-thiazolylacetylaminomethyl, u.dgl.), Carbamoylaminoalkyl (z.B. Carbamoylaminomethyl, Carbamoylaminöäthyl, Carbamoylaminopropyl, u.dgl.), Acyloxyalkyl (z.B. Acetoxymethyl, Propionyloxymethyl, Isopropionyloxymethyl, Acetoxyäthyl, 2-(2-Chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-methoxyiminoacetoxymethyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-(Z)-2-methoxyiminoacetoxymethyl, 2-Thienylacetoxymethyl, 2-Furylacetoxymethyl, Thiazolylacetoxymethyl, 2-Amino-4-thiazolylacetoxymethyl, Benzoyloxymethyl, Benzoyloxyäthyl, 4-Hydroxybenzoyloxy-methyl, 4-Methoxybenzoyloxymethyl, Monochloracetoxymethyl, Trichloräthoxycarbonyloxymethyl, Acetoacetoxymethyl, (1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio-acetoxymethyl, (1-N,N-Di-methylaminoäthyl-1H-tetrazol-5-yl)thioacetoxymethyl, (1-Carboxymethyl-1H-tetrazol-5-yl)thioacetoxymethyl, (2-Methylthiadiazol-5-yl)thioacetoxymethyl, (2-Methyloxa-diazol-5-yl)thioacetoxymethyl, (1-Methyl-1H-triazol-5-yl)thioacetoxymethyl, u.dgl.), Carbamoyloxyalkyl (z.B. Carba-moyloxymethyl, Carbamoyloxyäthyl, Carbamoyloxypropyl, Carbamoyloxyisopropyl u.dgl.), heterocyclisches Thioalkyl

(z.B. Thienylthiomethyl, Thienylthioäthyl, Thienylthio-
propyl, Furylthiomethyl, Furylthioäthyl, Thiazolylthio-
methyl, Thiazolylthioäthyl, 2-Amino-thiazolylthiomethyl,
2-Aminothioazolylthioäthyl, 2-Amino-thiazolylthioisopropyl,
(2-Methyl-thiadiazol-5-yl)thiomethyl, (2-Methyloxadiazol-
5-yl)thiomethyl, Oxazolylthiomethyl, (1-Methyl-1H-triazol-
5-yl)thiomethyl, (1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl,
(1-N,N-Dimethylaminoäthyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl,
(1-Carboxymethyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl, (1-Methyl-
1H-tetrazol-5-yl)thioäthyl, (1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio-
propyl, u.dgl.), Alkylthioalkyl (z.B. Methylthiomethyl,
Methylthioäthyl, Methylthiopropyl, Methylthioisopropyl,
Äthylthiomethyl, Äthylthioäthyl, Propylthiomethyl, Propyl-
thioäthyl, Isopropylthiomethyl, n-Butylthiomethyl, Iso-
butylthiomethyl, sec.-Butylthiomethyl, u.dgl.), Carboxy-
oder verestertes Carboxyalkyl (z.B. Carboxymethyl, Carboxy-
äthyl, Carboxypropyl, Carboxy-n-butyl, Carboxyisobutyl,
Carboxy-sec.-butyl, Methoxycarbonylmethyl, Äthoxycarbonyl-
methyl, Methoxycarbonyläthyl, Propoxycarbonylmethyl, Iso-
propoxycarbonylmethyl, Phenoxy-carbonylmethyl, Phenoxy-
carbonyläthyl, Benzyloxycarbonylmethyl, Benzyloxycarbonyl-
äthyl, p-Hydroxybenzyloxycarbonylmethyl, p-Methoxybenzyloxy-
carbonylmethyl, Carboxymethyloxycarbonylmethyl u.dgl.).

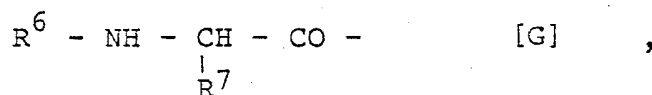
In den obenstehenden Formeln (I), (II) und (III)
ist R^1 eine Aminogruppe, die gegebenenfalls acyliert oder
geschützt sein kann, und die Acylgruppe in der acylierten
Aminogruppe umfaßt irgendeine der üblichen Acylgruppen
aus den 6- und 7-Aminogruppen bekannter Penicillinderivate
bzw. Cephalosporinderivate. Beispiele für die Acylgruppe
umfassen

(i) eine Gruppe der Formel



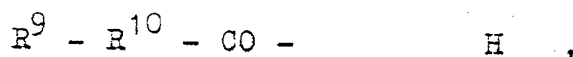
in der R^5 eine Niederalkyl- oder eine Heterocyclo*-Gruppe ist,

(ii) eine Gruppe der Formel



in der R^6 Wasserstoff, ein Aminosäurerest, eine Aminoschutzgruppe oder eine Gruppe $R^8-(CH_2)_{n1}-CO-$ ist, in der R^8 eine Heterocyclo*-Gruppe und $n1$ eine ganze Zahl von Null bis 2 ist, und R^7 eine Niederalkyl-, Phenyl-, Heterocyclo*-carbonylamino- oder eine heterocyclische Gruppe ist;

(iii) eine Gruppe der Formel

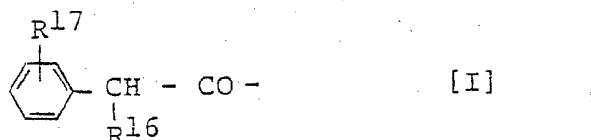


in der R^9 eine Gruppe $R^{11}-\underset{\substack{|| \\ N \\ | \\ O-R^{12}}}{C}-$ ist, in der R^{11}

Alkyl*, Heterocyclo* oder Phenyl* ist, sowie R^{12} für Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl oder eine Gruppe R^{13} , R^{14} steht, in der R^{13} ein niederes Alkylen oder niederes Alkenylen und R^{14} Phenyl*, Carboxyl oder ein Ester davon, oder Mono- oder Di-(Niederalkyl)amino ist, und in der R^{10} eine direkte Bindung oder eine Gruppe $-CO-NH-\underset{\substack{| \\ R^{15}}}{CH}-$ ist, worin R^{15} ein Niederalkyl, Phenyl*

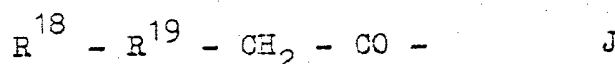
oder Thiazolyl* bedeutet,

(iv) eine Gruppe der Formel



in der R^{16} Hydroxy, Hydroxysulfonyloxy, Carboxy, Ureido*, Sulfamoyl*, Sulfo, Phenoxy*-carbonyl oder Formyloxy und R^{17} Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Nitro oder Hydroxy ist, sowie

(v) eine Gruppe der Formel



ist, in der R^{18} Cyano, Phenyl*, Phenoxy*, Niederalkyl*, Alkenylen*, oder Heterocyclo*, sowie R^{19} eine direkte Bindung oder -S- ist, u.dgl.

In den Resten R^5 bis R^{19} umfaßt Alkyl, Heterocyclo, Alkoxy und Halogen jene Gruppen, die oben unter R genannt sind. Die Aminosäurereste umfassen beispielsweise Glycyl, Alanyl, Valyl, Leucyl, Isoleucyl, Seryl, Threonyl, Cysteinyl, Cystyl, Methionyl, α - oder β -Aspartyl, α - oder γ -Glutamyl, Lysyl, Arginyl, Phenylalanyl, Phenylglycyl, Tyrosyl, Histidyl, Tryptophanyl, Prolyl u.dgl. Die Schutzgruppe für Amino umfaßt jene, die in bezug auf R^1 unten als Schutzgruppen für Amino bezeichnet sind. Das Alkylen weist vorzugsweise ein geradkettiges oder verzweigtes Niederalkylen mit 1-3 Kohlenstoffatomen auf und umfaßt beispielsweise Methylen, Äthylen, Propylen, Isopropylen u.dgl. Das Alkenylen ist vorzugsweise ein geradkettiges oder verzweigtes Niederalkenylen mit

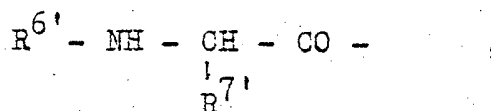
2-4 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Vinylen, Propenylen u.dgl. Der Carbonsäureester umfaßt niedere Alkylester mit 1-6 Kohlenstoffatomen im Alkylanteil z.B. Methylester, Äthylester, Propylester, n-Butylester, Isobutylester, tert.-Butylester u.dgl. Die Substituenten am Heterocyclo*, Phenyl*, Thiazolyl*, Phenoxy*-carbonyl und Phenoxy* umfassen jene Substituenten am Heterocyclo* und Aryl*, wie sie oben für R beschrieben sind. Zusätzlich können die Substituenten am Thiazolyl* beispielsweise ein Acylamin mit 2-4 Kohlenstoffatomen umfassen, das mit Alkyl, Alkoxy, Halogen, Hydroxy, Amino od.dgl. substituiert ist, und der Substituent am Heterocyclo* kann beispielsweise Phenyl umfassen, das durch Alkyl, Alkoxy, Halogen, Nitro, Amin u.dgl. substituiert ist. Der Substituent am Ureido* umfaßt beispielsweise Sulfo in der Form eines Salzes mit einem geeigneten Kation wie z.B. Natrium oder Kalium, Carbamoyl; Sulfamoyl; Amidino; Alkyl mit 1-3 Kohlenstoffatomen u.dgl. Der Substituent am Sulfamoyl* umfaßt beispielsweise ein niederes Alkyl mit 1-3 Kohlenstoffatomen Amidino u.dgl. Der Substituent am Niederalkyl* umfaßt beispielsweise Halogen, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl u.dgl. Der Substituent am Alkenylen* umfaßt beispielsweise Carboxy, Cyano u.dgl.

Die Formel $R^{11}-\overset{\overset{||}{N}}{\underset{\underset{O-R^{12}}{|}}{C}}$ für R^9 stellt entweder das

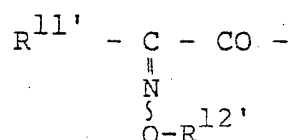
syn-Isomer $R^{11}-\overset{\overset{||}{N}}{\underset{\underset{O-R^{12}}{|}}{C}}$ oder das anti-Isomer $R^{11}-\overset{\overset{||}{N}}{\underset{\underset{R^{12}-O}{|}}{C}}$

oder eine Mischung daraus dar.

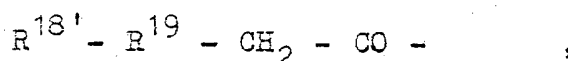
Unter jenen ist bevorzugt eine der Gruppen G eine Gruppe der Formel



in der $R^{6'}$ eine Aminoschutzgruppe oder eine Gruppe $R^8 - (CH_2)_{n1} - CO -$ ist, in welcher R^8 Heterocyclo* und $n1$ eine ganze Zahl von Null bis 2 ist, sowie $R^{7'}$ Phenyl* oder Heterocyclo* bedeutet. Eine bevorzugte Gruppe H ist eine Gruppe der Formel

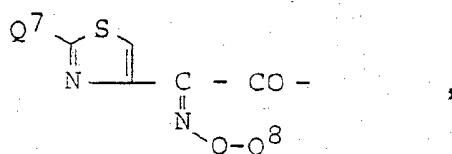


in der $R^{11'}$ Heterocyclo* oder Phenyl* ist, $R^{12'}$ für Wasserstoff, Niederalkyl oder eine Gruppe $R^{13} - R^{14'}$ steht, worin R^{13} wie oben angegeben definiert ist und $R^{14'}$ Carboxyl oder eine veresterte Carboxylgruppe ist. Eine bevorzugte Gruppe J ist eine Gruppe der Formel



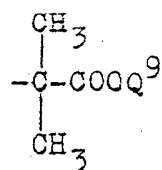
in der $R^{18'}$ Heterocyclo* und R^{19} wie oben definiert ist, u.dgl.

Insbesondere in Blickrichtung auf die antibiotischen Wirkungen ist eine Gruppe der Formel



in der Q^7 Amino oder geschütztes Amino und Q^8 Niederalkyl, Niederalkenyl, eine Gruppe $-CH_2COOQ^9$ oder eine

Gruppe



ist, in der COOQ^9 Carboxyl oder

verestertes Carboxyl ist, besser brauchbar als Acylbestandteil der acylierten Aminogruppe für R^1 .

Bezüglich der oben genannten Acylgruppen umfassen Beispiele für die Acylgruppe $\text{R}^5-\text{CO}-$ 3-(2,6-Dichlorphenyl)-5-methylisoxazol-4-yl-carbonyl, 4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxyl u.dgl.

Beispiele für die Acylgruppe $\text{R}^6-\text{NH}-\underset{\text{R}^7}{\text{CH}}-\text{CO}-$ umfassen

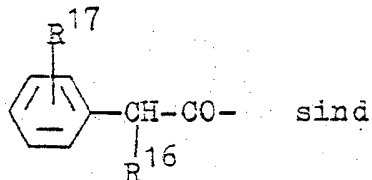
D-alanyl, Benzyl- N^α -carboboxy- γ -D-glutamyl-D-alanyl, D-Phenylglycyl-D-alanyl, N-Carboboxy-D-alanyl, N-Carboboxy-D-phenylglycyl, D-Alanyl-D-phenylglycyl, γ -D-Glutamyl-D-alanyl, 2-(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)-2-phenylacetyl, 2-(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)-2-(4-sulfoxyphenyl)acetyl, N-(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxyl)-D-alanyl, N-(4-Äthyl-2,3-dithiooxo-1-piperazincarboxyl)-D-phenylglycyl, 2,2-bis-(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)-acetyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)acetyl, 2-(4-Hydroxy-6-methylnikotinamido)-2-phenylacetyl, 2-(4-Hydroxy-6-methylnikotinamido)-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl, 2-[5,8-Dihydro-2-(4-formyl-1-piperazinyl)-5-oxopyrido- $\int$ 2,3-d/pyrimidin-6-carboxamido]-2-phenylacetyl, 2-(3,5-Dioxo-1,2,4-triazin-6-carboxamido)-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl, 2-(3-Furfuridenamino-2-oxoimidazolidin-1-carboxamido)-2-phenyl-

acetyl, 2-(Cumarin-3-carboxamido)-2-phenylacetyl,
 2-(4-Hydroxy-7-methyl-1,8-naphthyridin-3-carboxamido)-
 2-phenylacetyl, 2-(4-Hydroxy-7-trifluormethylchinolin-
 3-carboxamido)-2-phenylacetyl, N- $\sqrt{2}$ -(2-Amino-4-thiazolyl)
 acetyl- $\sqrt{7}$ -D-phenylglycyl, 2-(6-Brom-1-äthyl-1,4-dihydro-
 4-oxothieno $\sqrt{2}$,3-b $\sqrt{7}$ pyridin-3-carboxamido)-2-phenylacetyl,
 2-(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazinocarboxamido)-2-thienyl-
 acetyl, 2-(4-n-Pentyl-2,3-dioxo-1-piperazinocarboxamido)-
 2-thienylacetyl, 2-(4-n-Octyl-2,3-dioxo-1-piperazino-
 carboxamido)-2-thienylacetyl, 2-(4-Cyclohexyl-2,3-dioxo-
 1-piperazinocarboxamido)-2-thienylacetyl, 2- $\sqrt{4}$ -(2-Phenyl-
 äthyl)-2,3-dioxo-1-piperazinocarboxamido- $\sqrt{2}$ -thienylacetyl,
 2-(3-Methylsulfonyl-2-oxoimidazolidin-1-carboxamido)-2-
 phenylacetyl, 2-(3-Furfuridenamino-2-oxoimidazolidin-
 1-carboxamido)-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl, 2-(4-Äthyl-2,3-
 dioxo-1-piperazinocarboxamido)-2-(4-benzyloxyphenyl)-
 acetyl, 2-(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazinocarboxamido)-2-
 (4-methoxyphenyl)acetyl, 2-(8-Hydroxy-1,5-naphthyridin-7-
 carboxamido)-2-phenylacetyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-
 2-formamidoacetyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-acetamido-
 acetyl, u.dgl.

Beispiele für die Acylgruppe $R^9-R^{10}-CO-$ sind
 N- $\sqrt{2}$ -(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl- $\sqrt{7}$ -D-alanyl,
 N- $\sqrt{2}$ -(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl- $\sqrt{7}$ -D-phenyl-
 glycyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-thiazolyl)-
 2-methoxyiminoacetamido- $\sqrt{7}$ acetyl, 2-(2-Chloracetamido-4-
 thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-
 2-Methoxyiminoacetyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-äthoxy-
 iminoacetyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-propoxy-imino-
 acetyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-butoxyiminoacetyl,
 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-benzyloxyiminoacetyl, 2-(2-
 Amino-4-thiazolyl)-2-allyloxyiminoacetyl, 2-(2-Amino-4-

thiazolyl)-2- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] (1\text{-methyl-1-carboxyäthyl})\text{oxyimino} \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \text{acetyl}$,
 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] (1\text{-methyl-1-methoxycarbonyl-äthyl})\text{-oxyimino} \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \text{acetyl}$, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-carboxymethyloxyiminoacetyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-carboxyvinyl-oxyiminoacetyl, 2-(2-Amino-5-chlor-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl, 2-(2-Amino-5-brom-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-oxyiminoacetyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-Carboxyäthyloxy-iminoacetyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxycarbonyläthyloxyiminoacetyl, 2-Thienyl-2-methoxyiminoacetyl, 2-Furyl-2-methoxyiminoacetyl, 2-(1,2,4-Thiadiazol-5-yl)-2-methoxyiminoacetyl, 2-(1,3,4-Thiadiazol-yl)-2-methoxyiminoacetyl, 2-(4-Hydroxyphenyl)-2-methoxyiminoacetyl, 2-Phenyl-2-methoxyiminoacetyl, 2-Phenyl-2-oxyiminoacetyl, 2- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 4\text{-(}\beta\text{-D-Glutamyloxy)phenyl} \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \text{-2-oxyiminoacetyl}$, 2- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 4\text{-(3-Amino-3-carboxypropoxy)phenyl} \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \text{-2-oxyiminoacetyl}$, u.dgl.

Beispiele für die Acylgruppe



sind

α -Sulfophenylacetyl, α -Hydroxyphenylacetyl, α -Ureido-phenylacetyl, α -Sulfoureidophenylacetyl, α -Sulfamoyl-phenylacetyl, α -Phenyloxycarbonylphenylacetyl, α -(p-Tolyl-oxycarbonyl)phenylacetyl, α -Formyloxyphenylacetyl u.dgl.

Beispiele für die Acylgruppe $\text{R}^{18}\text{-R}^{19}\text{-CH}_2\text{-CO-}$ sind

Cyanoacetyl, Phenylacetyl, Phenoxyacetyl, Trifluormethyl-thioacetyl, Cyanomethylthioacetyl, 1H-Tetrazolyl-1-acetyl, Thienylacetyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)acetyl, 4-Pyridyl-thioacetyl, 2-Thienylthioacetyl, 3,5-Dichlor-1,4-dihydro-4-oxopyridin-1-acetyl, β -Carboxyvinylthioacetyl, 2-(2-Aminomethylphenyl)acetyl u.dgl.

Die Amino-, Carboxyl- und/oder Hydroxylgruppen in den oben angegebenen Acylgruppen können durch eine Schutzgruppe geschützt sein.

Die Schutzgruppe für Amino umfaßt jene, die im Nachfolgenden als "Schutzgruppen für Amino" bezeichnet sind.

Die Schutzgruppen für Carboxyl oder Hydroxyl umfassen jene, die oben für R beschrieben sind.

Als Schutzgruppe für Amino für R^1 , die gegebenenfalls geschützt sein kann, kann günstig jede von jenen verwendet werden, die für diesen Zweck auf dem Gebiet der β -Lactam- oder Peptid-Synthesen bekannt sind. Beispiele solcher Aminoschutzgruppen umfassen aromatische Acylgruppen wie z.B. Phthaloyl, p-Nitrobenzoyl, p-tert.-Butylbenzoyl, p-tert.-Butylbenzolsulfonyl, Benzolsulfonyl, Toluolsulfonyl, u.dgl., aliphatische Acylgruppen wie Formyl, Acetyl, Propionyl, Monochloracetyl, Dichloracetyl, Trichloracetyl, Methansulfonyl, Äthansulfonyl, Trifluoracetyl, Maleyl, Succinyl, u.dgl. und veresterte Carboxylgruppen wie Methoxycarbonyl, Äthoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, 2-Cyanoäthoxycarbonyl, β,β,β -Trichloräthoxycarbonyl, β -Trimethylsilyläthoxycarbonyl, β -Methylsulfonyläthoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, p-Nitrobenzyloxycarbonyl, p-Methoxybenzyloxycarbonyl, Diphenylmethyloxycarbonyl, Methoxymethyloxycarbonyl, Acetylmethyloxycarbonyl, Isobornyloxycarbonyl, Phenylloxycarbonyl u.dgl. sowie Nichtacyl-aminoschutzgruppen wie Trityl, 2-Nitrophenylthio, Benzyliden, 4-Nitrobenzyliden, Trialkylsilyl, Benzyl, p-Nitrobenzyl, Proton, u.dgl. Die Wahl der Aminoschutz-

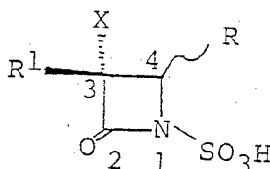
gruppen ist bezüglich der vorliegenden Erfindung nicht kritisch.

In den Verbindungen der Formel I gemäß der Erfindung können die 1-Sulfogruppe und die Carboxylgruppe oder -Gruppen in R und/oder in R^1 in ihren freien Formen vorliegen. Wechselweise können sie in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes vorliegen, das mit einem nichttoxischen Kation, beispielsweise Natrium, Kalium u.dgl., einer basischen Aminosäure, beispielsweise Arginin, Ornithin, Lysin, Histidin, u.dgl., einem Polyhydroxyalkylamin, z.B. N-Methylglucamin, Diäthanolamin, Triäthanolamin, Trishydroxymethylaminomethan u.dgl., gebildet werden. Wenn R und/oder R^1 eine basische Gruppe enthält, können die Verbindungen der Formel I in Form eines Salzes vorliegen, das mit einer organischen Säure, z.B. Essigsäure, Weinsteinsäure, Methansulfonsäure u.dgl., einer anorganischen Säure, z.B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure u.dgl., einer sauren Aminosäure, z.B. Aspartinsäure, Glutaminsäure u.dgl., gebildet ist. Zusätzlich können die Verbindungen der Formel I dann, wenn R und/oder R^1 eine Carboxylgruppe enthalten, in ihre biologisch wirksamen Esterabkömmlinge übergeführt werden, was eine erhöhte Konzentration im Blut und verlängerte in vivo-Aktivität zur Folge hat. Die in diesen Fällen wirksamen Estergruppierungen umfassen beispielsweise α -alkoxy- α -substituierte Methylgruppen (z.B. Alkoxymethyl oder α -Alkoxyäthyl wie Methoxymethyl, Äthoxymethyl, Isopropoxymethyl, α -Methoxyäthyl, α -Äthoxyäthyl, u.dgl.), Alkylthiomethylgruppen wie Methylthiomethyl, Äthylthiomethyl, Isopropylthiomethyl, u.dgl., Acyloxymethyl oder α -acyloxy- α -substituierte Methylgruppen wie Pivaloyl-oxymethyl, α -Acetoxymethyl, u.dgl., α -alkoxycarbonyloxy- α -substituierte Methyl-

gruppen wie Äthoxycarbonyloxymethyl, Äthoxycarbonyloxy-
äthyl, u.dgl.

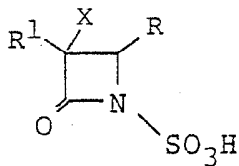
Die Verbindungen der Formel I gemäß der Erfindung können als verschiedene sterische Isomeren vorliegen. (Beispielsweise cis, trans, syn, anti und optisch aktive Isomeren) wie dies auch bei der Ausgangsverbindung II wie unten erwähnt, der Fall ist, und es wird darauf hingewiesen, daß die vorliegende Erfindung diese individuellen Isomeren und auch Mischungen davon umfaßt. Diese Isomeren können entweder allein oder in Mischung miteinander als Medikament eingesetzt werden.

Entsprechend kann eine Art eines sterischen Isomers der Verbindung der Formel I gemäß der Erfindung beispielsweise durch die Formel

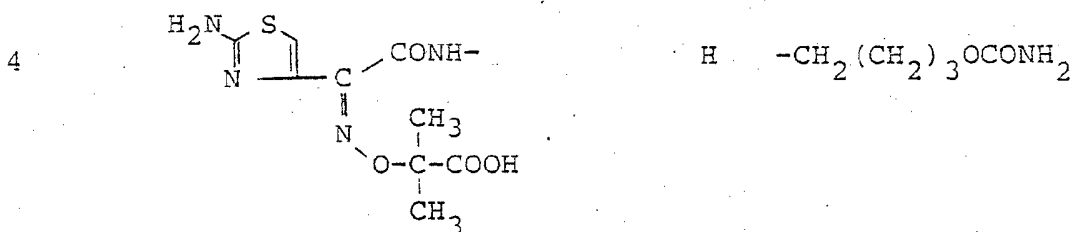
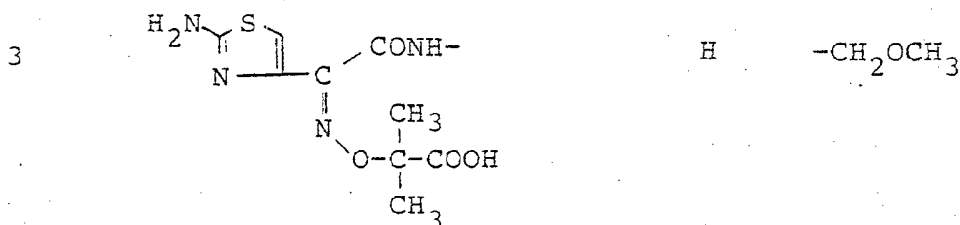
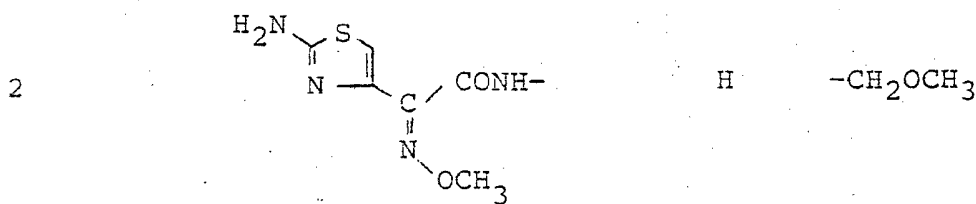
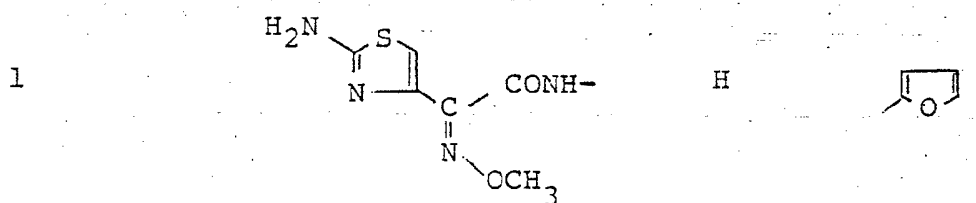


wiedergegeben werden, bei der R , R^1 (β -Konfiguration) und X (α -Konfiguration) wie oben definiert sind, und die Wellenlinie bedeutet eine trans oder cis-Konfiguration der Gruppe R in bezug auf die Gruppe R^1 in 3-Stellung.

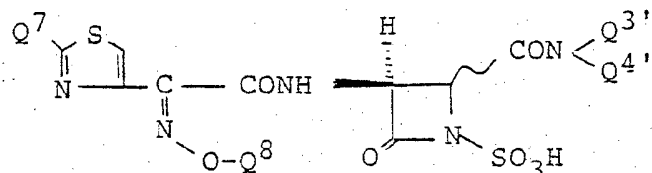
Die den Gegenstand der vorliegenden Erfindung bildenden Verbindungen der Formel I umfassen die im folgenden aufgezählten Verbindungen:



Verbindung	R ₁	X	R
------------	----------------	---	---



Unter anderem ist eine bevorzugte Verbindung der Formel I gemäß der Erfindung eine Verbindung der folgenden Formel



in der $Q^{3'}$, $Q^{4'}$, Q^7 , Q^8 und die Wellenlinie die oben genannte Bedeutung haben, bzw. ein Salz oder ein Äther davon. Wenn in der obigen Formel Q^7 eine Aminogruppe ist, kann die Verbindung gemäß der Formel ein inneres Salz zwischen der Aminogruppe von Q^7 und der Sulfogruppe in 1-Stellung bilden.

Die den Gegenstand der vorliegenden Erfindung bildenden Verbindungen der Formel I und ihre Salze oder Ester sind, in kristalliner oder nicht kristalliner Form, wertvolle Antibiotika, die gegen eine Vielzahl von gram-positiven oder gram-negativen Bakterien wirksam sind, und werden demgemäß als Medikamente an Menschen oder Haustiere verabreicht und stellen sichere antimikrobielle Mittel zur Behandlung von durch gram-positive oder gram-negative Bakterien hervorgerufene Infektionen dar. Zusätzlich dazu werden die antimikrobiellen Wirkstoffe gemäß der Erfindung Tierfutter als Desinfiziens für die Konservierung von Futterstoffen zugesetzt. Die Antibiotika können auch in Form einer wässrigen Formulierung eingesetzt werden, die eine Konzentration im Bereich von 0,1 bis 100 ppm, (d.h. 0,1 bis 100 Teile des Antibiotikums pro Million Teile der Lösung) aufweist, und zwar als

antimikrobielle Präparationen, um schädliche Bakterien zu zerstören, bzw. ihr Wachstum zu inhibieren, beispielsweise auf medizinischen oder zahnmedizinischen Geräten, oder um das Wachstum von schädlichen Bakterien in industriellenwässerigen Medien zu inhibieren, z.B. in Anstrichmitteln auf Wasserbasis oder Waschwässern in Papierfabriken.

Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze oder Ester können entweder allein oder in Kombination mit einer oder mehreren anderen wirksamen Komponenten in irgendeiner der verschiedenen pharmazeutischen Präparationen wie z.B. in Kapseln, Tabletten und Pulvern und auch in Lösungen, Suspensionen und Elixieren verwendet werden. Diese Präparationen können oral, intravenös oder intramuskulär verabreicht werden.

Die Tabletten zum Einnehmen können einen üblichen Exzipienten z.B. ein Bindemittel, z.B. einen Sirup, Gummiarabikum, Gelatine, Sorbitalkohol, Tragacanthgummi oder Polyvinylpyrrolidon enthalten, weiterhin einen Füllstoff, z.B. Lactose u.a. Zucker, Maisstärke, Calciumphosphat, Sorbitalkohol oder Glyzin, ein Schmiermittel, z.B. Magnesiumstearat, Talk, Polyäthylenglykol oder Kieselsäure, einen Desintegrator, z.B. Kartoffelstärke oder ein übliches Netzmittel wie Natriumlaurylsulfat. Die Tabletten können in an sich bekannter Weise beschichtet sein. Die flüssigen Präparationen zum Einnehmen können in solchen Verabreichungsformen wie wässerigen oder öligen Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirupe, Elixieren usw., oder in Form von Lyophilisaten zur vorherigen Auflösung in Wasser oder in einem geeigneten Lösungsmittel vorliegen. Diese flüssigen Präpara-

tionen können ein Suspendiermittel, z.B. Sorbitalkohol, Sirup, Methylcellulose, Glucose/Zuckersirup, Gelatine, Hydroxyäthylzellulose, Carboxymethylzellulose oder Aluminiumstearatgel enthalten. Weiterhin ein hydriertes essbares Öl, z.B. Mandelöl, Kokosnußölfraktionen, ölige Ester, Propylenglykol oder Äthylalkohol, oder ein Konservierungsmittel, z.B. Methyl- oder Propyl-p-Hydroxybenzoat oder Sorbinsäure. Suppositorien können eine übliche Suppositoriengrundmasse, z.B. Theobrominöl oder andere Glyzeride enthalten.

Injizierbare Zusammensetzungen können bereitgestellt werden in Ampullen oder anderen Einheitsdosierbehältern unter Zusatz eines Konservierungsmittels. Diese Zusammensetzungen können in solchen Dosierungsformen wie Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in einem öligen oder wässerigen Medium vorliegen, und können ein geeignetes Adjuvans oder geeignete Adjuvantien aufweisen, wie ein Suspendiermittel, Stabilisatoren und/oder Dispergiermittel. Wechselweise kann der Wirkstoff auch in Pulverform vorliegen, wobei er mit einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. sterilisiertes pyrogenfreies Wasser, vor seiner Verabreichung rekonstituierbar ist.

Der Wirkstoff kann weiterhin in solche Verabreichungsformen formuliert werden, die durch die Schleimhautmembranen der Nase, der Kehle oder der Bronchien absorbierbar sind, beispielsweise Pulver, flüssige Sprays oder Inhalation, Pastillen, Rachenpinselungen u.dgl. Für ophthalmologische oder otologische Verabreichung kann er in Form von flüssigen oder halbflüssigen Kapseln oder als Tropfen zur Instillation verabreicht werden. Zusätzlich dazu kann er mit hydrophoben oder hydrophilen pharmazeutischen Grund-

substanzen in solchen Dosierungsformen wie Salben, Cremes, Lotionen, Anstrichen, Pulver u.dgl. formuliert werden, um pharmazeutische Präparationen zur äußeren Anwendung herzustellen.

Zusätzlich zu diesen Trägerstoffen können diese Präparationen andere Komponenten wie Stabilisatoren, Bindemittel, Antioxidantien, Konservierungsmittel, Schmiermittel, Suspendiermittel, Modifikatoren für das Fließverhalten oder Geschmackstoffe enthalten. Überdies kann ein anderer Wirkstoff oder andere Wirkstoffe in die Zusammensetzung eingebracht werden, um ein breiteres antimikrobielles Spektrum zu ergeben.

Zur Verabreichung an Haustiere kann der erfindungsgemäße Wirkstoff mit Medien formuliert werden, die eine gewünschte Freigabezeit ergeben, um so die sogenannten Intramammary-Präparationen zu schaffen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können an Säugetiere als therapeutische Wirkstoffe gegen mikrobielle Infektionen bei der Behandlung von beispielsweise Infektionen des Atmungstrakts, der Harnwege, von eiterbildenden Infektionen, von Infektionen des Gallengangs, von inneren Infektionen und Darminfektionen, von gynäkologischen Infektionen sowie von durch Operationen hervorgerufenen Infektionen, u.dgl. verabreicht werden. Die tägliche Dosierung verändert sich mit dem Allgemeinzustand des zu behandelnden Patienten, dem Gewicht des Patienten, dem grundsätzlichen Anwendungsweg und der Häufigkeit der Verabreichung sowie dem besonderen parenteralen Vorgehen, das für allgemeine Infektionen angezeigt ist oder dem oralen Vorgehen, das für

Darminfektionen angezeigt ist. Üblicherweise umfaßt die tägliche Oraldosis den Wirkstoff in einer Menge von etwa 15 bis 600 mg/kg Körpergewicht des Patienten in einer oder mehreren Dosen. Die Tagesdosierung zur Verabreichung an einen Erwachsenen ist etwa 10 bis etwa 200 mg/kg Körpergewicht als Wirkstoff, was geeigneter Weise täglich in 2 bis 4 Dosen von etwa 2,5 bis 100 mg/kg jeweils, z.B. durch parenterale Injektion verabreichbar ist.

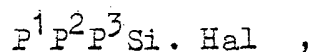
Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel I enthält, kann beispielsweise in verschiedenen flüssigen oder festen Einheitsformen verabreicht werden, die zur oralen Einnahme geeignet sind. Die flüssige oder feste Zusammensetzung kann 0,5 bis 99 % Wirkstoff enthalten. Der bevorzugte Konzentrationsbereich des Wirkstoffes ist etwa 10 bis etwa 60 %. Die Zusammensetzung enthält im allgemeinen etwa 15 bis 1500 mg des Wirkstoffes in jeder Dosierungseinheit und es wird üblicherweise bevorzugt, eine Einheitsdosierung im Bereich von etwa 250 bis 1000 mg an aktiver Komponente zu verwenden.

Zusätzlich zu den oben angegebenen Gebrauchsweisen können die Verbindungen der Formel I und ihrer Salze und Ester in Kombination mit einem β -Lactam-Antibiotikum verwendet werden, da sie β -lactamaseinhibitorische Wirksamkeit besitzen. Beispiele für solche β -Lactam-Antibiotika sind Penicillin-Antibiotika wie Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin, Carbenicillin, Ampicillin, Amoxycillin, Sulbenicillin, u.dgl., Cephalosporin-Antibiotika wie Cephaloridin, Cephalothin, Cefazolin, Cephalexin, Cefoxitin, Cephacetril, Cefamandol, Cefemoximen, Cefsulodin, Cefotiam, Cefotaxim, Cephapirin, Ceftizoxim, Cefradin, Cephaloglyzin u.dgl.

Die den Gegenstand der vorliegenden Erfindung bildenden 1-Sulfo-2-oxoazetidin-Derivate der Formel I können beispielsweise durch Sulfonieren einer Verbindung der Formel II erhalten werden.

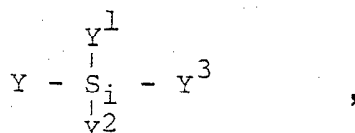
Die Verbindung der Formel II kann beim Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung als Ausgangsmaterial in Form von Salzen mit verschiedenen Säuren oder Basen oder in Form von Estern oder Silylderivaten eingesetzt werden. Die Verbindung der Formel II umfaßt die cis- und trans-Isomeren, da sie in 3- und 4-Stellung substituiert ist. Zusätzlich existieren theoretisch mindestens 4 Stereoisomere im Gesamten, da das 3- und 4-Kohlenstoffatom asymmetrisch ist. Diese Stereoisomeren können entweder allein oder in Mischung verwendet werden. Dies trifft auch zu, wenn die Gruppe R oder R¹ ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthält, und die erhaltenen Stereoisomeren können auch entweder allein oder in Mischung angewendet werden.

Als Salze und Ester der Verbindung der Formel II kann man beispielsweise jene verwenden, die oben mit bezug auf die Verbindung der Formel I beschrieben wurden, und s.w. Die Verbindung der Formel II kann weiterhin durch das Silylierungsmittel silyliert sein. Das Silylierungsmittel kann eine Verbindung der folgenden Formel



sein, in der R¹, P² und P³ jeweils ein Kohlenwasserstoffrest wie ein Niederalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen (z.B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, u.dgl.),

eine Arylgruppe (z.B. Phenyl, Toly1 usw.) od.dgl. ist, sowie Hal für Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, steht und einer oder zwei der Reste P^1 , P^2 und P^3 Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, sein können sowie einer der Reste P^1 , P^2 und P^3 Wasserstoff sein kann. Weiterhin können Hexaalkyl(C_1-C_4) cyclotrisilazan, Octaalkyl (C_1-C_4)cyclotetrasilazan, Trialkyl(C_1-C_4)silylacetamid, bis-Trialkyl(C_1-C_4)silylacetamid als Silylierungsmittel eingesetzt werden. Das bevorzugte Silylierungsmittel ist eine Gruppe der Formel



in der Y für eine reaktive Gruppe steht, die aus der Silylverbindung freigesetzt werden soll und Y^1 und Y^2 jeweils für ein Nieder(C_{1-4})alkyl, -phenyl, -benzyl oder ein Nieder(C_{1-4})alkoxyl stehen und Y^3 tert.-Butyl oder Isopropyl bedeutet.

Als Beispiele für das durch Y^1 und Y^2 dargestellte Niederalkyl können Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl n-Butyl, tert.-Butyl u.dgl. genannt werden, als das durch Y^1 und Y^2 dargestellte Niederalkoxy können Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, tert.-Butoxy u.dgl. genannt werden.

Als die aus der Silylverbindung freizusetzende reaktive Gruppe können genannt werden Halogen (z.B. Chlor oder Brom); N-(Trialkylsilyl)trifluoracetimidoyloxy; N-(Trialkylsilyl)acetimidoyloxy; eine Acylaminogruppe wie Formylamino,

Acetylamino, Propionylamino, Butylamino oder Trifluoracetylamino; und (Trialkylsilyl)aminogruppen wie (Tert.-butyldimethylsilyl)amino, Isopropyldimethylsilylamino oder (Chlormethyldimethylsilyl)amino; eine Alkylaminogruppe wie Methylamino, Äthylamino oder Propylamino; eine N,N-Dialkylaminogruppe wie N,N-Dimethylamino, N-Chlormethyl-N-methylamino, N,N-Diäthylamino, N,N-Dipropylamino, N-Methyl-N-äthylamino, N-Methyl-N-propylamino oder N-Äthyl-N-propylamino; oder eine heterocyclische Gruppe wie Imidazolyl. Als Alkylanteil in dieser reaktiven Gruppe sind bevorzugt solche mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Beispiele dafür sind Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl und tert.-Butyl. Als spezifische Beispiele der oben beschriebenen Silylverbindungen können genannt werden N,O-bis(tert.-Butyldimethylsilyl)trifluoroacetamid, N,O-bis(Isopropyldimethylsilyl)acetamid, bis(Dimethylisopropylsilyl)acetamid, Isopropyldimethylsilylacetamid, bis(Dimethyltert.-butylsilyl)acetamid, N-Methyl-N-tert.butyldimethylsilylacetamid, N-Methyl-N-isopropyldimethylsilyltrifluoroacetamid, N-tert.-Butyldimethylsilyldiäthylamin, 1,3-bis(Chlormethyl)-1,1,3,3-tetra-tert.-butyldimethyldisilazan, N-Isopropyldimethylsilylimidazol, tert.-Butyldiphenylchlorosilan, Isopropyldiäthylchlorsilan, Isopropylmethyldichlorsilan, tert.-Butyldimethylchlorsilan, Isopropyldimethylchlorsilan oder tert.-Butyldiäthylchlorsilan. Unter ihnen ist tert.-Butyl Dimethylchlorsilan oder Isopropyldimethylchlorsilan bevorzugt. Auf die vorliegende Silylierungsreaktion folgt eine per se konventionelle Reaktion. Die Reaktionstemperatur der Silylierung liegt im Bereich von 0 bis 50°C, vorzugsweise nicht höher als 38°C, üblicherweise bei Raumtemperatur (etwa 20°C), und die Reaktionszeit

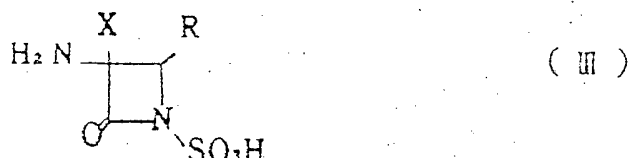
beträgt von einigen Minuten (etwa 10 min) bis etwa 24 h. Die Reaktion wird günstig in beispielsweise Äthylacetat, Dioxan, Tetrahydrofuran, N,N-Dimethylacetamid, N,N-Dimethylformamid, Dichlormethan, Chloroform, Benzol, Toluol, Aceton, Methyläthylketon, oder Acetonitril, oder in einer Mischung aus mindestens zweien dieser Lösungsmittel, oder in irgendeinem anderen Lösungsmittel durchgeführt, das gegenüber dieser Reaktion inert ist. Diese Reaktion kann weiterhin auch in Gegenwart einer anorganischen Base durchgeführt werden, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumbicarbonat, Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder eines Trialkylamins wie Triäthylamin, Tributylamin, eines Triaralkylamins wie Tribenzylamin, eines organischen tert. Amins wie N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, N,N-Dialkylanilin, N,N-Dialkylbenzylamin, Pyridin, Picolin oder Lutidin, oder einer organischen Base wie 1,5-Diazabicyclo(2,2,2)-octan oder 1,8-Diazabicyclo[5,4,4]undecen-7, und wenn die Base flüssig ist, kann sie auch als Lösungsmittel verwendet werden. Das so erhaltene Silylderivat der Verbindung der Formel II kann als Ausgangsmaterial für die vorliegende Sulfonierungsreaktion verwendet werden, und zwar so wie es ist, d.h. in Form einer Reaktionsmischung, oder nach den üblichen unten angeführten Verfahren isoliert oder gereinigt worden war.

Die Sulfonierungsreaktion bedeutet, daß eine Sulfo-
gruppe in die Verbindung der Formel II in 1-Stellung
eingeführt wird, und wird so durchgeführt, daß die Ver-
bindung der Formel II mit beispielsweise Schwefelsäure-
anhydrid oder einem reaktiven Derivat davon umgesetzt
wird. Das reaktive Derivat des Schwefelsäureanhydrids
umfaßt beispielsweise seine Addukte wie Schwefelsäure-
anhydrid-Base (z.B. Schwefelsäureanhydrid-Pyridin,
Schwefelsäureanhydrid-Trimethylamin, Schwefelsäureanhydrid-

Picolin, Schwefelsäureanhydrid-Lutidin usw.), Schwefelsäureanhydrid-N,N-Dimethylformamid, Schwefelsäureanhydrid-Dioxan, Schwefelsäureanhydrid-Chlorsulfonsäure u.dgl.

Für diese Reaktion werden für jedes Mol der Verbindung der Formel II etwa 1-10 Mole, vorzugsweise etwa 1-5 Mole Schwefelsäureanhydrid oder seines reaktiven Derivates eingesetzt. Die Reaktionstemperatur beträgt etwa -73 bis 80°C , vorzugsweise etwa -20 bis $+60^{\circ}\text{C}$. Die Reaktion kann in Gegenwart eines Lösungsmittels durchgeführt werden. In solchen Fällen können konventionelle organische Lösungsmittel eingesetzt werden, wie z.B. Wasser, Äther wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Diäthyläther usw., Ester wie Äthylacetat, Äthylformat u.dgl., halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Chloroform, Dichlormethan, u.dgl., Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, N-Hexan u.dgl., Amide wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid u.dgl. sowie ähnliche Lösungsmittel, wobei ein Lösungsmittel oder ein Gemisch von Lösungsmitteln verwendet werden kann. Die Reaktion ist in Abhängigkeit von der besonderen Ausgangsverbindung der Formel II, dem Sulfonierungsmittel, der Reaktionstemperatur und dem verwendeten Lösungsmittel üblicherweise nach Ablauf von Minuten bzw. nach Ablauf von Stunden beendet, wobei in einigen Fällen Tage benötigt werden, um die Reaktion zu beenden. Nach dem Vollenden der Reaktion kann die Reaktionsmischung einer geeigneten Reinigung und Abtrennungsbehandlung unterzogen werden, die für sich bekannt ist, wie beispielsweise Lösungsmittlextraktion, Umkristallisieren, Chromatographie od.dgl., wobei die gewünschte Verbindung der Formel I in jedem Reinheitsgrad erhältlich ist.

Wechselweise kann die Verbindung der Formel I, die Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist, dadurch hergestellt werden, daß eine Verbindung der Formel



in der R und X die oben angegebene Bedeutung haben, acyliert wird.

Bei diesem Verfahren wird die Acylierung so durchgeführt, daß eine Verbindung der Formel III, wobei auch ihre verschiedenen Salze, Ester und Silylderivate umfaßt sind, mit einem Acylierungsmittel in einer Menge von mindestens einem Mol, vorzugsweise 1,2 bis 4 Molen pro Mol der Verbindung der Formel III umgesetzt wird. Das bei dieser Reaktion verwendete Acylierungsmittel kann entweder die organische Carbonsäure sein, die die in R^1 angegebene Acylgruppe enthält, d.h. $R^O\text{COOH}$, wenn $R^O\text{CO}$ eine Acylgruppe ist, die oben als die Acylgruppe der acylierten Aminogruppe für R^1 definiert ist, oder ein durch Substitution an der Carboxylgruppe erhaltenes reaktives Derivat davon.

Die reaktiven Derivate der organischen Carbonsäuren umfassen beispielsweise Säureanhydride, aktive Amide, aktive Ester, Säurehalide, aktive Thioester u.dgl., für die im folgenden Beispiele angegeben werden.

1.) Säureanhydride:

Die Säureanhydride umfassen beispielsweise gemischte Säureanhydride mit einer Hydrohalosäure (z.B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure u.dgl.), einer Monoalkylcarbonsäure, einer aliphatischen Carbonsäure (z.B. Essigsäure, Pivalonsäure, Valeriansäure, Isovaleriansäure, Trichloressigsäure u.dgl.), und einer aromatischen Carbonsäure (z.B. Benzoesäure u.dgl.) sowie auch symmetrische Säureanhydride.

2.) Aktive Amide:

Die aktiven Amide umfassen beispielsweise Amine mit Pyrazol, Imidazol, einem 4-substituierten Imidazol, Dimethylpyrazol, Benzotriazol u.dgl.

3.) Aktive Ester:

Die aktiven Ester umfassen beispielsweise solche Ester wie Methyl-, Äthyl-, Methoxymethyl-, Propargyl-, Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Trichlorphenyl-, Penta-chlorphenyl- und Mesylphenylester, sowie auch die Ester der oben genannten Carbonsäuren mit 1-Hydroxy-1H-2-pyridon, N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxyphthalimid od.dgl.

Die Auswahl des reaktiven Derivats einer organischen Carbonsäure hängt von der jeweils eingesetzten Säure ab. Wenn das Acylierungsmittel eine freie Carbonsäure ist, wird die Reaktion vorzugsweise in Gegenwart eines Kondensationsmittels durchgeführt. Beispiele für derartige Kondensationsmittel sind N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-Cyclohexyl-N'-morpholinoäthylcarbodiimid, N-Cyclo-

hexyl-N'-(4-diäthylaminocyclohexyl)carbodiimid, N-Äthyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid u.dgl.

Die Acylierung wird normalerweise in einem Lösungsmittel durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen in Frage Wasser, Aceton, Dioxan, Acetonitril, Methylenchlorid, Chloroform, Dichloräthan, Tetrahydrofuran, Äthylacetat, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Pyridin u.a. übliche organische Lösungsmittel, die die Reaktion nicht beeinflussen. Von jenen können hydrophile Lösungsmittel in Kombination mit Wasser eingesetzt werden.

Die Acylierung kann auch in Gegenwart von einer Base durchgeführt werden, wie z.B. einem Alkalimetallcarbonat, einem Trialkylamin (z.B. Trimethylamin, Triäthylamin, Tributylamin, N-Methylmorpholin und N-Methylpiperidin usw.) einem N,N-Dialkylanilin, einem N,N-Dialkylbenzylamin, Pyridin, Picolin, Lutidin, 1,5-Diazabicyclo[4,3,0]nonan-5-en, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan, 1,8-Diazabicyclo[5,4,4]undecen-7 und dgl. Unter diesen Basen und den oben erwähnten Kondensationsmitteln können flüssige Verbindungen auch als Lösungsmittel dienen. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch und die Reaktion wird üblicherweise unter Abkühlung auf Raumtemperatur durchgeführt und ist in einer Zeitspanne beendet, die von einigen Minuten bis zu einigen zehn Stunden reichen kann. Die erhaltene Verbindung der Formel I kann in einer an sich bekannten Weise isoliert und gereinigt werden, z.B. durch Einengen, Umwandlung im flüssigen Zustand vom Säure- in den Basenzustand oder umgekehrt, Lösungsmittelwechsel, Lösungsmittelsextraktion, Kristallisation, Umkristallisation, fraktionierte Destillation, Chromatographie u.dgl.

Wenn die Ausgangsverbindung der Formel III oder ihr Salz und/oder das für die Acylierung verwendete ^{Molekül} Acylierungsmittel ein asymmetrisches Kohlenstoffatom im Molekül enthalten, können die Stereoisomere entweder allein oder in Mischung verwendet werden. Wenn die Acylierung die Bildung von zweien oder mehreren Stereoisomerenprodukten verursacht, können die einzelnen Stereoisomere, wenn notwendig, in üblicher Weise wie z.B. durch Säulenchromatographie, Umkristallisation od.dgl. abgetrennt werden.

Die Gruppe R in den Verbindungen der Formel I kann in eine andere Gruppe umgewandelt werden, während die 1-Sulfo-Gruppe in der Verbindung der Formel I bleibt, was zur Bildung anderer den Gegenstand der vorliegenden Erfindung bildenden Verbindungen führt. Beispielsweise kann, im Falle R Acetoxymethyl, Methansulfonyloxymethyl, Jodmethyl od.dgl. ist, diese Gruppe durch Umsetzung mit einem nukleophilen Reaktionsmittel in eine andere gewünschte Gruppe umgewandelt werden. Die dazu verwendbaren nukleophilen Reagentien umfassen beispielsweise Alkyl*-thiole, Aryl*-thiole, Heterocyclo*-thiole, Pyridine* u.dgl. und sie können die entsprechenden Verbindungen der Formel I liefern, in denen R ein substituiertes Thiomethyl, ein quaternäres Ammonium*-methyl od.dgl. ist. Das Alkyl*-, Aryl*, Heterocyclo* und quaternäre Ammonium* in diesen nukleophilen Reagentien ist wie oben definiert. Die Reaktion wird vorzugsweise in wässriger Lösung durchgeführt, oder in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel wie Aceton, Acetonitril, N,N-Dimethylformamid od.dgl., oder in einer Mischung aus Wasser und einem derartigen mit Wasser mischbaren Lösungsmittel. Es gibt Fälle, wo der Zusatz einer Base, wie z.B. einem Alkalicarbonat, einem Alkaliphosphat

od.dgl. günstig ist. Die Reaktion wird üblicherweise bei einer Temperatur im Bereich von 20 bis 100°C durchgeführt. Die dabei erhaltene Verbindung der Formel I kann auf eine an sich bekannte Weise abgetrennt und gereinigt werden, wie dies auch der Fall mit jenen Verbindungen ist, die durch Sulfonierung oder Acylierung erhalten wurden.

Wenn die erhaltene Verbindung der Formel I eine Schutzgruppe aufweist, kann diese Schutzgruppe bei Bedarf entfernt werden. Die Entfernung einer derartigen Schutzgruppe kann nach einem üblichen Verfahren durchgeführt werden, z.B. einem von jenen, bei denen man eine Säure, eine Base oder Hydrazin verwendet oder reduziert, oder nach dem Verfahren, bei dem man ein Iminohalogenierungsmittel und anschließend, wenn notwendig, ein iminoverätherndes Mittel einsetzt, sowie anschließend hydrolysiert. Die Auswahl eines derartigen Verfahrens hängt ab von der besonderen Schutzgruppe, die entfernt werden soll. Wenn die Schutzgruppe durch eine Säure entfernt wird, umfassen die dazu verwendbaren Säuren anorganische Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure u.dgl., sowie organische Säuren wie Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure u.dgl., sowie auch saure Ionenaustauscherharze, und die Auswahl der Säure hängt ab von der besonderen Schutzgruppe und anderen Bedingungen. Im Falle die Schutzgruppe durch eine Base entfernt wird, umfassen die für diesen Zweck einsetzbaren Basen anorganische Basen wie Hydroxide, Carbonate, u.dgl. von Alkalimetallen (z.B. Natrium, Kalium u.dgl.) oder Erdalkalimetallen (z.B. Kalzium, Magnesium u.dgl.), sowie organische Basen wie Metallalkoxide, organische Amine,

quaternäre Ammoniumsalze u.dgl., sowie auch basische Ionenaustauscherharze, und die Auswahl der Base hängt ab von der besonderen Schutzgruppe und anderen Bedingungen.

Wenn die Entfernung der Schutzgruppe durch eine Säure oder Base in einem Lösungsmittel durchgeführt wird, wird üblicherweise ein hydrophiles organisches Lösungsmittel, Wasser oder ein gemischtes Lösungsmittel eingesetzt.

Wenn die Schutzgruppe durch Reduktion entfernt wird, kann in Abhängigkeit von der besonderen Schutzgruppe und anderen Bedingungen beispielsweise eine Reduktion mit einer Kombination eines Metalls wie Zinn oder Zink oder einer Metallverbindung wie Chromdichlorid oder Chromacetat und einer organischen oder anorganischen Säure wie Essigsäure, Propionsäure oder Salzsäure, bzw. eine katalytische Reduktion in Gegenwart eines metallischen Hydrierungskatalysators od.dgl. durchgeführt werden. Die bei der katalytischen Reduktion einsetzbaren Katalysatoren umfassen beispielsweise Platinkatalysatoren wie Platindraht, Platinschwamm, Platinschwarz, Platinoxid, kolloidales Platin u.dgl., Palladiumkatalysatoren wie Palladiumschwamm, Palladiumschwarz, Palladiumoxid, Palladium auf Bariumsulfat, Palladium auf Bariumcarbonat, Palladium auf Holzkohle, Palladium auf Silikagel, kolloidales Palladium u.dgl., oder Nickelkatalysatoren wie reduziertes Nickel, Nickeloxid, Raney-Nickel, Urushihara-Nickel u.dgl. sowie ähnliche Substanzen.

Im Falle einer Reduktion mit einem Metall und einer Säure kann eine Metallverbindung eines Metalles wie Eisen, Chrom od.dgl. und eine anorganische Säure wie Salzsäure oder eine organische Säure wie Ameisensäure, Essigsäure oder Propionsäure eingesetzt werden. Die Entfernung der Schutzgruppe durch Reduktion wird üblicherweise in einem Lösungsmittel durchgeführt und das bei katalytischen Reduktionen günstig einsetzbare Lösungsmittel umfaßt beispielsweise Alkohole wie Methanol, Äthanol, Propylalkohol, Isopropylalkohol u.dgl., Äthylacetat u. ähnliche Verbindungen. Die Reduktion mit einem Metall und einer Säure wird günstig in Wasser, Aceton od.dgl. durchgeführt, aber wenn die Säure eine Flüssigkeit ist, kann sie auch als Lösungsmittel dienen.

Bei allen Verfahren, bei denen man eine Säure oder eine Base verwendet oder reduziert, wird die Reaktion üblicherweise so durchgeführt, daß dabei gekühlt und/oder erwärmt wird.

Wenn die Schutzgruppe dadurch entfernt wird, daß eine Umsetzung mit einem Iminhalogenierungsmittel und anschließend wenn notwendig mit einem iminoveräthernden Mittel umgesetzt wird, wobei anschließend hydrolysiert wird, umfassen die Iminhalogenierungsmittel, die dafür verwendbar sind, z.B. Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid, Phosphortribromid, Phosphoroxychlorid, Thionylchlorid, Phosgen od.dgl. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch, aber die Reaktion wird gewöhnlich bei Raumtemperatur oder Unterkühlung durchgeführt. Das dabei erhaltene Reaktionsprodukt wird anschließend mit einem iminoveräthernden Mittel umgesetzt, für welches als Bei-

spiele Alkohole und Metallalkoxide angegeben werden. Die Alkohole umfassen Alkanole wie Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol, n-Butanol, tert.-Butanol, u.dgl., sowie auch solche Verbindungen, in denen die Alkylanteile der oben genannten Alkohole mit einer Alkoxygruppe wie Methoxy, Äthoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy od.dgl. substituiert sind. Die Metallalkoxide umfassen Alkali-metallalkoxide wie Natriumalkoxide, Kaliumalkoxide, u.dgl. sowie Erdalkali-alkoxide wie Calciumalkoxide, Barium-alkoxide u.dgl., die von den oben erwähnten Alkoholen abgeleitet sind.

Im Falle, wo beispielsweise die Schutzgruppe ein Rest einer organischen Carbonsäure ist und ein Substituent wie z.B. freies Amino, Hydroxyl, Mercapto, Carboxyl oder Sulfo an das der Carbonylgruppe des Carbonsäurerestes benachbarte Kohlenstoffatom gebunden ist, ist es vorteilhaft, eine Vorbehandlung durchzuführen, um den Nachbargruppeneffekt eines derartigen Substituenten zu erhöhen, um so auch die Reaktionsfähigkeit der Carbonylgruppe vor der Schutzgruppenabspaltung zu erhöhen. Dieser Umstand wird am Beispiel näher erläutert, wo der Substituent an der Carbonylgruppe benachbarten Kohlenstoffatom eine freie Aminogruppe ist. In einem derartigen Fall kann die Schutzgruppe dadurch entfernt werden, daß man die Aminogruppe in eine Thioharnstoffgruppe umwandelt und anschließend deacyliert, oder irgendeine andere bekannte Verfahrensweise zur Spaltung einer Peptidbindung anwendet. Die Temperatur, bei welcher die Reaktion durchgeführt wird, ist nicht kritisch und wird in Abhängigkeit von der besonderen Schutzgruppe und der anzuwendenden Schutzgruppenabspaltungsmethode ausgewählt, obwohl es

bevorzugt wird, die Reaktion unter milden Bedingungen durchzuführen, wobei dabei gekühlt und/oder erwärmt werden kann.

Wenn R und/oder R¹ eine Carboxyl-enthaltende Gruppe ist, kann durch die oben erwähnten Reaktionen ein Derivat an der Carboxylgruppe in die korrespondierende Verbindung mit freier Carboxylgruppe umgewandelt werden, welche Vorgehensweise als im Rahmen der Erfindung liegend gesehen wird.

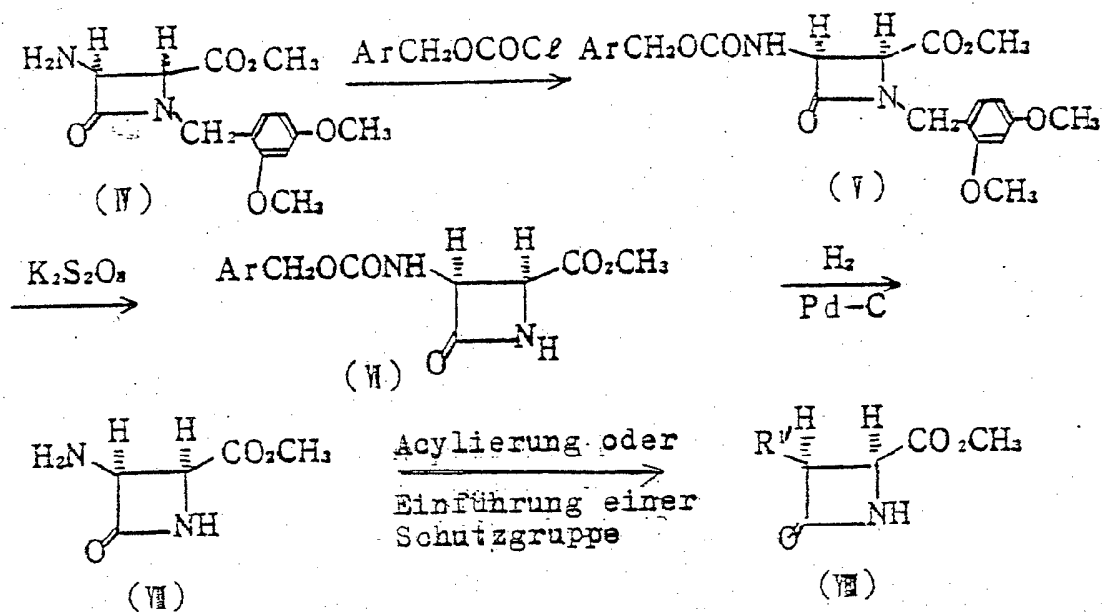
Die so erhaltenen schutzgruppen-freien Verbindungen der Formel I können auf übliche Weise, wie oben erwähnt, in ein gewünschtes Salz umgewandelt werden.

Die Verbindungen der Formel I können, da sie eine Sulfogruppe enthalten, im allgemeinen mit einer Base unter Bildung von Salzen reagieren. So können die Verbindungen der Formel I als Salz erhalten werden und das so erhaltene Salz kann weiterhin in die freie Form oder in ein anderes Salz umgewandelt werden. Die Verbindungen der Formel I, die in der freien Form erhalten wurden, können in ihre Salze umgewandelt werden. Die Verbindungen der Formel I in Form ihrer Salze können, z.B. unter Verwendung einer Säure, in die freie Form umgewandelt werden. Als Säure kann beispielsweise eine anorganische Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, oder Phosphorsäure, oder eine organische Säure wie Ameisensäure, Essigsäure oder p-Toluolsulfonsäure vorteilhaft eingesetzt werden in Abhängigkeit von dem besonderen Salz und anderen Bedingungen. Wechselweise kann auch ein saures Ionenaustauscherharz od.dgl. eingesetzt werden. Als Lösungs-

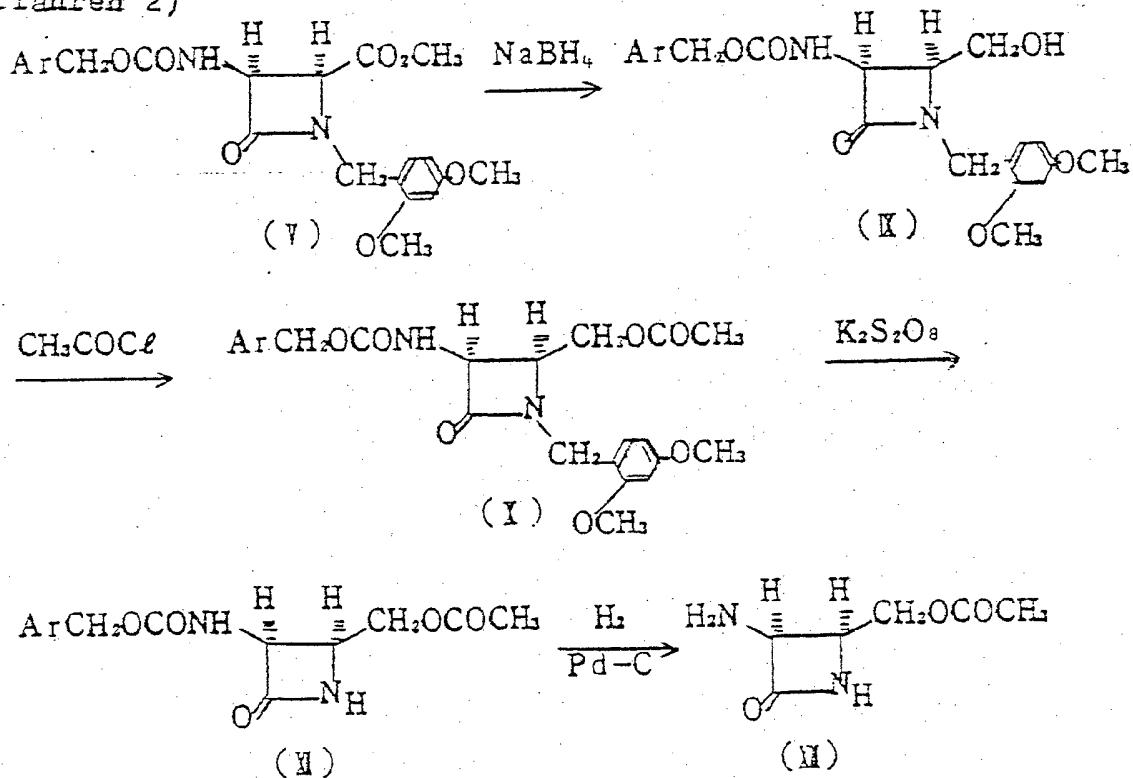
mittel wird im allgemeinen ein hydrophiles organisches Lösungsmittel wie Aceton, Tetrahydrofuran, Methanol, Äthanol, Dioxan od.dgl. oder Wasser, oder ein gemischtes Lösungsmittel eingesetzt. Die Reaktion wird üblicherweise bei Raumtemperatur durchgeführt, kann aber auch unter Kühlen und/oder Erwärmen durchgeführt werden. Die Reaktionszeit hängt ab von der besonderen Säure und von dem eingesetzten Lösungsmittel wie von der gewählten Reaktionstemperatur, und es wird im allgemeinen bevorzugt, daß die Reaktion in einer kurzen Zeit beendet ist. Die erhaltene Verbindung der Formel I in freier Form kann, wie oben beschrieben, in bekannter Weise isoliert werden.

Die beim erfindungsgemäßen Verfahren als Ausgangsverbindung eingesetzte Verbindung der Formel II kann beispielsweise durch die im folgenden angegebenen Verfahren oder durch entsprechende Analogieverfahren hergestellt werden.

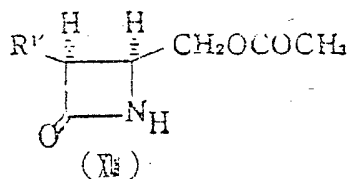
Verfahren 1)



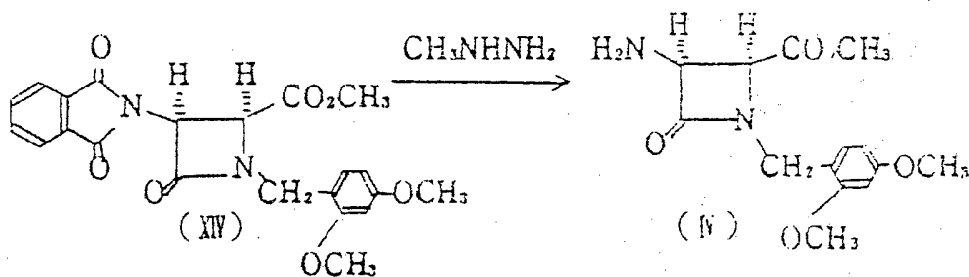
Verfahren 2)



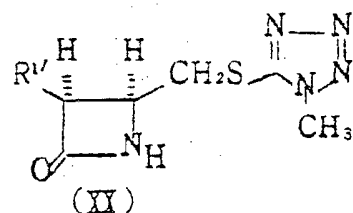
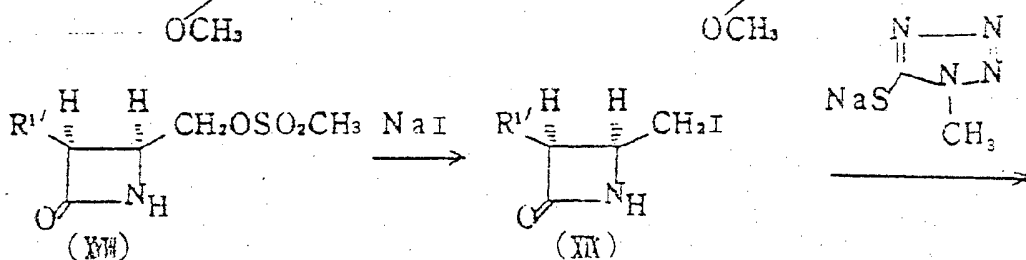
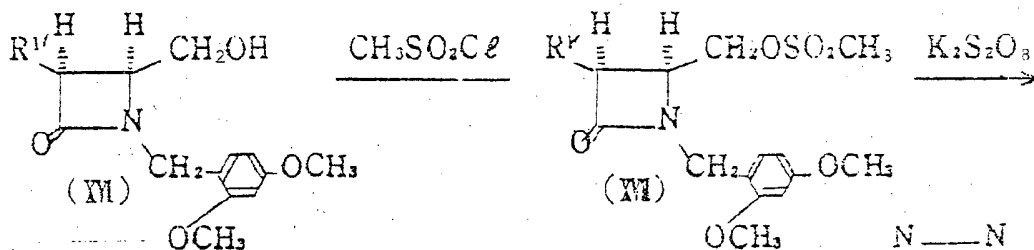
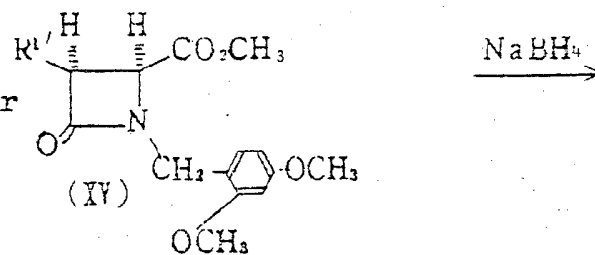
Acylierung oder
Einführung einer
Schutzgruppe



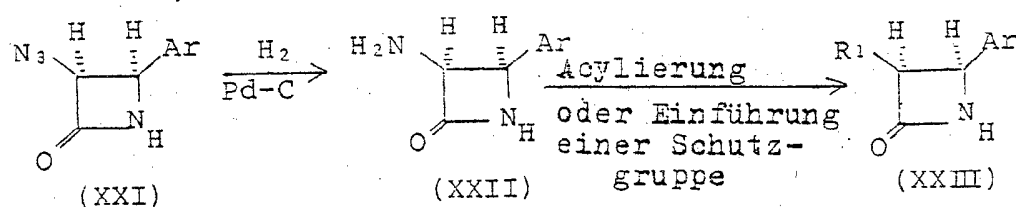
Verfahren 3)



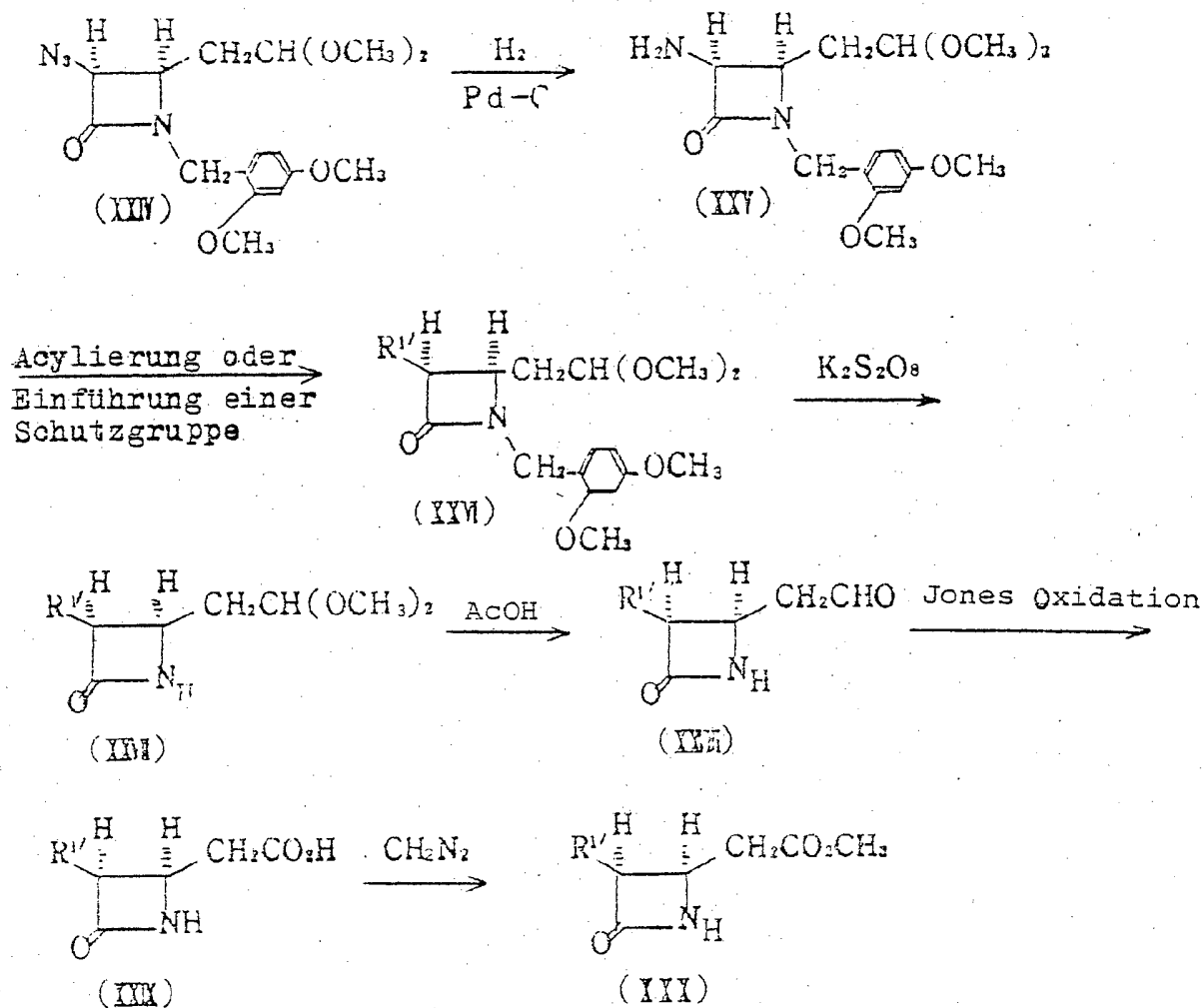
Acylierung oder
Einführung einer
Schutzgruppe



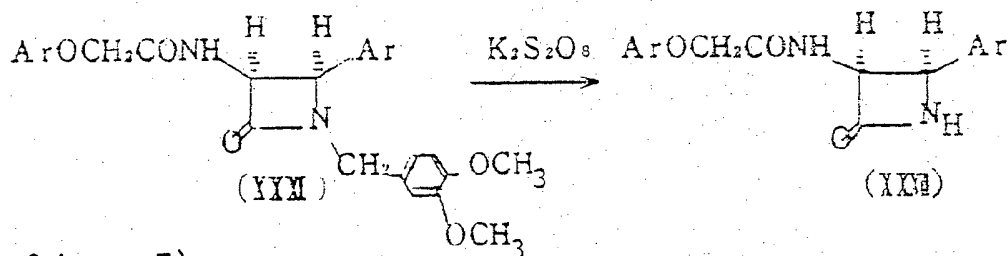
Verfahren 4)



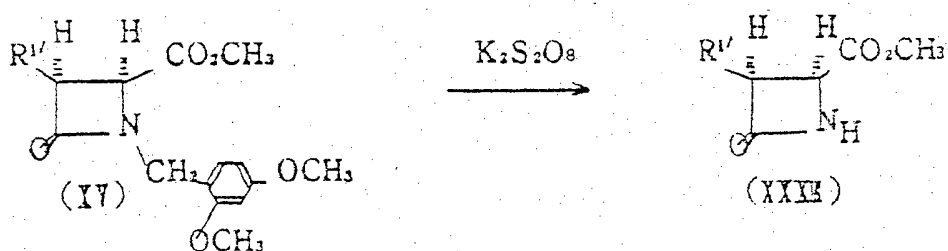
Verfahren 5)



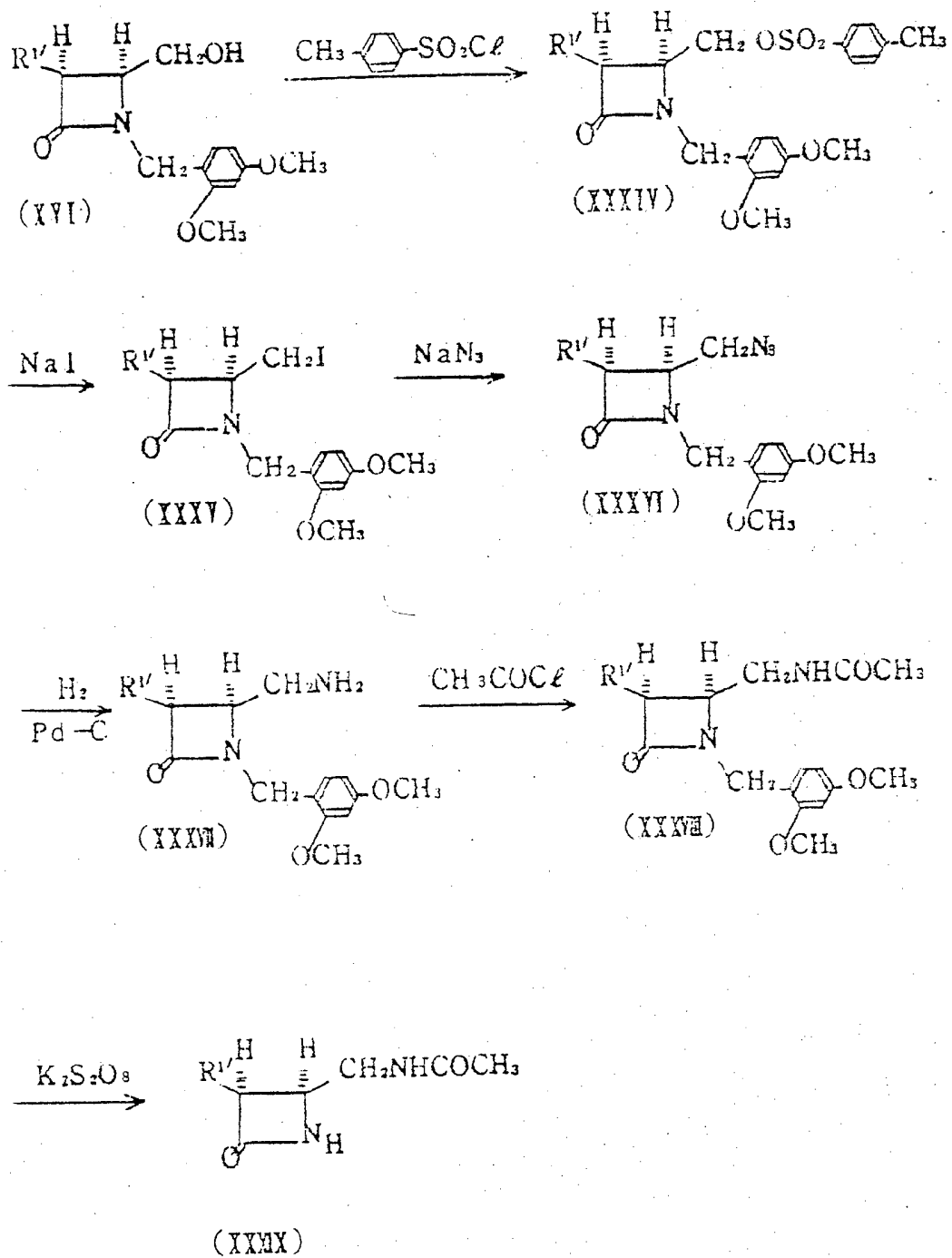
Verfahren 6)



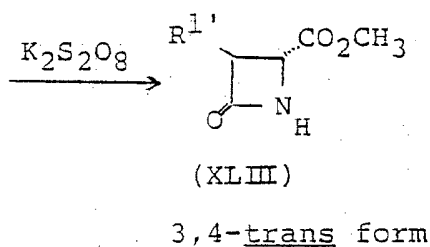
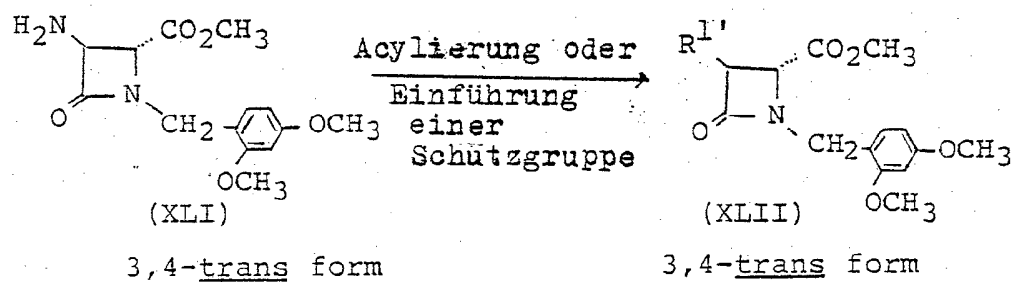
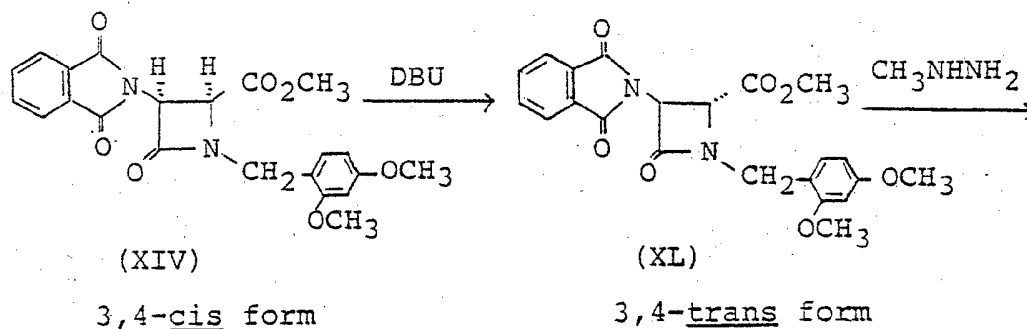
Verfahren 7)



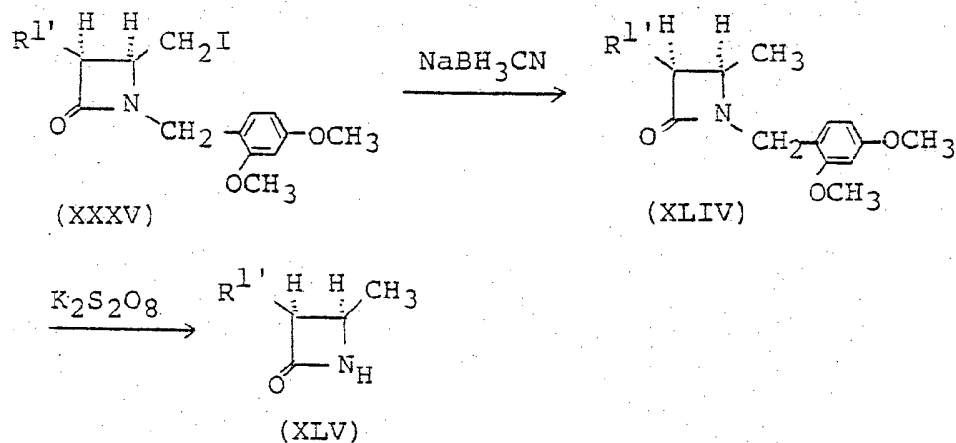
Verfahren 8)



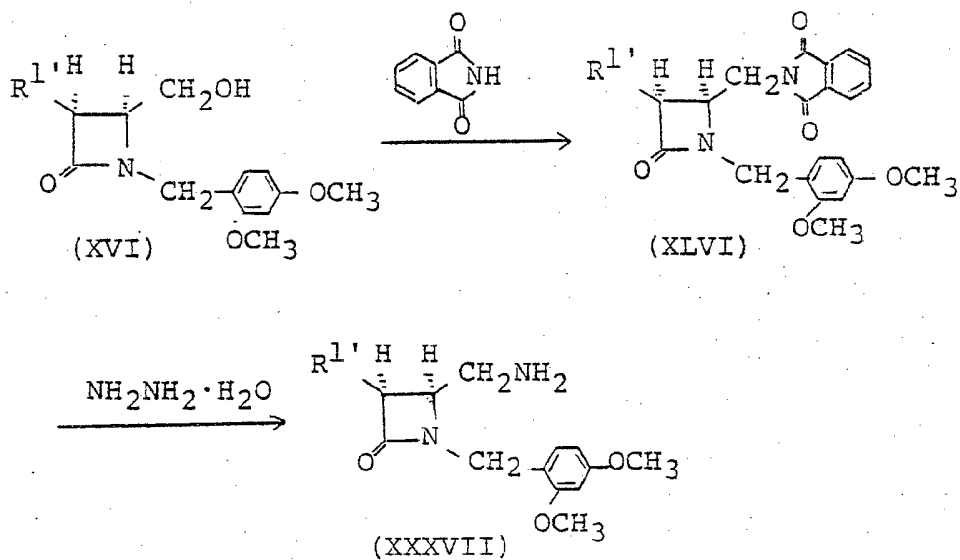
Verfahren 9)



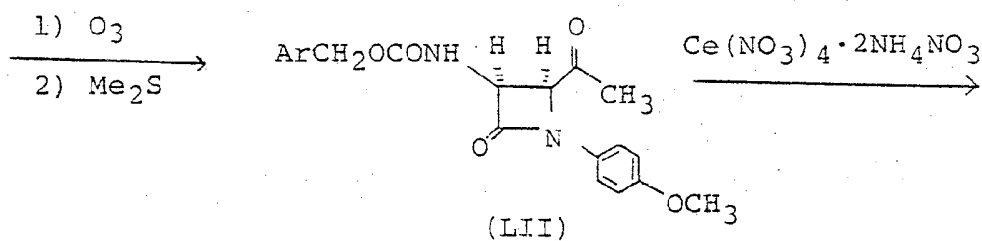
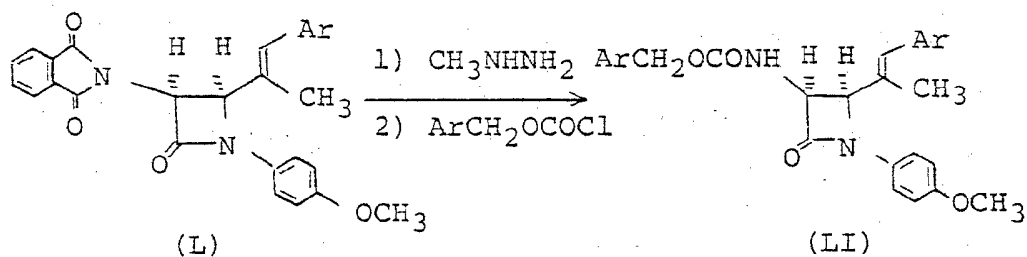
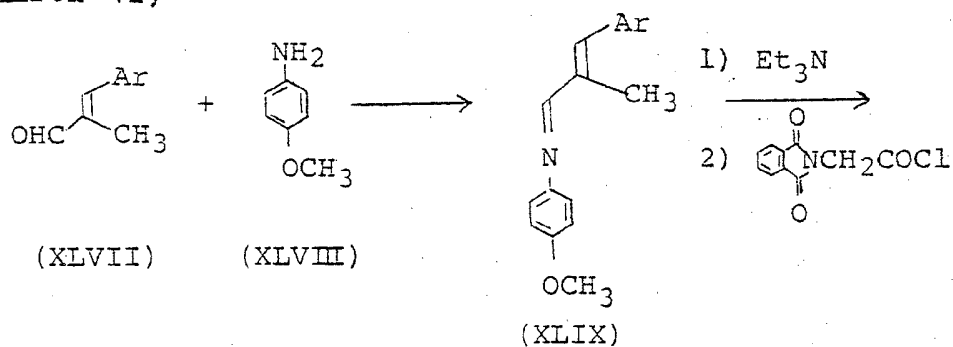
Verfahren 10)

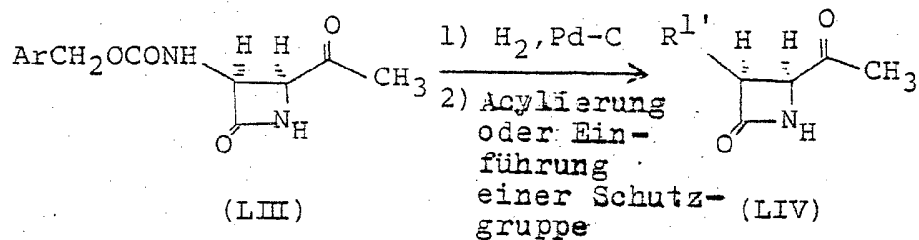


Verfahren 11)

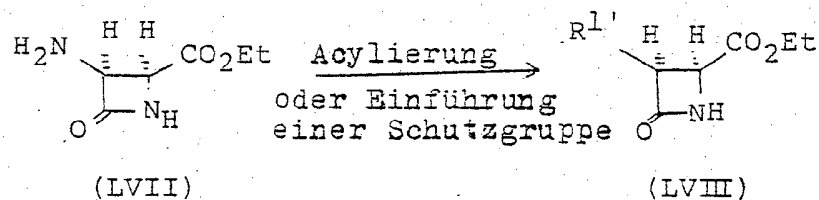
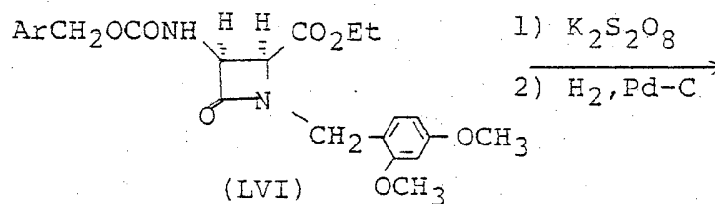
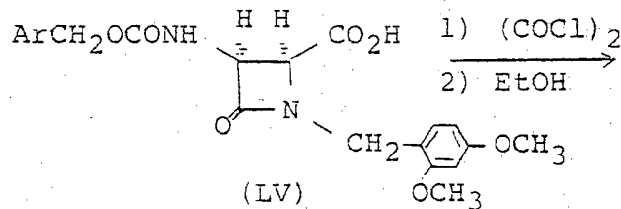
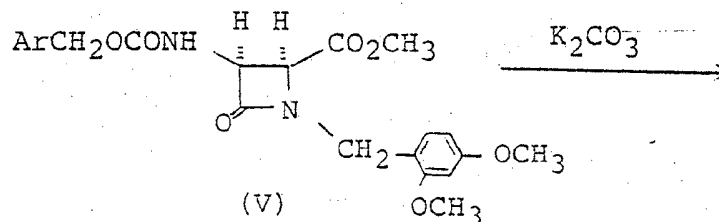


Verfahren 12)

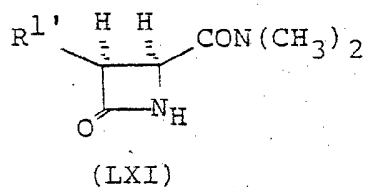
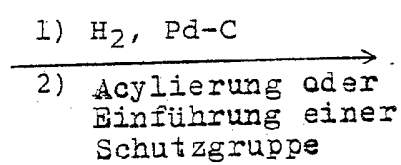
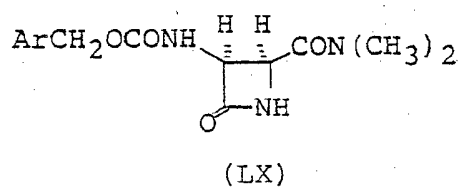
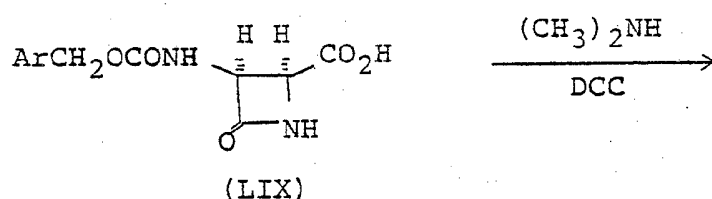
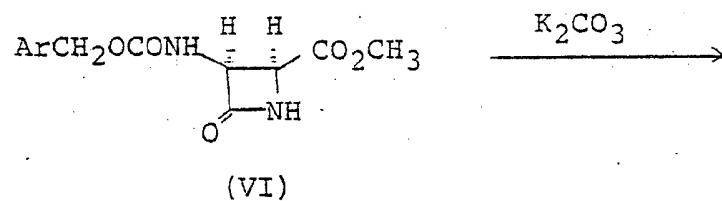




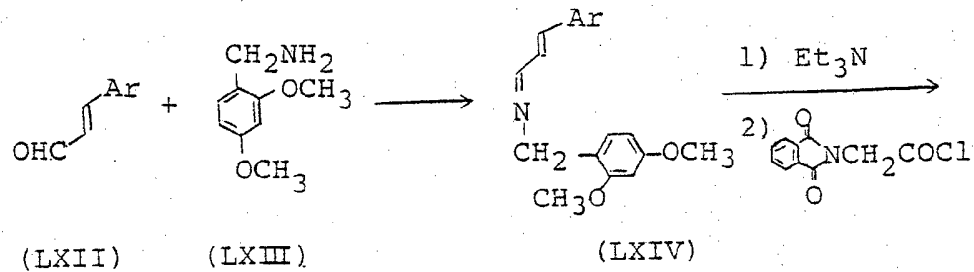
Verfahren 13)

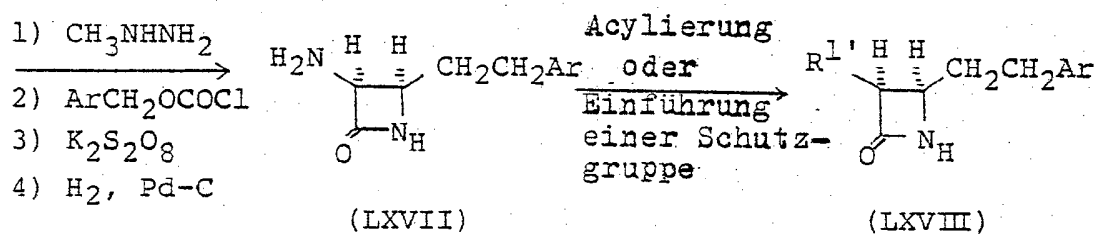
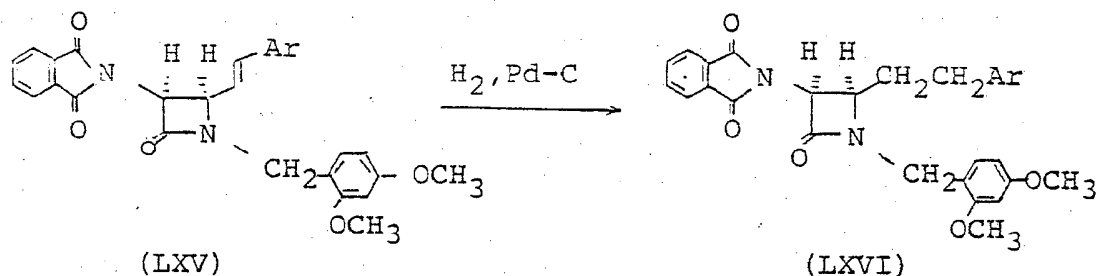


Verfahren 14)

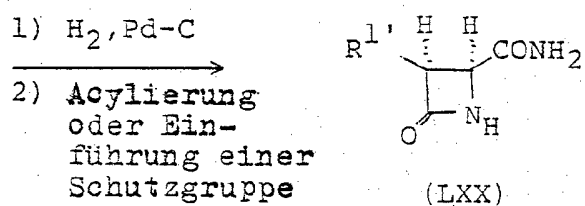
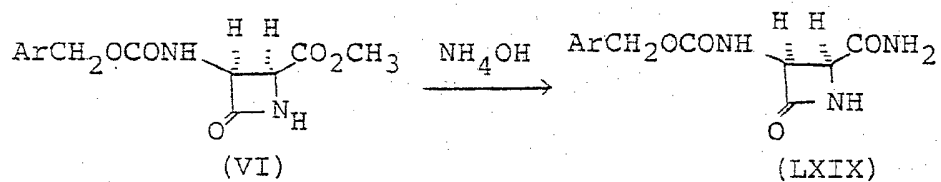


Verfahren 15)

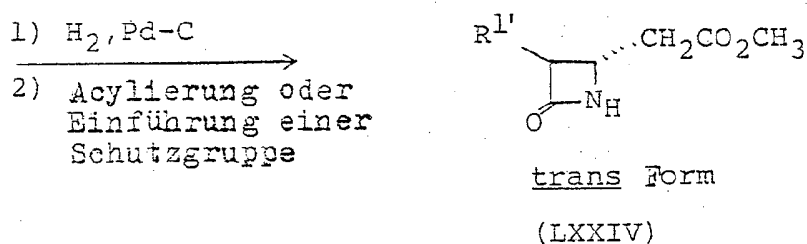
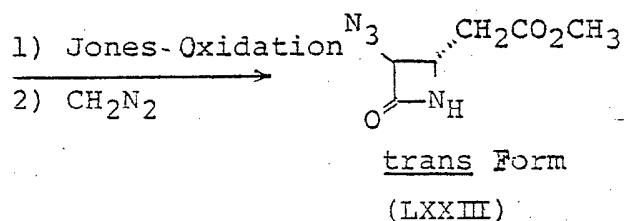
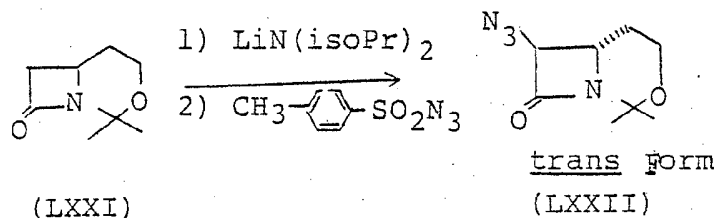




Verfahren 16)



Verfahren 17)



In den oben angegebenen Formeln steht Ac für Acetyl, Et für Äthyl, Me für Methyl, Iso-Pr für Isopropyl, Ar für Aryl, R^{1'} für eine acylierte oder geschützte Aminogruppe, DBU für 1,3-Diazabicyclo[5,4,0]-7-undecen, und DCC für Dicyclohexylcarbodiimid.

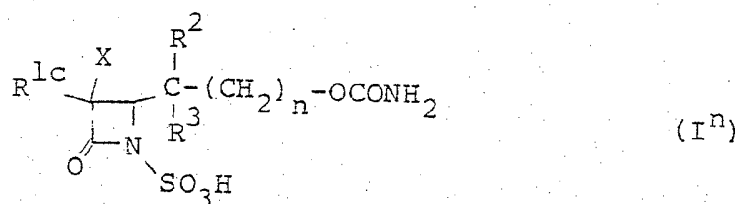
Die für die oben angegebenen Verfahren 1) bis 17) eingesetzten Ausgangsmaterialien umfassen beispielsweise cis-3-Amino-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxoazetidin-4-carbonsäure-methylester (IV), beschrieben in J.Am.Chem.Soc., 99,

2352 (1977), cis-1-(2,4-Dimethoxybenzyl)-3-phthalimido-2-oxoazetidin-4-carbonsäure-methylester (XIV) beschrieben in der Japanischen Patent Publikation No. 136694/1976, cis-3-Azido-4-phenyl-2-oxoazetidin (XXI) beschrieben in J.Org.Chem., 34, 1477 (1969), cis-3-Azido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-(2,2-dimethoxyäthyl)-2-oxoazetidin (XXIV), beschrieben in J.Am.Chem.Soc., 101, 4730 (1979), cis-1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-3-phenoxyacetamido-4-phenyl-2-oxoazetidin (XXXI), beschrieben in Synthesis (1979, 543 und 2,2-Dimethyl-1-aza-3-oxabicyclo[4,2,0]octan-8-on (LXXI), beschrieben in J. Am. Chem. Soc., 100, 313 (1978).

Die beim erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzten Ausgangsmaterialien sind jedoch nicht auf die oben angegebenen Beispiele beschränkt, und es kann jede Verbindung eingesetzt werden, die den Zweck der Erfindung erfüllt.

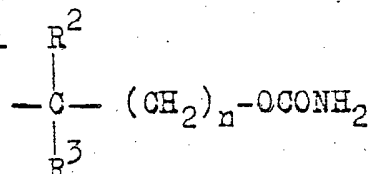
Beispiele derartiger Ausgangsmaterialien werden in den folgenden Bezugsbeispielen angegeben.

Die Verbindungen der Formel (I), in der R^1 eine Aminogruppe ist, die gegebenenfalls geschützt sein kann und in der R die Gruppe A ist, worin R^4 die Carbamoyloxygruppe ist, können durch die Formel

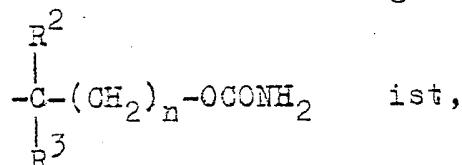


wiedergegeben werden, in der R^{1c} eine gegebenenfalls geschützte Aminogruppe bedeutet und R^2 , R^3 und n die oben angegebene Bedeutung haben. Die Verbindung der

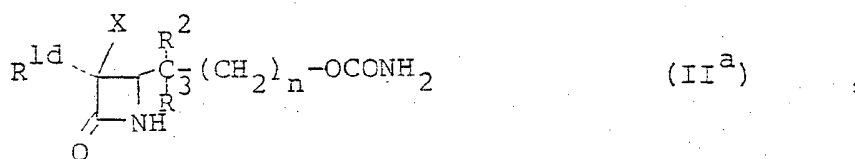
Formel Iⁿ, oder ein Salz oder ein Ester davon können auch vorteilhaft als Ausgangsmaterial für die Herstellung anderer Verbindungen der Formel I verwendet werden, in der R eine Gruppe der Formel



ist, in der alle Symbole die oben genannte Bedeutung haben, oder eines Salzes oder eines Esters davon. Das heißt, daß die Verbindung der Formel I, in der R^{1c} eine Aminogruppe ist, welche Verbindung hergestellt werden kann durch Entfernen der Schutzgruppe aus einer Verbindung der Formel Iⁿ, in der R^{1c} eine geschützte Aminogruppe ist, als Ausgangsverbindung der Formel III Verwendung finden kann, in der R die Gruppe



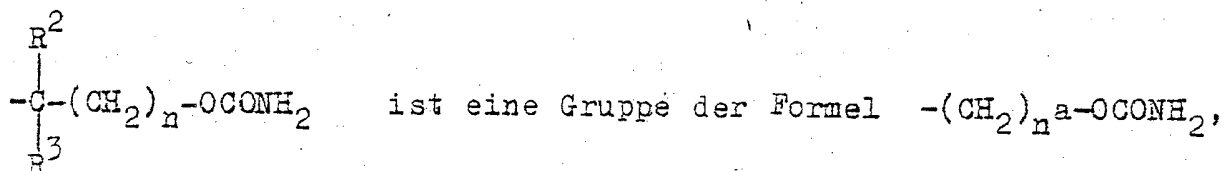
in der alle Symbole die oben genannte Bedeutung haben. Die Verbindung der Formel Iⁿ, oder ein Salz oder ein Ester davon, kann dadurch hergestellt werden, daß man eine Verbindung der Formel



in der R^{1d} eine gegebenenfalls geschützte Aminogruppe bedeutet und R², R³ und n die oben angegebene Bedeutung haben, oder ein Salz oder einen Ester davon sulfoniert, und, wenn notwendig, die Schutzgruppe entfernt. Die Sulfo-

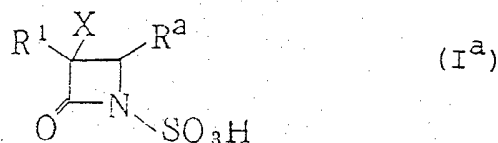
nierungsreaktion kann in der selben Weise wie die Sulfo-
nierungsreaktion der Verbindung der Formel II durchge-
führt werden, und die Entfernung der Schutzgruppe durch
die oben angegebenen üblichen Verfahren.

In den oben angegebenen Formeln I^n und II^a
umfaßt die Schutzgruppe für die Aminogruppen in R^{1c}
und R^{1d} jene, die für die Gruppe R^1 oben beispielhaft
angegeben sind. Eine bevorzugte aus der Gruppe



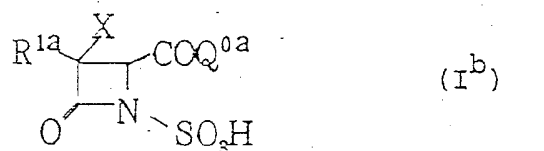
in der n^a wie unten angegeben definiert ist. Unter jenen
ist die Gruppe, in der n^a 1 oder mehr ist, vorzugsweise
als 4-Substituent der Verbindungen der Formel I^n und II^a
vorgesehen.

Innerhalb der oben angegebenen Verbindungen der
Formel I bezieht sich die Erfindung insbesondere auf
1-Sulfo-2-oxoazetidinderivate der Formel

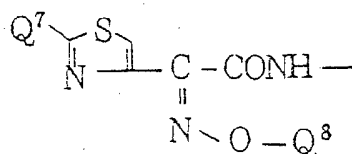


in der R^a $-COQ^0$ ist (Q^0 ist eine Aminogruppe, die gege-
benenfalls geschützt oder substituiert sein kann), für
 $-COQ^5$ steht (Q^5 ist eine Hydroxygruppe, die gegebenenfalls
geschützt ist), oder $-(CH_2)_n^a-R^{4a}$ bedeutet (n^a ist eine
ganze Zahl von 1 bis 3 und R^{4a} ist ein Wasserstoffatom,
ein Halogenatom oder Carbamoylamino, N-Sulfocarbamoylamino,

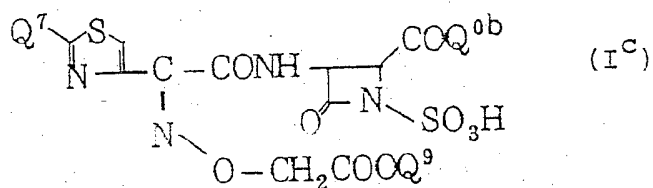
Carbamoyl, Carbamoyloxy, N-Sulfocarbamoyloxy, Haloalkyl-carbonylcarbamoyloxy, Alkylsulfonyloxy, Pyridinyl, Alkoxy, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Haloalkylcarbonyloxy, Hydroxy, Alkoxy-carbonyl, Acyloxy, 1-Alkoxyiminoalkyl, Alkylcarbonyl oder Acylaminogruppe, oder eine stickstoffhaltige heterocyclische Gruppe); in der R^1 weiterhin eine gegebenenfalls acylierte oder geschützte Aminogruppe ist, sowie X für ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe steht, bzw. auf ein Salz oder einen Ester dieser Verbindungen und insbesondere auf Verbindungen der Formel



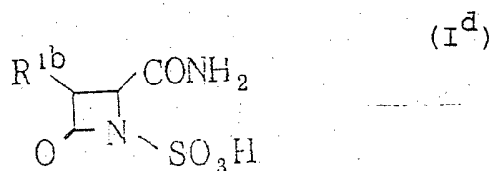
in der Q^{0a} eine Hydrazino-, Carbamoylhydrazino-, Niederalkoxycarbonylhydrazino- oder Carbomoyl(C_{1-4})alkylamino-Gruppe ist, und R^{1a} für eine veresterte Carboxylamino-Gruppe oder eine Gruppe der Formel



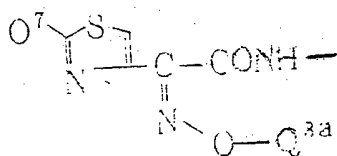
steht, in der alle Symbole die oben angegebene Bedeutung haben und in der X ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe ist; auf Verbindungen der Formel



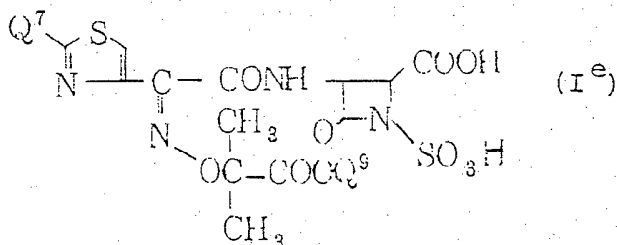
in der Q^{0b} eine Niederalkylaminogruppe ist und Q^7 und COOQ^9 die obige Bedeutung haben; auf Verbindungen der Formel



in der R^{1b} D-2-(6,7-Dihydroxychromon-3-carboxamido)-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido oder eine Gruppe der Formel

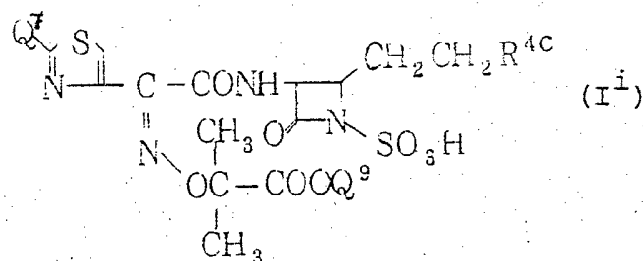


ist, in der Q^7 die oben angegebene Bedeutung hat und Q^{8a} eine niedere Alkylgruppe ist; auf Verbindungen der Formel

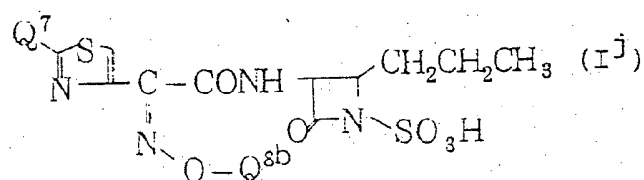


in der alle Symbole die oben genannte Bedeutung haben; auf Verbindungen der Formel

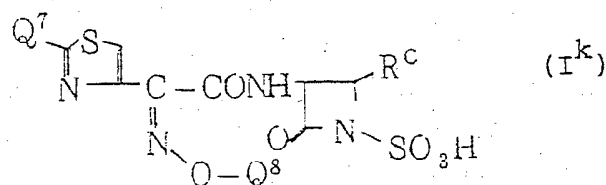
auf Verbindungen der Formel



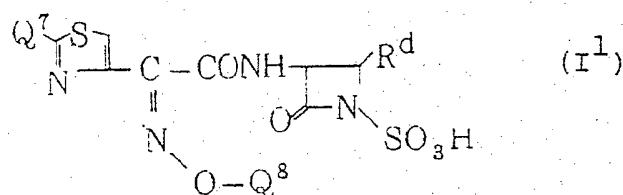
in der Q^7 und $COOQ^9$ die oben genannte Bedeutung haben; und R^{4c} eine nieder-Alkoxycarbonylgruppe oder eine C_{2-4} -Acyloxygruppe ist; auf Verbindungen der Formel



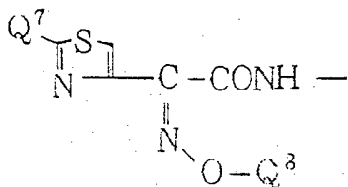
in der alle Symbole die oben angegebene Bedeutung haben;
auf Verbindungen der Formel



in der Q^7 und Q^8 die oben angegebene Bedeutung haben und R^c Sulfaminocarbonyloxymethylgruppe oder eine Haloalkylcarbonylcarbamoxyloxymethylgruppe ist; auf Verbindungen der Formel



•



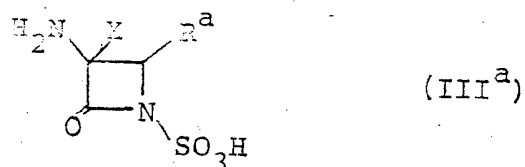
In den oben genannten Formeln (I^b), (I^c), (I^d), (I^e), (I^f), (I^g), (I^h), (I^i), (I^j), (I^k), (I^l) und (I^o) umfaßt die durch R^{1a} oder R^{1b} dargestellte veresterte Carboxylaminogruppe als bevorzugte Gruppe eine C_{1-4} -Alkoxycarbonylaminogruppe und eine substituierte oder nicht substituierte Benzyloxycarbonylaminogruppe, wobei der Substituent Nitro oder C_{1-4} -Alkoxy sein kann. Die Schutzgruppe der geschützten Aminogruppe Q^7 umfaßt als bevorzugte Gruppe eine Halogeno- C_{2-4} -acyloxygruppe. Die veresterte Carboxylgruppe $COOQ^9$ umfaßt als bevorzugte Gruppe eine substituierte oder nichtsubstituierte Benzyloxycarbonylgruppe, wobei der Substituent Nitro oder C_{1-4} -Alkoxy sein kann. Eine bevorzugte Gruppe der stickstoffhaltigen heterocyclischen Gruppe, die gegebenenfalls substituiert sein kann, die durch R^d dargestellt ist, ist eine substituierte oder nichtsubstituierte 5-gliedrige heterocyclische Gruppe, die 2 Stickstoffatome oder Stickstoff- und Sauerstoffatome als Heteroatome umfaßt, und in der der Substituent C_{1-4} -Alkyl oder C_{2-4} -Acyl ist. Unter den durch R^a dargestellten Gruppen ist eine Gruppe der Formel $-(CH_2)_n - R^{4a}$ bevorzugt, insbesondere dann, wenn R^{4a} Carbamoyloxy und n^a 1 ist.

Die Verbindung der Formel Ia, oder ein Salz oder ein Ester davon, können dadurch hergestellt werden, daß man die Verbindung der Formel

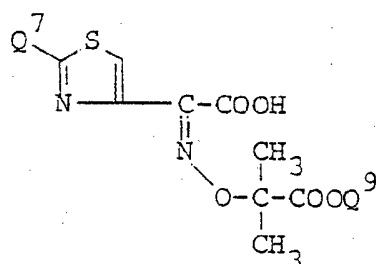
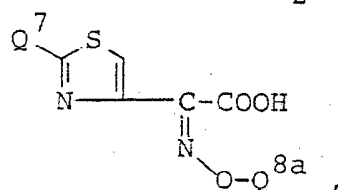
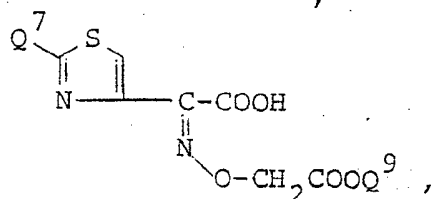
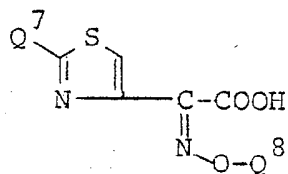


in der alle Symbole die oben angegebene Bedeutung haben, oder ein Salz oder einen Ester davon sulfoniert und,

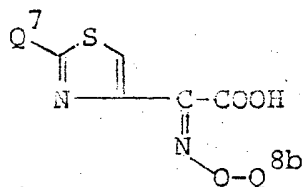
wenn notwendig, die Schutzgruppe entfernt, oder dadurch, daß man eine Verbindung der Formel



in der alle Symbole die oben angegebene Bedeutung haben, oder ein Salz oder einen Ester davon, acyliert, und, wenn notwendig, die Schutzgruppe entfernt. Die Sulfonierungs- und Acylierungsreaktionen sowie die Entfernung der Schutzgruppe können in derselben Weise wie oben angegeben durchgeführt werden. Bei der Acylierungsreaktion kann man sich als Acylierungsmittel beispielsweise einer Verbindung der Formeln bedienen



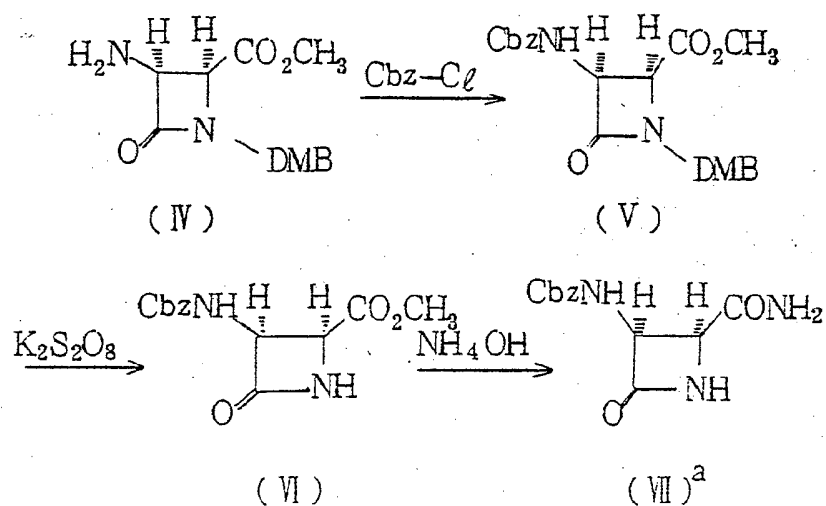
oder



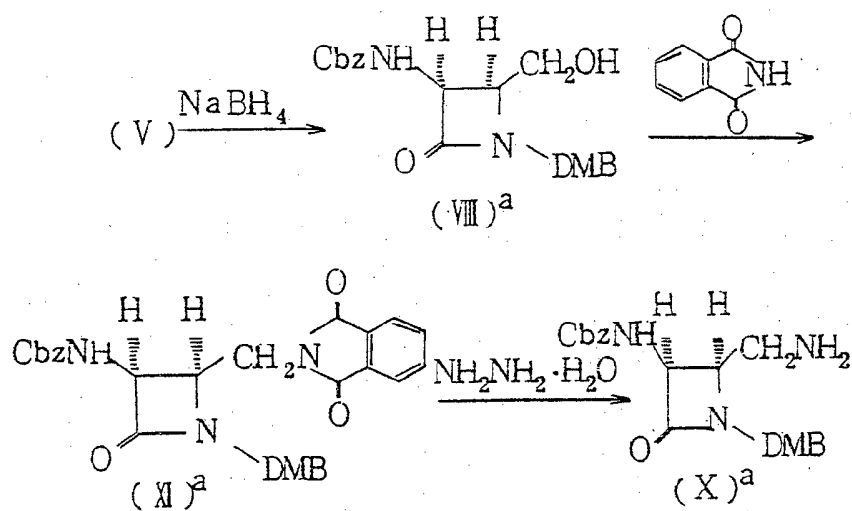
in denen alle Symbole die oben angegebene Bedeutung haben, oder eines ihrer reaktiven Derivate. Die reaktiven Derivate umfassen jene, die oben in bezug auf die Acylierungsreaktion der Verbindung der Formel III erwähnt sind, oder die im folgenden in bezug auf eine Carbonsäure(II)' erwähnt werden.

Die Ausgangsverbindungen für die Zwischenprodukte der Formeln II und III, die beispielsweise bei der Synthese der Verbindungen der Formeln I^a bis I^m eingesetzt werden, können beispielsweise durch die in der Japanischen Patentanmeldung No. 194311/1981 beschriebenen Verfahren, die im folgenden angeführt sind, oder durch analoge Verfahren, hergestellt werden, und die spezifischen Beispiele der Herstellung der Verbindungen der Formeln I^a bis I^m bzw. der Zwischenprodukte der Formeln II und III sind in den folgenden Beispielen und Vergleichsbeispielen näher beschrieben.

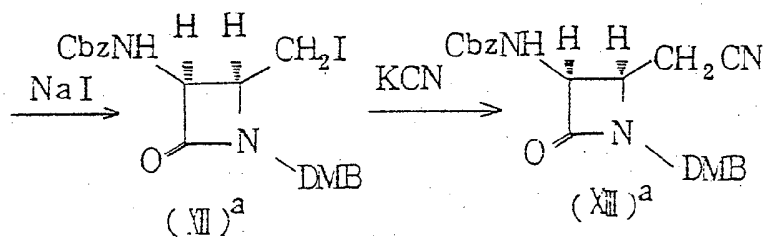
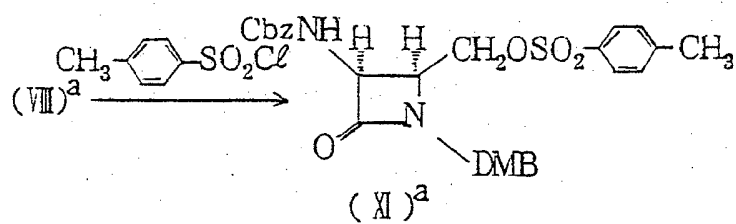
Verfahren 1'



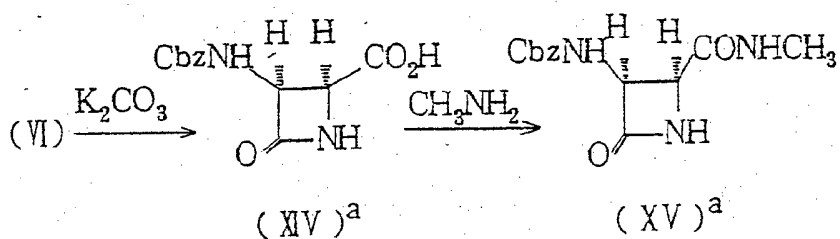
Verfahren 2'



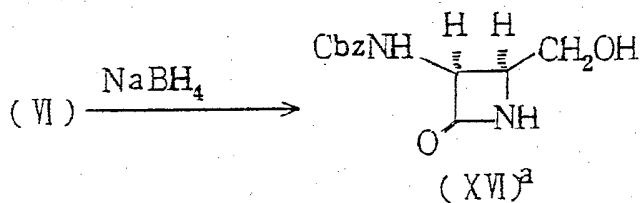
Verfahren 3'



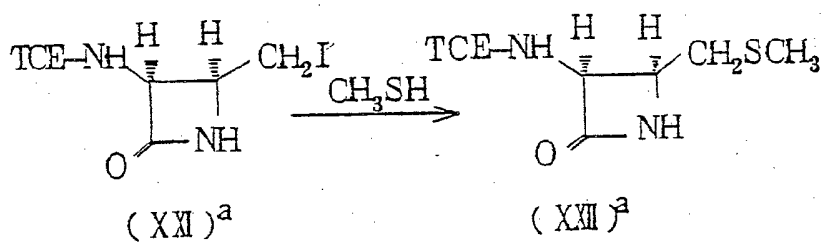
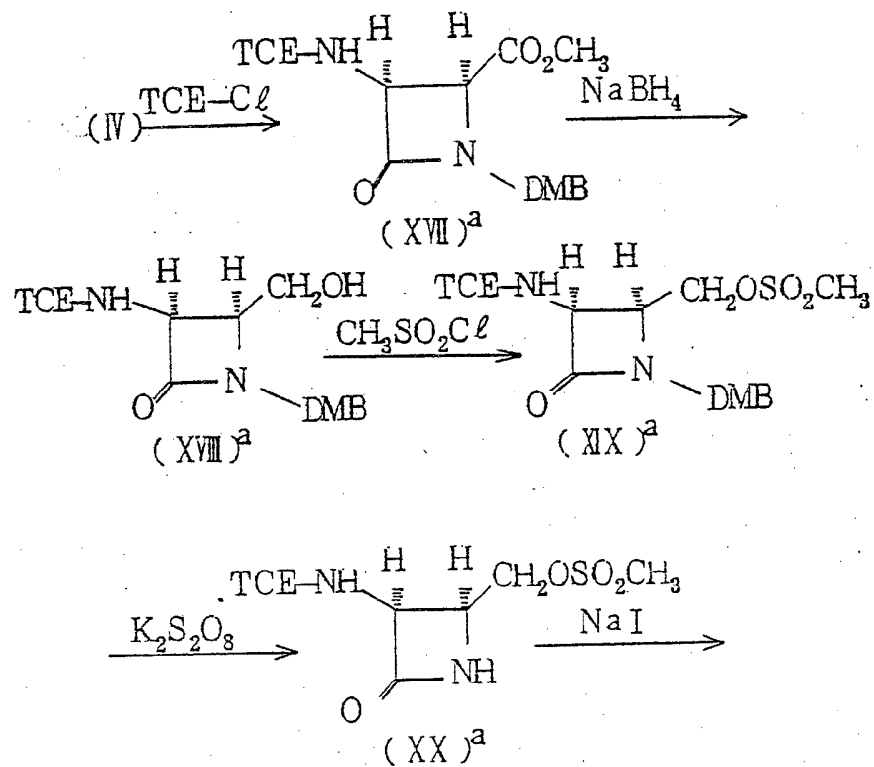
Verfahren 4'



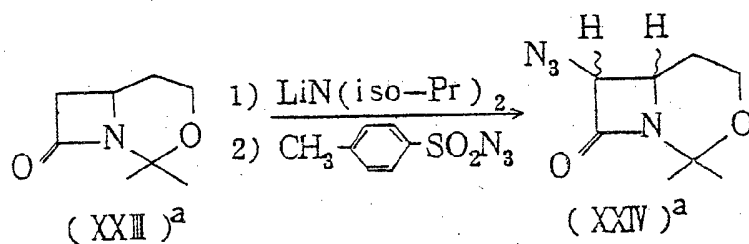
Verfahren 5'



Verfahren 6'



Verfahren 7'

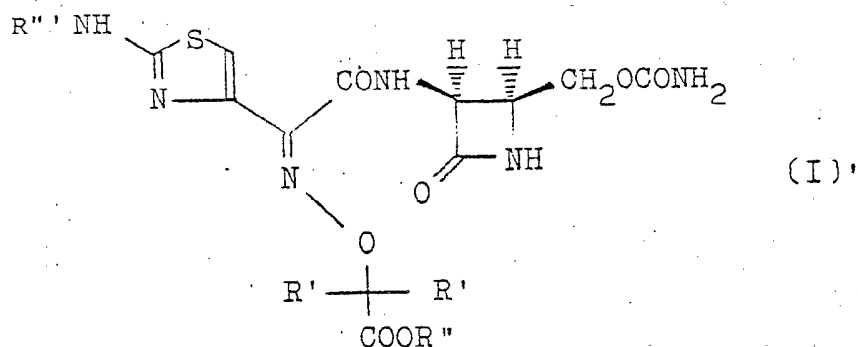


wobei in den obigen Formeln DMB eine 2,4-Dimethoxybenzylgruppe, Cbz eine Benzyloxycarbonylgruppe und TCE eine 8,8,8-Trichloräthoxycarbonylgruppe bedeutet.

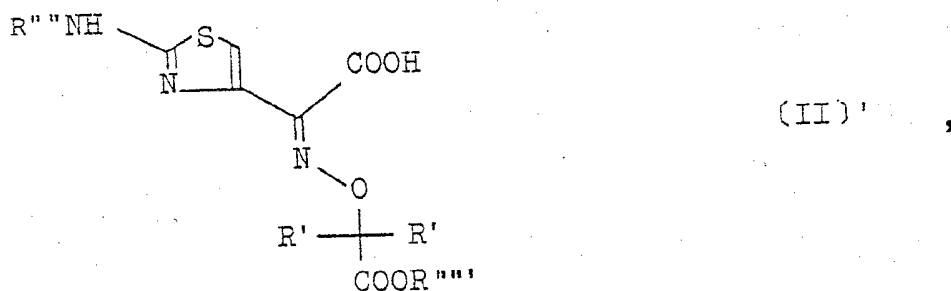
Die Ausgangsverbindung XXIII^a für das obige Verfahren 7' ist eine bekannte Verbindung, die im Journal of the American Chemical Society 100, 313(1978) beschrieben ist und leicht hergestellt werden kann. Die obigen Beispiele sind nicht gedacht, die Ausgangsmaterialien für die gegenständliche Verbindung zu beschränken, es können nämlich auch alle anderen Verbindungen erfolgreich angewendet werden, die sich bezüglich der Anwendung der Erfindung eignen. So können vorteilhaft auch beispielsweise die Verbindungen angewendet werden, die in der Japanischen Patentanmeldung No. 182148/1981 und No. 011965/1982 beschrieben sind. Das gemäß der Erfindung eingesetzte Acylierungsmittel kann beispielsweise nach den Verfahren hergestellt werden, die in der Japanischen Patentanmeldung No. 194311/1981 und No. 011965/1981 oder im European Journal of the Medical Chemistry 16, 307(1981) beschrieben sind oder durch Analogverfahren.

In der Beschreibung bedeutet sowohl der Ausdruck "2-Oxazetidin" als auch "2-Azetidinon" dieselbe chemische Struktur.

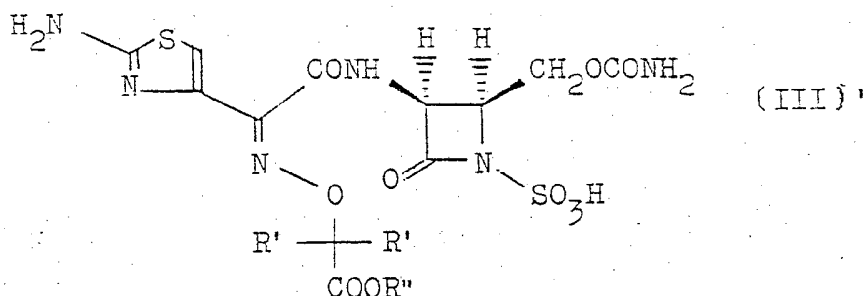
Als besonders wichtiger Aspekt der vorliegenden Erfindung wurde gefunden, daß entweder eine Sulfonierung einer Verbindung der Formel



in der R' ein Wasserstoffatom oder eine Niederalkoxygruppe ist, R'' für ein Wasserstoffatom oder einen Esterrest steht und R''' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, oder eines Salzes davon, gefolgt von der Entfernung der Schutzgruppe und - wenn notwendig - des Esterrestes, oder durch Reaktion von (3S,4S)-cis-3-Amino-4-carbamoyloxy-methyl-2-azetidinon-1-sulfonsäure (im folgenden "Verbindung (A')" genannt) oder eines Salzes oder eines Esters davon mit einer Carbonsäure der Formel



in der R' wie oben definiert ist, R''' ein Wasserstoffatom oder eine Aminoschutzgruppe bedeutet und R'''' für einen Esterrest steht, oder mit einem funktionellen Derivat davon, gefolgt vom Entfernen der Schutzgruppe und, wenn notwendig, des Esterrestes, ein 1-Sulfo-2-azetidinon-derivat der Formel



erhalten wird, in der die Symbole die oben genannte Bedeutung haben, bzw. ein Salz oder ein Ester davon, welche Derivate die (3S,4S)-Konfiguration aufweisen und daß die so erhaltenen Verbindungen der Formel III' oder ihrer Salze oder ihrer Ester starke antibakterielle Wirksamkeit gegen gram-negative Bakterien aufweisen,

z.B. gegen *Pseudomonas aeruginosa*, und sehr stabil sind gegenüber den durch Mikroorganismen gebildeten β -Lactamasen, sowie gute Verteilung in Körpergeweben aufweisen. Somit betrifft dieser besondere Aspekt der Erfindung 1.) Verbindungen der Formel III', bzw. ihrer Salze oder Ester, 2.) Ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel III', bzw. ihrer Salze oder Ester, bei dem eine Verbindung der Formel I' oder ein Salz davon sulfoniert, anschließend die Schutzgruppe und, wenn notwendig, der Esterrest entfernt wird, sowie 3.) Ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel III', bzw. ihrer Salze oder Ester, bei dem eine Verbindung A' oder ein Salz oder ein Ester davon mit einer Carbonsäure II' oder einem funktionellen Derivat davon umgesetzt, sowie anschließend die Schutzgruppe und, wenn notwendig, der Esterrest entfernt wird.

In den obigen Formeln I', II' und III' ist die durch R' dargestellte Niederalkylgruppe, die vorzugsweise 1-4 Kohlenstoffatome enthält, beispielsweise Methyl, Äthyl, n-Propyl, n-Butyl, Isopropyl oder Isobutyl.

Der durch R'' in den obigen Formeln I' und III' bzw. durch R''' in der Formel II' dargestellte Esterrest umfaßt solche biologisch-aktiven Esterreste, die die Blutkonzentration und die Wirkungsdauer erhöhen können, beispielsweise u.a. α -(C₁₋₄-Alkoxy(C₁₋₄)alkylgruppen (z.B. Methoxymethyl, Äthoxymethyl, Isopropoxymethyl, α -Methoxyäthyl, α -Äthoxyäthyl); (C₁₋₄)Alkylthiomethylgruppen (z.B. Methylthiomethyl, Äthylthiomethyl, Isopropylthiomethyl); α -(C₂₋₆-Acyloxy-(C₁₋₄)alkylgruppen (z.B. Pivaloyloxymethyl, α -Acetoxyäthyl) und α -(C₁₋₄)Alkoxy-carbonyloxy(C₁₋₄)alkylgruppen (z.B. Äthoxycarbonyloxy-methyl, α -Äthoxycarbonyloxyäthyl) sowie auch solche Esterreste, die gewöhnlich als Carboxylschutzgruppen verwendet werden, wie z.B. tert.-Butyl, Benzhydryl, Benzyl, p-Nitrobenzyl, p-Methoxybenzyl, p-Nitrophenyl, B-Trimethylsilyläthyl, B,B,B-Trichloräthyl und Trialkylsilyl (z.B. tert.-Butyldimethylsilyl und Isopropyldimethylsilyl). Da diese Esterreste als Carboxylschutzgruppen dienen, sind tert.-Butyl, Benzhydryl und p-Nitrobenzyl, um einige Beispiele zu nennen, besonders bevorzugt.

Die durch R'' und R''' in den obigen Formeln I' und II' dargestellten Aminoschutzgruppen werden günstig aus jenen ausgewählt, die üblicherweise für denselben Zweckⁱⁿ der Synthese von antimikrobiellen β -Lactamverbindungen eingesetzt werden. Derartige Aminoschutzgruppen sind beispielsweise Acylgruppen (z.B. Formyl, Acetyl, Monochloracetyl, Dichloracetyl, Trichloracetyl, Trifluoracetyl), veresterte Carboxylgruppen (z.B. tert.-Butoxycarbonyl, 2-Cyanoäthoxycarbonyl, B,B,B-Trichloräthoxycarbonyl, B-Trimethylsilyläthoxycarbonyl, Benzyloxy-

carbonyl, p-Nitrobenzyloxycarbonyl, p-Methoxybenzyloxycarbonyl, Diphenylmethyloxycarbonyl), weiterhin Trityl und Trialkylsilyl. Unter diesen Gruppen sind beispielsweise insbesondere bevorzugt Formyl, Monochloracetyl und Trityl.

Die Verbindungen gemäß diesem Aspekt der Erfindung, nämlich die Verbindungen der Formel III', können entweder in der freien Säureform, bezogen auf die Sulfo- und Carboxylgruppen, oder in üblicher Weise in Form eines Salzes mit einem nichttoxischen Kation, wie z.B. Natrium, oder Kalium oder einer basischen Aminosäure (beispielsweise Arginin, Ornithin, Lysin oder Histidin) oder einem Polyhydroxyalkylamin (z.B. N-Methylglucamin, Diäthanolamin, Triäthanolamin oder Tris(hydroxymethyl)aminomethan), wobei diese Verbindungen als Beispiele genannt werden, eingesetzt werden. Weiterhin kann die Aminogruppe in 2-Stellung des Thiazolrings entweder in der freien Aminoform angewendet werden, oder in üblicher Weise in Form eines Salzes mit einer organischen Säure (z.B. Essigsäure, Weinsäure, oder Methansulfonsäure) oder einer anorganischen Säure (z.B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure) oder weiterhin mit einer sauren Aminosäure (z.B. Asparagin- oder Glutaminsäure). Weiterhin kann die Carboxylgruppe in Form eines Esters eingesetzt werden, wobei die oben für R^* und R''' angegebenen biologisch aktiven Esterreste in Frage kommen. Obwohl die Verbindungen nach diesem Aspekt der Erfindung, die Verbindungen der Formel III' in Form einer racemischen Mischung eingesetzt werden können, ist es die optisch-aktive Form der (3S,4S)-Konfiguration, die eine wesentliche antimikrobielle Wirksamkeit zeigt. Somit betrifft

der vorliegende Aspekt der Erfindung Verbindungen der Formel III' mit (3S,4S)-Konfiguration, ihre Salze und Ester, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die genannten Verbindungen der Formel III', sowie ihre Salze oder Ester, sind u.a. wertvolle ^{Anti}-biotika zur Bekämpfung von gram-negativen Bakterien. Sie werden als Arzneimittel für Menschen und für Haustiere eingesetzt. Genauer gesagt, finden sie eine sichere Anwendung als antimikrobielle Wirkstoffe zur Behandlung einer Vielzahl von bakteriellen Infektionen. Die Verbindungen gemäß diesem Aspekt, d.h. die Verbindungen der Formel III', bzw. ihre Salze oder Ester werden als Bakterizide Futterstoffen für Tiere zugesetzt, um diese zu konservieren. Weiterhin können sie als Bakterizide verwendet werden, die beispielsweise auf medizinischen und zahnmedizinischen Einrichtungen gefährliche Bakterien zerstören, bzw. ihr Wachstum hemmen, oder auch als industrielle Mikrobiozide zur Hemmung des Wachstums von gefährlichen Bakterien in Anstrichstoffen auf Wasserbasis, Waschwässern der Papierherstellung und anderen wässrigen Zusammensetzungen, wobei in den wässrigen Zusammensetzungen die Verbindungen der Formel III' bzw. ihre Salze oder Ester in Konzentrationen von 0,1 bis 100 ppm vorliegen.

Die Verbindungen III' gemäß diesem Aspekt der Erfindung bzw. ihre Salze oder Ester können in verschiedenen pharmazeutischen Zusammensetzungen entweder allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen eingesetzt werden. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können die Form von Kapseln, Tabletten, Pulvern, Lösungen,

Suspensionen oder Elixieren haben. Sie können oral, intravenös oder intramuskulär verabreicht werden.

Die Tabletten zur oralen Verabreichung können übliche Formulierungshilfen wie Bindemittel (z.B. Sirup, Gummiarabikum, Gelatine, Sorbitalkohol, Tragacanthgummi, Polyvinylpyrrolidon), Füllstoffe (z.B. Lactose, andere Saccharide, Maisstärke, Calciumphosphat, Sorbitalkohol, Glyzin), Schmiermittel (z.B. Magnesiumstearat, Talk, Polyäthylenglykol, Kieselsäure), Desintegratoren (z.B. Kartoffelstärke) sowie übliche Feuchthaltemittel (z.B. Natriumlaurylsulfat) enthalten. Die Tabletten können nach gutbekannten Verfahren beschichtet werden. Die flüssigen Präparationen für die oralen Verabreichungen können die Form von wässrigen oder öligen Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirupen, Elixieren usw. haben, oder sie können getrocknete Produkte sein, die vor dem Gebrauch in Wasser oder anderen geeigneten Lösungsmitteln aufzulösen sind. Derartige flüssige Präparationen können Suspendiermittel, (z.B. Sorbitalkoholsirup, Methylzellulose, Glukose/Saccharidsirup, Gelatine, Hydroxyäthylzellulose, Carboxymethylzellulose, Aluminiumstearat), hydrierte eßbare Öle (z.B. Mandelöl, fraktioniertes Kokosnußöl, ölige Ester), Propylenglykol, oder Äthylalkohol, Konservierungsstoffe (z.B. Methyl- oder Propyl-p-hydroxybenzoat, Sorbinsäure), usw. enthalten. Als Basis für Suppositorien können beispielsweise Kakaobutter u.a. Glyceride eingesetzt werden.

Die zur Injektion vorgesehenen Zusammensetzungen können mit einem zugesetzten Konservierungsmittel in Einheitsdosierungsformen wie beispielsweise Ampullen o.a. Behälter zur Verfügung gestellt werden. Diese Zusammensetzungen können in Form von Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in öligen oder wässrigen Lösungsmitteln vorliegen und können entsprechende Formulierungshilfen enthalten, z.B. Suspensionsmittel, Stabilisatoren und/oder Dispergiermittel. Die Wirkstoffe können auch in Pulverform formuliert werden, so daß die Zusammensetzungen vor dem Gebrauch mit einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise sterilisiertem pyrogen-freiem Wasser, rückgebildet werden können.

Weiterhin können geeignete Verabreichungsformen für die Absorption durch die Schleimhäute in der Nase, im Mund- und Rachenraum oder im Luftröhrenbereich formuliert werden, beispielsweise Pulver, flüssige Sprays oder Inhalationsmittel, Pastillen und Rachenpinselungen. Für die Behandlung im Augen- oder Ohrenbereich können die Wirkstoffe in flüssiger oder halbfester Form als Kapseln oder Tropfen formuliert werden. Sie können weiterhin in Verabreichungen zum äußeren Gebrauch unter Verwendung von Basen für hydrophobe oder hydrophile Salben, Cremes, Lotionen, Anstriche oder Pulver formuliert werden.

Weiterhin können diese pharmazeutischen Zusammensetzungen andere Wirkstoffe als Trägerstoffe enthalten, beispielsweise Stabilisatoren, Bindemittel, Antioxydantien, Konservierungsmittel, Schmiermittel, Suspendiermittel, Viskositätsveränderer und Geschmacksstoffe. Für ein breiteres antibakterielles Spektrum können die

Zusammensetzungen weiterhin andere Wirkstoffe enthalten. Zur Verwendung bei Haustieren können die Wirkstoffe zusammen mit einer Basis formuliert werden, die auf eine verlängerte Wirkungsdauer oder eine schnelle Freigabe abgestimmt sein kann, wobei sogenannte "Intramammary"-Zusammensetzungen erhalten werden.

Die Verbindungen der Formel III' gemäß diesem Aspekt der Erfindung, bzw. ihre Salze oder Ester können als Heilmittel für bakterielle Infektionen bei der Behandlung von z.B. Infektionen des Atmungstraktes, der Harnwege, eiterbildender Erkrankungen, Infektionen des Gallengangs, innere bzw. Darminfektionen, gynäkologischen Infektionen und durch Operationen hervorgerufenen Infektionen bei Säugetieren verwendet werden. Die tägliche Dosierungsrate hängt vom Zustand des zu behandelnden Patienten, vom Körpergewicht, vom Verabreichungsweg (wobei eine parenterale Verabreichung für die Behandlung allgemeiner Infektionen und eine orale Verabreichung für die Behandlung von Darminfektionen geeignet ist) und der Verabreichungsfrequenz, um einige Faktoren zu nennen, ab. Im allgemeinen beträgt die Tagesdosis etwa 15.- 300 mg Wirkstoff pro kg Körpergewicht, bei einer Verabreichung als Einzeldosis oder in mehreren Dosen. Die für einen Erwachsenen angemessene Tagesdosis ist etwa 10 bis 150 mg Wirkstoff pro kg Körpergewicht, vorzugsweise verabreicht in zwei bis vier getrennten Dosen, wobei jede Einzeldosis etwa 2,5 bis etwa 75 mg/kg beträgt, wenn parenterale Verabreichung angebracht ist.

Die Verbindungen der Formel III', bzw. ihre Salze oder Ester, enthaltenden Zusammensetzungen können in verschiedenen festen oder flüssigen Einheitsdosierungsformen oral verabreicht werden. Die flüssigen oder festen Einheitsdosierungsformzusammensetzungen enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 0,5 bis 99 %, vorzugsweise etwa 10 bis 60 %. Die Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen etwa 15 - 1500 mg des Wirkstoffes. Jedoch sind Dosen im Bereich von etwa 250 bis 1000 mg allgemein anwendbar.

Die gemäß diesem Aspekt der Erfindung gewünschten Verbindungen der Formel III' bzw. ihre Salze oder Ester können dadurch hergestellt werden, daß man Verbindungen der Formel I' oder ihre Salze sulfoniert, worauf die Schutzgruppe und, wenn notwendig, der Esterrest entfernt werden.

Die Ausgangsverbindungen der Formel III' werden in der freien Form oder in der Form von Salzen eingesetzt, wie dies für die Verbindungen der Formel III' erwähnt wurde. Die Sulfonierungsreaktion umfaßt die Einführung einer Sulfogruppe in die 1-Stellung der Verbindungen der Formel I', oder von deren Salzen, wozu die Verbindungen der Formel I' oder ihre Salze, z.B. mit Schwefelsäureanhydrid (SO_3) oder einem funktionellen Derivat davon umgesetzt werden. Derartige funktionelle Derivate des Schwefelsäureanhydrids umfassen beispielsweise Addukte wie Schwefelsäureanhydrid-Pyridin, Schwefelsäureanhydrid-Picolin, Schwefelsäureanhydrid-Lutidin, Schwefelsäureanhydrid-N,N-Dimethylformamid, Schwefelsäureanhydrid-Dioxan, Schwefelsäureanhydrid-Trimethylamin und

Schwefelsäureanhydrid-Chlorsulfonsäure, sowie auch solche Mischungen wie Schwefelsäure-Essigsäureanhydrid. Bei der oben genannten Sulfonierungsreaktion wird Schwefelsäureanhydrid oder ein funktionelles Derivat davon in einer Menge von etwa 1 bis 10 Molen, vorzugsweise etwa 1 bis 5 Molen pro Mol der Verbindung der Formel I' angewendet. Die Reaktionstemperatur ist etwa -20° bis etwa $+80^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise 0°C bis 60°C . Die Verwendung eines Lösungsmittels wird im allgemeinen bevorzugt, wobei das Lösungsmittel Wasser und üblicherweise verwendete organische Lösungsmittel umfaßt, wie z.B. Äther (z.B. Dioxan, Tetrahydrofuran, Diäthyläther), Ester (z.B. Äthylacetat, Äthylformat), halogenierte Kohlenwasserstoffe (z.B. Chloroform, Dichlormethan), Kohlenwasserstoffe (z.B. Benzol, Toluol, n-Hexan) und Amide (z.B. N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylazetamid), entweder allein oder in Mischung. In Abhängigkeit von Art des Ausgangsmaterials der Formel I', vom Sulfonierungsmittel, von der Reaktionstemperatur und von der Art des Lösungsmittels ist die Reaktion im allgemeinen in einem Zeitraum von Minuten bis hinauf zu einem Zeitraum von Stunden beendet. In einigen Fällen werden zur Beendigung der Reaktion sogar einige Tage benötigt. Nach der Reaktion kann das Reaktionsprodukt durch irgendeinen bekannten Reinigungs- bzw. Auftrennprozeß gewonnen werden, beispielsweise durch Lösungsmittelextraktion, Umkristallisation oder Chromatographie, wobei jede gewünschte Reinheit erzielbar ist. Es ist auch möglich, die Reaktionsmischung selbst als Ausgangsmaterial für die nächste Stufe einzusetzen.

Das so erhaltene Sulfonierungsprodukt liefert nach der Entfernung der Schutzgruppe und, wenn notwendig, des Esterrestes, die gewünschten Produkte. Die, wenn notwendig, zu entfernenden Esterreste umfassen solche Reste, die üblicherweise als Carboxylschutzgruppen Verwendung finden und nach der Sulfonierungsreaktion leicht entfernbar sind, und können gleichzeitig mit dem Entfernen der Aminoschutzgruppe R''' bzw. vor oder nach der Entfernung dieser Aminoschutzgruppe entfernt werden. Einige der oben erwähnten Aminoschutzgruppen und Carboxylschutzgruppen können, in Abhängigkeit von ihrer Art, unter den oben angegebenen Sulfonierungsreaktionsbedingungen entfernt werden, wobei in diesen Fällen keine gesonderte Abtrennstufe für die Schutzgruppe benötigt wird. Die Entfernung der Aminoschutzgruppen und Carboxylschutzgruppen kann beispielsweise mit einer Säure oder einer Base oder durch Reduktion, in Abhängigkeit von der Art der Schutzgruppen, durchgeführt werden. Wird eine Säure verwendet, so hängt die dafür auszuwählende Säure von der Art der Schutzgruppe und anderen Faktoren ab, und ist beispielsweise eine anorganische Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, eine organische Säure wie Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Benzolsulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure, oder ein Ionenaustauscherharz in der Säureform. Wird eine Base eingesetzt, so hängt die Art der auszuwählenden Base ab von der Art der Schutzgruppe und anderen Faktoren und ist beispielsweise eine anorganische Base wie ein Hydroxid oder Carbonat eines Alkalimetalls (beispielsweise Kalium und Natrium) oder eines Erdalkalimetalls (beispielsweise Kalzium, Magnesium), eine anorganische Base wie ein Metallalkoxyd, ein organisches Amin oder ein quaternäres Ammoniumsalz, oder ein Ionenaus-

tauscherharz in der Basen form. Wenn zur Entfernung der Schutzgruppe ein Lösungsmittel verwendet wird, ist das Lösungsmittel in den meisten Fällen ein hydrophiles organisches Lösungsmittel, Wasser oder eine Mischung davon. Wenn die Entfernung durch Reduktion erfolgt, wird die Reduktion in Abhängigkeit von der Art der Schutzgruppe u.a. Faktoren durch Verwendung eines Metalls wie Zinn oder Zink oder einer Metallverbindung wie Chromdichlorid oder Chromacetat zusammen mit einer organischen oder anorganischen Säure wie Essigsäure, Propionsäure oder Salzsäure, durchgeführt, oder katalytisch in Gegenwart eines Metallkatalysators, der zur katalytischen Reduktion geeignet ist. Der zur Verwendung bei der katalytischen Reduktion eingesetzte Katalysator umfaßt unter anderen Platinkatalysatoren wie Platindraht, Platinschwamm, Platinschwarz, Platinoxid, kolloidales Platin, Palladiumkatalysatoren wie Palladiumschwamm, Palladiumschwarz, Palladiumoxid, Palladium-auf-Bariumsulfat, Palladium-auf-Bariumearbonat, Palladium-auf-Kohle, Palladium-auf-Silicagel und kolloidales Palladium, sowie Nickelkatalysatoren wie reduziertes Nickel, Nickeloxid, Raney-Nickel und Urushibara-Nickel. Wenn eine Kombination aus einem Metall und einer Säure verwendet wird, wird auf der einen Seite eine Verbindung eines solchen Metalles wie Eisen oder Chrom und auf der anderen Seite solch eine anorganische Säure wie Salzsäure oder solch eine organische Säure wie Ameisensäure, Essigsäure oder Propionsäure verwendet. Die Reduktion wird üblicherweise in einem Lösungsmittel durchgeführt. Beispielsweise werden bei der katalytischen Reduktion Alkohole wie Methanol, Äthanol, Propylalkohol und Isopropylalkohol sowohl als auch

Äthylacetat od.dgl. üblicherweise benützt. Bei dem unter Verwendung eines Metalls und einer Säure durchgeführten Verfahren ist das Lösungsmittel am häufigsten Wasser oder Aceton od.dgl. und, falls die Säure eine Flüssigkeit ist, kann auch die Säure selbst als Lösungsmittel dienen.

Die Reaktion bezüglich der Säurebehandlung, der Basenbehandlung oder der Reduktion wird gewöhnlich so ausgeführt, daß gekühlt und/oder erwärmt werden kann. Zum Entfernen einer Silyl-enthaltenden Schutzgruppe kann auch eine Fluoridionen enthaltende Verbindung, beispielsweise Tetrabutylammoniumfluorid oder Kaliumfluorid verwendet werden. Wenn die Aminoschutzgruppe Monochloracetyl ist, kann ihre Entfernung leicht so durchgeführt werden, daß beispielsweise Thioharnstoff oder Natrium-N-methyl-dithiocarbamat eingesetzt wird.

Die gemäß dem vorliegenden Aspekt der Erfindung gewünschten Verbindungen der Formel III' können auch so hergestellt werden, daß man eine Verbindung A', bzw. ein Salz oder einen Ester davon, mit einer Carbonsäure der Formel II', bzw. einem funktionellen Derivat davon, umsetzt, worauf die Schutzgruppe und, wenn notwendig, der Esterrest entfernt werden.

Die Verbindungen der Formel A' können entweder in der freien Form oder in der Form von Salzen oder Estern eingesetzt werden, wie dies für die Verbindungen der Formel III' erwähnt ist. Die Carbonsäuren der Formel II' werden entweder in der freien Säureform oder in der Form eines funktionellen Derivates, bezogen auf die Carboxylgruppe, eingesetzt. Die funktionellen Derivate

der Carbonsäuren II' sind beispielsweise Säurehalide, Säureanhydride, aktive Amide, aktive Ester und aktive Thioester. Als Beispiele für diese funktionellen Derivate werden die folgenden angegeben:

1. Säurehalide:

Hier werden solche Säurehalide wie Säurechloride und Säurebromide verwendet.

2. Säureanhydride:

Solche Säureanhydride wie gemischte Säureanhydride mit beispielsweise Monoalkylcarbonsäuren, aliphatischen Carbonsäuren (z.B. Essigsäure, Pivalinsäure, Valeriansäure, Isovaleriansäure, und Trichloressigsäure) oder aromatischen Carbonsäuren (z.B. Benzoesäure) sowohl als auch symmetrische Säureanhydride.

3. Aktive Amide:

Amide mit Pyrazol, Imidazol, 4-substituiertem Imidazol, Dimethylpyrazol und Benzotriazol werden beispielsweise verwendet.

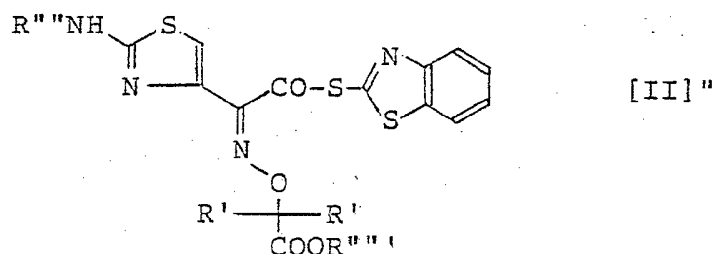
4. Aktive Ester:

Solche aktive Ester wie Methylester, Äthylester, Methoxy-methylester, Propargylester, 4-Nitrophenylester, 2,4-Dinitrophenylester, Trichlorphenylester, Pentachlorphenylester, Mesylphenylester und Ester mit 1-Hydroxy-1H-2-pyridon, N-Hydroxysuccinimid und N-Hydroxyphthalimid werden unter anderem verwendet.

5. Aktive Thioester:

Thioester, beispielsweise mit Thiolen wie Heterocyclothiol (z.B. 2-Pyridinthiol, 2-Benzothiazolythiol u.dgl.)

Ein bevorzugter Thioester ist eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der die Symbole die oben angegebenen Bedeutungen haben. Diese Thioester können dadurch hergestellt werden, daß man die Verbindung der Formel II' mit einem oben angegebenen Heterocyclothiol umsetzt. Dabei wird ein Heterocyclothiol in einer Menge von 1 bis 4 Molen pro Mol der Verbindung der Formel II' eingesetzt. Die Reaktion kann in einem inaktiven organischen Lösungsmittel durchgeführt werden, das keine Hydroxygruppe in seinem Molekül aufweist, in Gegenwart eines Phosphins oder Phosphits. Als solches Phosphin werden Arylphosphine wie Triphenylphosphin, und als solches Phosphit werden Tri-nieder-Alkylphosphite wie Trimethylphosphit oder Triäthylphosphit eingesetzt. Das Phosphin oder Phosphit wird vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 2 Molen pro 1 Mol der Verbindung der Formel II' eingesetzt. Das inaktive organische Lösungsmittel zur Verwendung bei dieser Reaktion umfaßt haloge-

nierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chloroform u.dgl., Nitrile wie Acetonitril, Propionitril u.dgl., Ester wie Äthylacetat, Isopropylacetat u.dgl. Unter diesen werden beispielsweise Nitrile wie Acetonitril besonders bevorzugt. Die verwendete Lösungsmittelmenge kann ungefähr das 10 bis 50-fache, bezogen auf das Gewicht, der Verbindung der Formel II' ausmachen. Um die Verbindung der Formel II' aufzulösen, kann dem Lösungsmittel eine Base zugesetzt werden. So kann z.B. als Base eine organische Base wie Pyridin, N-Methylmorpholin, Triäthylamin u.dgl. verwendet werden. Der verwendete Basenanteil beträgt ungefähr 1 bis 2,5 Mol pro 1 Mol der Verbindung der Formel II'. Die Reaktionstemperatur beträgt üblicherweise etwa -30°C bis $+50^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise ungefähr -20°C bis etwa $+25^{\circ}\text{C}$, und bevorzugter -5°C bis $+5^{\circ}\text{C}$. Die Reaktionsdauer liegt gewöhnlich bei etwa 1-20 Stunden. Im allgemeinen fällt ein so erhaltener aktiver Thioester der Verbindung der Formel II' als Niederschlag an und kann so durch Abfiltrieren isoliert werden. Wenn notwendig, kann man vor der Filtration so vorgehen, daß man die erhaltene Reaktionsmischung in Wasser gießt, die wässrige Lösung mit einem wie oben angegebenen organischen Lösungsmittel extrahiert und dann dem Extrakt n-Hexan od.dgl. zusetzt, wobei der aktive Thioester der Verbindung der Formel II' als Niederschlag erhalten wird.

In Abhängigkeit vom Typ der Reste R' , R'' und R''' in den Carbonsäuren der Formel II' wird für jeden spezifischen Zweck ein geeignetes funktionelles Derivat aus den oben angegebenen Derivaten ausgewählt.

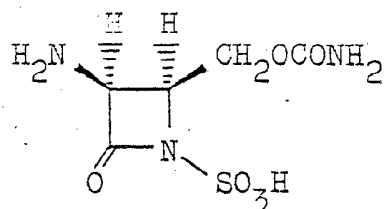
Beim angegebenen Verfahren wird eine Verbindung A' oder ein Salz bzw. ein Ester davon zuerst mit einer Carbonsäure der Formel II' oder einem funktionellen Derivat davon in einem Verhältnis von 1 Mol Verbindung A' zu mindestens 1 Mol, vorzugsweise 1 bis 4 Molen Carbonsäure der Formel II' umgesetzt. Die Reaktion wird gewöhnlich in einem Lösungsmittel durchgeführt. Das Lösungsmittel umfaßt Wasser, Aceton, Dioxan, Acetonitril, Methylenchlorid, Chloroform, Dichloräthan, Tetrahydrofuran, Äthylacetat, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Pyridin u.a. übliche organische Lösungsmittel, die der Reaktion gegenüber inert sind. Hydrophile Lösungsmittel können in Mischung mit Wasser eingesetzt werden. Wenn die Carbonsäure der Formel II' in freier Form eingesetzt wird, wird die Reaktion vorzugsweise in Gegenwart eines Kondensationsmittels, z.B. N,N-Dicyclohexylcarbodiimid, N-Cyclohexyl-N'-morpholinoäthylcarbodiimid, N-Cyclohexyl-N'-(4-diäthylaminocyclohexyl)carbodiimid oder N-Äthyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid, durchgeführt. Die Reaktion kann auch in Gegenwart einer solchen Base wie einem Alkalimetallcarbonat oder einem Trialkylamin (z.B. Trimethylamin, Triäthylamin, Tributylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin), N,N-Dialkylanilin, N,N-Dialkylbenzylamin, Pyridin, Picolin, Lutidin, 1,5-Diazabicyclo(4,3,0)non-5-en, 1,4-Diazabicyclo(2,2,2)octan oder 1,8-Diazabicyclo(5,4,4)-undecen-7, durchgeführt werden. Wenn die Base oder das Kondensationsmittel flüssig sind, können sie auch als das Lösungsmittel dienen. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch, im allgemeinen wird aber die Reaktion in vielen Fällen unter Kühlung oder bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Reaktion läuft voll-

ständig innerhalb einer Zeitspanne von einigen Minuten bis einigen Stunden ab. Wenn insbesondere ein aktiver Thioester der Verbindung der Formel II' eingesetzt wird, beträgt die an ihm verwendete Menge vorzugsweise 1 bis 2 Mole pro 1 Mol der Verbindung A'. Bei der Verwendung des aktiven Thioesters ist ein bevorzugtes Lösungsmittel ein halogeniertes Alkan wie z.B. Methylenchlorid od.dgl. und als Base wird vorteilhaft beispielsweise ein Trialkylamin wie Trimethylamin od.dgl. verwendet. Die Reaktions-temperatur und die Reaktionszeit sind 0 - 40°C, bzw. einige Minuten bis einige Stunden, um gute Ergebnisse zu erzielen. Das Reaktionsprodukt kann durch bekannte Methoden gewonnen und gereinigt werden, beispielsweise durch Einengen, Einstellung des pH-Wertes, Phasentransfer, Lösungsmittlextraktion, Kristallisation, Umkristallisation, fraktionierte Destillation und Chromatographie. Das Reaktionsprodukt kann auch als Ausgangsmaterial in der nächsten Stufe in der Form einer Reaktionsmischung ohne Abtrennung des Produktes eingesetzt werden.

Das bei der oben genannten Acylierungsreaktion erhaltene Produkt wird dann als Ausgangsmaterial bei der Stufe des Entfernens der Schutzgruppe und, wenn notwendig, des Esterrestes eingesetzt. Dieser Entfernungsschritt wird in derselben Weise durchgeführt wie der oben erwähnte, auf die Sulfonierung folgende Schritt des Entfernens der Schutzgruppe und, wenn notwendig, des Esterrestes.

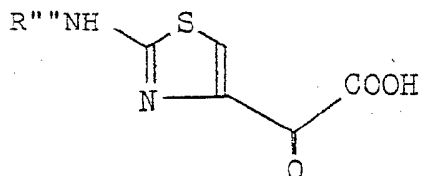
Die Verbindungen gemäß dem vorliegenden Aspekt der Erfindung können weiterhin beispielsweise dadurch hergestellt werden, daß man eine Verbindung A', bei-

spielsweise eine Verbindung der Formel



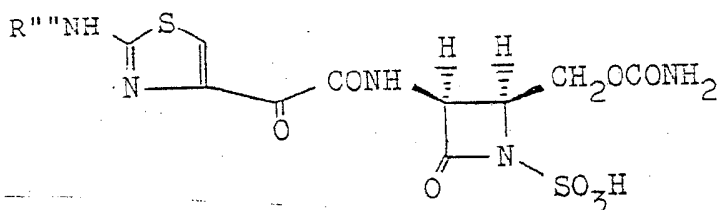
(IV)' ,

oder ein Salz oder einen Ester davon mit einer Verbindung der Formel



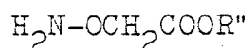
(V)' ,

in der R''' die obige Bedeutung hat, oder einem funktionellen Derivat davon umgesetzt, die dabei erhaltene Verbindung der Formel



(VI)' ,

in der R''' die obige Bedeutung hat, oder ein Salz oder einen Ester davon, einer dehydrierenden Kondensation mit einer Verbindung der Formel



(VII)' ,

in der R'' die obige Bedeutung hat, oder eines Salzes davon, unterwirft, sowie die Schutzgruppe und, wenn notwendig, den Esterrest entfernt. Die Reaktion einer Ver-

bindung IV' mit einer Verbindung V' kann in derselben Weise durchgeführt werden, wie die Reaktion einer Verbindung A' mit einer Carbonsäure II', und die dehydratisierende Kondensationsreaktion der Verbindung VI' mit einer Verbindung der Formel VII' kann beispielsweise nach einem Verfahren durchgeführt werden, das im wesentlichen in der Japanischen veröffentlichten Patentanmeldung No. 125190/1977, geoffenbart ist. Die Entfernung der Schutzgruppe und des Esterrestes wird vorteilhaft in derselben Weise wie oben erwähnt durchgeführt.

Die Endprodukte dieses Aspekts der vorliegenden Erfindung, nämlich die Verbindungen der Formel III', die nach dem Entfernen der Schutzgruppe und, wenn notwendig, des Esterrestes erhalten werden, werden, wie oben erwähnt, nach an sich bekannten Methoden abgetrennt und gereinigt. Die Verbindungen der Formel III', die eine Sulfogruppe, eine Carboxylgruppe und auch eine Aminogruppe aufweisen, können üblicherweise Salze mit Basen und Säuren bilden. Daher können die Verbindungen der Formel III' in der Form von Salzen gewonnen werden, und diese Salze können in die freien Formen oder in andere Salze umgewandelt werden. Weiterhin können in freier Form erhaltene Verbindungen der Formel III' in Salze umgewandelt werden. Zur Umwandlung von Salzen der Verbindungen der Formel III' mit Basen in ihre freien Formen können beispielsweise Säuren verwendet werden. Die für den jeweiligen besonderen Fall ausgewählte Säure hängt von der Art der Schutzgruppe und von anderen Faktoren ab und umfaßt u.a. solche anorganischen Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure sowie solche organischen Säuren wie Ameisen-

säure, Essigsäure und p-Toluolsulfonsäure, welche häufig verwendet werden. Weiterhin sind Ionenaustauscherharze in der Säureform u.dgl. verwendbar. In vielen Fällen wird ein hydrophiles organisches Lösungsmittel (beispielsweise Aceton, Tetrahydrofuran, Methanol, Äthanol oder Dioxan), Wasser oder eine Mischung davon als Lösungsmittel verwendet. Diese Vorgehensweise wird gewöhnlich bei Raumtemperatur durchgeführt, es kann aber auch gekühlt und/oder erhitzt werden. Die Reaktionszeit hängt von der Art der Säure, der Art des Lösungsmittels und von der Temperatur ab. In jedem Fall wird jedoch eine kürzere Reaktionszeit bevorzugt. Die so erhaltenen freien Formen der Verbindungen der Formel III' können wie oben erwähnt durch bekannte Verfahren isoliert werden. Weiterhin können Verbindungen der Formel III', die in Form von freien Säuren oder Salzen erhalten wurden, durch übliche Methoden in ihre Ester umgewandelt werden.

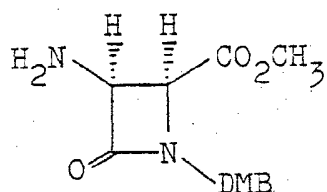
Unter den Salzen der Verbindungen der Formel III' werden Salze mit nichttoxischen Kationen, insbesondere die Mono- oder Dinatriumsalze bevorzugt. Das Dinatriumsalz einer Verbindung der Formel III' kann unerwarteterweise in kristalliner Form gewonnen werden, die bei Lagerung sehr stabil ist, sowie hohe Wasserlöslichkeit aufweist. Das kristalline Dinatriumsalz einer Verbindung der Formel III' kann beispielsweise dadurch hergestellt werden, daß nichtkristallines Dinatriumsalz einer Verbindung der Formel III' in Kontakt mit Wasserdampf gebracht wird, bis die 0,2 bis 0,7-fache Gewichtsmenge Wasser, bezogen auf das Salz, absorbiert ist, durch Kondensieren (eingeugen) einer wässrigen Lösung

des Dinatriumsalzes einer Verbindung der Formel III', bis der Wassergehalt das 0,2 bis 0,7-fache, bezogen auf das Gewicht des Salzes beträgt, durch Zusatz eines organischen Lösungsmittels zu einer wässrigen Lösung des Dinatriumsalzes einer Verbindung der Formel III', oder ähnliche Maßnahmen. Als organisches Lösungsmittel wird ein mit Wasser mischbares Lösungsmittel, beispielsweise Alkohole wie Methanol, Äthanol, n-Propanol, Isopropanol, oder n-Butanol, Ketone wie Aceton oder Methyläthylketon, Nitrile wie Acetonitril oder Propionitril, Äther wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder eine Mischung von mindestens zweien dieser Verbindungen, u.dgl. eingesetzt. Das Lösungsmittelvolumen ist nicht begrenzt, sobald nur der erzielte Zweck erreicht wird. Üblicherweise ist es 1 bis 100 Teile pro Teil der wässrigen Lösung. Die Herstellung der Kristalle wird normalerweise bei einer Temperatur im Bereich von 0 bis 40°C, vorzugsweise 10 bis 35°C, und bevorzugter von 15 bis 30°C durchgeführt. Bei Temperaturen unterhalb von 0°C wachsen die Kristalle zu langsam, während bei einer höheren Temperatur als 40°C sich die Ausgangsmaterialien und/oder die erhaltenen Produkte zersetzen, und somit die Ausbeute rate bei der Kristallisation absinkt. Die zur Bildung von Kristallen benötigte Zeit variiert in Abhängigkeit von der Reinheit des Ausgangsmaterials, des Lösungsmittels, der Herstellungsmethode für die Kristalle, der Temperatur usw. Im allgemeinen wird die Herstellung innerhalb von 3,0 min bis 10 Stunden bei einer Temperatur von 15 bis 30°C beendet. So erhaltene Kristalle, nachdem sie, wenn notwendig, unter Verwendung eines organischen, oben erwähnten Lösungsmittels gewaschen wurden und/oder entwässert wurden, werden beispielsweise durch Filtrieren

oder Zentrifugieren gewonnen. Das Ausgangsmaterial, nämlich das nichtkristalline Dinatriumsalz einer Verbindung der Formel III' kann nach an sich bekannten Methoden erhalten werden. Beispielsweise wird zu einer Lösung oder Suspension einer Verbindung der Formel III' in Wasser oder einer Mischung aus Wasser und einem organischen Lösungsmittel das Natriumsalz einer Carbonsäure zugegeben, wie z.B. Natriumhydroxid, Natriumcarbonat oder Natriumbicarbonat, ein Natriumsalz einer aliphatischen Säure wie z.B. Natriumacetat, Natriumpropionat oder Natrium-2-äthylhexanat, oder das Natriumsalz einer aromatischen Carbonsäure wie z.B. Natriumbenzoat, im Anteil von zwei Molekularäquivalenten oder einem geringen Überschuß bezogen auf die Verbindung der Formel III', wobei eine wässrige Lösung des Dinatriumsalzes erhalten wird. Die Lyophilisierung der wässrigen Lösung führt zum nichtkristallinen Salz.

Die zur Durchführung der Erfindung nötigen Ausgangsmaterialien der Formeln I', A' und II' können beispielsweise gemäß den unten angegebenen Verfahren, bzw. Modifikationen dieser Verfahren hergestellt werden.

Verfahren 1)

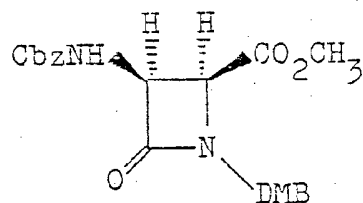


(Racemische Verbindung)

(VIII)

1) Optische Auflösung

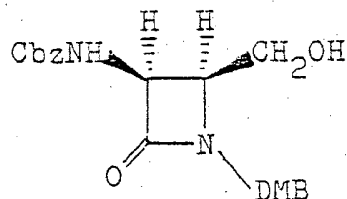
2) Cbz-Cl



(3S,4S)

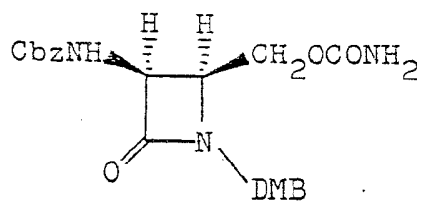
(IX)

NaBH₄

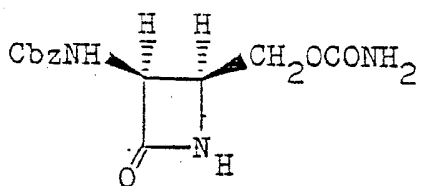
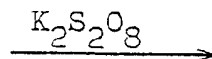


(X)

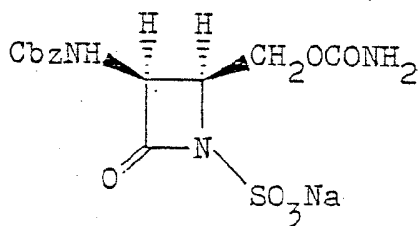
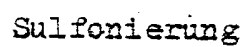
ClSO₂NCO



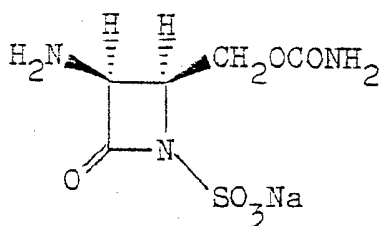
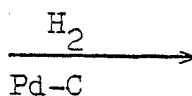
(XI)'



(XII)'



(XIII)'

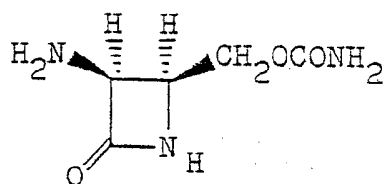
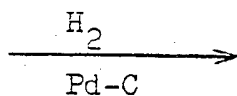


(XIV)'

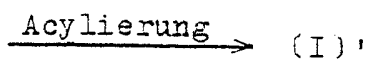


Verfahren 2)

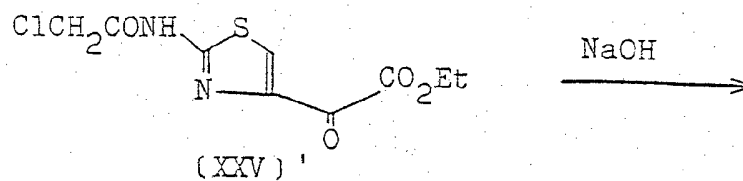
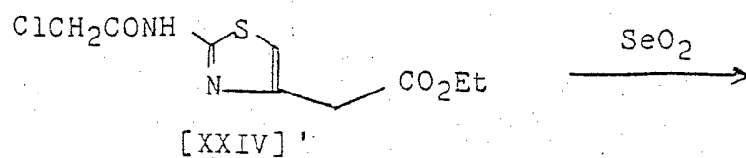
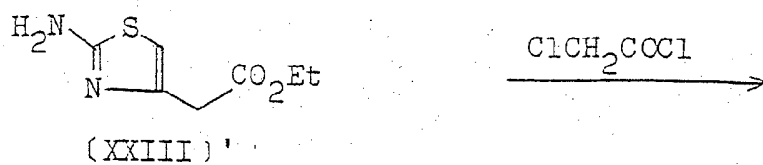
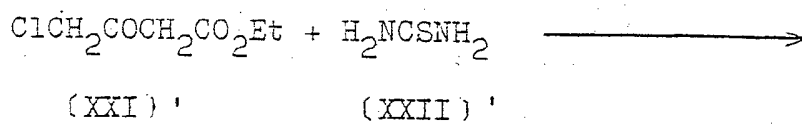
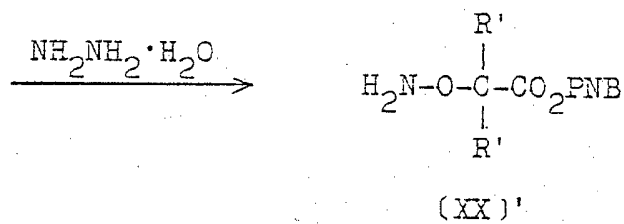
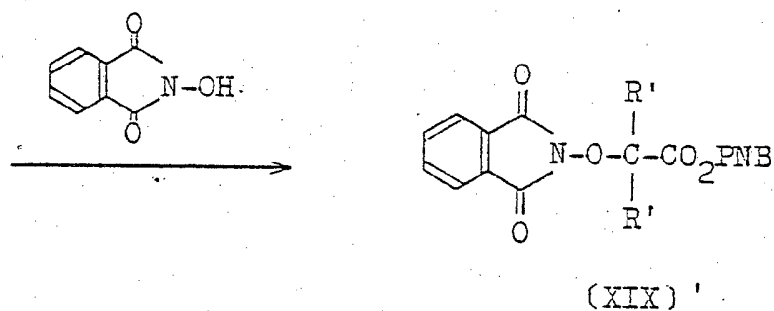
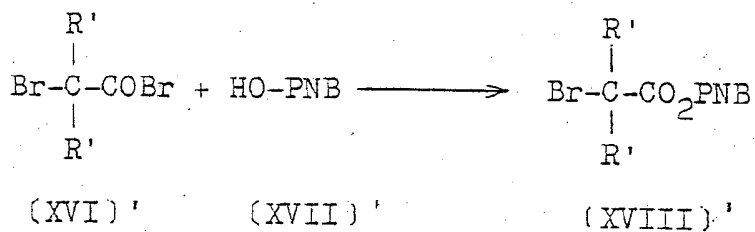
[XII]'



(XV)'



Verfahren 3)



oder nach Modifikationen davon hergestellt werden. Detaillierte Vorgehensweisen sind beispielsweise in den Japanischen Patentanmeldungen No. 194311/1981 und No. 011965/1982 beschrieben.

Die so erhaltenen Ausgangsmaterialien der Formeln I', A' und II' können gemäß dem vorliegenden Aspekt der Erfindung in dem nächsten Reaktionsschritt entweder nach Isolieren und Reinigen nach bekannten Methoden, wie sie oben erwähnt sind, oder in Form einer Reaktionsmischung eingesetzt werden.

Im folgenden wird die vorliegende Erfindung im Detail anhand von Versuchsbeispielen, Vergleichsbeispielen und Arbeitsbeispielen beschrieben. Hierzu wird darauf hingewiesen, daß diese Beispiele die Erfindung lediglich erläutern, den Erfindungsbereich aber nicht einschränken und daß Veränderungen und Modifikationen jeder Art vom Fachmann durchgeführt werden können, ohne den Erfindungsgedanken zu verlassen.

Bei den in den Beispielen und Vergleichsbeispielen durchgeführten Säulenchromatographischen Verfahren wurde die Elution zusammen mit einer TLC-(Dünnschichtchromatographie)-Bestimmungsmethode angewendet, wenn nicht anders angegeben. Die TLC-Bestimmung wurde unter Verwendung von Merck 60 F₂₅₄ TLC-Platten durchgeführt, das als Elutionsmittel bei der Säulenchromatographie verwendete Lösungsmittel wurde als Entwicklerlösungsmittel verwendet, und zur Sichtbarmachung diente ein UV-Detektor. Als zusätzliches Bestimmungsverfahren wurde der Fleck auf der TLC-Platte mit 48 %iger Bromwasserstoffsäure

besprüht, durch Erhitzen hydrolysiert, mit Ninhydrin-reagens besprüht und wieder erhitzt, um festzustellen, ob sich der Fleck rot bis rotviolett verfärbt. Die Fraktionen, bei denen so festgestellt wurde, daß sie die Zielverbindung enthielten, wurden vereinigt. Wenn zwei verschiedene Entwicklerlösungsmittel angegeben sind, bedeutet dies, wenn nicht anders angegeben, daß die Nebenprodukte mit dem erst erwähnten Lösungsmittel eluiert wurden, und die Zielverbindung mit dem an zweiter Stelle genannten Lösungsmittel. Die Reinigung erfolgte auf Amberlite oder Sephadex-Säulen, wobei zuerst Wasser hindurchgeschickt wurde und dann wässriges Äthanol mit einem ansteigenden Konzentrationsgradienten, wenn nicht ausdrücklich anders in den Beispielen bzw. Vergleichsbeispielen angegeben. Wenn nicht anders angegeben, wurden alle Trocknungsverfahren unter Verwendung von wasserfreiem Natriumsulfat als Trockenmittel durchgeführt.

Amberlite, Dowex und Sephadex sind die Produkte der Firmen Rohm & Haas Co., U.S.A., Dow Chemical Co., und Pharmacia Fine Chemicals. Die NMR (Kernresonanz)Spektren wurden unter Verwendung von Tetramethylsilan als innerer oder äußerer Standard auf einem EM 390 (90MHz) oder T₆₀ (60 MHz) Spektrometer durchgeführt. Alle δ -Werte sind in ppm angegeben. Die in den Beispielen und Vergleichsbeispielen angegebenen Symbole haben die folgende Bedeutung:

s	:	Singulett
d	:	Dublett
t	:	Triplet
q	:	Quadruplett
ABq	:	AB-Typ Quadruplett
dd	:	Doppeldublett
m	:	Multiplet
sh	:	Schulter
br	:	breit
J	:	Kupplungskonstante
mg	:	Milligramm
g	:	Gramm
ml	:	Milliliter
l	:	Liter
ppm	:	Teile pro Million (TPM)
Hz	:	Hertz
Ph	:	Phenyl
Me	:	Methyl
Et	:	Äthyl
DMSO	:	Dimethylsulfoxid
D ₂ O	:	schweres Wasser
m.p. oder M.P.	:	Schmelzpunkt (Fp)

In den Beispielen und Vergleichsbeispielen werden die 1-Sulfo-2-oxoazetidin-derivate manchmal als 1-Sulfo-2-azetidin-derivate bezeichnet, wobei diese Bezeichnungen identische Strukturen bezeichnen und lediglich auf der Anwendung verschiedener Nomenklatur-systeme beruhen.

Versuchsbeispiel:

Die MIC (mcg/ml) Werte einiger der Zielverbindungen entsprechend der Beispiele wurden durch das im folgenden angegebene Verfahren bestimmt.

Bestimmungsverfahren:

Die MIC-Werte jeder Testverbindung wurden mittels des Agar-Verdünnungsverfahrens bestimmt. Dabei wird eine Standardlösung jeder Testverbindung einer Serienverdünnung unterworfen und die einzelnen Glieder der erhaltenen Verdünnungsreihe in Petrischalen eingebracht. Dann, wurden 9,0 ml Trypticase Soya Agar pro Schale eingebracht und gemischt. Jede der Agarplatten wurde mit einer Suspension des Testorganismus (etwa 10^8 CFO/ml) geimpft. Nach der Züchtung der Kultur über Nacht bei 37°C wurde die Minimumkonzentration der Testverbindung bestimmt, die eine vollständige Wachstumsinhibierung des getesteten Organismus ergibt, wobei dieser Wert den MIC-Wert darstellt (minimal inhibitory concentration).

Testorganismen:

- (1) *Enterobacter cloacae* IFO 12937
- (2) *Klebsiella pneumoniae* TN 1711

Ergebnisse

Testverbindung.	(mcg/ml)	
	(1)	(2)
Natrium <u>cis</u> -3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido]-4-carbamoyl-2-azetidinon -1-sulfonat.	1.56	0.39
<u>cis</u> -3-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-(1-carboxy-1-methylethoxyimino)acetamido]-4-ureidomethyl-2-azetidinon -1-sulfonsäure	12.5	3.13
Mononatrium <u>cis</u> -3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-(1-carboxylato-1-methylethoxyimino)acetamido]-4-pyridinimethyl-2-azetidinon -1-sulfonat.	3.13	12.5
<u>cis</u> -3-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-(1-carboxy-1-methylethoxyimino)acetamido]-4-methoxymethyl-2-azetidinon -1-sulfonsäure	1.56	0.2
<u>cis</u> -3-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-(1-carboxy-1-methylethoxyimino)acetamido]-4-methylsulfinyl-methyl-2-azetidinon -1-sulfonsäure	3.13	0.78
<u>cis</u> -3-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-(1-carboxy-1-methylethoxyimino)acetamido]-4-methylsulfonyl-methyl-2-azetidinon -1-sulfonsäure	12.5	1.56
<u>cis</u> -3-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-(1-carboxy-1-methylethoxyamino)acetamido]-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-2-azetidinon -1-sulfonsäure	6.25	3.13
Natrium [3S, 4S]- <u>trans</u> -3-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyimino]acetamido]-4-(2-oxopropyl)-2-azetidinon -1-sulfonat.	6.25	—
Natrium [3S, 4S]-3-[[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-(1-carboxy-1-methylethoxyimino)acetamido]-4-propyl-2-azetidinon -1-sulfonat	12.5	0.78
<u>cis</u> -3-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-carboxy-methoxyiminoacetamido]-4-methoxymethyl-2-azetidinon -1-sulfonsäure	3.13	0.1
Natrium [3S, 4S]-3-[[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-(1-carboxy-1-methylethoxyimino)acetamido]-4-(2-oxopropyl)-2-azetidinon -1-sulfonat.	12.5	3.13
Natrium [3S, 4R]- <u>cis</u> -3-[[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyimino]acetamido]-4-(2-oxopropyl)-2-azetidinon -1-sulfonat.	3.13	3.13

Vergleichsbeispiel 1

831 mg cis-3-Benzylloxycarboxamido-4-methylcarbamoyl-2-azetidinon wurden in einer Mischung aus 50 ml Tetrahydrofuran und 50 ml Methanol gelöst, 5 % Palladium auf Kohle (830 mg) zugegeben, und die Mischung in einer Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur 1 Stunde lang gerührt. Der Katalysator wurde abgefiltert und das Filtrat unter verringertem Druck eingeengt, wobei der Rückstand kristallisierte. Die Ausbeute betrug 410 mg. 286 mg dieses Produktes wurden in einer Mischung aus 6 ml Tetrahydrofuran und 6 ml Wasser gelöst und 370 mg Natriumbicarbonat zugegeben. Unter Eiskühlung und Rühren wurde anschließend 1,125 g 2-(2-Chloracetamido-4-thiazolyl)-2-(Z)-nitrobenzylloxycarbonylmethoxyimino)-acetylchlorid-hydrochlorid zugegeben und die Mischung 1 Stunde lang gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck abdestilliert, und anschließend Wasser zugegeben. Das erhaltene kristalline Fällungsprodukt wurde abgefiltert, mit wässriger Natriumbicarbonatlösung, Wasser, Äthanol und Äther in der angegebenen Reihenfolge gewaschen und an der Luft getrocknet, wobei 960 mg cis-3- $\overline{2}$ -(2-Chloracetamido-4-thiazolyl)-2-(Z)-(p-nitrobenzylloxycarbonylmethoxyimino)acetamido $\overline{7}$ -4-methylcarbamoyl-2-azetidinon als farblose Kristalle erhalten wurden.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 2.58 (3H, d, J

=5 Hz, CH₃), 7.50 (1H, s, proton in 5-Stellung des Thiazolrings)

Vergleichsbeispiel 2

3,2 g cis-4-Aminomethyl-3-benzyloxycarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-azetidinon wurden in 150 ml Wasser suspendiert und durch Erwärmen bei einem durch Zusatz von 10 %iger Salzsäure auf 2 eingestellten pH-Wert gelöst. Eine kleine Menge unlöslichen Produkts wurde abgefiltert, 3,2 g Kaliumcyanat zugegeben und die Mischung bei 70-80°C 20 Minutenlang gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das kristalline Fällungsprodukt abgefiltert, mit Wasser und Äther gewaschen und getrocknet, wobei 3,3 g cis-3-Benzyloxycarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-ureidomethyl-2-azetidinon als farblose Kristalle erhalten wurden.

M.p. 202-204°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3440, 3280, 2990,
1730, 1680, 1660.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 3.0 ~ 3.4 (2H, m.

$\text{C}_4\text{-CH}_2$), 3.4 ~ 3.7 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$),

3.77 (3H, s, OCH_3), 3.80 (3H, s,

OCH_3), 4.23 (2H, ABq, $\text{N}_1\text{-CH}_2$),

4.82 (1H, d.d, $J = 6, 9\text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$),

5.07 (2H, s, phCH_2), 7.39 (5H, s,

ph), 8.03 (1H, d, $J = 9\text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Elementaranalyse für $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6$:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet:	59.72	5.92	12.66
gefunden:	59.29	5.67	12.51

Vergleichsbeispiel 3

3,2 g cis-3-Benzylloxycarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-ureidomethyl-2-azetidinon wurden in einer Mischung aus 185 ml Acetonitril und 71 ml Wasser suspendiert, 2,74 g Kaliumpersulfat und 1,64 g Dikaliumphosphat zugegeben und die Mischung 1 1/2 Stunden lang bei 90° C gerührt.

Die Reaktionsmischung wurde unter verringertem Druck auf 100 ml eingeeengt und dem Konzentrat 200 ml Wasser zugesetzt. Die erhaltene Lösung wurde mit 100 ml Äthylacetat gewaschen und die Äthylacetatschicht mit 200 ml Wasser extrahiert. Die wässrigen Schichten wurden vereinigt, mit 50 ml Äthylacetat gewaschen und unter verringertem Druck auf 100 ml eingeeengt. Das kristalline Fällungsprodukt wurde durch Abfiltrieren gewonnen und aus 500 ml Äthanol umkristallisiert, wobei 1,0 g cis-3-Benzylloxycarboxamido-4-ureidomethyl-2-azetidinon als farblose Kristalle erhalten wurden.

M.p. 218-220°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3480, 3370, 3220,

3070, 2940, 1740, 1650.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 3.05 ~ 3.3 (2H,

m, C_4 -CH₂), 3.55 ~ 3.8 (1H, m, C_4

-H), 4.87 (1H, d, d, $J = 6,9 \text{ Hz}$, C_3

-H), 5.09 (2H, s, phCH_2), 7.40 (

5H, s, ph), 8.01 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$,

C_3 -NH), 8.16 (1H, s, N_1 -H).

Elementaranalyse für

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$:

	C (%)	H (%)	N (%)
--	-------	-------	-------

berechnet:	53.42	5.52	19.17
------------	-------	------	-------

gefunden:	53.11	5.37	19.00
-----------	-------	------	-------

Vergleichsbeispiel 4

3,5 g cis-3-Benzylloxycarboxamido-4-cyanomethyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-azetidinon wurden in 100 ml Aceton aufgelöst und unter Eiskühlen und Rühren 30 ml 30 %iges wässriges Wasserstoffperoxid zugegeben. Dann wurden 11 ml 1 N-Natriumhydroxid zugegeben und die Mischung bei Raumtemperatur 12 Stunden lang gerührt, mit 3N-Salzsäure auf einen pH-Wert von 8 eingestellt und unter verringertem Druck eingeeengt. Der verbleibenden wässrigen Lösung wurde Natriumchlorid zugesetzt und die Mischung mit Äthylacetat-Tetrahydrofuran (3:1) extrahiert. Der Extrakt wurde mit 3N-Salzsäure, gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung und wässrigem Natriumchlorid in der angegebenen Reihenfolge gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde einer Säulenchromatographie unter Verwendung von 140 g Silikagel unterworfen und die Säule mit Chloroform-Äthylacetat (1:1) behandelt, und anschließend mit Chloroform-Äthylacetat-Methanol (4:4:1) eluiert, wobei 1,45 g cis-3-Benzylloxycarboxamido-4-carbamoylmethyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-azetidinon erhalten wurden.

IR (KBr) cm^{-1} : 3280, 1755, 1685, 1640.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 2.38 (2H, d, J =

6 Hz, C_4 -CH₂), 3.75 (3H, s, OCH₃)

, 3.78 (3H, s, OCH₃), 4.20 (2H,

ABq, N₁-CH₂), 4.87 (1H, d.d, J =

5,9 Hz, C₃-NH), 5.05 (2H, s,

phCH₂), 7.38 (5H, s, ph), 8.00 (1H

, d, J = 9 Hz, C₃-NH).

Vergleichsbeispiel 5

3 g cis-Benzylloxycarboxamido-2-azetidinon-4-carbonsäure wurden in einer Mischung aus 80 ml Tetrahydrofuran und 40 ml Wasser gelöst und unter Eiskühlung und Rühren 1,05 g Natriumbicarbonat zugesetzt. Dann wurden 1,38 g Glyzinamidhydrochlorid und 2,61 g 1-Äthyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-hydrochlorid zugegeben und die Mischung bei Raumtemperatur 40 Stunden lang gerührt und unter verringertem Druck auf 10 ml eingeengt, worauf 20 ml Wasser zugesetzt wurden. Das dabei erhaltene kristalline Fällungsprodukt wurde durch Filtern abgetrennt und mit Wasser, Äther und Hexan in der angegebenen Reihenfolge gewaschen, wobei 1,4 g cis-3-Benzylloxycarboxamido-4-carbamoylmethylaminocarbonyl-2-azetidinon erhalten wurden.

IR (KBr) cm^{-1} : 3 2 8 0 , 1 7 7 0 , 1 6 9 0 ,

1 6 5 5 .

NMR (d_6 -DMSO) δ : 4.2 5 (1 H , d , J =

6 Hz , C_4 -H) , 5.0 5 (2 H , s , CH_2ph) ,

5.1 2 (1 H , d . d , J = 6 , 9 Hz , C_3 -H) ,

7.3 6 (5 H , s , ph) , 7.7 6 (1 H , d , J =

9 Hz , C_3 -NH) .

Vergleichsbeispiel 6

112,8 mg D-(-)-p-Hydroxyphenylglyzin wurden in 3 ml Methylenchlorid suspendiert und 219,9 mg Trimethylchlorosilan zugesetzt. Dann wurden unter Eiskühlen 204,9 mg Triäthylamin zugesetzt und die Mischung bei Raumtemperatur 2 Stunden lang gerührt. Innerhalb eines Zeitraumes von 20 Minuten wurde der obigen Mischung unter Eiskühlen eine Suspension von 162,5 mg 6,7-Dihydroxychromon-3-carbonylchlorid in 7,5 ml Methylenchlorid zugesetzt und die Gesamtmischung bei Raumtemperatur weitere 2 Stunden gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck abdestilliert und dem Rückstand 10 ml Wasser zugegeben. Das erhaltene kristalline Fällungsprodukt wurde durch Filtrieren abgetrennt und getrocknet, wobei 210 mg D-2-(6,7-Dihydroxychromon-3-carboxamido)-2-(4-hydroxyphenyl)-essigsäure erhalten wurden.

M.P. 190-200°C (Zers.)

$[\alpha]_D^{20} + 16.9^\circ$ (C = 0.3, DMSO).

IR (KBr) cm^{-1} : 3200, 1720, 1655,

1610.

Vergleichsbeispiel 7

10 g cis-3-Amino-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-methoxycarbonyl-2-azetidinon wurden in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran aufgelöst, 8,2 g Di-tert.-butyl-dicarbonat zugesetzt und die Mischung 3 Stunden lang am Rückfluß erhitzt sowie anschließend unter verringertem Druck eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde in einer Mischung von 160 ml Tetrahydrofuran und 80 ml Wasser aufgelöst, 3,21 g

Natriumborhydrid unter Eiskühlung zugesetzt, und die gesamte Mischung bei Raumtemperatur 8 Stunden lang gerührt sowie anschließend mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer wässrigen Mono-kaliumphosphatlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde der Säulen-chromatographie unter Verwendung von 100 g Silikagel unterworfen. Die Säule wurde mit einer 1:1-Mischung aus Hexan und Äthylacetat behandelt, und anschließend mit einer 1:2-Mischung aus Hexan und Äthylacetat eluiert. Dann wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck abdestilliert, wobei 11,5 g cis-3-(tert.-Butoxycarboxamido)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-hydroxymethyl-2-azetidinon als farblose Kristalle erhalten wurden.

M.p., 135-136°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3420, 3300, 2975,

2930, 1735, 1705.

Elementaranalyse:

für $C_{18}H_{26}O_6N_2$:

	C(%)	H(%)	N(%)
berechnet:	59.00	7.15	7.65
gefunden :	59.03	7.20	7.38

Vergleichsbeispiel 8

7,33 g cis-3-tert. Butoxycarboxamido)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-hydroxymethyl-2-azetidinon wurden in 60 ml Pyridin gelöst und 2,32 ml Methylsulfonylchlorid tropfenweise unter Eiskühlung und Rühren zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 30 Minuten lang gerührt, 100 ml Äthylacetat, 100 ml Tetrahydrofuran und 100 ml Wasser zugesetzt, und die Gesamtmischung unter Eiskühlung und Rühren unter Verwendung von 3N-Salzsäure auf einen pH-Wert von 2 eingestellt. Die organische Lösungsmittelschicht wurde abgetrennt und die wässrige Schicht mit Äthylacetat-Tetrahydrofuran extrahiert. Die organischen Lösungsmittelschichten wurden vereinigt, mit Wasser, wässriger Natriumbicarbonatlösung und wässrigem Natriumchlorid in der angegebenen Reihenfolge gewaschen sowie über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck abdestilliert und dem festen Rückstand Äther zugesetzt. Die Festsubstanz wurde durch Filtern abgetrennt, wobei 7,98 g cis-3-(tert.-Butoxycarboxamid-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-methylsulfonyloxymethyl-2-azetidinon als farblose Kristalle erhalten wurden.

M.p. 158-159°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3300, 1760, 1685.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 1.38 (9H, s, t-

butyl), 3.07 (3H, s, SO_2CH_3),

4.98 (1H, d, d, $J=5, 9\text{Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$),

7.58 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, $\text{C}_1\text{-NH}$)

Elementaranalyse:

für $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{H}_2\text{O}_5\text{S}$:

C(%) H(%) N(%)

berechnet: 51.34 6.35 6.30

Vergleichsbeispiel 9

23,54 g cis-3-Amino-4-methoxycarbonyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-azetidinon und 16,17 g di-(p-Toluyl)-D-weinsteinsäure-monohydrat wurden zu 600 ml Acetonitril zugegeben und die Mischung zur Lösung aufgewärmt, abgefiltert und abkühlen gelassen. Das erhaltene kristalline Fällungsprodukt wurde durch Filtern abgetrennt und mit kaltem Acetonitril gewaschen, wobei 20,3 g Salz erhalten wurden. Die Umkristallisation aus 300 ml Acetonitril ergab 16,3 g des Salzes.

M.p. 165-168°C

$[\alpha]_D^{22} + 71.9^\circ$ (c=0.985, MeOH)

Das obige Salz wurde in einer Mischung aus 100 ml Wasser und 300 ml Tetrahydrofuran aufgelöst und anschließend 6,1 g Natriumbicarbonat zugesetzt. Dann wurden unter Eiskühlung und Rühren 4,2 ml Carbobenzoxychlorid tropfenweise zugegeben. Die Mischung wurde unter Eiskühlen eine Stunde lang gerührt und anschließend bei Raumtemperatur eine weitere Stunde lang, und das Tetrahydrofuran unter verringertem Druck auf einem Wasserbad bei einer Temperatur von nicht über 30°C abdestilliert. Der Rückstand wurde mit 400 ml Äthylacetat und 200 ml Wasser geschüttelt und die wässrige Schicht mit 200 ml Äthylacetat rückextrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt und zweimal mit einem 2-%igen wässrigen Natriumbicarbonat und anschließend mit wässrigem Natriumchlorid, 1N-Salzsäure und wässrigem Natriumchlorid in der angegebenen Reihenfolge gewaschen, und anschließend getrocknet. Dann wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck

abdestilliert und 30 ml Äther zugegeben. Das erhaltene kristalline Fällungsprodukt wurde durch Filtrieren abgetrennt und in 50 ml Äthylacetat unter Erwärmen aufgelöst. Nach dem Abfiltrieren wurden 50 ml Hexan dem Filtrat zugegeben und die Mischung abkühlen gelassen. Das aus farblosen Kristallen bestehende Fällungsprodukt wurde durch Filtrieren abgetrennt, wobei 6,45 g (37,5 %) (3S,4S)-cis-3-Benzylloxycarboxamido-4-methoxy-carbonyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-azetidinon erhalten wurden.

M.p. 120-121°C

$[\alpha]_D^{22} + 24.4^\circ$ (c = 1.08, CHCl₃)

IR_{Nujol} ν_{max} cm⁻¹ : 3300, 1770, 1745, 1695.

Elementaranalyse:

für C₂₂H₂₄N₂O₇ :

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet:	61.67	5.65	6.54
gefunden :	61.50	5.59	6.37

Vergleichsbeispiel 10

2,0 g (3S,4S)-cis-3-Benzylloxycarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-hydroxymethyl-2-azetidinon wurden in 40 ml Methylenchlorid aufgelöst und unter Eiskühlen und Rühren 0,52 ml Chlorsulfonyl-isocyanat zugegeben. Die Mischung wurde unter Eiskühlen 30 Minuten lang gerührt und 0,35 ml Chlorsulfonylisocyanat zugesetzt. Die Mischung wurde

weitere 10 Minuten lang gerührt und unter Eiskühlen eine Lösung von 1,26 g Natriumsulfit in 30 ml Wasser zugegeben. Die gesamte Mischung wurde bei Raumtemperatur eine Stunde lang gerührt. Dann wurde das Methylenchlorid unter verringertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit wässrigem Matriumchlorid gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck abdestilliert, anschließend Äther zugesetzt und abgefiltert, wobei 2,46 g rohe Kristalle erhalten wurden. Bei der Umkristallisierung aus Äthylacetat-Hexan wurden 1,72 g (77,7 %) (3S,4S)-cis-3-Benzoyloxycarboxamido-4-carbamoyloxymethyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-azetidinon als farblose Kristalle erhalten.

M.p. 179-180°C

$[\alpha]_D^{24.5} + 34.5^\circ$ (c=0,8, DMSO).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3410, 3300, 1760, 1710.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 3.74 (3H, s, O

CH₃), 3.76 (3H, s, OCH₃), 3.7~4.3

(3H, m, C₄-H, C₄-CH₂), 4.20 (2H,

ABq, J=15Hz, N₁-CH₂), 4.92 (1H, d, d,

J=5,10Hz, C₃-H), 5.05 (2H, s, CH₂ph),

7.35 (5H, s, ph), 7.87 (1H, d,

J=10Hz, C₃-NH).

Elementaranalyse:

für C₂₂H₂₅N₃O₇:

C(%)	H(%)	N(%)
------	------	------

berechnet:	59.59	5.68	9.48
------------	-------	------	------

Vergleichsbeispiel 11

908 mg cis-3-Benzylloxycarboxamido-4-(2-methoxycarbonyl-äthenyl)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-azetidinon wurden in 50 ml Methanol gelöst, 908 mg 5 %iges Palladium-auf-Kohle zugesetzt und die Mischung in einer Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur 1 Stunde lang gerührt. Der Katalysator wurde abgefiltert und das Filtrat unter verringertem Druck eingeengt. Der ölige Rückstand wurde in 5 ml Methylenchlorid gelöst und 870 mg Propylenoxid zugegeben. Dann wurden unter Eiskühlung und Rühren 410 mg Carbobenzoxychlorid tropfenweise zugegeben und die Mischung unter Eiskühlung eine Stunde lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde sodann unter verringertem Druck abdestilliert und dem Rückstand Äther zugegeben. Das resultierende kristalline Fällungsprodukt wurde durch Filtrieren abgetrennt, wobei 529 mg cis-3-Benzylloxycarboxamido-4-(2-methoxycarbonyläthyl)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-azetidinon erhalten wurden.

IR (KBr) cm^{-1} : 3300, 1760, 1730,

1680.

NMR (CDCl₃) δ : 3.60 (3H, s, CO₂

CH₃), 3.75 (6H, s, 2 × OCH₃), 5.85

(1H, d, J = 9 Hz, C₃-NH), 7.20 (5

H, s, ph).

Vergleichsbeispiel 12

940 mg 2,2-Dimethyl-7-azido-1-aza-3-oxabicyclo[4,2,0]-octan-8-on (1:4 cis-trans-Mischung) wurden in 20 ml Äthylacetat gelöst und unter Verwendung von 300 mg 10 %igem Palladium-auf-Kohle (naß) eine katalytische Reduktion durchgeführt. Dann wurde der Katalysator abgefiltert und mit Äthylacetat gewaschen. Das Filtrat und die Waschflüssigkeit wurden vereinigt und auf etwa 20 ml eingeeengt. Anschließend wurden 4 ml Propylenoxid und 0,9 ml Carbobenzoxychlorid zugegeben und die Mischung bei Raumtemperatur 1 1/2 Stunden lang gerührt und eingeeengt. Der Rückstand wurde der Säulenchromatographie unter Verwendung von 60 g Silikagel unterworfen, wobei die Elution mit einer Mischung aus Chloroform und Äthylacetat (6:4) durchgeführt wurde, wobei 388 mg cis-(2,2-Dimethyl-7-benzyloxyformamido-1-aza-3-oxabicyclo[4,2,0]octan-8-on als Erstprodukt erhalten wurden.

M.p. 129-131°C (kristallisiert aus Isopropyläther)

IR(KBr) cm^{-1} : 3280, 1770, 1725

1550, 1250.

NMR(CDCl₃) δ : 1.35 (3H, s, CH₃),

1.60 (2H, m, CH₂), 1.70 (3H, s,

CH₃), 3.83 (3H, m, CH₂ and C₆-

H), 4.95 (1H, dd, J₁=5Hz, J₂=8

Hz, C₇-H), 5.05 (2H, s, CH₂),

6.27 (1H, d, J=8Hz, NH), 7.25 (5

H, s, arom H).

Elementaranalyse:

für $C_{15}H_{20}N_2O_4$:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet :	63.14	6.22	9.21
gefunden :	63.31	6.55	8.77

Bei einer weiteren Elution wurden trans-(2,2-Dimethyl-7-benzyloxy-formamid-1-aza-oxabicyclo[4,2,0]octan-8-on erhalten.

M.p. 141-143°C (kristallisiert aus Isopropyläther)

IR (KBr) cm^{-1} : 3270, 1720, 1540,

1270.

NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (3H, s, CH₃),

1.72 (3H, s, CH₃), 1.86 (2H, m,

CH₂), 3.52 (1H, m, C₆-H), 3.80

(2H, m, CH₂), 4.38 (1H, dd, J₁=

2Hz, J₂=8Hz, C₇-H), 5.08 (2H,

s, CH₂), 6.80 (1H, d, J=8Hz, NH),

7.30 (5H, s, arom H).

Elementaranalyse:

für $C_{15}H_{20}N_2O_4$:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet:	63.14	6.22	9.21
gefunden:	63.04	6.38	9.05

Die oben angeführte cis-Verbindung (456,5 mg) wurde in 45 ml Aceton gelöst, 2,1 ml von 8 N Jones Reagens unter Eiskühlung zugegeben, und die Mischung 3 Stunden lang gerührt. Nach der Beendigung der Reaktion wurden Aceton und anschließend 4 ml Isopropylalkohol zugegeben und die Mischung 10 Minuten gerührt. Die erhaltene unlösliche Substanz wurde abgefiltert und das Filtrat zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit einer Mischung aus 30 ml Tetrahydrofuran und 50 ml Äthylacetat extrahiert und der Extrakt mit einer kleinen Menge gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und auf etwa 50 ml eingeeengt. Das Konzentrat wurde mit einer Lösung von Diazomethan in Äther methyliert und die Reaktionsmischung zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde der Säulenchromatographie unter Verwendung von 30 g Silikagel unterworfen, wobei die Elution zuerst mit Chlorform und anschließend mit Äthylacetat durchgeführt wurde, wobei 109 mg cis-3-Benzzyloxyformamido-4-methoxycarbonylmethyl-2-asetidinon erhalten wurden.

IR(KBr) cm^{-1} : 3300, 1775, 1740,

1695, 1540, 1260.

NMR(CDCl₃) δ : 2.59 (2H, m, CH₂),

3.65 (3H, s, OCH₃), 4.10 (1H, m,

C₄-H), 5.00 (1H, m, C₃-H), 5.10

(2H, s, CH₂), 5.90 (1H, d, J=8Hz,

NH), 6.38 (1H, s, NH), 7.30 (5H,

s, arom H).

Das obige Produkt (109 mg) wurde in 10 ml Methylalkohol aufgelöst und unter Verwendung von 40 mg 10 %igem Palladium-auf-Kohle (naß) eine katalytische Reduktion durchgeführt. Der Katalysator wurde dann abgefiltert und das Filtrat zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in 15 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Eiskühlung 0,14 ml Triäthylamin und anschließend 116 mg 2-(2-Chloracetamido-4-thiazolyl)-2-(Z)-(methoxyimino)acetylchloridhydrochlorid zugegeben. Die Mischung wurde 15 Minuten lang gerührt und weitere 1 1/2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, wonach 100 ml Äthylacetat zugegeben wurden. Die Mischung wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft, wobei 190 mg cis-3- $\sqrt{2}$ -(2-Chloracetamido-4-thiazolyl)-2-(Z)-(methoxyimino)acetamido-4-methoxycarbonylmethyl-2-azetidinon erhalten wurden.

IR (KBr) cm^{-1} : 3420, 3275, 1750, 1740, 1665, 1550.

Vergleichsbeispiel 13

2,5 g cis-3-Benzylloxycarboxamido-4-hydroxymethyl-2-azetidinon wurden in 400 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und unter Eiskühlung 142 mg eines Bortrifluoridätherkomplexes zugesetzt. Dann wurde eine Lösung von Diazomethan in Äther im Überschuß zugegeben und die Mischung unter Eiskühlung 4 Stunden lang gerührt, wonach Wasser und Äthylacetat zugesetzt wurden. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde der Säulenchromatographie unter Verwendung von 80 g Silikagel unterworfen. Die Säule wurde mit Äthylacetat behandelt und

anschließend mit Äthanol-Äthylacetat (1:9) eluiert. Das Lösungsmittel wurde sodann abdestilliert, wobei 280 mg cis-3-Benzylloxycarboxamido-4-methoxymethyl-2-azetidinon erhalten wurden.

IR(KBr) cm^{-1} : 3310, 3200, 1780,

1720, 1690, 1665.

NMR(CDC₃+d₆-DMSO) δ : 3.33(3H,

s, OCH₃), 5.10(2H, s, CH₂Ph),

7.34(5H, s, Ph).

Vergleichsbeispiel 14

600 mg cis-4-Methylthiomethyl-3-(2,2,2-trichloräthoxy-carboxamido)-2-azetidinon wurden in einer Mischung aus 100 ml Tetrahydrofuran und 40 ml 1N-Ammoniumacetat gelöst, 10 mg Zink zugesetzt und die Mischung bei Raumtemperatur 4 Stunden lang gerührt. Die Mischung wurde abgefiltert und der Feststoff am Filter mit Tetrahydrofuran gewaschen. Das Filtrat und die Waschflüssigkeit wurden vereinigt und das Tetrahydrofuran unter verringertem Druck abdestilliert. Zur verbleibenden wässrigen Lösung wurden 40 ml Tetrahydrofuran und, unter Eiskühlung und Rühren, 784 mg Natriumbicarbonat zugegeben. Dann wurden 985 mg 2-(2-Chloracetamido-4-thiazolyl)-2-(Z)-(1-benzhydryloxycarbonyl-1-methyläthoxyimino)-acetylchlorid-hydrochlorid zugesetzt und die Mischung bei Raumtemperatur eine Stunde lang gerührt und anschließend mit Äthylacetat-Tetrahydrofuran (2:1) extrahiert. Der Extrakt wurde mit 0,1 N-Natriumhydroxid und wässrigem Natriumchlorid in dieser Reihenfolge gewaschen,

über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter verringertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde in einer Mischung aus 100 ml Methanol und 40 ml Wasser aufgelöst und bei Raumtemperatur 1,2 g Natriummeta-perjodat zugesetzt. Die Mischung wurde 30 Minuten lang gerührt und unter verringertem Druck eingeengt. Das kristalline Fällungsprodukt wurde durch Filtrieren abgetrennt und mit Äther gewaschen, wobei 855 mg cis-3-[2-(2-Chloracetamido-4-thiazolyl)-2-(Z)-(1-benzhydryloxy-carbonyl-1-methyläthoxyimino)acetamido]-4-methylsulfinyl-methyl-2-azetidinon erhalten wurden.

IR(KBr) cm^{-1} : 3170, 2960, 1740

(br.) 1670(br)

NMR(d_6 -DMSO) δ : 2.52(3H, s, SO

CH₃).

Vergleichsbeispiel 15

4,65 g Dimethylsulfoxid wurden in 47 ml Methylenchlorid gelöst und, unter Kühlung auf -78°C in einer Argon-Atmosphäre, 8,4 g Trifluoressigsäureanhydrid tropfenweise zugegeben. Die Mischung wurde 15 Minuten lang gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 8 g cis-3-Benzylloxy-carboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-hydroxymethyl-2-azetidinon in 80 ml Methylenchlorid tropfenweise zuge-setzt und die Mischung 1 Stunde lang gerührt, wonach tropfenweise 16 g Triäthylamin zugesetzt wurden. Die Mischung wurde 1 Stunde lang gerührt, tropfenweise eine Lösung von 6,7 g Methoxycarbonylmethylentriphenyl-phosphoran in einer Mischung aus 40 ml Methylenchlorid

und 40 ml Dimethylsulfoxid zugegeben, und die gesamte Mischung 1 Stunde lang gerührt. (Die obigen Reaktionen werden unter Kühlung auf -78°C durchgeführt). Anschließend wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Wasser und Äthylacetat geschüttelt. Die organische Lösungsmittelschicht wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abdestilliert und der Rückstand der Säulenchromatographie unter Verwendung von 240 g Silikagel unterworfen, wobei die Elution mit Äthylacetat-Hexan (1:1) durchgeführt wurde. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abdestilliert und der Rückstand nach Zusatz von Äther und Abfiltrieren gesammelt, wobei 7,5 g cis-3-Benzylloxycarboxamido-4-(2-methoxycarbonyläthenyl)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-azetidinon als farblose Kristalle erhalten wurden.

M.p. 116-117°C

IR (Nujol) cm^{-1} : 3270, 1770,

1730, 1680.

NMR (CDCl_3) δ : 3.67, 3.72, 3.73

(3H, 3x s, 3xOCH₃), 7.23 (5H, s, ph).

Elementaranalyse:

für $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet:	63.42	5.76	6.16
gefunden:	63.14	5.57	6.08

(1) Nach der Vorgangsweise gemäß dem Vergleichsbeispiel 1 wurden folgende Verbindungen erhalten:

- cis-3-[2-(2-Chlor-acetamido-4-thiazolyl)-2-(Z)-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxycarbonyl)äthoxyimino]acetamido]-4-ureidomethyl-2-azetidinon.

M.p. 145-150°C

- cis-3-[2-(2-Chlor-acetamido-4-thiazolyl)-2-(Z)-(1-benzhydryloxycarbonyl-1-methyläthoxyimino)acetamido]-4-(tert.-butoxycarbonylcarbazonyl)-2-azetidinon.
- cis-3-[2-(2-Chlor-acetamido-4-thiazolyl)-2-(Z)-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxycarbonyl)äthoxyimino]-acetamido]-4-carbamoylmethylaminocarbonyl-2-azetidinon.
- cis-3-[2-(2-Chlor-acetamido-4-thiazolyl)-2-(Z)-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxycarbonyl)äthoxyimino]acetamido]-4-methoxymethyl-2-azetidinon.
- cis-3-[2-(2-Chlor-acetamido-4-thiazolyl)-2-(Z)-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxycarbonyl)äthoxyimino]acetamido]-4-hydroxymethyl-2-azetidinon.

M.p. 183-186°C

- cis-3-[2-(2-Chlor-acetamido-4-thiazolyl)-2-(Z)-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxycarbonyl)äthoxyimino]acetamido]-4-(2-methoxycarbonyläthyl)-2-azetidinon.

(2) Nach der Vorgangsweise gemäß dem Vergleichsbeispiel 3 wurden weiterhin die folgenden Verbindungen erhalten:

- cis-3-Benzoyloxycarboxamido-4-carbamoylmethyl-2-azetidinon.
- cis-3-(tert.-Butoxycarboxamido)-4-methylsulfonyloxymethyl-2-azetidinon.

M.p. 147-149°C (Zers.)

- (3S,4S)-cis-3-Benzoyloxycarboxamido-4-carbamoyloxymethyl-2-azetidinon.

M.p. 191-192°C

- cis-3-Benzoyloxycarboxamido-4-(2-methoxycarbonyläthyl)-2-azetidinon.

M.p. 106.5-108°C

(3) Nach der Vorgehensweise gemäß dem Vergleichsbeispiel 7 wurde weiterhin die folgende Verbindung erhalten:

- (3S,4S)-cis-3-Benzoyloxycarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-hydroxymethyl-2-azetidinon.

M.p. 137-138°C

(4) Nach der Vorgehensweise gemäß dem Vergleichsbeispiel 8 wurde weiterhin die folgende Verbindung erhalten:

- 4-Acetoxyethyl-3-azido-2-azetidinon.

(5) Nach der Vorgehensweise gemäß dem Vergleichsbeispiel 10 wurde weiterhin die folgende Verbindung erhalten:

- cis-3-[2-(2-Chlor-acetamido-4-thiazolyl)-2-(Z)-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxycarbonyl)äthoxyimino]acetamido]-4-chlor-acetamidocarbonyloxymethyl-2-azetidinon.

M.p. 206-209°C (Zers.)

Beispiel 1

310 mg cis-3- $\sqrt{2}$ -(2-Chloracetamido-4-thiazolyl)-2-(Z)- $\sqrt{1}$ -methyl-1-(p-nitrobenzyloxycarbonyl)-äthoxyimino- $\sqrt{7}$ -acetamido-4-methoxymethyl-2-azetidinon/ wurden in 4 ml trockenem N,N-Dimethylformamid gelöst, unter Kühlung auf -78° 1 ml einer (1,56 M)-Lösung eines Schwefelsäureanhydrid-N,N-Dimethylformamid-Komplexes zugegeben, und die Mischung im Kühltank bei $+4^{\circ}\text{C}$ über Nacht abstehen gelassen. Anschließend wurden 0,3 ml Pyridin zugesetzt, gefolgt vom Zusatz von 100 ml Äther, worauf sich Kristalle ausschieden. Die überstehende Flüssigkeit wurde verworfen und die Kristalle mit zwei 30 ml-Chargen Äther gewaschen und bei Raumtemperatur 30 Minuten lang mit 10 ml Wasser und 10 ml Dowex 50 W (Na) gerührt. Die Mischung wurde sodann abgefiltert und das Filtrat unter verringertem Druck eingeengt. Zur verbleibenden wässrigen Lösung wurden 202 mg Natrium-N-methyl-dithiocarbamat zugesetzt und die Mischung 3 Stunden lang gerührt, mit zwei 20 ml-Chargen Äther gewaschen und der Säulenchromatographie auf Amberlite XAD-2 (60 ml) unterworfen. Nach dem Entwickeln mit Wasser wurde die Elution mit 20 %igem Äthanol durchgeführt und das Eluat lyophilisiert. Das erhaltene Pulver wurde in einer Mischung aus 5 ml Tetrahydrofuran und 5 ml Wasser gewaschen, 164 mg 10 %iges Palladium-auf-Kohle zugesetzt und die Mischung in einer Wasserstoffatmosphäre 2 Stunden lang gerührt. Dann wurde der Katalysator abgefiltert und mit Tetrahydrofuran-Wasser (1:1) gewaschen. Das Filtrat und die Waschflüssigkeit wurden vereinigt und mit 10 ml Dowex 50 W (H) bei Raumtemperatur 30 Minuten lang gerührt. Nach dem Abfiltern wurde das Filtrat unter verringertem Druck eingeengt und der Säulenchromatographie auf

XAD-2 (80 ml), unterworfen, wobei die Elution mit Wasser und 10 %igem Äthanol durchgeführt wurde. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen wurden lyophilisiert, wobei 104 mg cis-3-2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-(1-Carboxy-1-methyläthoxyimino)acetamido-7-4-methoxymethyl-2-azetidinon-1-Sulfonsäure erhalten wurden.

IR (KBr) cm^{-1} : 3320, 1760, 1670,

1640.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.52 (6H, s, $2 \times$

CH_3), 3.25 (3H, s, OCH_3), 5.21 (1

H, d, d, $J=6, 9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 6.95

(1H, s, Proton in 5-Stellung des Thiazolringes)

8.95 (1H, d, $J=9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Elementaranalyse:

für $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Berechnet:	33.53	4.62	13.97
gefunden:	33.74	4.56	13.87

Beispiel 2

293 mg (3S,4S)-cis-3-Benzoyloxycarboxamido-4-carbamoyloxymethyl-2-azetidinon wurden in 10 ml Dioxan aufgelöst, 477 mg eines Schwefelsäureanhydrid-Pyridin-Komplexes zugesetzt und die Mischung bei Raumtemperatur 14 Stunden lang ge-

rührt. Das Dioxan wurde unter verringertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit 20 ml Wasser und Dowex 50 W (Na) bei Raumtemperatur 1 Stunde lang gerührt. Dann wurde das Harz abgefiltert und das Filtrat unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde der Chromatographie auf einer Amberlite XAD-2 Säule unterworfen, wobei die Elution mit Wasser, 5 %igem Äthanol und 10 %igem Äthanol in dieser Reihenfolge durchgeführt wurde. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, unter verringertem Druck eingedampft und lyophilisiert, wobei 270 mg (64 %) Na-(3S,4S)-cis-3-Benzylloxycarboxamido-4-carbamoyloxymethyl-2-azetidinon-1-sulfonat als farbloses Pulver erhalten wurden.

$$[\alpha]_D^{25} + 29.4^\circ (c = 0.715, H_2O)$$

$$IR \quad \nu_{max}^{KBr} \text{ cm}^{-1} : 3500, 3370, 3320,$$

$$1795, 1760, 1730, 1690.$$

$$NMR(d_6-DMSO) \delta : 3.85 \sim 4.40 (3H,$$

$$C_4-H, C_4-CH_2), 4.92 (1H, d, d, J$$

$$= 5, 10 \text{ Hz}, C_3-H), 6.10 \sim 6.65 (1$$

$$H, CONH_2, 7.35 (5H, s, Ph), 7.98$$

$$(1H, d, J = 10 \text{ Hz}, C_3-NH).$$

Elementaranalyse:

$$\text{für } C_{13}H_{14}N_3NaO_8S \cdot \frac{1}{2}H_2O:$$

	C(%)	H(%)	N(%)
berechnet:	36.97	4.06	9.95
gefunden:	37.24	4.13	10.02

Das obige Produkt (236 mg) wurde in 6,7 ml Wasser gelöst, 0,56 ml 1N-Salzsäure und 236 mg 10 %iges Palladium-auf-Kohle zugesetzt, und die Mischung in einer Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur 40 Minuten lang gerührt. Dann wurde der Katalysator abgefiltert und mit 16 ml Wasser gewaschen. Das Filtrat und die Waschflüssigkeit wurden vereinigt und unter verringertem Druck auf 4 ml eingeeengt, gefolgt vom Zusatz von 2,24 ml 1N-Salzsäure. Die erhaltene Mischung wurde weiter auf 1 ml eingeeengt und dann in einem Kühlschrank bei +4°C über Nacht abstehen gelassen. Die erhaltenen farblosen Kristalle wurden durch Filtrieren abgetrennt, mit 1 ml kaltem Wasser gewaschen und über Phosphorpentoxid unter verringertem Druck getrocknet, wobei 80 mg (60 %) (3S,4S)-cis-3-Amino-4-carbamoyloxymethyl-2-azetidinon-1-sulfonsäure erhalten wurden.

M.p. 207-210°C (Zers.)

$[\alpha]_D^{24} - 6.2.9^\circ$ (C = 0.49, DMSO)

IR (KBr) cm^{-1} : 3440, 3350, 3180,

1795, 1775, 1735, 1720.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 4.67 (1H, d, J

= 5 Hz, C₃-H).

Elementaranalyse:

für C₅H₉N₃O₆S:

	C(%)	H(%)	N(%)
berechnet:	25.10	3.79	17.57
gefunden :	25.02	3.72	17.73

Beispiel 3

cis-3-Benzylloxycarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-hydroxymethyl-2-azetidinon (racemische Form) wurde in derselben Weise wie im Vergleichsbeispiel 10 und 3 aufgearbeitet, wobei cis-3-Benzylloxycarboxamido-4-carbamoyloxymethyl-2-azetidinon (racemische Form) erhalten wurde, das nach Umkristallisierung aus Aceton-Äthylacetat, einen M.p. von 210-211°C aufwies.

Dieses Produkt (1,45 g) wurde in 87 ml Dioxan suspendiert, 1,735 g eines Schwefelsäureanhydrid-Pyridin-Komplexes zugegeben, und die Mischung bei Raumtemperatur 7 Stunden lang gerührt. Das Dioxan wurde unter verringertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit 100 ml Wasser und 45 ml Dowex 50 W (Na) 1 Stunde lang gerührt. Anschließend wurde das Harz abgefilert und das Filtrat bei verringertem Druck auf 20 ml eingeeengt, wobei ein kristallines Fällungsprodukt erhalten wurde. Nach dem Abkühlen wurden die Kristalle durch Filtrieren abgetrennt und getrocknet, wobei 1,52 g (74,5 %) Na-cis-3-benzylloxycarboxamido-4-carbamoyloxymethyl-2-azetidinon-1-sulfonat erhalten wurden.

M.p. 167-169°C (Zers.)

IR (KBr) cm^{-1} : 3500, 3350, 1790,

1690.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 4.93 (1H, d.d.,

$J = 6,9 \text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 5.07 (2H, s,

CH_2ph), 7.39 (5H, s, ph), 7.99 (

1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), C_3NH).

Elementaranalyse:

für $C_{13}H_{14}N_3NaO_8S \cdot H_2O$:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet:	3 7.7 8	3.9 0	1 0.1 7
gefunden :	3 7.8 1	3.9 8	1 0.0 7

Beispiel 4

1,0 g Na-cis-3-benzyloxycarboxamido-3-carbamoyloxy-methyl-2-azetidinon-1-sulfonat-monohydrat wurde in 34 ml Wasser suspendiert und der pH-Wert der Suspension unter Verwendung von 1N-Salzsäure auf 2 eingestellt. Dann wurden 1,0 g 10 %iges Palladium-auf-Kohle zugesetzt und die Mischung bei Raumtemperatur 1 Stunde lang in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt und anschließend wiederum der pH-Wert unter Verwendung von 1N-Salzsäure auf 2 eingestellt. Dann wurde der Katalysator abgefiltert und das Filtrat unter verringertem Druck auf 5 ml eingeeengt. Unter Eiskühlung wurden 9,68 ml 1 N-Salzsäure zugesetzt und die Mischung 30 Minuten lang gerührt, worauf sich Kristalle abschieden. Die Mischung wurde unter verringertem Druck auf 2 ml eingeeengt und in einem Kühlschrank über Nacht abstehen gelassen. Die Kristalle wurden durch Filtrieren abgetrennt, mit einer kleinen Menge kaltem Wasser gewaschen und getrocknet, wobei 454 mg cis-3-Amino-4-carbamoyloxymethyl-2-azetidinon-1-sulfonsäure erhalten wurden.

M.p. 209-211°C (Zers.)

IR (KBr) cm^{-1} : 3 450, 3 350, 3 150,

2 980, 1 780, 1 760, 1 720,

1 610, 1 530, 1 055.

Beispiel 5:

529 mg cis-3-Benzzyloxy-carboxamido-4-methoxymethyl-2-azetidinon wurden in 25 ml Äthanol gelöst, 529 mg 5 %iges Palladium-auf-Kohle zugesetzt und die Mischung bei Raumtemperatur 40 Minuten lang in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Dann wurde der Katalysator abgefiltert und das Filtrat unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde in einer Mischung von 10 ml Tetrahydrofuran und 10 ml Wasser gelöst, 420 mg Natriumbicarbonat und 1,13 g 2-(2-Chloracetamido-4-thiazolyl)-2-(Z)-(p-nitrobenzyloxy-carbonylmethoxyimino)acetylchloridhydrochlorid unter Eiskühlung und Rühren zugegeben, und die Mischung weiter bei Raumtemperatur 40 Minuten lang gerührt und anschließend mit Äthylacetat-Tetrahydrofuran (2:1) extrahiert. Der Extrakt wurde mit 0,1 N-Natriumhydroxid und wässrigem Natriumchlorid in dieser Reihenfolge gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde anschließend unter verringertem Druck abdestilliert, wobei 1 g cis-3-2-(2-Chloracetamido-4-thiazolyl)-2-(Z)-(p-nitrobenzyloxy-carbonylmethoxyimino)acetamido-4-methoxymethyl-2-azetidinon erhalten wurden.

IR (KBr) cm^{-1} : 3270, 3070, 2950, 1750 (br.),
1690, 1670.

Das obige Produkt (950 mg) wurde in 4 ml trockenem N,N-Dimethylformamid gelöst, 3,21 ml einer 1,56 M-Lösung eines Schwefelsäureanhydrid-N,N-Dimethylformamid-Komplexes unter Kühlung auf -78°C zugegeben, und die Mischung 12 Stunden lang in einem Kühlschrank bei $+4^{\circ}\text{C}$ abstehen

gelassen. Anschließend wurde 1 ml Pyridin und dann 100 ml Äther zugegeben, worauf sich ein gummiartiges Produkt ausschied. Die überstehende Flüssigkeit wurde verworfen und das gummiartige Produkt mit zwei 30 ml-Chargen Äther gewaschen, worauf 30 ml Wasser, 10 ml Tetrahydrofuran und 20 ml Dowex 50 W (Na) zugegeben wurden. Die gesamte Mischung wurde bei Raumtemperatur 30 Minuten lang gerührt und dann abgefiltert. Zum Filtrat wurden 1,29 g Natrium-N-methyldithiocarbamat zugesetzt und die Mischung bei Raumtemperatur 3 Stunden lang gerührt, mit Äther gewaschen und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde der Säurechromatographie unter Verwendung von 100 ml Amberlite XAD-2 unterworfen, wobei die Elution mit Wasser, 10 %igem Äthanol und 15 %igem Äthanol in dieser Reihenfolge durchgeführt wurde. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, unter verringertem Druck eingeeengt, und lyophilisiert. Das erhaltene Pulver (155 mg) wurde in einer Mischung aus 10 ml Tetrahydrofuran und 10 ml Wasser gelöst, 155 mg 10 %iges Palladium-auf-Kohle zugesetzt, und die Mischung bei Raumtemperatur in einer Wasserstoffatmosphäre 2 Stunden lang gerührt. Der Katalysator wurde abgefiltert, 1,04 ml 1 N-Salzsäure dem Filtrat zugesetzt und das Tetrahydrofuran unter verringertem Druck abdestilliert. Die verbleibende wässrige Lösung wurde der Säulenchromatographie unter Verwendung von 60 ml Amberlite XAD-2 unterworfen, wobei die Elution mit Wasser und 10 %igem Äthanol durchgeführt wurde. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen wurden unter verringertem Druck eingeeengt und lyophilisiert, wobei 95 mg cis-3- $\sqrt{2}$ -(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-carboxymethoxyiminoacetamid-4-methoxymethyl-2-azetidinon-1-sulfonsäure erhalten wurden.

IR(KBr) cm^{-1} : 3300, 1760(br.),

1675, 1640.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 3.25 (3H, s, OCH_3),

4.70 (2H, s, NOCH_2), 5.21 (1H, d,

d, $J=6$, 9Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.00 (1H, s,

Proton in 5-Stellung
des Thiazolringes) 9.18 (1H,

d, $J = 9\text{Hz}$, $\text{C}_3 - \text{NH}$).

Elementaranalyse:

für $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}_2 \cdot 1\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$:

	C(%)	H(%)	N(%)
berechnet:	31.03	3.91	15.08
gefunden :	31.01	4.00	15.04

Beispiel 6

100 mg cis-3- $\sqrt{2}$ -(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(1-carboxy-1-methyläthoxyimino)acetamido $\sqrt{7}$ -4-carbazoyl-2-azetidinon-1-sulfonsäure wurden in 2 ml Wasser gelöst und 47 mg Kaliumcyanat bei Raumtemperatur zugesetzt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 1 Stunde lang gerührt, anschließend unter Verwendung von 1 N-Salzsäure der pH-Wert unter Eiskühlen auf 1 eingestellt, und weiter unter Eiskühlen 30 Minuten lang gerührt. Das farblose kristalline Fällungsprodukt wurde durch Filtrieren abgetrennt, mit Wasser gewaschen, und über wasserfreiem Calciumchlorid unter verringertem Druck getrocknet, wobei 50 mg cis-3- $\sqrt{2}$ -(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-(1-carboxy-1-methyläthoxyimino)acetamido $\sqrt{7}$ -4-semicarbazido-

carbonyl-2-azetidinon-1-sulfonsäure erhalten wurden.

M.p. 218-227°C (Zers.)

IR(KBr) cm^{-1} : 3280, 1770, 1710,

1680, 1635.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 1.50 (6H, s, 2 ×

CH_3), 4.50 (1H, d, $J=6\text{Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$),

5.40 (1H, d, d, $J=6, 9\text{Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$),

7.05 (1H, s, Proton in 5-Stellung des
Thiazolringes),

9.10 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$).

Elementaranalyse:

für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet:	30.11	3.97	20.07
gefunden :	30.29	3.69	20.09

Beispiel 7

1,1 g Na-cis-3-benzyloxycarboxamido-4-(tert.-butoxy-carbonylcarbazonyl)-2-azetidinon-1-sulfonat wurden in einer Mischung von 40 ml Wasser und 20 ml Tetrahydrofuran gelöst, 600 mg 10 %iges Palladium-auf-Kohle zugesetzt, und die Mischung 30 Minuten lang in einer Wasserstoff-atmosphäre gerührt. Dann wurde der Katalysator abgefiltert und das Filtrat unter verringertem Druck auf 10 ml eingengt.

13 ml Tetrahydrofuran wurden zugesetzt und anschließend unter Eiskühlung 480 mg Natriumbicarbonat und 1,29 g 2-(2-Chloracetamido-4-thiazolyl)-2-(Z)-(p-nitrobenzyloxy-carbonylmethoxyimino)acetylchlorid-hydrochlorid.

Die Mischung wurde unter Eiskühlung 1 Stunde lang gerührt, anschließend 591 mg Natrium-N-methyldithiocarbamat zugesetzt und die Gesamtmischung bei Raumtemperatur 2 Stunden lang gerührt mit zwei 50-ml-Chargen Äther gewaschen und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde der Säulenchromatographie unter Verwendung von 180 ml Amberlite XAD-2 unterworfen, wobei die Elution mit Wasser, 5 %igem Äthanol, 10 %igem Äthanol und 20 %igem Äthanol in dieser Reihenfolge durchgeführt wurde.

Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert, wobei 950 mg eines Pulvers erhalten wurden. Dieses Produkt wurde in einer Mischung aus 20 ml Wasser und 20 ml Tetrahydrofuran gelöst, 950 mg 10 %iges Palladium-auf-Kohle zugesetzt und die Mischung bei Raumtemperatur 2 Stunden lang in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Anschließend wurde der Katalysator abgefiltriert, 120 mg Natriumbicarbonat zugesetzt und die Mischung in Äthylacetat gewaschen. Zur wässrigen Schicht wurden 4 ml 1 N-Salzsäure zugegeben und die Mischung unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde der Säulenchromatographie unter Verwendung von 180 ml Amberlite XAD-2 unterworfen, wobei die Elution mit Wasser, 5 %igem Äthanol und 10 %igem Äthanol in dieser Reihenfolge durchgeführt wurde. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert, wobei 190 mg cis-3- $\sqrt{2}$ -(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-carboxymethoxyiminoacetamido $\sqrt{2}$ -4-(tert.-butoxycarbonylcarbonyl)-2-azetidinon-1-sulfonsäure erhalten wurden.

IR(KBr) cm^{-1} : 3280, 1780, 1720,

1690, 1630.

NMR(d_6 -DMSO+ D_2O) δ : 1.54 (9H, s,

t-butyl), 4.75 (1H, d, $J=6\text{Hz}$,

$\text{C}_4\text{-H}$), 4.90 (2H, s, OCH_2), 5.70

(1H, d, $J=6\text{Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.27 (1H,

s, Proton in 5-Stellung des Thiazolrings).

Beispiel 8

396 mg Na-cis-3-(tert.butoxycarboxamido)-4-methyl-sulfonyloxymethyl-2-azetidinon-1-sulfonat wurden in 15 ml Pyridin gelöst und die Mischung in einer Argon-Atmosphäre auf 110-120°C erhitzt. Nach 2 Stunden wurde das Pyridin unter verringertem Druck abdestilliert, Äther zugegeben und das entstandene Fällungsprodukt durch Filtrieren abgetrennt. Dieses Produkt wurde in Wasser gewaschen und der Säulenchromatographie unter Verwendung von 80 ml XAD-2 unterworfen, wobei die Elution mit Wasser und 10 %igem Äthanol durchgeführt wurde. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und unter verringertem Druck eingeengt und lyophilisiert, wobei 192 mg cis-3-(tert.Butoxycarboxamido)-4-pyridinio-methyl-2-azetidinon-1-sulfonat als farbloses Pulver erhalten wurden.

IR (KBr) cm^{-1} : 1775, 1710, 1640.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.38 (9H, s, t-butyl), 4.83 (2H, d, $J=6\text{Hz}$, $\text{C}_4\text{-CH}_2$), 5.02 (1H, d, d, $J=6, 9\text{Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.75 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, $\text{C}_3\text{-N}$ H), 7.95~9.05 (5H, m, Proton in 5-Stellung des Thiazolrings).

Elementaranalyse:

für $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$:

	C(%)	H(%)	N(%)
berechnet:	44.79	5.64	11.19
gefunden :	44.62	5.41	11.45

Beispiel 9

179 mg cis-3-(tert.-Butoxycarboxamido)-4-pyridinio-methyl-2-azetidinon-1-sulfonat wurden in einer Mischung aus 1 ml Methylenchlorid und 1ml Anisol suspendiert und, unter Eiskühlung, 5 ml Trifluoressigsäure zugegeben. Die Mischung wurde bei dieser Temperatur 30 Minuten lang gerührt und unter verringertem Druck eingeeengt, worauf Benzol zugesetzt und abermals eingeeengt wurde. Zu dem Rückstand wurden 7 ml Aceton gegeben und die Mischung unter Verwendung von 5 %igem wässrigem Natriumbicarbonat auf einen pH-Wert von 7 eingestellt. Unter Eiskühlung und Rühren wurden 400 mg 2-(Chloracetamido-4-thiazolyl)-2-(Z)-(1-benzhydryloxycarbonyl-1-methyläthoxyimino)-acetylchlorid-hydrochlorid zugegeben und die Mischung unter Eiskühlen eine Stunde lang gerührt, wobei der pH-Wert unter Verwendung von wässrigem Natriumbicarbonat

auf 6 bis 7 gehalten wurde. Dann wurde das Aceton unter vermindertem Druck abdestilliert, worauf sich eine sirupartige Substanz ausschied. Dieses Produkt wurde durch Zusatz von 7 ml Aceton gelöst, gefolgt vom Zusatz von 97 mg Natrium-N-methyldithiocarbamat. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 3 Stunden lang gerührt, wobei nach der ersten Stunde und nach der zweiten Stunde jeweils 97 mg Chargen Natrium-N-methyldithiocarbamat zugegeben wurden. Dann wurde das Aceton unter verringertem Druck abdestilliert, wobei eine sirupartige Substanz erhalten wurde. Anschließend wurde Äthylacetat zugegeben und die wässrige Schicht abgetrennt. Die wässrige Schicht und die sirupartige Substanz wurden vereinigt, unter verringertem Druck eingeengt und lyophilisiert. Das erhaltene Pulver wurde in einer Mischung aus 5 ml Methylenchlorid und 1 ml Anisol suspendiert und unter Kühlen auf -20°C wurden 10 ml Trifluoressigsäure tropfenweise zugesetzt. Die Mischung wurde bei -20 bis -10°C 1 Stunde lang gerührt und unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde unter Verwendung von 5 %igem wässrigem Natriumbicarbonat unter Eiskühlen auf einen pH-Wert von 5 eingestellt und dann mit Wasser und Äthylacetat geschüttelt. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt und unter verringertem Druck eingeengt, sowie der Rückstand der Säulenchromatographie unter Verwendung von 70 ml Amberlite XAD-2 unterworfen. Nach dem Entwickeln mit Wasser wurde die Elution mit 10 %igem Äthanol durchgeführt und das Eluat unter verringertem Druck eingeengt und lyophilisiert, wobei 99 mg eines blaßgelben Pulvers erhalten wurden. Dieses Produkt (85 mg) wurde in einer kleinen Menge Wasser gelöst, mit wässrigem Natriumbicarbonat der pH-Wert auf 5 eingestellt und das Produkt

der Säulenchromatographie unter Verwendung von 70 ml Amberlite XAD-2 unterworfen, wobei die Elution mit Wasser durchgeführt wurde. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert, wobei 70 mg mono-Na-cis-3- $\sqrt{2}$ -(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-(1-carboxylato-1-methyläthoxyimino)acetamido-4-pyridinomethyl-2-azetidinon-1-sulfonat als blaßgelbes Pulver erhalten wurden.

IR(KBr) cm^{-1} : 1770, 1660, 1635.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 1.35 (3H, s, CH_3),

1.44 (3H, s, CH_3), 6.71 (1H, s,

Proton in 5-Stellung
des Thiazolringes), 7.85~9.35

(5H, m, Proton am Pyridin Ring).

Elementaranalyse:

für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{NaO}_8\text{S}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$:

	C(%)	H(%)	N(%)	Na(%)
berechnet:	35.64	4.49	13.86	3.79
gefunden :	35.73	4.21	13.69	3.7

Der Natriumgehalt muß nach der Atomabsorptionsmethode bestimmt werden.

Beispiel 10

643 mg cis-4-Methylthiomethyl-3-(2,2,2-trichlor-äthoxycarboxamido)-2-azetidinon wurden in einer Mischung aus 50 ml Tetrahydrofuran und 25 ml 1N-Ammoniumacetat gelöst, 5 g Zink zugegeben und die Mischung bei Raumtemperatur 4 Stunden lang gerührt und dann abgefiltert. Das Filtrat wurde unter verringertem Druck eingeeengt, worauf 400 ml Chloroform zugesetzt wurden. Die Chloroformlösung wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde in einer Mischung aus 10 ml Tetrahydrofuran und 10 ml Wasser gelöst, sowie unter Eiskühlen 672 mg Natriumbicarbonat zugesetzt. Anschließend wurden 1,19 g 2-(2-Chloracetamido-4-thiazolyl)-2-(Z)-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxycarbonyl)äthoxyimino]acetylchloridhydrochlorid zugesetzt und die gesamte Mischung bei Raumtemperatur 3 Stunden lang gerührt und anschließend mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit

0,1 N-Natriumhydroxid und wässrigem Natriumchlorid gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde in 3 ml N,N-Dimethylformamid gelöst, 3,8 ml einer 1,56 M-Lösung eines Schwefelsäureanhydrid-N,N-Dimethylformamid-Komplexes unter Eiskühlung zugesetzt, und die Mischung hernach in einem Kühltank bei +4°C abstellen gelassen. Anschließend wurde 1 ml Pyridin zugesetzt, gefolgt zum Zusatz von 100 ml Äther, worauf sich Kristalle ausschieden. Die überstehende Flüssigkeit wurde verworfen und die Kristalle wurden mit zwei 2 ml-Chargen Äther gewaschen und in 20 ml Wasser aufgelöst, gefolgt vom Zusatz von 20 ml Dowex 50W (Na). Die Mischung wurde bei Raum-

temperatur 1 Stunde lang gerührt und anschließend abge-
filtriert, sowie das Filtrat unter verringertem Druck ein-
geengt. Der Rückstand wurde der Säulenchromatographie
unter Verwendung von 80 ml Amberlite XAD-2 unterworfen.
Nach dem Entwickeln mit Wasser wurde die Elution mit
50 % Äthanol durchgeführt und das Eluat lyophilisiert.
Das erhaltene Pulver wurde in einer Mischung aus 5 ml
Acetonitril und 5 ml Wasser gelöst, 321 mg m-Chlor-per-
benzoesäure bei Raumtemperatur zugesetzt, und die
Mischung 3 Stunden lang gerührt. Das Acetonitril wurde
unter verringertem Druck abdestilliert und das Konzen-
trat abgefiltriert. Das Filtrat wurde der Säulenchromato-
graphie unter Verwendung von 60 ml Amberlite XAD-2
unterworfen. Nach der Entwicklung mit Wasser wurde
die Elution mit 40 %igem Äthanol durchgeführt und das
Eluat unter verringertem Druck eingeeengt und lyophili-
siert, wobei 310 mg Na-cis-3- $\sqrt{2}$ -(2-Chloracetamido-4-
thiazolyl)-2-(Z)- $\sqrt{1}$ -methyl-1-(p-nitrobenzyloxycarbonyl)-
äthoxyimino/acetamido-4-methylsulfonylmethyl-2-azetidinon-
1-sulfonat erhalten wurden.

IR (KBr) cm^{-1} : 3 450, 1 770, 1 740,

1 680.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.55 (6H, s, 2 $\times$

CH_3), 3.00 (3H, s, SO_2CH_3), 4.35

(2H, s, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.31 (2H, s, CO_2

CH_2), 7.40 (1H, Proton in 5-Stellung
des Thiazol-

ringes), 9.40 (1H, d, $J = 10 \text{ Hz}$,

$\text{C}_3\text{-NH}$).

Beispiel 11

140 mg cis-3-Benzylloxycarboxamido-4-carbazoyl-2-azetidinon-1-sulfonsäure wurden in 30 ml Wasser suspendiert und bei Raumtemperatur 125 mg Kaliumcyanat zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 2 Stunden lang gerührt und unter verringertem Druck eingeengt, sowie der Rückstand der Säulenchromatographie unter Verwendung von 60 ml Amberlite XAD-2 unterworfen, wobei die Elution mit Wasser und 5 %igem Äthanol durchgeführt wurde. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen wurden lyophilisiert, wobei 213 mg K-cis-3-Benzylloxycarboxamido-4-carbamoylcarbazoyl-2-azetidinon-1-sulfonat erhalten wurden.

IR (KBr) cm^{-1} : 3 3 0 0 , 1 7 7 0 ,

1 6 9 5 (br.)

NMR (d_6 -DMSO) δ : 4.4 5 (1H , d , J =

6 Hz , C_4 -H) , 7.3 8 (5H , s , ph) ,

7.6 0 (1H , d , J = 9 Hz , C_3 -NH) .

Elementaranalyse:

für $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{KN}_5\text{O}_8\text{S} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$:

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet:	34.74	3.58	15.58
gefunden :	35.08	3.71	15.40

Beispiel 12

150 mg (1:4 cis-trans Mischung) Na-4-acetoxyäthyl-3-azido-2-azetidinon-1-sulfonat, erhalten nach dem Vergleichsbeispiel 27, wurden in 5 ml trockenem N,N-Dimethylformamid gelöst und eine katalytische Reduktion unter Verwendung von 100 mg 10 %igem Palladium-auf-Kohle (naß) durchgeführt. Dann wurde der Katalysator abgefiltert, unter Eiskühlung 203 mg 2-(2-Chloracetamido-4-thiazolyl)-2-(Z)-1-(tert.-Butyloxycarbonyl-1-methyläthoxyimino)essigsäure, 77 mg Hydroxybenzotriazol und 103 mg Dicyclohexylcarbodiimid zugesetzt und die Mischung 1 1/2 Stunden lang gerührt. Dann wurde das Rühren bei Raumtemperatur 18 Stunden lang fortgesetzt und anschließend 20 ml Wasser zugesetzt. Die unlöslichen Bestandteile wurden abgefiltert und mit 15 ml Wasser gewaschen. Das Filtrat und die Waschflüssigkeit wurden vereinigt, 260 mg Natrium-N-methyldithiocarbamat zugegeben und die Mischung bei Raumtemperatur 2 1/2 Stunden lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde der Säulenchromatographie unter Verwendung einer Amberlite XAD-2 Säule mit einem Durchmesser von 4 cm und einer Höhe von 22 cm unterworfen, wobei die Elution mit Wasser, 10 %igem Äthanol und 30 %igem Äthanol in dieser Reihenfolge durchgeführt wurde. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen wurden lyophilisiert, wobei 66,5 mg Na-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-(1-tert.-butyloxycarbonyl-1-methyläthoxyimino)acetamido]-4-acetoxyäthyl-2-azetidinon-1-sulfonat als farbloses Pulver erhalten wurden.

I R (KBr) cm^{-1} : 3400, 1750, 1725,

1660, 1620, 1530, 1240,

1050.

Das erhaltene Produkt (66,5 mg) wurde in 2 ml Trifluoressigsäure gelöst und die Lösung unter Eiskühlung 3 Stunden lang gerührt sowie anschließend zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in 5 ml Wasser gelöst und die Lösung mit 6 ml Dowex 50 W (H-Form) bei Raumtemperatur 15 Minuten lang gerührt. Das Harz wurde abgelfilert und mit zwei 5-ml-Chargen Wasser gewaschen. Das Filtrat und die Waschflüssigkeit wurden vereinigt, unter verringertem Druck auf etwa 10 ml eingeeengt und der Säulenchromatographie unter Verwendung einer Amberlite XAD-2 Säule mit einem Durchmesser von 3 cm und einer Höhe von 28 cm unterworfen, wobei die Elution mit Wasser und 10 %igem Äthanol in dieser Reihenfolge durchgeführt wurde. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen wurden lyophilisiert, wobei 32 mg 3-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-(1-carboxy-1-methyläthoxyimino)acetamido]-7-4-acetoxyäthyl-2-azetidinon-1-sulfonsäure-dinatrium-salz (1:4 cis-trans Mischung) als farbloses Pulver erhalten wurden.

IR (KBr) cm^{-1} : 3400, 1760, 1720,
1600, 1240, 1050.

NMR (D_2O) δ : 1.69 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$),
2.20 (3H, s, COCH_3), 4.43 (3H, m,
 $\text{CH}_2\text{O} + \text{C}_4\text{-H}$), 5.05 ($\frac{4}{5}\text{H}$, d, $J = 3$
Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 5.53 ($\frac{1}{5}\text{H}$, d, $J = 6\text{ Hz}$, C_3
-H), 7.05 ($\frac{1}{5}\text{H}$, s, thiazol 5-H),
7.10 ($\frac{4}{5}\text{H}$, s, thiazol 5-H).

Elementaranalyse:

für $C_{16}H_{19}N_5Na_2O_{10}S_2 \cdot 4.5H_2O$:

	C(%)	H(%)	N(%)
berechnet:	30.38	4.46	11.09
gefunden :	30.44	4.25	10.45

Beispiel 13

Herstellung von Na- $\angle 3S,4S$ -trans-3- $\angle \angle 2$ -(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido-4- $\angle 3,5$ -dimethylisoxazol-4-yl)-2-azetidinon-1-sulfonat

a) 7,0 g $\angle 3S,4S$ -trans-4-(1-Acetyl-2-oxopropyl)-3-phthalimido-2-azetidinon wurden in einer Mischung aus 5 ml Dimethylformamid und 20 ml Essigsäure gelöst, 3,2 g Hydroxylamino-hydrochlorid zugesetzt, und die Mischung bei Raumtemperatur 4 Stunden lang gerührt. Dann wurden weitere 3,2 g Hydroxylaminhydrochlorid zugesetzt und die gesamte Mischung 2 Stunden lang gerührt. Zur Reaktionsmischung wurden 500 ml Wasser gegeben und die erhaltene Mischung mit 500 ml Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde der Säulenchromatographie unter Verwendung von Silikagel unterworfen, wobei Äthylacetat-Methylenchlorid (1:1) als Entwicklungslösungsmittel eingesetzt wurde. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen wurden zur Trockene eingedampft, wobei 3,5 g $\angle 3S,4S$ -trans-4-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-3-phthalimido-2-azetidinon erhalten wurden.

M.p. 218-220°C

$[\alpha]_D^{23} = -123.9^\circ$ (c=0.875, Chloroform).

b) 3,1 g $\angle 3S,4S \angle$ -trans-4-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-3-phthalimido-2-azetidinon wurden in 20 ml Dimethylformamid gelöst, 4,6 g tert.-Butyl-chlor-dimethylsilan zuge-
setzt und die Mischung unter Eiskühlung gerührt. Zu dieser Mischung wurden tropfenweise 4 ml Triäthylamin zugegeben und die gesamte Mischung 1 Stunde lang gerührt sowie in 200 ml Eiswasser gegossen. Die erhaltene Mischung wurde mit 200 ml Äthyläther extrahiert und der Extrakt mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, und unter verringertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde aus Äthyläther-Petroläther (1:1) umkristallisiert, wobei 3,8 g $\angle 3S,4S \angle$ -1-(tert.-Butyl-dimethyl)-silyl-4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-3-phthalimido-2-azetidinon erhalten wurden.

M.p. 149-151°C

$[\alpha]_D^{23} = -163.4^\circ$ (c=0.905, Chloroform).

c) 2,0 g $\angle 3S,4S \angle$ -trans-4-(3,5-Dimethylisoxazol-4-yl)-3-phthalimido-2-azetidinon wurden in 20 ml 1-N-Methylhydrazin-in-Dimethoxyäthan gelöst, und die Lösung bei Raumtemperatur eine Stunde lang gerührt und unter verringertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in 20 ml Methylenchlorid gelöst und die Lösung bei Raumtemperatur 5 Stunden lang gerührt, anschließend im Kühlschrank über Nacht stehen gelassen. Die unlöslichen Anteile wurden abgefiltert und das Filtrat unter verringertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in einer Mi-

schung aus 20 ml Tetrahydrofuran und 20 ml Wasser gelöst und die Lösung unter Eiskühlung gerührt. Zu dieser Lösung wurden 1,65 g Natriumbicarbonat und 2,4 g 2-(2-Chloracetamidothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetylchlorid-hydrochlorid zugesetzt und die Mischung 20 Minuten lang gerührt und anschließend mit 200 ml Äthylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde der Säulenchromatographie auf einer Silikagelsäure unter Verwendung von Äthylacetat als Entwicklungslösungsmittel unterworfen. Die gesammelten Fraktionen wurden zur Trockene gedampft, wobei 1,5 g $\Delta^3S, 4S$ -trans-1-(tert.-Butyl-dimethyl)silyl-3- Δ^2 -(2-chloracetamidothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido-4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-azetidinon erhalten wurden.

M.p. 145-147°C (Zers.)

$[\alpha]_D^{23} = -24.6^\circ$ (c=1, chloroform)

d) 1,2 g $\Delta^3S, 4S$ -trans-1-(tert.-Butyl-dimethyl)silyl-3- Δ^2 -(2-Chloracetamidothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido-4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-azetidinon wurden in 30 ml Methanol gelöst, 160 mg Kaliumfluorid zugesetzt, und die Mischung bei Raumtemperatur 1 Stunde lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck auf etwa die Hälfte ihres ursprünglichen Volumens eingeeengt, worauf 30 ml Wasser zugegeben wurden. Das erhaltene kristalline Fällungsprodukt wurde durch Filtration abgetrennt, wobei 0,5 g $\Delta^3S, 4S$ -trans-3- Δ^2 -(2-Chloracetamidothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido-4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-azetidinon erhalten wurden.

M.p. 258-260°C

e) Eine Lösung von 430 mg $\Delta^3S,4S$ -trans-3- Δ^2 -(2-Chloracetamidothiazol-4-yl)-2-(Z)-Methoxyiminoacetamido-4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-azetidinon in 2 ml Dimethylformamid wurde bei -70°C gerührt und 8 ml einer 1,25 M-Lösung eines Schwefelsäureanhydrid-Dimethylformamid-Komplexes in Dimethylformamid zugegeben. Die Reaktion wurde zuerst bei 0° 2 Stunden lang und dann in einem Kühlschrank 4 Stunden lang ablaufen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde wiederum auf -70°C abgekühlt, 2,8 g Natriumbicarbonat zugegeben und die Mischung mit zwei 50 ml-Chargen Äthyläther durch Dekantieren gewaschen. Die unlösliche Substanz wurde in Wasser gelöst und der Säulenchromatographie auf Amberlite XAD-2 unterworfen, wobei Wasser und 10 %iges Methanol als Entwicklungslösungsmittel verwendet wurden. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert, wobei 370 mg Na- $\Delta^3S,4S$ -trans-3- Δ^2 -(2-Chloracetamidothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido-4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-azetidinon-1-sulfonat erhalten wurden.

$$[\alpha]_D^{22} = -20.7^\circ \quad (c=0.145, \text{ Wasser})$$

f) 300 mg Na- $\Delta^3S,4S$ -trans-3- Δ^2 -(2-Chloracetamidothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido-4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-azetidinon-1-sulfonat wurden in 3 ml Wasser gelöst, 125 mg Natriummethyldithiocarbamat zugesetzt, und die Mischung 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 5 ml Äthylacetat ausgeschüttelt.

Die wässrige Schicht wurde abgetrennt und der Säulen-
chromatographie auf Amberlite XAD-2 unterworfen, wobei
Wasser als Entwicklungslösungsmittel eingesetzt wurde.
Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen
wurden vereinigt und lyophilisiert, wobei 200 mg
Na- $\left[3S,4S\right]$ -trans-3- $\left[\left[2-(2\text{-Aminothiazol-4-yl})-2-(Z)\text{-}\right.\right.$
methoxyimino $\left.\left.\right]\text{acetamido}\right]$ -4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-
2-azetidinon-1-sulfonat erhalten wurden.

$$[\alpha]_D^{22} = -11.8^\circ (C = 0.245, \text{ Wasser})$$

$$IR(KBr)cm^{-1} : 1770, 1665, 1630, \\ 1530, 1280, 1050.$$

$$NMR(D_2O) \delta : 2.36 (3H, s, CH_3), \\ 2.48 (3H, s, CH_3), 4.00 (3H, s, OCH_3), \\ 5.04 (1H, d, J=2Hz, C_4-H), 4.10 (1H, \\ d, J=2Hz, C_3-H), 6.96 (1H, s, \text{ Proton} \\ \text{in 5-Stellung des Thiazolringes}).$$

Elementaranalyse:

$$\text{für } C_{14}H_{15}N_8O_7S_2 \cdot 5/2 H_2O :$$

	C (%)	H (%)	N (%)
berechnet:	32.88	3.94	16.44
gefunden:	32.72	3.95	16.35

Beispiel 14

(1) Zu 75 ml Methylenchlorid wurden unter Stickstoffatmosphäre bei -60°C 4 ml Oxalylchlorid und 6,8 ml Dimethylsulfoxid in 6 ml Methylenchlorid zugegeben und, nach dem weiteren Zusatz von 2,4 ml 2-Fluoräthanol in 10 ml Methylenchlorid die Mischung bei -60°C 45 Minuten lang gerührt. Dieser Mischung wurden 28 ml Triäthylamin zugegeben und bei Raumtemperatur 1 Stunde lang gerührt. 3,34 g 2,4-Dimethoxybenzylamin und 40 g wasserfreies Magnesiumsulfat wurden anschließend zur Mischung gegeben und die Mischung bei Raumtemperatur 4 Stunden lang gerührt. Das Magnesiumsulfat wurde abfiltriert und mit 50 ml Methylenchlorid gewaschen. Das Filtrat und die Waschflüssigkeit wurden vereinigt und unter Eiskühlen gerührt. Nach dem Zusatz von 3 ml Triäthylamin wurden 4,6 g Phthaloylglyzinchlorid in 30 ml Methylenchlorid tropfenweise dieser Mischung zugegeben und die erhaltene Mischung über Nacht bei Raumtemperatur abstehen gelassen. Die Reaktionslösung wurde aufeinanderfolgend mit Wasser, verdünnter Salzsäure und wässrigem Natriumchlorid gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abdestilliert und der Rückstand auf einer Silikagelsäule chromatographiert, wobei die Elution mit einer Mischung aus Benzol und Äthylacetat (3:1) durchgeführt wurde. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und eingeeengt, wobei 2,52 g cis-4-Fluormethyl-3-phthalimido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-azetidinon als farbloses Pulver erhalten wurden.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1760, 1720.

NMR(CDCl_3) δ : 5.40 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.80 (4H, m, Ph).

(2) In 20 ml Äthylenglykoldimethyläther wurden 2,52 g cis-4-Fluormethyl-3-phthalimido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-azetidinon gelöst und unter Eiskühlung und Rühren 1,4 ml Methylhydrazin zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 1,5 Stunden gerührt und das Lösungsmittel unter verringertem Druck abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wurde in 20 ml Methylenchlorid gelöst, die Mischung bei Raumtemperatur 3 Stunden lang gerührt und anschließend über Nacht abstehen gelassen. Das kristalline Fällungsprodukt wurde abgefiltert und mit Chloroform gewaschen. Das Filtrat und die Waschflüssigkeit wurden vereinigt und unter verringertem Druck eingeeengt. Zu dem erhaltenen Rückstand wurden 100 ml Äthylacetat zugegeben. Das ungelöste Fällungsprodukt wurde abgefiltert und mit Äthylacetat gewaschen. Das Filtrat und die Waschflüssigkeit wurden vereinigt und dreimal mit verdünnter Salzsäure extrahiert. Die wässrige Schicht wurde unter Verwendung von wässrigem Natriumbicarbonat auf einen pH-Wert von 8 eingestellt und dreimal mit Chloroform extrahiert. Die organische Schicht wurde mit wässrigem Natriumchlorid gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet, sowie unter verringertem Druck eingeeengt, wobei 0,96 g eines öligen Rückstandes erhalten wurden. Dieser Rückstand wurde in 6 ml Methylenchlorid gelöst und, nach Zusatz von 3 ml Propylenoxid und 1,1 ml Carbobenzoylchlorid unter Eiskühlung, die Mischung bei Raumtemperatur 2,5 Stunden lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abdestilliert und der Rückstand auf einer Säule von 60 g Silikagel chromatographiert, wobei die Elution mit Chloroform und anschließend einer Mischung aus Chloroform und Äthylacetat (9:1) durchgeführt wurde. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt sowie unter verringertem Druck eingeeengt.

Der feste Rückstand wurde aus Äther umkristallisiert, wobei 2,07 g cis-3-Benzylloxycarboxamido-4-fluormethyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-azetidinon als farblose Kristalle erhalten wurden.

m.p.: 114-115°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3300, 1765, 1690, 1540.

NMR(CDCl₃) δ : 3.80(6H, s, OCH₃), 4.36(2H, q, J=15Hz, N₁-CH₂), 5.09(2H, s, -CH₂O-), 5.11(1H, dd, J₁=5Hz, J₂=9Hz, C₃-H), 5.53(1H, d, J=9Hz, C₃-NH), 6.45(2H, m, Ph), 7.15(1H, m, Ph), 7.30(5H, s, Ph).

Elementaranalyse: C₂₁H₂₃F₁N₂O₅

C(%)	H(%)	N(%)
------	------	------

berechnet:	62.67	5.76	6.96
------------	-------	------	------

gefunden :	62,65	5,98	6,93
------------	-------	------	------

(3) In einer Mischung aus 24 ml Acetonitril und 36 ml Wasser wurden 483 mg cis-3-Benzylloxycarboxamido-4-fluormethyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-azetidinon, 486 mg Kaliumpersulfat und 426 mg Dikaliumphosphat suspendiert, und die Suspension in einer Stickstoffatmosphäre bei 95°C (Badtemperatur) 1 1/2 Stunden lang gerührt. Dann wurde das Acetonitril unter verringertem Druck abdestilliert und 10 ml wässriges Natriumchlorid dem Rückstand zugegeben. Die Mischung wurde anschließend mit Äthylacetat extrahiert und der Extrakt mit wässriger Natriumchloridlösung gewaschen sowie über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abdestilliert und der Rückstand auf einer Silikagelsäule chromatographiert, wobei 183 mg

cis-3-Benzyl-oxycarboxamido-4-fluormethyl-2-azetidinon
als farblose Kristalle erhalten wurden.

m.p.: 172-173°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3350, 1785, 1745, 1680, 1550.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 3.85 (1H, m, C_4 -H), 4.42 (2H, dd, $J_{\text{HH}}=6\text{Hz}$, $J_{\text{HF}}=47\text{Hz}$, CH_2F), 4.92 (1H, dd, $J_1=5\text{Hz}$, $J_2=9\text{Hz}$, C_3 -H), 4.95 (2H, s, CH_2O), 7.26 (5H, s, Ph), 7.90 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, C_3 -NH), 8.35 (1H, s, N_1 -H).

Elementar Analyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_1\text{N}_2\text{O}_3$

C(%)	H(%)	N(%)
------	------	------

berechnet: 57.14	5.19	11.08
------------------	------	-------

gefunden : 57.12	5.57	11.30
------------------	------	-------

(4) In 15 ml Methanol wurden 202 mg cis-3-Benzyl-oxycarboxamido-4-fluormethyl-2-azetidinon gelöst und, nach dem Zusatz von 200 mg 10 %igem Palladium-auf-Kohle wurde die Mischung bei Raumtemperatur 70 Minuten lang in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Dann wurde der Katalysator abgefiltert und mit Methanol gewaschen. Das Filtrat und die Waschflüssigkeit wurden vereinigt und unter verringertem Druck eingeeengt. Zum Rückstand wurden 5 ml Tetrahydrofuran und nach dem Zusatz von 0,3 ml Triäthylamin und 330 mg 2-(2-Chloracetamido-4-thiazolyl)-2-(Z)-methoxyiminoacetylchlorid-hydrochlorid wurde die Mischung bei Raumtemperatur 2 Stunden lang gerührt. Das Tetrahydrofuran wurde unter verringertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit wässrigem Natriumchlorid gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Dann wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck abdestilliert. Anschließend wurde Äther zum Rückstand zugesetzt und das farblose feste Fällungsprodukt durch Filtrieren abgetrennt, wobei 245 mg cis-3-2-(2-Chloracetamido-4-thiazolyl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido7-4-fluoromethyl-2-azetidinon erhalten wurden.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3270, 1760, 1670, 1560.

(5) Zu 245 mg cis-3- $\sqrt{2}$ -Chloracetamido-4-thiazolyl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido-4-fluoromethyl-2-azetidinon wurde bei -50°C eine 1,58 M Lösung eines Schwefelsäureanhydrid-Pyridin-Komplexes zugegeben. Die Mischung wurde bei 5°C 67 Stunden abstehen gelassen. Nach dem Zusatz von 0,25 ml Pyridin wurde die Mischung mit 10 ml Wasser und 5 g (naß) Dowex 50 W (Na) bei Raumtemperatur 1 Stunde lang gerührt. Dann wurde das Harz abgefiltert und das Filtrat auf einer Amberlite XAD-2 Säule chromatographiert, wobei die Elution mit Wasser durchgeführt wurde. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert, wobei 220 mg Na-cis-3- $\sqrt{2}$ -(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido-4-fluoromethyl-2-azetidinon-1-sulfonat als farbloses Pulver erhalten wurden.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1770, 1670, 1550, 1270, 1050.

NMR(D_2O) δ : 4.00(3H, s, OCH_3), 4.37(2H, s, ClCH_2 -), 5.60(1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.36(1H, s, Proton in 5-Stellung des Thiazolrings).

(6) In 5 ml Wasser wurden 190 mg Na-cis-3- $\sqrt{2}$ -(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido-4-fluoromethyl-2-azetidinon-1-sulfonat gelöst und, nach dem Zusatz von 100 mg Natrium-N-methyldithiocarbamat wurde die Mischung 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde auf einer Amberlite XAD-2 Säule chromatographiert, wobei die Elution mit Wasser durchgeführt wurde. Die das gewünschte Produkt enthaltenden

Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert, wobei 100, 5 mg Na-cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido]-4-fluoromethyl-2-azetidinon-1-sulfonat als farbloses Pulver erhalten wurden.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 3440, 1770, 1670, 1620, 1535, 1280, 1250, 1055.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 3.75(3H, s, OCH_3), 5.15(1H, dd, $J_1=5\text{Hz}$, $J_2=9\text{Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$), 6.60(1H, s, Proton in 5-Stellung des Thiazol-Rings), 7.05(2H, s, NH_2), 9.15(1H, d, $J=9\text{Hz}$, CONH).

Elementar Analyse: $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{FN}_5\text{Na}_1\text{O}_6\text{S}_2 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$

	C(%)	H(%)	N(%)
berechnet:	27.91	3.28	16.27
gefunden :	27.94	3.77	16.51

Nach der Vorgehensweise gemäß den obigen Beispielen wurden weiterhin die folgenden Verbindungen erhalten:

Na-cis-3-[2-(2-chlor-acetamido-4-thiazolyl)-2-(Z)-(p-nitrobenzyloxycarbonylmethoxyimino)acetamido]-4-methylcarbamoyl-2-azetidinon -1-sulfonat.

Na-cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-(p-nitrobenzyloxycarbonylmethoxyimino)acetamido]-4-methylcarbamoyl-2-azetidinon -1-sulfonat.

cis-3-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-carboxymethoxyiminoacetamido]-4-methylcarbamoyl-2-azetidinon -1-sulfonsäure.

Na-cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-methoxyiminoacetamido]-4-carbamoyl-2-azetidinon -1-sulfonat.

cis-3-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-(1-carboxy-1-methylthoxyimino)acetamido]-4-ureidomethyl-2-azetidinon -1-sulfonsäure.

cis-3-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-(1-carboxy-1-methyläthoxyimino)acetamido]-4-(N-sulfocarbamoyl)aminomethyl-2-azetidinon-1-sulfonsäure - tri-Na-salz.

cis-3-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-(1-carboxy-1-methyläthoxyimino)acetamido]-4-carbamoylmethyl-2-azetidinon-1-sulfonsäure.

cis-3-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(1-carboxy-1-methyläthoxyimino)acetamido]-4-carbamoyl-2-azetidinon-1-sulfonsäure.

Na-cis-3-benzyloxycarboxamido-4-(t-butoxycarbonyl-carbazoyl)-2-azetidinon-1-sulfonat.

cis-3-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-carboxymethoxyiminoacetamido]-4-semicarbazidocarbonyl-2-azetidinon-1-sulfonsäure.

cis-3-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-(1-carboxy-1-methyläthoxyimino)acetamido]-4-carbamoylmethylaminocarbonyl-2-azetidinon-1-sulfonsäure.

Na-cis-4-carbamoyl-3-[D-2-(6,7-dihydroxychromone-3-carboxamido)-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]-2-azetidinon-1-sulfonat.

Na-cis-3-(t-butoxycarboxamido)-4-methylsulfonyloxymethyl-2-azetidinon-1-sulfonat.

cis-3-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-(1-carboxy-1-methyläthoxyimino)acetamido]-4-methylsulfinylmethyl-2-azetidinon-1-sulfonsäure (Mischung aus α -Sulfoxid und β -Sulfoxid).

cis-3-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-(1-carboxy-1-methyläthoxyimino)acetamido]-4-methylsulfonylmethyl-2-azetidinone-1-sulfonsäure.

Na-cis-3-[2-(2-chlor-acetamido-4-thiazolyl)-2-(Z)-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxycarbonyl)äthoxyimino]acetamido]-4-chlor-acetoxymethyl-2-azetidinon-1-sulfonat.

cis-3-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-(1-carboxy-1-methyläthoxyimino)acetamido]-4-hydroxymethyl-2-azetidinon -1-sulfonsäure.

Na-cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxycarbonyl)äthoxyimino]acetamido]-4-carbamoyloxymethyl-2-azetidinon -1-sulfonat.

cis-3-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxycarbonyl)thoxyimino]acetamido]-4-sulfaminocarbonyloxymethyl-2-azetidinon -1-sulfonsäure-di-Na-salz.

cis-3-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-(1-carboxy-1-methyl thoxyimino)acetamido]-4-sulfaminocarbonyloxymethyl-2-azetidinon-1-sulfonsäure-tri-Na-salz.

Na-cis-3-[2-(2-chlor-acetamido-4-thiazolyl)-2-(Z)-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxycarbonyl)äthoxyimino]acetamido]-4-chlor acetamidocarbonyloxymethyl-2-azetidinon -1-sulfonat.

Na-cis-3-[2-(2-chlor-acetamido-4-thiazolyl)-2-(Z)-[1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxycarbonyl)äthoxyimino]acetamido]-4-(2-methoxycarbonyläthyl)-2-azetidinon -1-sulfonat.

cis-3-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-(1-carboxy-1-methyläthoxyimino)acetamido]-4-(2-methoxycarbonyläthyl)-2-azetidinon -1-sulfonsäure.

cis-3-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-(1-carboxy-1-methyläthoxyimino)acetamido]-4-carboxy-2-azetidinon -1-sulfonsäure.

15

Na-cis-3-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-(methoxyimino)acetamido]-4-methoxycarbonylmethyl-2-azetidinon -1-sulfonat.

Na-[3S,4S]-trans-3-[[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyimino]acetamido]-4-(2-oxopropyl)-2-azetidinon -1-sulfonat.

20

Na-[3S,4S]-3-[[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyimino]acetamido]-4-(2-(E)-methoxyiminopropyl)-2-azetidinon-1-sulfonat.

Na-[3S,4S]-3-[[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyimino]acetamido]-4-(2-(Z)-methoxyiminopropyl)-2-azetidinon-1-sulfonat.

Na-[3S,4S]-3-[[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-(1-carboxy-1-methyläthoxyimino)acetamido]-4-propyl-2-azetidinon-1-sulfonat.

Na-[3S,4S]-3-[[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-(1-carboxy-1-methyläthoxyimino)acetamido]-4-(2-oxopropyl)-2-azetidinon-1-sulfonat.

Na-[3S,4S]-4-(1-acetyl-3,5-dimethylpyrazol-4-yl)-3-[[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyimino]acetamido]-2-azetidinon-1-sulfonat.

Na-[3S,4R]-cis-3-[[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(Z)-methoxyimino]acetamido]-4-(2-oxopropyl)-2-azetidinon-1-sulfonat.

cis-3-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-carboxymethoxyiminoacetamido]-4-formamidomethyl-2-azetidinon-1-sulfonsäure.

cis-3-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-(1-carboxyl-1-methyläthoxyimino)acetamido]-4-fluor-methyl-2-azetidinon-1-sulfonsäure.

cis-3-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-carboxymethoxyiminoacetamido]-4-fluor-methyl-2-azetidinon-1-sulfonsäure.

In den folgenden Test-Beispielen, Beispielen und Vergleichsbeispielen wird der die Verbindungen der Formel III' betreffende Aspekt der vorliegenden Erfindung näher erläutert. Diese Beispiele dienen ausschließlich der Erläuterung und beschränken keineswegs den Erfindungsbereich. Es sind Modifikationen möglich, ohne den Bereich dieses Aspekts der Erfindung zu verlassen.

Das säulenchromatographische Eluierverfahren in den Beispielen und Vergleichsbeispielen wurde, wenn nichts anderes bemerkt wird, unter Überwachung durch TLC (Dünnschichtchromatographie) durchgeführt. Bei der TLC-Überwachung wurden Merck 60F₂₅₄ TLC-Platten und dieselben Lösungsmittelsysteme wie bei säulenchromatographischen Elutionen verwendet, sowie ein UV-Detektor eingesetzt. Die Flecken auf den TLC-Platten wurden mit 48 %iger Bromwasserstoffsäure besprüht, zur Hydrolyse erhitzt und anschließend mit einem Ninhydrinreagens besprüht. Nach dem Wiedererhitzen verfärbte sich der Fleck rot bis rotviolett. Unter Verwendung dieser Erscheinung als zusätzliche Auffindungsmethode wurden die das gewünschte Produkt enthaltenden Eluatfraktionen identifiziert und gesammelt. Wenn zwei oder mehr Lösungsmittelsysteme als Entwicklungslösungsmittel verwendet wurden, wurde, wenn nicht anders angegeben, das zuerst verwendete Lösungsmittel zur Elution der Nebenprodukte verwendet, und das anschließend eingesetzte Lösungsmittel diente zur Elution der gewünschten Produkte. Bei der säulenchromatographischen Reinigung unter Verwendung von Amberlite wurden Wasser und wässrige Äthanolösungen mit gradweise ansteigenden Äthanolkonzentrationen in dieser Reihenfolge als Entwicklungslösungsmittel verwendet, wenn nicht anders in den betreffenden Beispielen und Vergleichsbeispielen angegeben. Weiterhin

wurde, wenn nicht anders angegeben, wasserfreies Natriumsulfat als Trocknungsmittel beim Trocknen der das gewünschte Produkt enthaltenden Lösungen eingesetzt.

"Amberlite" ist ein Produkt der Rohm & Haas Co., U.S.A. und "Dowex" ist ein Produkt der Dow Chemical Co. Die NMR Spektrometrie wurde unter Verwendung eines EM 390 (90 MHz) oder T 60 (60 MHz) Spektrometers durchgeführt, wobei Tetramethylsilan als innerer oder äußerer Standard verwendet wurde, und die gesamten δ Werte sind in ppm angegeben. In den Beispielen und Vergleichsbeispielen haben die verschiedenen Symbole die folgenden angegebenen Bedeutungen.

s	:	Singulett
d	:	Dublett
q	:	Quadruplett
ABq	:	AB-Typ Quadruplett
d.d.	:	Doppeldublett
m	:	Multiplett
sh	:	Schulter
br	:	breit
J	:	Kupplungskonstante
Hz	:	Hertz
mg	:	Milligramm
g	:	Gramm
ml	:	Milliliter
Ph	:	Phenyl
MeOH	:	Methanol
CHCl ₃	:	Chloroform
DMSO	:	Dimethylsulfoxid

Testbeispiel

Für die jeweils in den Beispielen 2' und 4' erhaltenen Produkte wurden die MIC Werte (mcg/ml) nach dem im folgenden angegebenen Verfahren ermittelt und die erhaltenen Ergebnisse sind unten in der Tabelle zusammengestellt.

Verfahren:

Die MIC Werte wurden durch die Agar-Verdünnungsmethode bestimmt. Dabei wurden 1,0 ml jeder nach einer Verdünnungsreihe verdünnten wässrigen Lösung jeder Testverbindung in eine Petrischale gegossen. Anschließend wurden 9,0 ml Trypticase Soja Agar zugesetzt und mit der wässrigen Lösung gemischt. Eine Suspension des Testorganismus (etwa 10^6 CFU/ml) wurde auf die gemischte Agarplatte aufgeschmiert und über Nacht bei 37°C gezüchtet. Die niedrigste Konzentration der Testverbindung, die das Wachstum des Testorganismus vollständig inhibiert, wurde als MIC-Wert (minimal inhibitory concentration) angegeben.

Testorganismen:

1. Enterobacter cloacae IFO 12937
2. Klebsiella pneumoniae TW 1711
3. Pseudomonas aeruginosa GN 3407

Ergebnisse

Testverbindung	(mcg/ml)		
	Testorganismen		
	(1)	(2)	(3)
Beispiel 2'	0.05	0.05	1.56
Beispiel 4'	0.39	0.1	6.25

Vergleichsbeispiel 1'

Zu 600 ml Acetonitril wurden 23,54 g cis-3-Amino-4-methoxycarboxyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-azetidinon und 16,17 g di-(p-Toluoyl)-D-weinsteinsäure-monohydrat zugegeben und die Mischung zur Auflösung erwärmt. Die Lösung wurde abgefiltert und abkühlen gelassen. Das kristalline Fällungsprodukt wurde durch Filtrieren abgetrennt und mit gekühltem Acetonitril gewaschen, wobei 20,3 g des Salzes erhalten wurden, welches aus 300 ml Acetonitril unkristallisiert wurde. Die oben genannte Vorgangsweise ergab 16,3 g des Salzes mit einem M.p. von 165-168°C.

$$[\alpha]_D^{22} + 71.9^\circ \quad (c=0.985, \text{MeOH})$$

Das obige Salz wurde in einer Mischung aus 100 ml Wasser und 200 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zusatz von 6,1 g Natriumbicarbonat wurden unter Eiskühlung und Rühren 4,2 mg Carbobenzoxychlorid zugesetzt. Die Mischung wurde unter Eiskühlung 1 Stunde lang und anschließend bei Raumtemperatur eine weitere Stunde lang gerührt. Dann wurde das Tetrahydrofuran unter vermindertem Druck bei 30°C oder darunter (Badtemperatur) abdestilliert. Der Rückstand wurde mit 400 ml Äthylacetat und 200 ml Wasser ausgeschüttelt und die wässrige Schicht mit 200 ml Äthylacetat rückextrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt und zweimal mit 2 %iger wässriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die Lösung wurde weiter mit wässrigem Natriumchlorid, 1 N-Salzsäure und wässrigem Natriumchlorid in der angegebenen Reihenfolge gewaschen und anschließend getrocknet. Das Lösungsmittel wurde dann unter verringertem Druck abdestilliert und 30 ml Äther dem Rückstand zugegeben. Das kristalline Fällungsprodukt

wurde durch Filtrieren abgetrennt und in 50 ml Äthylacetat unter Wärmen gelöst, sowie die Lösung abgefiltert. Dem Filtrat wurden 50 ml Hexan zugesetzt und die Mischung abkühlen gelassen. Die dabei entstandenen farblosen Kristalle wurden durch Abfiltern abgetrennt, wobei 6,45 g (37 %) (3S,4S)-cis-3-Benzylloxycarboxamido-4-methoxycarbonyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-azetidinon, M.p. 120-121°C, erhalten wurden.

$(\alpha)_D^{22} + 24.4^\circ$ (c=1.08, CHCl₃)

IR_{Nujol} max cm⁻¹: 3300, 1770, 1745, 1695.

Elementaranalyse: C₂₂H₂₄N₂O₇
C(%) H(%) N(%)

berechnet: 61.67 5.65 6.54

gefunden: 61.50 5.59 6.37

Vergleichsbeispiel 2'

In 300 ml Tetrahydrofuran wurden 12,8 g (3S,4S-cis-3-Benzylloxycarboxamido-4-methoxycarbonyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-azetidinon ^{gelöst} /und, unter Eiskühlung und Rühren, eine Lösung von 2,8 g Natriumborhydrid in 150 ml Eiswasser tropfenweise innerhalb eines Zeitraumes von 10 Minuten zugegeben. Nach der Beendigung des Zusatzes wurde die Mischung unter Eiskühlung 1 Stunde lang sowie anschließend bei Raumtemperatur 3 Stunden lang gerührt. Das Tetrahydrofuran wurde unter vermindertem Druck bei 30°C oder darunter (Badtemperatur) abdestilliert und dem Rückstand Wasser zugegeben. Die Mischung wurde abgefiltert und der Feststoff mit Wasser und Äthylacetat gewaschen, wobei 4,4 g eines rohen kristallinen Produkts erhalten wurden. Die Mutterlauge und die Waschflüssigkeit

ten wurden vereinigt und geschüttelt. Im Anschluß daran wurde die Äthylacetatschicht abgetrennt. Die wässrige Schicht wurde mit Äthylacetat rückextrahiert. Die so erhaltenen Äthylacetatschichten wurden vereinigt und mit 1 N-Salzsäure und wässrigem Natriumchlorid gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand und die vorher erhaltenen Kristalle wurden vereinigt und aus Äthylacetat umkristallisiert, wobei 9,1 g (76 %) (3S,4S)-cis-3-Benzylloxycarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-hydroxymethyl-2-azetidinon als farblose Kristalle erhalten wurden.

M.p. 137-138°C

$(\alpha)_D^{25} - 32.7^\circ$ (c=1, CHCl_3)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3480, 3345, 1740, 1715, 1695.

NMR(CDCl_3) δ : 3.5~3.9(3H, $\text{C}_4\text{-H}$, $\text{C}_4\text{-CH}_2$),
3.78(3H, s, OCH_3), 3.79(3H, s, OCH_3), 4.35(2H, s,

$\text{N}_1\text{-CH}_2$), 4.9~5.2(1H, m, $\text{C}_3\text{-H}$), 5.07(2H, s, $\text{CH}_2\text{-}$ ) ,
6.06(1H, d, J=10Hz, $\text{C}_3\text{-NH}$), 6.3~6.6(2H, m, aromatische Protonen), 7.1~7.3(1H, m, aromatische Protonen),

7.32(5H, s, ))

Elementaranalyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$

C(%) H(%) N(%)

berechnet: 62.99 6.04 7.00

gefunden : 62.92 5.90 7.03

Vergleichsbeispiel 3'

In 40 ml Methylenchlorid wurden 2,0 g (3S,4S)-cis-3-Benzylloxycarboxamido-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-hydroxymethyl-2-azetidinon aufgelöst und, unter Eiskühlung und Rühren, 0,52 ml Chlorsulfonylisocyanat zugesetzt. Die Mischung wurde unter Eiskühlung 30 Minuten und, nach dem Zusatz von 0,35 ml Chlorsulfonylisocyanat, weitere 10 Minuten gerührt. Dann wurde der Reaktionsmischung unter Eiskühlung eine Lösung von 1,26 g Natriumsulfit in 30 ml Wasser zugesetzt und die gesamte Mischung bei Raumtemperatur 1 Stunde lang gerührt. Das Methylenchlorid wurde unter verringertem Druck abdestilliert und das Konzentrat mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit wässrigem Natriumchlorid gewaschen sowie über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und dem Rückstand Äther zugesetzt. Die Mischung wurde abgefiltert, wobei 2,46 g eines rohen kristallinen Produkts erhalten wurden, das aus Äthylacetat-Hexan umkristallisiert wurde, wobei 1,72 g (77,7 %) (3S,4S)-cis-3-Benzylloxycarboxamido-4-carbamoyloxymethyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-azetidinon als farblose Kristalle erhalten wurden.

M.p. 179-180°C

$(\alpha)_D^{24.5} + 34.5^\circ$ (c=0.8, DMSO)

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3410, 3300, 1760, 1710.

$\text{NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})\delta$: 3.74(3H, s, OCH_3), 3.76(3H, s, OCH_3), 3.7 ~ 4.3(3H, m, $\text{C}_4\text{-H}$, $\text{C}_4\text{-CH}_2$), 4.20(2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, $\text{N}_1\text{-CH}_2$), 4.92(1H, d.d, $J=5$, 10Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 5.05(2H, s, CH_2ph), 7.35(5H, s, ph), 7.87(1H, d, $J=10\text{Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$)

Elementaranalyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7$

C(%)	H(%)	N(%)
------	------	------

berechnet:	59.59	5.68	9.48
------------	-------	------	------

gefunden :	59.30	5.70	9.57
------------	-------	------	------

Vergleichsbeispiel 4'

In einer Mischung von 36 ml Acetonitril und 18 ml Wasser wurden 1,60 g (3S,4S)-cis-3-Benzylloxycarboxamido-4-carbamoyloxymethyl-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-azetidinon, 1,41 g Kaliumpersulfat und 0,85 g Dikaliumphosphat suspendiert, und die Suspension in einer Argonatmosphäre bei 95°C (Badtemperatur) 80 Minuten lang gerührt. Anschließend wurde das Acetonitril unter vermindertem Druck abdestilliert und 10 ml wässriges Natriumchlorid wurden dem Rückstand zugegeben. Die Mischung wurde mit Äthylacetat-Tetrahydrofuran extrahiert und der Extrakt mit 5 %igem wässrigem Natriumbicarbonat und wässrigem Natriumchlorid gewaschen und anschließend über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der feste Rückstand aus Äthylacetat umkristallisiert, wobei 426 mg (40,3 %) (3S,4S)-cis-3-Benzylloxycarboxamido-4-carbamoyloxymethyl-2-azetidinon als hellgelbe Kristalle erhalten wurden. Die Mutterlauge wurde eingeeengt und durch Säulenchromatographie über Silikagel gereinigt (70 g Silikagel, Elutionsmittel: CHCl₃-MeOH-Äthylacetat (85:10:5), wobei 353 mg farblose Kristalle als weitere Ausbeute erhalten wurden.

Gesamtausbeute: 779 mg (73.6%)

m.p.: 191-192°C

(α)_D²⁵ + 60.6° (c=1, MeOH)

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹ : 3400, 3300, 1755(sh), 1745, 1695.

NMR(d₆-DMSO)δ : 3.70 ~ 4.25(3H, C₄-H, C₄-CH₂),
4.95(1H, d.d, J=5, 10Hz, C₃-H), 5.05(2H, s, CH₂ph),

6.47(2H, br.s, CONH₂), 7.33(5H, s, ph), 7.92(1H, d, J=10Hz, C₃-NH), 8.30(1H, br.s, N₁-H)

Elementaranalyse: C₁₃H₁₅N₃O₅

C(%) H(%) N(%)

berechnet: 53.23 5.15 14.32

gefunden : 52.83 5.02 14.26

Vergleichsbeispiel 5'

In 10 ml Dioxan wurden 293 mg (3S,4S)-cis-3-Benzyl-oxy-carboxamido-4-carbamoyloxymethyl-2-azetidinon gelöst und nach dem Zusatz von 477 mg eines Schwefelsäure-anhydrid-Pyridin-Komplexes wurde die Mischung bei Raumtemperatur 14 Stunden lang gerührt. Das Dioxan wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit 20 ml Wasser und 20 ml Dowex 50 W (Na) bei Raumtemperatur eine Stunde lang gerührt. Dann wurde das Harz abgefiltert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde auf einer Amberlite XAD 2 Säule chromatographiert, wobei die Elution mit Wasser, 5 % Äthanol und 10 % Äthanol in dieser Reihenfolge durchgeführt wurde. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, unter vermindertem Druck eingeeengt und lyophilisiert, wobei 270 mg (64 %) Na-(3S,4S)-cis-3-benzyloxycarboxamido-4-carbamoyloxymethyl-2-azetidinon-1-sulfonat als farblo-loses Pulver erhalten wurden.

$(\alpha)_D^{25} + 29.4^\circ$ (c=0.715, H₂O)

IR $\checkmark$ $\frac{\text{KBr}}{\text{max}}$ cm⁻¹ : 3500, 3370, 3320, 1795, 1760, 1730, 1690

NMR(d₆-DMSO)δ : 3.85 ~ 4.40(3H, C₄-H, C₄-CH₂),
4.92(1H, d.d, J=5, 10Hz, C₃-H), 6.10 ~ 6.65(1H,
CONH₂), 7.35(5H, s, ph), 7.98(1H, d, J=10Hz,
C₃-NH)

Elementaranalyse: : C₁₃H₁₄N₃NaO₈S · 1½H₂O

C(%) H(%) N(%)

berechnet: 36.97 4.06 9.95

gefunden : 37.24 4.13 10.02

Vergleichsbeispiel 6'

In 50 ml Methanol wurde 674 mg (3S,4S)-cis-3-Benzylloxycarbonyl-4-carbamoyloxymethyl-2-azetidinon gelöst und, nach dem Zusatz von 300 mg 5%igem Palladium-auf-Kohle, wurde die Mischung in einer Wasserstoff-atmosphäre bei Raumtemperatur 30 Minuten lang gerührt. Dann wurde der Katalysator abgefiltert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde in 20 ml einer 1:1-Mischung aus Tetrahydrofuran und Wasser gelöst und, unter Eiskühlung und Rühren, 504 mg Natriumbicarbonat zugegeben. Anschließend wurden 1,62 g 2-(2-Chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-(1-methyl-1-(p-nitrobenzyloxycarbonyl)äthoxyimino)-acetylchlorid-hydrochlorid zugegeben und die Mischung unter Eiskühlung 30 Minuten lang gerührt. Zur Reaktionsmischung wurden 10 ml wässriges Natriumchlorid zugesetzt und die Mischung mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit wässrigem Natriumbicarbonat und wässrigem Natriumchlorid gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde anschließend unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand durch Säulenchromatographie auf Silikagel gereinigt, (60 g Silikagel; Elutionsmittel: Äthylacetat). Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Dann wurde dem Rückstand Äther zugegeben und das farblose feste Fällungsprodukt durch Filtration abgetrennt, wobei 1,25 g (87 %) (3S,4S)-cis-3-[Z-(2-Chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-[1-methyl-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)äthoxyimino]acetamido]-4-carbamoyloxymethyl-2-azetidinon erhalten wurden.

M.p. 190-195°C (Zers.)

$(\alpha)_D^{25} + 34.5^\circ$ ($c=0.145$, MeOH)

IR $\checkmark$ $\text{KBr}_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$: 3450, 3300, 1753, 1740(sh), 1690, 1660

NMR(d_6 -DMSO) δ : 1.51(3H, s, CH_3), 1.53(3H, s, CH_3),
3.8~4.4(3H, $\text{C}_4\text{-H}$, $\text{C}_4\text{-CH}_2$), 4.37(2H, s, ClCH_2),
5.2~5.45(3H, $\text{C}_3\text{-H}$, CH_2ph), 6.53(2H, br.s, CONH_2),
7.38(1H, s, Proton in 3-Stellung des Thiazol-
rings), 7.62(2H, d, $J=8\text{Hz}$, aromatische Protonen),
8.07(2H, d, $J=8\text{Hz}$, aromatische Protonen), 8.50(1H, br.s,
 $\text{N}_1\text{-H}$), 9.23(1H, d, $J=9\text{Hz}$, $\text{C}_3\text{-NH}$)

Beispiel 1'

In einer Mischung aus 10 ml Wasser und 10 ml Tetrahydrofuran wurden 422 mg Na-(3S,4S)-cis-3-benzyloxycarbonylamido-4-carbamoyloxymethyl-2-azetidinon-1-sulfonat gelöst und unter Zusatz von 422 mg 10%igem Palladiumauf-Kohle wurde die Mischung bei Raumtemperatur 1 Stunde lang in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Anschließend wurde der Katalysator abgefiltert und mit 30 ml einer 1:1-Mischung aus Wasser und Tetrahydrofuran gewaschen. Das Filtrat und die Waschflüssigkeit wurden vereinigt und unter Eiskühlung und Rühren 202 mg Natriumbicarbonat zugesetzt. Anschließend wurden 614 mg 2-(2-Chloracetamido-4-thiazolyl)-(Z)-2-(p-Nitrobenzyloxycarbonylmethoxyimino)-acetylchlorid-hydrochlorid zugesetzt und die Mischung unter Eiskühlung 30 Minuten lang gerührt, sodann mittels 1 N-Salzsäure auf einen pH-Wert von 5 eingestellt und unter vermindertem Druck auf 30 ml eingeengt. Zum erhaltenen Rückstand wurden 10 ml Tetrahydrofuran zugegeben und nach Zusatz von 129 mg Natrium-N-methyldithiocarbamat wurde die Mischung bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ablauf von 40 bzw.

80 Minuten wurden jeweils 129 mg Chargen Natrium-N-methyldithiocarbamat zugesetzt. Es wurde somit insgesamt 2 Stunden lang gerührt. Dann wurde das Tetrahydrofuran unter vermindertem Druck abdestilliert und die verbleibende wässrige Lösung wurde mit Äther gewaschen sowie wieder unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Konzentrat wurde auf einer Amberlite XAD-2 Säule (200 ml) chromatographiert, wobei die Elution mit Wasser, 5 %igem Äthanol und 10 %igem Äthanol, 15 %igem Äthanol und 20 %igem Äthanol in dieser Reihenfolge durchgeführt wurde. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, unter verringertem Druck eingeeengt und lyophilisiert, wobei 500 mg (76 %) Na-(3S,4S)-cis-3- $\sqrt{2}$ -(2-Amino-4-thiazolyl)-(Z)-2-(p-nitrobenzyloxycarbonylmethoxyimino)-acetamido-7-4-carbamoyloxymethyl-2-azetidinon-1-sulfonat als hellgelbes Pulver erhalten wurden.

$$(\alpha)_D^{26} + 10.1^\circ (c=1, H_2O)$$

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1760, 1720(br.sh), 1670

NMR(d_6 -DMSO) δ : 3.9~4.4(3H, C_4 -H, C_4 -CH₂),

4.78(2H, s, OCH₂-COOCH₂), 5.28(1H, d.d, J=4.5,

10Hz, C_3 -H), 5.35(2H, s, OCH₂-COOCH₂), 6.45(2H,

br.s, CONH₂), 6.76(1H, s, Proton in 5-Stellung

des Thiazolrings), 7.18(2H, br.s, Amino in 2-Stellung

des Thiazolrings), 7.68(2H, d, J=8Hz, aromatische

Protonen) 8.19(2H, d, J=8Hz, aromatische Protonen)

9.18(1H, d, J=10Hz, C_3 -NH)

Elementaranalyse: : $C_{19}H_{18}N_7NaO_{12}S_2 \cdot 2H_2O$

C(%) H(%) N(%)

berechnet: 34.60 3.36 14.87

gefunden: 34.44 3.10 14.82

Beispiel 2'

In 20 ml Wasser wurden 350 mg Na-(3S,4S)-cis-
[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-(Z)-2-(p-nitrobenzyloxy-
carbonylmethoxyimino)acetamido]-4-carbamoyloxymethyl-
2-azetidinon-1-sulfonat gelöst und, nach dem Zusatz
von 350 mg von 10 %igem Palladium-auf-Kohle wurde die
Mischung bei Raumtemperatur 1 Stunde lang in einer
Wasserstoffatmosphäre gerührt. Anschließend wurde der
Katalysator abgefiltert und mit Wasser gewaschen.
Das Filtrat und die Waschflüssigkeit wurden vereinigt
und mit 40 ml Dowex 50 W (H) unter Eiskühlung 1 Stunde
lang gerührt. Dann wurde das Harz abgefiltert und mit
einer Mischung aus Wasser und Aceton gewaschen. Das
Filtrat und die Waschflüssigkeit wurden vereinigt und
unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand
wurde auf einer Amberlite XAD-2 Säule (150 ml) chroma-
tographiert, wobei die Elution mit Wasser und 5 %igem
Äthanol in dieser Reihenfolge durchgeführt wurde.
Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen
wurden vereinigt, unter vermindertem Druck eingeeengt
und lyophilisiert, wobei 164 mg (61 %) (3S,4S)-cis-
3-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-carboxymethoxyimino]
acetamido]-4-carbamoyloxymethyl-2-azetidinon-1-sulfon-
säure als farbloses Pulver erhalten wurden.

$(\alpha)_D^{26} - 45^\circ$ (c=1, DMSO)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1760, 1715, 1670, 1640

NMR(d_6 -DMSO) δ : 3.9~4.4(3H, C_4 -H, C_4 -CH₂),
4.66(2H, s, NO-CH₂), 5.28(1H, d.d, J=4.5, 10Hz,
 C_3 -H), 6.92(1H, s, Proton in 5-Stellung des
Thiazolkerns), 9.33(1H, d, J=10Hz, C_3 -NH)

Beispiel 3:

In 5 ml N,N-Dimethylformamid wurden 1,13 g (3S,4S)-cis-3- $\overline{2}$ -(2-Chloracetamido-4-thiazolyl)-2-(Z)- $\overline{1}$ -methyl-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)äthoxyimino $\overline{7}$ -acetamido $\overline{7}$ -4-carbamoyloxymethyl-2-azetidinon gelöst und, nach Abkühlen auf -78°C wurden 2,08 ml einer 1,56 M Lösung eines Schwefelsäureanhydrid-N,N-Dimethylformamid-Komplexes zugesetzt. Die Mischung wurde unter Eiskühlung 3 Stunden lang gerührt, sowie unter Abkühlen auf -78°C 0,23 ml der oben erwähnten Komplexlösung weiter hinzugegeben. Die Gesamtmischung wurde unter Eiskühlung für eine weitere Stunde gerührt und, nach Zusatz von 0,29 ml Pyridin und anschließend 100 ml Äther, schied sich ein sirupartiges Fällungsprodukt aus. Die obere Ätherschicht wurde verworfen und das sirupartige Produkt wurde in Wasser gelöst, wobei die erhaltene Lösung mit 30 ml Dowex 50 W (Na) bei Raumtemperatur 1 Stunde lang gerührt wurde. Anschließend wurde das Harz abgefiltert und das Filtrat unter verringertem Druck auf etwa 30 ml eingeeengt. Dem Rückstand wurden 232 mg Natrium-N-methyldithiocarbamat zugesetzt und die Mischung bei Raumtemperatur gerührt. Nach jeweils 1 und 2 Stunden wurden weitere 232 mg Chargen Natrium-N-methyldithiocarbamat zugesetzt. Somit wurde im gesamten 3 Stunden lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Äther gewaschen und unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde auf einer Amberlite XAD-2 Säule (180 ml) chromatographiert, wobei die Elution mit Wasser, 5 %igem Äthanol, 10 %igem Äthanol, 15 %igem Äthanol und 20 %igem Äthanol in dieser Reihenfolge durchgeführt wurde. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen wurden ver-

einigt, unter verringertem Druck eingeengt und lyophilisiert, wobei Na-(3S,4S)-cis-(3- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-thiazolyl)-(Z)-2- $\sqrt{1}$ -methyl-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)äthoxyimino/acetamido-4-carbamoyloxymethyl-2-azetidinon-1-sulfonat als hellgelbes Pulver erhalten wurden. (579 mg, 46,4 %).

(α) $^{25}_D + 6.5^\circ$ (c=1, H₂O)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 1760, 1725, 1670

NMR(d₆-DMSO) δ : 1.47(6H, s, 2xCH₃), 3.95~4.35(3H, C₄-H, C₄-CH₂), 5.20~5.45(3H, C₃-H, OCH₂),

CONH₂), 6.68(1H, s, Proton in 5-Stellung des Thiazolrings), 7.23(2H, br.s, Amino in 2-Stellung des Thiazolrings), 7.63(2H, d,

J=8Hz, aromatische Protonen), 8.11(2H, d, J=8Hz, Aromatische Protonen), 9.00(1H, d, J=9Hz, C₃-NH)

Elementaranalyse: C₂₁H₂₂N₇NaO₁₂S₂·2H₂O

C(%) H(%) N(%)

berechnet: 36.21 3.91 14.08

gefunden : 36.36 3.73 14.05

Beispiel 4'

In 17 ml Wasser wurden 344 mg Na-(3S,4S)-cis-3- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-thiazolyl)-(Z)-2- $\sqrt{1}$ -methyl-1-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)äthoxyimino/acetamido-4-carbamoyloxymethyl-2-azetidinon-1-sulfonat gelöst und nach Zusatz von 344 mg von 10 %igem Palladium-auf-Kohle wurde die Mischung bei Raumtemperatur 50 Minuten lang in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Anschließend wurde der Katalysator abgefiltert und mit Wasser gewaschen. Nachdem das Filtrat und die Waschflüssigkeit vereinigt wurden, wurden unter Eiskühlung 42 mg

Natriumbicarbonat zugesetzt und die Mischung mit Äthylacetat gewaschen. Die wässrige Lösung wurde mit 40 ml Dowex 50 W (H) unter Eiskühlung 1 Stunde lang gerührt. Anschließend wurde das Harz abgefiltert und das Filtrat unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde auf einer Amberlite XAD-2 Säule (150 ml) chromatographiert, wobei die Elution mit Wasser, 5 %igem Äthanol und 10 %igem Äthanol in dieser Reihenfolge durchgeführt wurde. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, unter verringertem Druck eingeeengt und lyophilisiert, wobei 185 mg (70 %) (3S,4S)-cis-3- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-thiazolyl)-(Z)-2-(1-carboxy-1-methyläthoxyimino)acetamido-7-4-carbamoyloxymethyl-2-azetidinon-1-sulfonsäure als farbloses Pulver erhalten wurden.

$$(\alpha)_D^{25} + 34.3^\circ \text{ (c=1, H}_2\text{O)}$$

$$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1} : 1760, 1715(\text{br.}), 1635$$

$$\text{NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})\delta : 1.46(6\text{H, s, } 2 \times \text{CH}_3), 3.95 \sim 4.4(3\text{H, C}_4\text{-H, C}_4\text{-CH}_2), 5.31(1\text{H, d.d, } J=4.5, 10\text{Hz, C}_3\text{-H}), 6.91(1\text{H, s, Proton in 5-Stellung des Thiazol-2-rings}), 9.14(1\text{H, d, } J=10\text{Hz, C}_3\text{-NH})$$

$$\text{Elementaranalyse: } \text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$$

$$\text{C}(\%) \quad \text{H}(\%) \quad \text{N}(\%)$$

$$\text{berechnet: } 31.70 \quad 4.18 \quad 15.84$$

$$\text{gefunden: } 31.93 \quad 4.39 \quad 15.56$$

Beispiel 5'

Portionen eines nassen Kuchens, der 169 g (3S,4S)-cis-3- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-thiazolyl)-(Z)-2-carboxymethoxyiminoacetamido-4-carbamoyloxymethyl-2-azetidinon-1-sulfonsäure sowie 337 g Wasser enthielt, sowie Natriumbicarbonatportionen (Gesamtmenge 60,3 g) wurden abwechselnd unter konstantem Rühren bei einem pH-Wert von ≤ 5 und einer Temperatur zwischen 0° und 5°C in 200 ml Wasser eingetragen. Die erhaltene Lösung wurde unter vermindertem Druck gerührt, um das CO₂-Gas zu entfernen. Anschließend wurden 0,6 g Natriumbicarbonat weiterhin in mehreren Portionen zugegeben, und eine weitere Menge von gebildetem CO₂-Gas wurde unter vermindertem Druck entfernt, wobei eine Lösung mit einem pH-Wert von 5,9 erhalten wurde. Zu dieser Lösung wurden 8,4 g Aktivkohle zugesetzt und nach 5-minütigem Rühren bei 5°C wurde die Kohle abgetrennt und mit 140 ml Wasser gewaschen. Das Filtrat und die Waschflüssigkeit wurden vereinigt und 2,70 Liter Äthanol zugesetzt. Die Mischung wurde bei 25°C gerührt. 40 Minuten nachdem sich Kristalle auszuscheiden begonnen hatten, wurden 2,04 Liter Äthanol tropfenweise über eine Zeitspanne von 20 Minuten zugesetzt, die Gesamtmischung bei 25 $\pm$ 2° C 50 Minuten lang gerührt, und anschließend die gebildeten Kristalle durch Filtrieren abgetrennt, mit einer Mischung von 420 ml Äthanol und 60 ml Wasser gewaschen und im Vakuum bei 25 bis 30°C getrocknet. Nach der obigen Vorgehensweise wurden 181 g (3S,4S)-cis-3- $\sqrt{2}$ -(2-Amino-4-thiazolyl)-(Z)-2-carboxymethoxyiminoacetamido-4-carbamoyloxymethyl-2-azetidinon-1-sulfonsäuredi-Na-salz als Kristalle erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , δ ppm): 4.2-4.8 (m, CHCH_2OCO , OCH_2COONa)
5.6 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}$), 7.0 (1H, s, H-Thiazol)

Elementaranalyse:

berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}_2 \cdot 0.46\text{H}_2\text{O}$:

C, 27.79%; H, 2.51%; N, 16.19%; S, 12.35%; Na, 8.9%

gefunden: C, 27.91%; H, 2.62%; N, 16.37%; S, 12.22%; Na, 8.2%

Das Röntgen-Pulver-Diagramm dieses Produktes
(Fig. 1; $\text{CuK}\alpha$, 40 KV, 45mA) zeigte dessen Kristallinität.

Beispiel 6'

Portionen eines nassen Kuchens, der 7,07 g (3S,4S)-
cis-3- $\sqrt{2}$ -(2-Amino-4-thiazolyl)-(Z)-2-carboxymethoxyimi-
noacetamido-7-4-carbamoyloxymethyl-2-azetidinon-1-sulfon-
säure und 20 g Wasser enthielt, sowie Natriumacetat-
trihydratportionen (Gesamtmenge 4,56 g) wurden ab-
wechselnd zu 10 ml Wasser unter konstantem Rühren zu-
gegeben. Zur erhaltenen Lösung wurden 0,14 g Aktiv-
kohle zugegeben und nach einem 5-minütigem Rühren
bei 5°C wurde die Aktivkohle abgetrennt und
mit 5 ml Wasser gewaschen. Das Filtrat
und die Waschflüssigkeit wurden vereinigt und 112 ml
Äthanol zugesetzt. Die Mischung wurde bei 25°C ge-
rührt. 30 Minuten, nachdem die Kristalle begonnen
hatten, sich abzuscheiden, wurden 84 ml Äthanol
tropfenweise über einen Zeitraum von 15 Minuten
zugegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde lang gerührt,
wonach die gebildeten Kristalle durch Filtrieren ab-
getrennt, mit einer Mischung aus 28 ml Äthanol und
4 ml Wasser gewaschen und anschließend im Vakuum ge-
trocknet wurden. Bei dieser Vorgehensweise wurden

7,40 g (3S,4S)-cis-3- $\sqrt{2}$ -(2-Amino-4-thiazolyl)-(Z)-2-carboxymethoxyiminoacetamido $\sqrt{7}$ -3-carbamoyloxymethyl-2-azetidinon-1-sulfonsäure-di-Na-salz als Kristalle erhalten.

Das NMR-Spektrum und das Röntgenpulver-Diagramm dieses Produktes zeigten eine gute Übereinstimmung mit jenen, betreffend die in Beispiel 5' erhaltene Verbindung.

berechnet: für $C_{12}H_{12}N_6O_{10}S_2Na_2 \cdot 0.49H_2O$:

C, 27.76%; H, 2.52%; N, 16.19%, S, 12.35%, Na, 8.9%

gefunden: C, 27.94%; H, 2.80%, N, 16.52%, S, 12.59%, Na, 8.7%

Beispiel 7'

(1) Nach dem Auflösen von 191,2 g (1,25 Mole) p-Nitrobenzylalkohol in 250 ml Methylenchlorid wurden 98,8 g zu Pyridin umgesetzt, und die Mischung auf -5 bis $0^\circ C$ gekühlt. Innerhalb 1 Stunde wurde bei derselben Temperatur eine Lösung von 193,75 g (1,25 Mole) γ -Chloracetoacetylchlorid (γ -CAC) in 431 ml Methylenchlorid zugesetzt und nach dem Beenden des Zusatzes wurde die Mischung 30 Minuten lang gerührt. Das erhaltene Pyridin-hydrochlorid wurde abgefiltert. Filtrat und die Waschflüssigkeit wurden vereinigt und mit zwei 1 Liter-Chargen Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel abdestilliert, wobei 354 g p-Nitrobenzyl- γ -chloracetoacetat als Öl erhalten wurden.

NMR (CDCl_3) δ : 3.80 (2H, s, COCH_2COO), 4.30 (2H, s, ClCH_2CO), 5.27 (2H, s, $\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), 7.50 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, aromatische Protonen), 8.15 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, aromatische Protonen).

(2) In 100 ml Essigsäure wurden 50 g (0,184 Mole, ohne Reinheitskorrektur) des unter 1) erhaltenen rohen p-Nitrobenzyl- γ -chloracetoacetats aufgelöst und die Lösung auf $+5^\circ\text{C}$ oder darunter abgekühlt, sowie eine Lösung von 12,7 g (0,184 Mole) Natriumnitrit in 50 ml Wasser tropfenweise innerhalb einer Stunde bei einer Temperatur von 5°C oder darunter, zugegeben. Nach der Beendigung dieses Zusatzes wurde die Mischung 30 Minuten lang gerührt und in 600 ml Eiswasser gegossen, sowie anschließend mit 300 ml und 200 ml Chargen Äthylacetat extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereinigt und mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft, wobei 54,0 g p-Nitrobenzyl- α -hydroxyimino- γ -chloracetoacetat als Öl erhalten wurden.

NMR (CDCl_3) δ : 4.60 (2H, s, ClCH_2CO), 5.40 (2H, s, $\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), 7.52 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, aromatische Protonen), 8.12 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, aromatische Protonen).

(3) In einer Mischung aus 225 ml Äthanol und 225 ml Wasser wurden 50 g (0,167 Mole, ohne Reinheitskorrektur) des unter 2) erhaltenen rohen p-Nitrobenzyl- α -hydroxyimino- β -chloracetoacetats gelöst, sowie 12,7 g (0,167 Mole) Thioharnstoff und 22,7 g (0,167 Mole) Natriumacetattrihydrat zugesetzt. Die Reaktion wurde 6 Stunden lang bei Raumtemperatur ablaufen gelassen. Nach dem Zusatz von 900 ml Wasser schied sich ein öliges Produkt aus. Nach 30-minütigem Rühren wurde das Öl abgetrennt und 400 ml Äthylacetat zugesetzt, worauf sich Kristalle ausschieden. Nach dem Kühlen wurden die Kristalle durch Filtrieren abgetrennt, mit einer kleinen Äthermenge gewaschen und getrocknet, wobei 14,9 g p-Nitrobenzyl-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetat erhalten wurden.

IRv (KBr) cm^{-1} : 3400, 3300, 3180, 3100, 1730, 1615, 1525, 1360.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 5.57 (2H, s, $\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), 6.95 (1H, s, thiazole-5H), 7.22 (2H, s, NH_2 -), 7.80 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, aromatische Protonen), 8.35 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, aromatische Protonen).

(4) In 60 ml Acetonitril wurden 3,0 g (9,3 mMole) des unter 3) erhaltenen p-Nitrobenzyl-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetats suspendiert, sowie 2,0 g (1,03 mMole) tert.-Butyl-Bromacetat, 0,3 ml Wasser und 5,14 g (37 mMole) wasserfreies Kaliumcarbonat in dieser Reihenfolge zugesetzt. Die Mischung wurde 1 Stunde lang bei 40-41°C gerührt. Nach der Beendigung der Reaktion wurde die Mischung in 300 ml Wasser gegossen und mit 300 ml Äthylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit drei 300 ml-Portionen von 5 %igem wässrigem Natriumchlorid gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck auf etwa 30 ml eingeeengt. Dem Konzentrat wurden 100 ml Äther zugegeben und die Mischung auf +5°C oder darunter abgekühlt. Das gebildete kristalline Fällungsprodukt wurde durch Abfiltrieren abgetrennt, mit einer kleinen Äthermenge gewaschen und im Vakuum getrocknet, wobei 2,7 g p-Nitrobenzyl-(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(tert.-butoxycarbonylmethoxyimino)acetat erhalten wurden.

IRv (KBr) cm^{-1} : 3420, 3250, 3150, 1735, 1620, 1528, 1390, 1360.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.47 (9H, s, $\text{CH}_3 \times 3$), 4.61 (2H, s, NOCH_2COO), 5.50 (2H, z, $\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), 6.92 (1H, s, thiazole-5H), 7.24 (2H, br. NH_2 -), 7.72 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, aromatische Protonen), 8.26 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, aromatische Protonen).

(5) In 1,2 l Tetrahydrofuran wurden 20 g (45,9 mMole) p-Nitrobenzyl-(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(tert.-butoxycarbonylmethoxyimino)acetat gelöst und, nach dem Zusatz von 20 g 10 %igem Palladium-auf-Kohle, wurde Wasserstoffgas durch die Lösung durchgeperlt. Nach der Beendigung der Reaktion wurde der Katalysator abgefiltert und das Filtrat in 300 ml Wasser gegossen. Die Mischung wurde unter Verwendung von 5 %igem wässrigem Natriumbicarbonat auf einen pH-Wert von 8 eingestellt und mit drei 200 ml-Chargen Äthylacetat gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit 10 %iger Salzsäure auf einen pH-Wert von etwa 2 eingestellt und auf 5°C oder darunter abgekühlt. Das erhaltene kristalline Fällungsprodukt wurde durch Filtrieren abgetrennt, mit Wasser gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet, wobei 11,1 g (Z)-2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(tert.-butoxycarbonylmethoxyimino)essigsäure erhalten wurden.

IRv (KBr) cm^{-1} : 3310, 3125, 1740, 1640, 1605, 1585.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.48 (9H, s, $\text{CH}_3 \times 3$), 4.58 (2H, s, OCH_2COO), 6.86 (1H, s, Thiazol-5H).

(6) In 140 ml trockenem Acetonitril wurden 5,42 g (18 mMole) (Z)-2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(tert.-butoxycarbonylmethoxyimino)essigsäure suspendiert, sowie 2,96 ml (27 mMole) N-Methylmorpholin und anschließend 7,2 g (21,6 mMole) bis-Benzothiazol-2-yl-disulfid zugesetzt und die Mischung auf 0°C abgekühlt. Eine Lösung von 5,38 ml (31,4 mMole) Triäthylphosphit in 35 ml trockenem Acetonitril wurde innerhalb von 4,5 Stunden tropfenweise zugesetzt und die Mischung bei derselben Temperatur 30 Minuten lang gerührt, sowie anschließend auf -10°C abgekühlt. Das dabei gebildete kristalline Fällungsprodukt wurde durch Filtrieren abgetrennt, mit einer kleinen Menge Acetonitril gewaschen und unter verringertem Druck getrocknet, wobei 5,1 g (Z)-2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(tert.-butoxycarbonylmethoxyimino)essigsäure-2-benzothiazolylthiolester erhalten wurden.

IRv (KBr) cm^{-1} : 3400, 3120, 1738, 1710, 1620, 1540, 1450, 1415, 1370.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.50 (9H, s, $\text{CH}_3 \times 3$), 4.78 (2H, s, NOCH_2COO), 7.10 (1H, s, thiazole-5H), 7.4-7.65 (2H, m, aromatische Protonen), 8.0-8.3 (2H, m, aromatische Protonen).

Beispiel 8'

In einen 1 l Kolben wurden zur Erzielung einer Suspension 0,06 kg (0,2508 Mole) (3S,4S)-3-Amino-4-carbamoyloxymethyl-2-azetidinon-1-sulfonsäure und 0,9 l Methylenchlorid eingebracht, und 0,070 l (0,2508 x 2 Mole) Triäthylamin und anschließend 0,124 kg (0,2508 x 1,1 Mole) (Z)-2-(2-Amino-4-thiazolyl-2-tert.-butoxycarbonylmethoxyimino)essigsäure-2-benzothiazolylthioester dieser Suspension unter Rühren bei einer Temperatur von 10-20°C zugegeben, sowie die Mischung bei 25-27°C 4 Stunden lang gerührt. Die unlösliche Substanz wurde abfiltriert und das Filtrat weiter etwa 1 Stunde lang gerührt, sowie anschließend mit 0,9 l Wasser extrahiert. Die wässrige Schicht wurde mit 0,19 l Methylenchlorid, 0,38 l Äthylacetat und 0,19 l Methylenchlorid in dieser Reihenfolge gewaschen. Nach dem Entgasen wurden 0,45 l konz. Salzsäure zugesetzt und die Mischung bei 25°C etwa 2 Stunden lang gerührt. Der erhaltenen Aufschlammung wurden 0,9 l Wasser zugesetzt und die Mischung bei etwa 25°C etwa 2 Stunden lang gerührt und anschließend bei einer Temperatur von 0 bis 2°C über Nacht abstehen gelassen. Die entstandenen Fällungsprodukte wurden durch Abfiltrieren abgetrennt und mit etwa 0,6 l kaltem Wasser gewaschen, wobei etwa 0,27 kg (3S,4S)-3- $\sqrt{2}$ -Amino-4-thiazolyl)-(Z)-2-(carboxymethoxyimino)acetamido $\sqrt{7}$ -4-carbamoyloxymethyl-2-azetidinon-1-sulfonsäure als nasse Kristalle erhalten wurden.

Beispiel 9'

1,62 g Na-(3S,4S)-3-amino-4-carbamoyloxymethyl-2-oxo-1-azetidin-sulfonat in 180 ml eines Gemisches aus Aceton und Wasser (2:1) wurden mit 3,87 g (Z)-2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2- $\left[\left[1-(\text{tert.}-\text{butoxycarbonyl})-1\text{-methyläthoxy} \right] \text{imino} \right]$ -essigsäure-2-benzthiazolyl-thioester bei Raumtemperatur 15 Stunden lang gerührt. Nach dem Entfernen des Acetons im Vakuum und dem Zusatz von 50 ml Wasser wurden Kristalle erhalten, die mit Wasser gewaschen wurden. Die Mutterlauge wurde unter vermindertem Druck bei 37°C eingedampft und auf einem MCI Gel chromatographiert, wobei Wasser als Elutionsmittel verwendet wurde. Nach dem Lyophilisieren wurde Na-(3S,4S)-3- $\left[2-(2\text{-amino-4-thiazolyl})-2-(Z)-\left[\left[1-(\text{tert.}-\text{butoxycarbonyl})-1\text{-methyläthoxy} \right] \text{imino} \right] \right]$ -acetamido-4-carbamoyloxymethyl-2-oxo-1-azetidin-sulfonat erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1766, 1723, 1683, 1617, 1531, 1458, 1369

NMR (d_6DMSO , δ ppm): 1.35 (15H, s), 4.0-4.15 (3H, H_4 and $\text{CH}_2\text{-OCONH}_2$), 5.25 (1H, dd, H_3), 6.5 (2H, breit, CONH_2), 6.7 (1H, s, H-thiazol), 7.25 (2H, s, NH_2), 8.9 (1H, d, CO-NH).

Der obige 2-Benzthiazolyl-thioester kann wie folgt hergestellt werden:

43 g 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-hydroxyimino-essigsäure-äthylester in 1,2 l Dimethylformamid wurden unter Stickstoff mit 89,2 g 2-Brom-2-methylpropionsäure-tert.-butylester und 110,6 g gepulvertem Kaliumcarbonat behandelt. Nach 12-stündigem Rühren

bei 45°C wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt, 4 l Wasser zugesetzt und die Mischung mit 3,5 l Äthylacetat extrahiert. Nach dem Waschen des organischen Extraktes mit Wasser, dem Trocknen über Magnesiumsulfat und dem Eindampfen zur Trockene wurde 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2- $\text{--}\angle\angle\text{(Z)}\text{--}1\text{--(tert.--butoxycarbonyl)-1-methyläthoxy/imino/essigsäure-äthylester}$ erhalten, der nach Umkristallisation aus Äther einen M.p. von 172°C aufwies...

240 g des so erhaltenen Äthylesters wurden 12 Stunden lang bei 50°C in 1,3 l Methanol und 1,34 l 1 N-wässriger Natronlauge gerührt. Nach dem Abdampfen des Methanols, dem Waschen der wässrigen Phase mit Äthylacetat und dem Zusatz von 1,34 l 1 N Salzsäure kristallisierte ein Produkt aus. Die Kristalle wurden abgefiltert, aufeinanderfolgend mit Wasser, Acetonitril und Äther gewaschen sowie im Vakuum bei 40°C getrocknet. Nach 2-stündigem Rühren in Acetonitril, um das Kristallwasser zu entfernen, dem Abfiltern und dem Trocknen im Vakuum bei 40°C wurde 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2- $\text{--}\angle\angle\text{(Z)}\text{--}1\text{--(tert.--butoxycarbonyl)-1-methyläthoxy/imino/essigsäure}$ M.p. 178-179°C erhalten.

28,8 g des so erhaltenen Essigsäurederivats wurden in 360 ml Acetonitril dispergiert. Unter Rühren wurden 14,4 ml N-Methylmorpholin zugesetzt, sowie nach 10 Minuten 34,6 g 2,2-Dithio-bis-benzthiazol. Die Suspension wurde auf 0°C abgekühlt, innerhalb von 2 Stunden 20,2 ml Triäthylphosphit langsam zugesetzt und die Suspension bei 0°C

weitere 12 Stunden lang gerührt. Das erhaltene Produkt wurde abgefiltert, aufeinanderfolgend mit kaltem Acetonitril, Isopropyläther und Petroläther gewaschen und bei Raumtemperatur im Vakuum getrocknet. Es wurde 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2- $\left[\left[(Z)-1-(tert.-butoxycarbonyl)-1-methyläthoxy \right] imino \right] essigsäure-2-benzthiazolyl-thioester$ M.p. 139-140°C erhalten.

Beispiel 10'

2,28 g Na-(3S,4S)-3- $\left[(Z)-2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-\left[\left[1-(tert.-butoxycarbonyl)-1-methyläthoxy \right] imino \right] acetamido \right] -4-carbamoyloxymethyl-2-oxo-1-azetidin-sulfonat$ wurden bei 0°C mit 5 ml Trifluoressigsäure gerührt. Nach zusätzlichem 30-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die überschüssige Trifluoressigsäure im Vakuum entfernt und das verbleibende Öl mit 100 ml Äther behandelt. Die erhaltenen Kristalle wurden abgefiltert, mit Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Produkt wurde durch Umkehrphasenchromatographie gereinigt und lyophilisiert. (3S,4S)-3- $\left[(Z)-2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-\left[\left[1-carboxy-1-methyläthoxy \right] imino \right] acetamido \right] -4-carbamoyloxymethyl-2-oxo-1-azetidin-sulfonsäure$ wurde erhalten. $[\alpha]_D = +35,7^\circ$ (c = 0,3 in Wasser).

Elementaranalyse:

berechnet: für $C_{14}H_{18}N_6O_{10}S_2$:

C, 34.01; H, 3.67; N, 17.00

gefunden: C, 34.52; H, 3.72; N, 16.63

IR (KBr) cm^{-1} : 1764, 1722, 1680, 1637

NMR (d_6 DMSO, δ ppm): 1.50(6H, s, 2xCH₃), 4.00-4.20(3H, CH-CH₂), 5.35(1H, dd, 4, 5 and 9Hz, H₃), 6.50(3H, breit, NH₃⁺ or COH, CONH₂), 6.90(1H, s, thiazol-5H), 9.15(1H, d, 9Hz, CONH)

Beispiel 11'

In Analogie zum Beispiel 9' ergibt die Umsetzung von 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2- $\diagup\diagup$ (Z)-(p-nitrobenzyloxycarbonyl)-methoxy- $\diagup$ -imino $\diagup$ -essigsäure-2-benzthiazolyl-thioester mit Na-(3S,4S)-3-amino-4-carbamoyloxymethyl-2-oxo-1-azetidin-sulfonat das Na-(3S,4S)-3- $\diagup$ (Z)-2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2- $\diagup\diagup$ (p-nitrobenzyloxycarbonyl)methoxyimino $\diagup$ -acetamido $\diagup$ -4-carbamoyloxymethyl-2-oxo-1-azetidin-sulfonat.

Elementaranalyse:

berechnet: für $C_{19}H_{18}N_7O_{12}S_2Na$:

C, 36.60; H, 2.91; N, 15.73; S, 10.28

gefunden: C, 37.00; H, 2.88; N, 15.74; S, 10.45

IR (KBr) cm^{-1} : 3353, 1761, 1729, 1524, 1348

NMR (d_6 DMSO, δ ppm): 4.0-4.2 (3H, m, CH-CH₂), 4.7 (2H, s, O-CH₂), 5.30 (1H, dd, NH-CH-), 5.32 (2H, s, O-CH₂), 6.70 (2H, breit, NH₂), 6.9 (1H, s, S-CH-), 7.10 (2H, breit, NH₂), 7.70 and 8.2 (2x2H, 2d, 2x3Hz, Ar), 9.15 (1H, d, 9Hz, NHCO)

Der oben eingesetzte 2-Benzthiazolyl-thioester kann wie folgt erhalten werden:

6,1 g 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(Z)-hydroxyimino-essigsäure-tert.-butylester wurden in 250 ml trockenem Acetonitril bei Raumtemperatur mit 13,7 g Bromessigsäure-4-nitrobenzylester und 12,9 ml N-Äthyldiisopropylamin gerührt. Nach 5 Minuten wurden 7,5 g Natriumjodid zugesetzt und die Reaktionsmischung zusätzliche 3 1/2 Stunden bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels, Verdünnung:

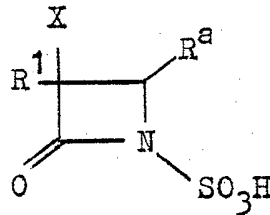
mit 500 ml Äthylacetat, Waschen mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen zur Trockene wurde 2-(2-Amino-4-thiazolyl)- $\left[\left[\text{(p-nitrobenzyloxy-carbonyl)-methoxy} \right] \text{imino} \right]$ essigsäure-tert.-butylester erhalten, welcher nach dem Kristallisieren aus Äthylacetat-N-Hexan einen M.p. von $146,8^{\circ}\text{C}$ (Zers.) aufwies..

5,0 g des so erhaltenen tert.-Butylesters in 86 ml Essigsäure wurden mit 5,2 ml Bortrifluorid-Ätherat gerührt. Nach 5-stündigem Rühren bei Raumtemperatur und Mischen mit 260 ml Wasser wurde das gebildete Fällungsprodukt abgefiltert und bei 40°C im Vakuum getrocknet. Es wurde 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2- $\left[\left[\text{(Z)-(p-nitrobenzyloxy-carbonyl)-methoxy} \right] \text{imino} \right]$ -essigsäure M.p. 175°C (Zers) erhalten.

1,9 g des obigen Essigsäurederivats in 30 ml Acetonitril wurden mit 1,4 ml N-Methylmorpholin, 2,0 g 2,2-Dithio-bis-benzthiazol und 1,14 ml Tri-Äthylphosphit gerührt. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung auf 0°C abgekühlt und abgefiltert. Das Filtrat wurde zur Trockene gedampft und der Rückstand aus Methylenechlorid kristallisiert. Es wurde 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2- $\left[\left[\text{(Z)-(p-nitrobenzyloxy-carbonyl)-methoxy} \right] \text{imino} \right]$ essigsäure-2-benzthiazolyl-thio-ester M.p. $124-126^{\circ}\text{C}$ erhalten.

Erfindungsanspruch

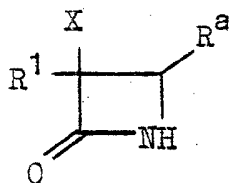
1. Verfahren zur Herstellung eines 1-Sulfo-2-oxoazetidin-derivats der Formel



in der R^a $-\text{COQ}^0$ (wobei Q^0 eine gegebenenfalls geschützte oder substituierte Aminogruppe ist), $-\text{COQ}^5$ (wobei Q^5 eine gegebenenfalls geschützte Hydroxylgruppe ist), $-(\text{CH}_2)_n$ $-R^{4a}$ (wobei n eine ganze Zahl von 1 bis 3 bedeutet und R^{4a} für ein Wasserstoffatom oder für Carbamoylamino-, N-Sulfocarbamoylamino, Carbamoyl, Carbamoyloxy, N-Sulfocarbamoyloxy, Haloalkylcarbonylcarbamoyloxy, Alkylsulfonyloxy, Pyridinio, Alkoxy, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Halogenoalkylcarbonyloxy, Hydroxyl, Alkoxycarbonyl, Acyloxy, 1-Alkoxyiminoalkyl, Alkylcarbonyl oder Acylamino steht), oder eine stickstoffhaltige heterocyclische Gruppe ist, in der weiterhin R^1 für eine gegebenenfalls acylierte oder geschützte Aminogruppe steht und X ein Wasserstoffatom oder Methoxy bedeutet; bzw. zur Herstellung eines Salzes oder eines Esters davon, gekennzeichnet dadurch, daß entweder

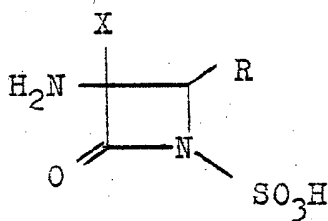
- a) eine Verbindung der Formel

- 189 -



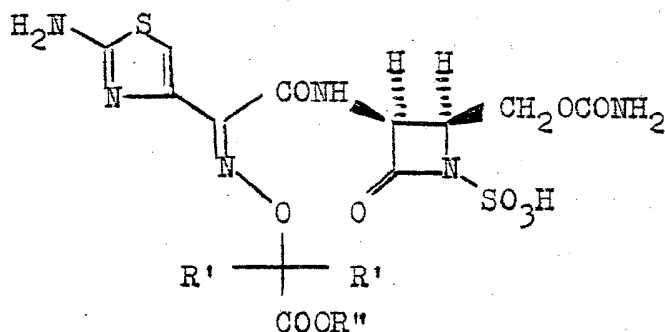
in der alle Substituenten die oben genannte Bedeutung haben, bzw. ein Salz oder ein Ester davon, sulfoniert wird, sowie, wenn notwendig, die Schutzgruppe entfernt wird, oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



acyliert wird, sowie, wenn notwendig, die Schutzgruppe entfernt wird.

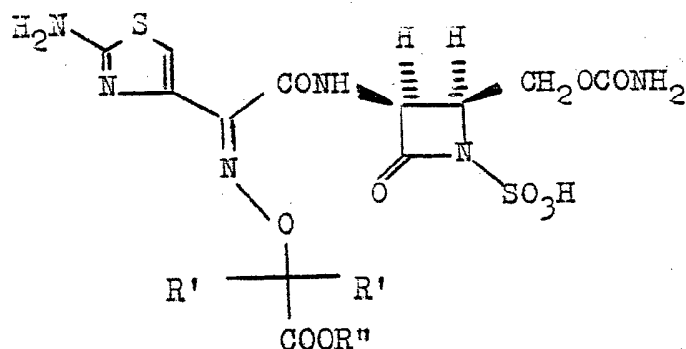
2. Verfahren nach Punkt 1a, gekennzeichnet dadurch, daß ein 1-Sulfo-2-azetidinon-Derivat der Formel



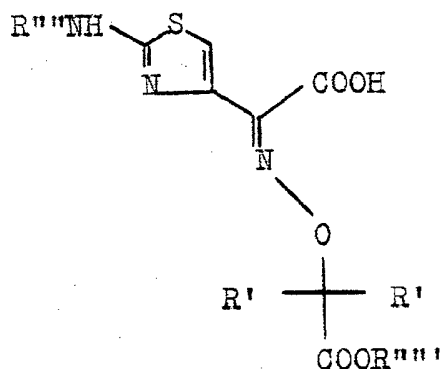
R'NH-c1cc[nH]c1C(=N)O[C@](R')(R')C(=O)O[C@H]2C(=O)N[C@H](C2)C(=O)OCC(=O)N

3. Verfahren nach Punkt 1b, gekennzeichnet dadurch, daß ein 1-Sulfo-2-azetidinonderivat der Formel

- 191 -

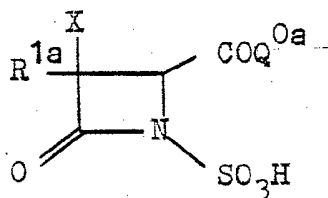


in der R' ein Wasserstoffatom oder Niederalkyl und R'' ein Wasserstoffatom oder ein Esterrest ist, und wobei das Derivat die (3S,4S)-Konfiguration aufweist, bzw. ein Salz oder ein Ester davon, hergestellt wird, bei dem (3S,4S)-cis-3-Amino-4-carbamoyloxymethyl-2-azetidinon-1-sulfonsäure, oder ein Salz oder ein Ester davon, mit einer Carbonsäure der Formel

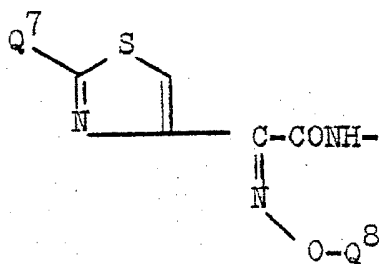


in der R' die obige Bedeutung hat, R''' ein Wasserstoffatom oder eine Aminoschutzgruppe und R'''' ein Esterrest ist, oder mit einem funktionellen Derivat davon, umgesetzt wird, und anschließend die Schutzgruppe und, wenn notwendig, der Esterrest entfernt wird.

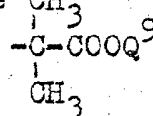
4. Verfahren nach Punkt 3, gekennzeichnet dadurch, daß das funktionelle Derivat ein aktives Thioesterderivat ist.
5. Verfahren nach Punkt 4, gekennzeichnet dadurch, daß der aktive Thioester der 2-Benzothiazoly-lester ist.
6. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß
 - 1) eine Verbindung der Formel



in der Q^{Oa} Hydrazino, Carbamoylhydrazino, Niederalkoxycarbonylhydrazino, oder Carbamoyl(C_{1-4})alkylamino ist, R^{1a} für eine veresterte Carboxylamino-Gruppe oder eine Gruppe der Formel



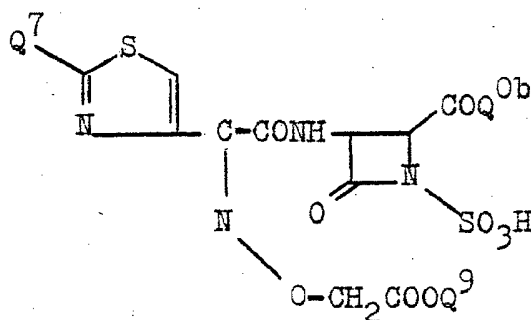
steht, in welcher Q^7 gegebenenfalls geschütztes Amino, und Q^8 Niederalkyl, Niederalkenyl, eine Gruppe CH_2COOQ^9 oder eine Gruppe CH_3 ist,



- 193 -

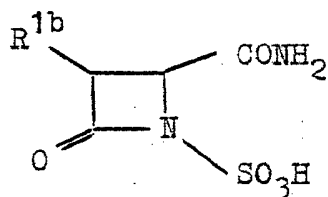
wobei COOQ^9 für Carboxyl oder für verestertes Carboxyl steht, und in der X ein Wasserstoffatom oder Methoxy bedeutet,

2) eine Verbindung der Formel



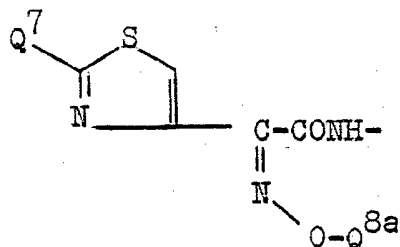
in der Q^{Ob} Niederalkylamino ist und in der Q^7 und COOQ^9 die obige Bedeutung haben,

3) eine Verbindung der Formel



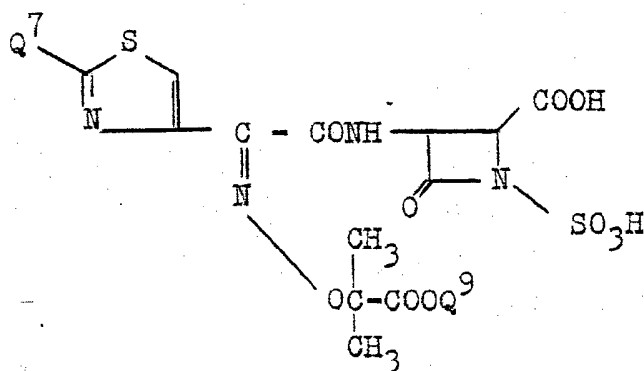
in der R^{1b} D-2-(6,7-Dihydroxychromon-3-carbox-amido)-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido oder eine Gruppe der Formel

- 194 -



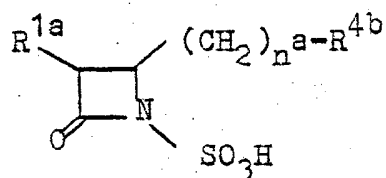
ist, in welcher Q^7 die oben genannte Bedeutung hat und Q^{8a} Niederalkyl ist,

4) eine Verbindung der Formel



in der alle Symbole die obige Bedeutung haben,

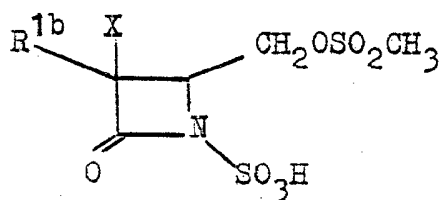
5) eine Verbindung der Formel



in der R^{1a} und n^a die oben genannte Bedeutung

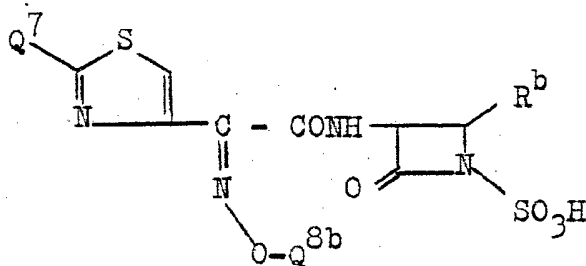
haben, und R^{4b} Carbamoylamino, (N-Sulfocarbamoyl)-amino, Carbamoyl, Pyridinio, Niederalkoxy, Niederalkylsulfinyl, Niederalkylsulfonyl, 1-Niederalkoxyimino-niederalkyl, Niederalkylcarbonyl oder Formylamino ist,

6) eine Verbindung der Formel



in der R^{1b} verestertes Carboxylamino und X ein Wasserstoffatom oder Methoxy ist,

7) eine Verbindung der Formel

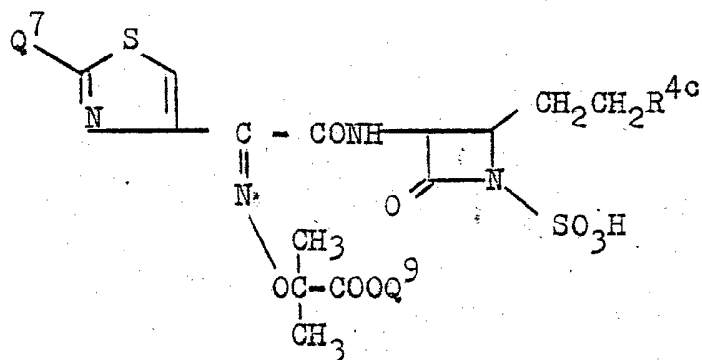


worin Q^7 die angegebene Bedeutung hat und Q^{8b} $-\text{CH}_2\text{COOQ}^9$ oder $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C}-\text{COOQ}^9 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ ist, worin COOQ^9 die

obige Bedeutung hat, und in der R^b für Monochloracetoxymethyl oder Hydroxymethyl steht,

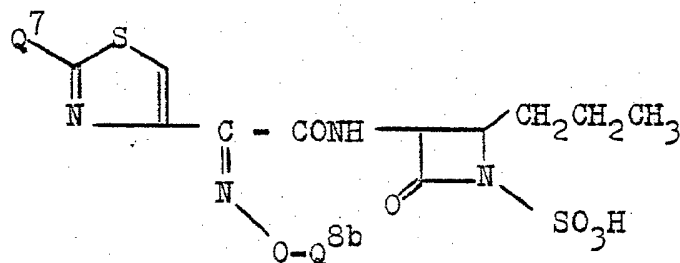
- 196 -

8) eine Verbindung der Formel



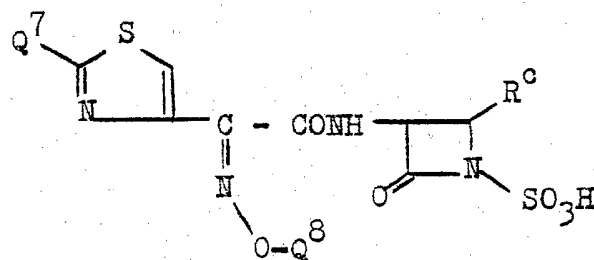
in der Q^7 und $COOQ^9$ die oben angegebene Bedeutung haben und R^{4c} Niederalkoxycarbonyl oder C_{2-4} -Acyloxy ist,

9) eine Verbindung der Formel



in der alle Symbole die oben genannte Bedeutung haben,

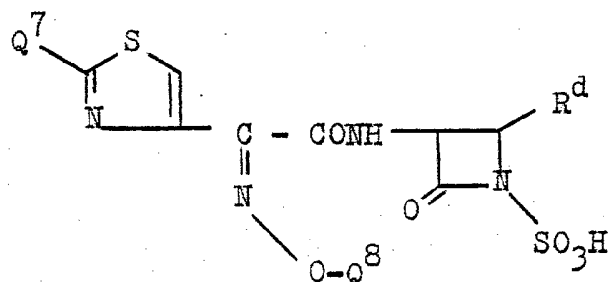
10) eine Verbindung der Formel



in der Q^7 und Q^8 die oben genannten Bedeutungen haben
und R^C Sulfaminocarbonyloxymethyl oder Haloalkyl-
carbonylcarbamoyloxymethyl ist, oder

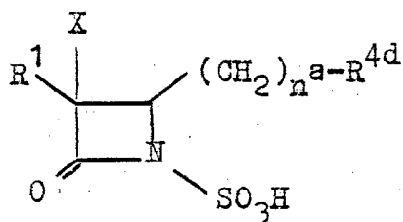
198
- 197 -

11) eine Verbindung der Formel



in der Q^7 und Q^8 die oben angegebene Bedeutung haben und R^d eine stickstoffhaltige heterocyclische Gruppe ist, die gegebenenfalls substituiert sein kann, erhalten wird.

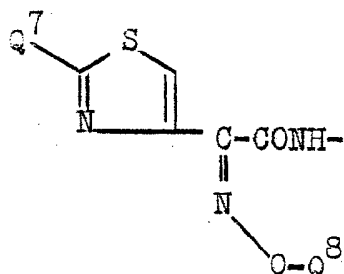
7. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel



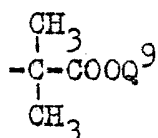
in der R^1 gegebenenfalls acyliertes oder geschütztes Amino und X ein Wasserstoffatom oder Methoxy ist, n^a für eine ganze Zahl von 1 bis 3 steht und R^{4d} die Bedeutung Niederalkoxy hat, erhalten wird.

8. Verfahren nach Punkt 7, gekennzeichnet dadurch, daß R^1 eine Gruppe der Formel

- 199 -
- 198 -



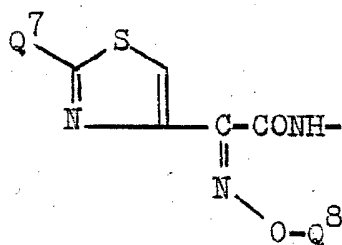
ist, in der Q^7 Amino oder geschütztes Amino sowie Q^8 Niederalkyl, Niederalkenyl, $-\text{CH}_2\text{COOQ}^9$ oder



ist, wobei COOQ^9 Carbonyl oder verestertes Carboxyl ist.

9. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß der Substituent R^1 β -Konfiguration und der Substituent X α -Konfiguration, jeweils bezogen auf den Azetidin-Ring, aufweisen.
10. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß der Substituent R^a oder $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}^{4d}$ in Bezug auf den Substituenten R^1 cis-Konfiguration aufweist.
11. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß cis-3-[2-Amino-4-thiazolyl)-(Z)-2-(1-carboxy-1-methyl-äthoxyimino)acetamido]-4-methoxymethyl-2-azetidinon-1-sulfonsäure oder cis-3-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-(Z)-2-carboxymethoxyiminoacetamido]-4-methoxymethyl-2-azetidinon-1-sulfonsäure erhalten wird.
12. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß R^a $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}^{4a}$ ist, wobei R^{4a} und n^a die in Punkt 1 angegebene Bedeutung haben.

13. Verfahren nach Punkt 12, gekennzeichnet dadurch, daß R^{4a} Carbamoyloxy ist.
14. Verfahren nach Punkt 12, gekennzeichnet dadurch, daß n^a 1 ist.
15. Verfahren nach Punkt 13, gekennzeichnet dadurch, daß R^1 eine Gruppe der Formel



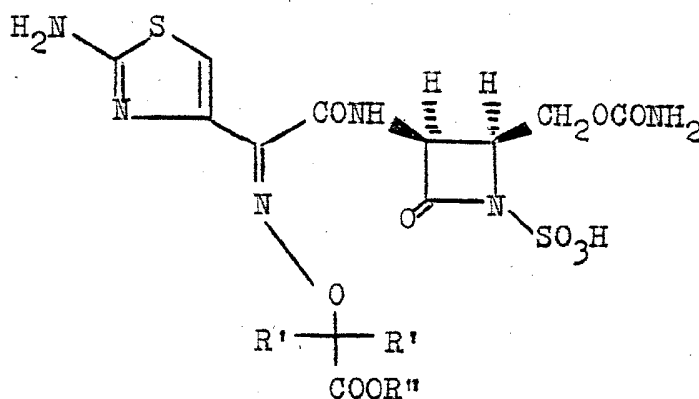
ist, in der Q^7 Amino oder geschütztes Amino und Q^8 Niederalkyl, Niederalkenyl, $-CH_2COOQ^9$ oder $\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ -C-COOQ^9 \\ | \\ CH_3 \end{array}$

ist, wobei $COOQ^9$ für Carboxyl oder veresertes Carboxyl steht.

16. Verfahren nach Punkt 12, gekennzeichnet dadurch, daß der Substituent R^1 S-Konfiguration und der Substituent X α -Konfiguration, jeweils bezogen auf den Azetidin-Ring, aufweisen.
17. Verfahren nach Punkt 16, gekennzeichnet dadurch, daß der Substituent $-(CH_2)_n$ $-R^{4a}$ mit Bezug auf den Substituenten R^1 cis-Konfiguration hat.

201
- 200 -

18. Verfahren nach einem der Punkte 11 bis 15, gekennzeichnet dadurch, daß ein 1-Sulfo-2-azetidinonderivat der Formel



in der R' ein Wasserstoffatom oder Niederalkyl und R'' ein Wasserstoffatom oder ein Esterrest ist, wobei das Derivat (3S,4S)-Konfiguration aufweist; oder ein Salz oder ein Ester davon erhalten wird.

19. Verfahren nach Punkt 18, gekennzeichnet dadurch, daß R' ein Wasserstoffatom ist.
20. Verfahren nach Punkt 18, gekennzeichnet dadurch, daß das Niederalkyl (C₁₋₄)Alkyl ist.
21. Verfahren nach Punkt 20, gekennzeichnet dadurch, daß das (C₁₋₄)Alkyl Methyl ist.
22. Verfahren nach Punkt 18, gekennzeichnet dadurch, daß R'' ein Wasserstoffatom ist.
23. Verfahren nach Punkt 18, gekennzeichnet dadurch, daß der Esterrest α -(C₁₋₄)Alkoxy(C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)-

202
- 201 -

Alkylthiomethyl, α -(C₂₋₆)Acyloxy(C₁₋₄)alkyl, α -(C₁₋₄)-Alkoxycarbonyloxy(C₁₋₄)alkyl oder ein als Carboxylschutzgruppe dienender Esterrest ist.

24. Verfahren nach Punkt 18, bei dem das Salz ein Salz mit einem nichttoxischen Kation, einer basischen Aminosäure oder einem Polyhydroxyalkylamin in Bezugnahme auf die Sulfo- und/oder Carboxylgruppe ist, bzw. ein Salz mit einer organischen Säure, einer anorganischen Säure oder einer sauren Aminosäure mit Bezug auf die Aminogruppe ist.
25. Verfahren nach Punkt 24, gekennzeichnet dadurch, daß das Salz mit einem nichttoxischen Kation ein Mono- oder Dinatriumsalz ist.
26. Verfahren nach Punkt 25, gekennzeichnet dadurch, daß das Dinatriumsalz in einer kristallinen Form vorliegt.
27. Verfahren nach Punkt 18, gekennzeichnet dadurch, daß der Ester ein α -(C₁₋₄)Alkoxy(C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)-Alkylthiomethyl- α -(C₂₋₆)Acyloxy(C₁₋₄)alkyl- oder α -(C₁₋₄)Alkoxycarbonyloxy-(C₁₋₄)alkylester ist.
28. Verfahren nach Punkt 18, gekennzeichnet dadurch, daß (3S,4S)-cis-3-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-(Z)-2-carboxymethoxyimino)-acetamido]-4-carbamoyloxymethyl-2-azetidinon-2-sulfonsäure erhalten wird.
29. Verfahren nach Punkt 18, gekennzeichnet dadurch, daß das kristalline (3S,4S)-cis-3-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-(Z)-2-carboxymethoxyiminoacetamido]-4-carbamoyloxymethyl-2-azetidinon-1-sulfonsäure-di-Na-salz erhalten wird.

62 409 12

203
- 202 -

30. Verfahren nach Punkt 18, gekennzeichnet dadurch, daß
(3S,4S)-cis-3-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-(Z)-2-(1-
carboxy-1-methyläthoxyimino)acetamido]-4-carbamoyl-
oxymethyl-2-azetidinon-1-sulfonsäure erhalten wird.

Hierzu 1 ~~Seite~~ Zeichnungen

Fig. 1

