



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 654 308 A5

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 D 499/00
A 61 K 31/43

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

②① Gesuchsnummer: 5058/82

②② Anmeldungsdatum: 25.08.1982

③③ Priorität(en): 25.08.1981 JP 56-133203

②④ Patent erteilt: 14.02.1986

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 14.02.1986

⑦③ Inhaber:
Sankyo Company Limited, Chuo-ku/Tokyo (JP)

⑦② Erfinder:
Kawamoto, Isao, Shinagawa-ku/Tokyo (JP)
Miyadera, Tetsuo, Shinagawa-ku/Tokyo (JP)
Sugimura, Yukio, Shinagawa-ku/Tokyo (JP)
Tanaka, Teruo, Shinagawa-ku/Tokyo (JP)
Hashimoto, Toshihiko, Shinagawa-ku/Tokyo (JP)
Iino, Kimio, Shinagawa-ku/Tokyo (JP)
Sugawara, Shinichi, Shinagawa-ku/Tokyo (JP)

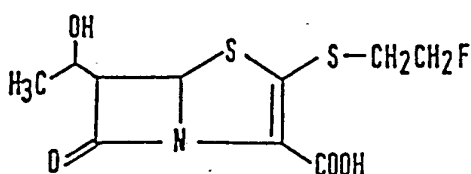
⑦④ Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑤④ **Penem-3-carbonsäurederivate und deren Herstellung.**

⑤⑦ 2-(2-Fluoräthylthio)-6-(1-hydroxyäthyl)-penem-3-carbonsäure, sowie ihre Salze und Ester besitzen ausgezeichnete antibiotische Aktivitäten, einschliesslich einer Aktivität gegen penicillinresistente Mikroorganismen, deren Resistenz aus der Produktion von β -Lactamase resultiert. Insbesondere der (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)-methylester erreicht hervorragend gute Blutkonzentrationen und Rückgewinnung im Urin.

PATENTANSPRÜCHE

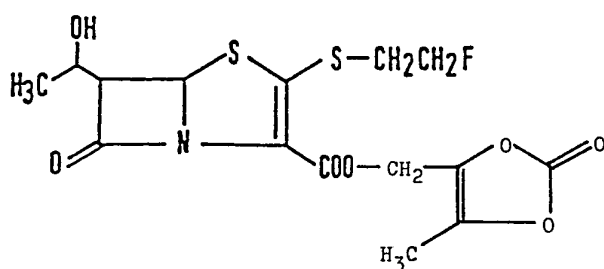
1. 2-(2-Fluoräthylthio)-6-(1-hydroxyäthyl)-penem-3-carbonsäure der Formel:



und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze und Ester.

2. (5R,6S)-2-(2-Fluoräthylthio)-6-[1-(R)-hydroxyäthyl]-penem-3-carbonsäure und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze und Ester nach Anspruch 1.

3. (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)-methyl-2-(2-fluoräthylthio)-6-(1-hydroxyäthyl)-penem-3-carboxylat der Formel:

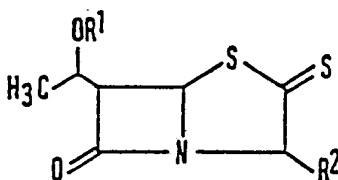


nach Anspruch 1.

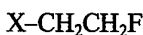
4. (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)-methyl-(5R,6S)-2-(2-fluoräthylthio)-6-[1-(R)-hydroxyäthyl]-penem-3-carboxylat nach Anspruch 1.

5. Verfahren zur Herstellung von 2-(2-Fluoräthylthio)-6-(1-hydroxyäthyl)-penem-3-carbonsäure oder von Salzen davon, dadurch gekennzeichnet, dass man

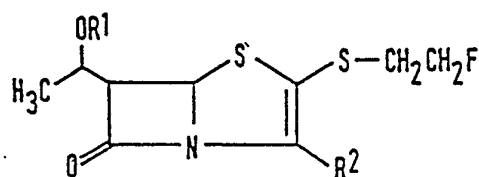
(a) eine Verbindung der folgenden allgemeinen Formel:



worin R¹ eine die Hydroxylgruppe schützende Gruppe und R² eine geschützte Carboxylgruppe bedeuten, mit einer Verbindung der folgenden allgemeinen Formel:



worin X eine abspaltbare Gruppe darstellt, umgesetzt, um zu einer Verbindung der folgenden allgemeinen Formel zu gelangen:



worin R¹ und R² die obigen Bedeutungen haben, wobei man die Umsetzung entweder in jenen Fällen, in denen X eine andere Gruppe als die Hydroxylgruppe darstellt, in Gegenwart

2

einer Base oder in jenen Fällen, in denen X die Hydroxylgruppe darstellt, in Gegenwart eines Triphenylphosphins und eines Azodicarbonsäuredialkylesters durchführt,

(b) die durch das Symbol R¹ wiedergegebene, die Hydroxylgruppe schützende Gruppe entfernt und gleichzeitig, vorher oder nachher die durch das Symbol R² wiedergegebene geschützte Carboxylgruppe in eine freie Carboxylgruppe überführt, und

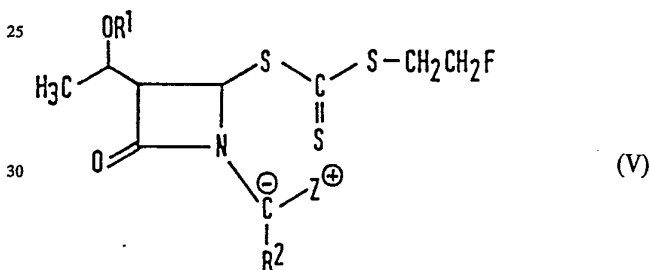
(c) gegebenenfalls das aus der Stufe (b) stammende Produkt in ein Salz überführt.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass X ein Halogenatom, eine Alkansulfonyloxygruppe, eine Halogenalkansulfonyloxygruppe oder eine Arylsulfonyloxygruppe darstellt.

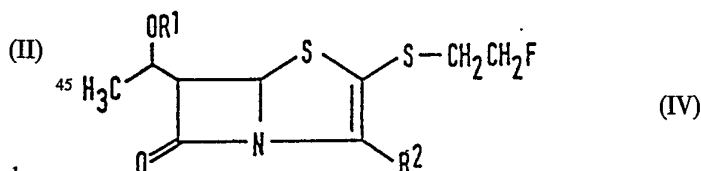
7. Verfahren zur Herstellung von Estern der 2-(2-Fluoräthylthio)-6-(1-hydroxyäthyl)-penem-3-carbonsäure, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 5 die bereits genannte Carbonsäure herstellt und letztere verestert.

8. Verfahren zur Herstellung der 2-(2-Fluoräthylthio)-6-(1-hydroxyäthyl)-penem-3-carbonsäure oder eines Salzes davon, dadurch gekennzeichnet, dass man

(a) eine Verbindung der allgemeinen Formel:



worin R¹ eine die Hydroxylgruppe schützende Gruppe, R² eine geschützte Carboxylgruppe und Z⁺ eine Trialkylphosphoniogruppe, eine Triarylphosphoniogruppe oder eine zweifach veresterte Phosphonogruppe, die mit einem Kation kombiniert ist, bedeuten, erhitzt, um zu einer Verbindung der folgenden allgemeinen Formel zu gelangen:



worin R¹ und R² die obigen Bedeutungen haben,

(b) die durch das Symbol R¹ wiedergegebene die Hydroxylgruppe schützende Gruppe entfernt und gleichzeitig, vorher oder nachher die durch das Symbol R² wiedergegebene geschützte Carboxylgruppe in eine freie Carboxylgruppe überführt, und

(c) das aus der Stufe (b) stammende Produkt gegebenenfalls in ein Salz überführt.

9. Verfahren zur Herstellung von Estern der 2-(2-Fluoräthylthio)-6-(1-hydroxyäthyl)-penem-3-carbonsäure, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 8 die bereits genannte Carbonsäure herstellt und letztere verestert.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 und 9, dadurch gekennzeichnet, dass man das aus der Stufe (b) oder (c) stammende Produkt mit einem 4-Halogenmethyl-5-methyl-1,3-dioxolen-2-on unter Bildung von (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)-methyl-2-(2-fluoräthylthio)-6-(1-hydroxyäthyl)-penem-3-carboxylat umsetzt.

11. Pharmazeutisches Präparat, enthaltend ein Antibiotikum im Gemisch mit mindestens einem pharmazeutisch zulässigen Träger- oder Verdünnungsmittel, dadurch gekennzeichnet, dass das Antibiotikum die 2-(2-Fluoräthylthio)-6-(1-hydroxyäthyl)-penem-3-carbonsäure oder ein Salz oder ein Ester davon ist.

12. Präparat nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Antibiotikum Natrium-2-(2-fluoräthylthio)-6-(1-hydroxyäthyl)-penem-3-carboxylat ist.

13. Präparat nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Antibiotikum Natrium-(5R,6S)-2-(2-fluoräthylthio)-6-[1-(R)-hydroxyäthyl]-penem-3-carboxylat ist.

14. Präparat nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Antibiotikum das (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)-methyl-2-(2-fluoräthylthio)-6-(1-hydroxyäthyl)-penem-3-carboxylat ist.

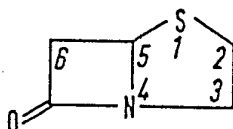
15. Präparat nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass das Antibiotikum das (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)-methyl-(5R,6S)-2-(2-fluoräthylthio)-6-[1-(R)-hydroxyäthyl]-penem-3-carboxylat ist.

16. Präparat nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass es für die parenterale Verabreichung formuliert ist.

17. Präparat nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, dass es für die orale Verabreichung formuliert ist.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine neue Penem-3-carbonsäure, auf Salze davon sowie Ester davon, ferner auf Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und auf deren Verwendung als antimikrobielle Mittel.

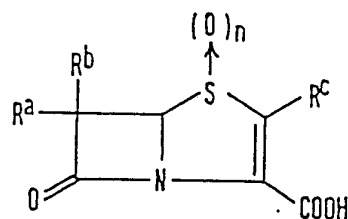
Die Penicilline bilden eine bestbekannte Klasse von Antibiotika, welche sich in der Human- und Tiertherapie seit vielen Jahren bestens bewährt haben. Chemisch haben die Penicilline eine β -Lactamstruktur, gewöhnlich als «Penam» bezeichnet, gemeinsam, die der folgenden allgemeinen Formel entspricht:



Manche der wertvollen Penicillinderivate besitzen eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung zwischen den 2- und 3-Stellungen, wobei die eine solche Doppelbindung aufweisende Struktur als «Penem» bezeichnet wird. Diese Penam- und Penemstrukturen bilden die Grundlage für die halbsystematische Nomenklatur der Penicillinderivate. Diese Nomenklatur wird im allgemeinen durch den Fachmann angenommen und wird auch im vorliegenden Text verwendet. Das zur Anwendung gelangende Nummerierungssystem wird durch die obige Formel illustriert.

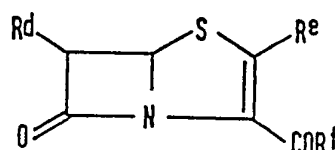
Wenngleich die bekannten Penicilline in der Pharmazie ein wertvolles Bekämpfungsmittel darstellen, hat die Entwicklung von neuen und häufig penicillinresistenten Stämmen von pathogenen Bakterien immer mehr gezeigt, dass man auf die Suche nach neuen Antibiotika angewiesen ist. Demzufolge wurden verschiedene Penemverbindungen synthetisiert, um eine stärkere antibakterielle Aktivität, ein breiteres antibakterielles Spektrum und/oder eine bessere Wirksamkeit gegenüber penicillinresistenten pathogenen Mikroorganismen zu erzielen.

So offenbart beispielsweise die amerikanische Patentschrift Nr. 4 260 618 eine Klasse von Penemverbindungen der folgenden allgemeinen Formel:



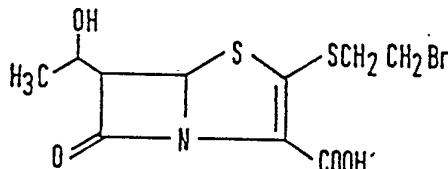
10 worin R^a und R^b Wasserstoffatome oder verschiedene organische Gruppen, n die Zahl 1 oder 2 und R^c unter anderem eine Alkylthiogruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei diese Verbindungen ein oder mehrere Chlor-, Brom- oder Fluoratome als Substituenten tragen können.

15 Die europäische Patentschrift Nr. 3960 gibt eine ähnliche Klasse von Verbindungen wieder, wobei diese Verbindungen der folgenden allgemeinen Formel entsprechen:



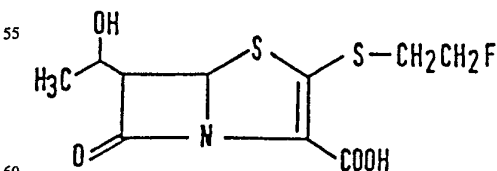
20 worin R^d verschiedene organische Gruppen, R^e die Hydroxylgruppe oder verschiedene organische Gruppen und R^f unter anderem eine Halogenäthylthiogruppe, z.B. eine Chloräthylthio- oder eine Bromäthylthiogruppe, bedeuten.

30 Ferner offenbart die japanische Patentanmeldung Kokai (publiziert, jedoch noch nicht geprüft) Nr. 153.789/80 die 2-(2-Bromäthylthio)-6-(1-hydroxyäthyl)-penem-3-carbonsäure der folgenden Formel:



45 Es wurde nun eine weitere spezifische Verbindung mit deren Salzen und Estern festgestellt, welche, obwohl mit den oben erwähnten bekannten Verbindungen sehr nahe verwandt, signifikante Vorteile bezüglich ihrer antimikrobiellen Aktivität sowohl in vitro als auch in vivo, bezüglich ihrer chemischen Beständigkeit, bezüglich ihres Verhaltens in metabolisiertem Zustand und bezüglich ihrer Resorption in den Blutstrom aufweisen.

50 Die erfindungsgemässen Verbindungen sind die 2-(2-Fluoräthylthio)-6-(1-hydroxyäthyl)-penem-3-carbonsäure der folgenden Formel:



(I)

und deren pharmazeutisch zulässige Salze und Ester.

Wenngleich sämtliche pharmazeutisch zulässigen Salze und Ester der Verbindung der Formel I wertvoll sind, wurde 65 doch überraschenderweise festgestellt, dass ein ganz bestimmter spezifischer Ester eine wesentlich bessere Blutkonzentration und Rückgewinnungsrate im Urin als die übrigen Salze und Ester aufweist. Bekanntlich wird man auf diesem Gebiet

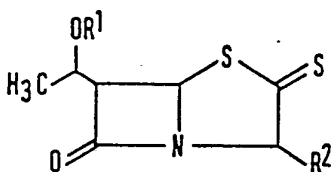
mit Vorteil lieber ein Salz oder einen Ester als die freie Säure verabreichen, um eine verbesserte Löslichkeit oder Resorption durch den Verdauungstrakt zu gewährleisten. Zu beachten ist auch, dass die Rückgewinnung dieses Esters im Urin und die Blutkonzentration um ein Mehrfaches besser sein können als bei Anwendung anderer Salze und Ester. Dieser hervorragende Ester ist der (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)-methylester.

Die Verbindung der Formel I lässt sich in Form eines pharmazeutisch zulässigen Salzes verwenden. Beispiele solcher Salze umfassen solche mit Metallen, wie z.B. Lithium, Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium, solche mit Ammoniak oder einem organischen Amin, wie z.B. die Ammonium-, Cyclohexylammonium-, Diisopropylammonium- oder Triäthylammoniumsalze, und jene mit basischen Aminosäuren, wie z.B. Lysin oder Arginin. Von diesen Salzen werden die Natrium- und Kaliumsalze bevorzugt.

Wird die erfindungsgemäße Verbindung in Form eines Esters verwendet, so wird man als Ester vorzugsweise einen solchen einsetzen, welcher sich in vivo durch Metabolismus aktivieren lässt. Beispiele solcher Ester sind die Acetoxymethyl-, Pivaloyloxymethyl-, 1-Äthoxycarbonyloxyäthyl-, Phthalidyl- und (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)-methylester, von denen letzterer den aus den obigen Gründen am meisten bevorzugten Ester darstellt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind durch eine ebene Formel wiedergegeben. Dabei ist zu bedenken, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen wegen des Vorhandenseins einer gewissen Zahl von asymmetrischen Kohlenstoffatomen in Form von verschiedenen optischen Isomeren und überdies auch in Form von verschiedenen geometrischen Isomeren existieren können. Sowohl die individuellen Isomeren als auch die Mischungen, z.B. Racemate, solcher Verbindungen werden durch die vorliegende Erfindung umfasst. Die bevorzugten Verbindungen sind indessen jene mit der gleichen Konfiguration wie Thienamycin, d.h. die (5R,6S)- und 6-[1-(R)]-Konfigurationen.

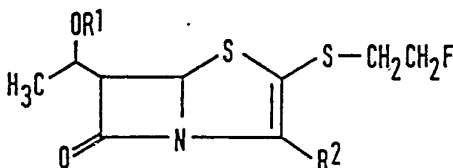
Die erfindungsgemäßen Verbindungen können dadurch erhalten werden, dass man eine Verbindung der folgenden allgemeinen Formel:



worin R¹ eine die Hydroxylgruppe schützende Gruppe und R² eine geschützte Carboxylgruppe bedeuten, mit einer Verbindung der folgenden allgemeinen Formel:



worin X eine abspaltbare Gruppe darstellt, umsetzt, um zu einer Verbindung der folgenden allgemeinen Formel zu gelangen:



worin R¹ und R² die obigen Bedeutungen haben. Die durch das Symbol R¹ wiedergegebene Schutzgruppe wird hierauf beseitigt um eine freie Hydroxylgruppe zu erhalten, wobei

4

man die durch R² wiedergegebene geschützte Carboxylgruppe vor, nach oder gleichzeitig mit der Beseitigung der durch R¹ wiedergegebenen, die Hydroxylgruppe schützenden Gruppe in eine freie Carboxylgruppe überführt, um auf diese Weise zu der gewünschten erfindungsgemäßen Verbindung zu gelangen. Erhält man die freie Säure der Formel I, so kann dieselbe danach in ein Salz übergeführt oder verestert werden, oder in jenen Fällen, in denen die Verbindung aus dem Reaktionsgemisch in Form eines Salzes isoliert wird, kann man diese Salze in an sich bekannter Weise in die freie Säure überführen oder verestern.

Die durch das Symbol X in der Verbindung der Formel III wiedergegebene, abspaltbare Gruppe kann beispielsweise die Hydroxylgruppe ein Halogenatom, z.B. ein Brom- oder Jodatom, eine Alkansulfonyloxygruppe, z.B. eine Methansulfonyloxy- oder Äthansulfonyloxygruppe, eine Halogenalkansulfonyloxygruppe, z.B. eine Trifluormethansulfonyloxygruppe oder eine Arylsulfonyloxygruppe, z.B. eine Benzolsulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, sein.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III, worin X irgendeine der oben definierten Gruppen mit Ausnahme der Hydroxylgruppe darstellt, zwecks Bildung einer Verbindung der Formel IV erfolgt vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel und in Gegenwart einer Base. Die Natur des bei dieser Umsetzung zu verwendenden Lösungsmittels ist nicht von Bedeutung, vorausgesetzt, dass das Lösungsmittel die Umsetzung nicht nachteilig beeinflusst. Beispiele solcher Lösungsmittel sind halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Chloroform, Methylenchlorid oder Äthylendichlorid, Äther, wie z.B. Diäthyläther oder Tetrahydrofuran, Nitromethan, ein Gemisch eines oder mehrerer dieser Lösungsmittel mit Wasser oder mit einem anderen organischen Lösungsmittel oder ein Gemisch von zwei oder mehr beliebigen dieser Lösungsmittel. Auch die Beschaffenheit der zu verwendenden Base ist nicht an gewisse Grenzen gebunden, vorausgesetzt, dass die Base andere Teile der Verbindung, insbesondere den β -Lactamring, nicht nachteilig beeinflusst. Die Base reagiert als säurebindendes Mittel, so dass man eine beliebige Verbindung, welche sich zu diesem Zweck eignet und bekannt ist, einsetzen kann. Beispiele solcher organischer Basen sind Triäthylamin, Pyridin, 2,6-Lutidin oder N,N-Dimethylanilin, Alkalimetall- und Erdalkalimetallcarbonate wie z.B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Calciumcarbonat, und Alkalimetallbicarbonate, wie Natriumbicarbonat.

Wenngleich die Reaktionstemperatur ebenfalls nicht von Bedeutung ist, wird man vorzugsweise die Umsetzung bei relativ niedriger Temperatur durchführen, um Nebenreaktionen zu vermeiden. Zu diesem Zweck wird eine Temperatur im Bereich zwischen -10°C und $+100^\circ\text{C}$ bevorzugt. Die für die Umsetzung erforderliche Zeit hängt hauptsächlich von der Reaktionstemperatur und von der Beschaffenheit der Ausgangsmaterialien ab. Im allgemeinen ist die Umsetzung innerhalb von mehreren Minuten bis 200 Stunden beendet.

Nach beendeter Umsetzung kann man die gewünschte Verbindung der Formel IV in an sich bekannter Weise aus dem Reaktionsgemisch gewinnen. Eine geeignete Rückgewinnungsfolge ist beispielsweise die folgende. Das Reaktionsgemisch wird mit einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel verdünnt, das Gemisch mit Wasser gewaschen und das Lösungsmittel abdestilliert, um die gewünschte Verbindung zu erhalten. Diese Verbindung lässt sich hierauf erforderlichenfalls in üblicher Weise, beispielsweise durch Umkristallisieren, durch Umfällen oder durch Chromatographie, weiter reinigen.

In jenen Fällen, in denen die Verbindung der Formel IV, wie sie nach den obigen Angaben erhalten worden ist, in der Form des 5S-Isomeren anfällt, kann man dieses Isomer durch

Erhitzen entweder allein oder in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels, wie z.B. Toluol, Xylol N,N-Dimethylformamid oder N,N-Dimethylacetamid, in das entsprechende 5R-Isomer überführen. Um Nebenreaktionen vorzubeugen, kann man diese Umsetzung nötigenfalls in Gegenwart eines Polymerisationsinhibitors wie z.B. Hydrochinon, durchführen.

In jenen Fällen, in denen man eine Verbindung der Formel III, worin X die Hydroxylgruppe darstellt, verwendet, erfolgt die Umsetzung vorzugsweise durch Umsetzung der Verbindung der Formel II mit der Verbindung der Formel III, d.h. 2-Fluoräthanol, in Gegenwart von Triphenylphosphin und eines Azodicarbonylsäuredialkylesters, wie z.B. Azodicarbonylsäurediäthylester.

Diese Umsetzung erfolgt vorzugsweise in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, dessen Beschaffenheit nicht von Bedeutung ist, vorausgesetzt, dass dieses Lösungsmittel die Umsetzung nicht nachteilig beeinflusst. Beispiele geeigneter Lösungsmittel umfassen Äther, wie z.B. Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan, sowie aromatische Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Benzol oder Toluol, und schliesslich auch Mischungen von zwei oder mehreren beliebigen dieser Lösungsmittel.

Obwohl die Reaktionstemperatur nicht von besonderer Bedeutung ist, wird man die Umsetzung vorzugsweise bei einer relativ niedrigen Temperatur durchführen, um Nebenreaktionen vorzubeugen. Man wird daher vorzugsweise eine Reaktionstemperatur im Bereiche zwischen -20°C und ungefähr Umgebungstemperatur anwenden. Die für die Umsetzung erforderliche Zeit hängt zur Hauptsache von der Reaktionstemperatur ab und von der Beschaffenheit der Ausgangsmaterialien ab, doch wird im allgemeinen eine Reaktionsdauer von mehreren Minuten bis 100 Stunden ausreichen.

Nach beendeter Umsetzung kann man die erhaltene Verbindung der Formel IV in an sich bekannter Weise, beispielsweise nach der oben beschriebenen Rückgewinnungsfolge, aus dem Reaktionsgemisch gewinnen. Gewünschtenfalls kann man die erhaltene Verbindung, sofern es sich um das 5S-Isomere handelt, durch Erhitzen in das entsprechende 5R-Isomer überführen.

Sofern sie noch vorliegt, wird die die Carboxylgruppe schützende Gruppe anschliessend in an sich bekannter Weise aus der entstandenen Verbindung der Formel IV entfernt, wobei man die freie Carbonsäure erhält. Die anzuwendenden Reaktionsbedingungen zur Entfernung der die Carboxylgruppe schützenden Gruppe hängen selbstverständlich von der Art der eingesetzten Gruppe ab. Die die Carboxylgruppe schützende Gruppe ist vorzugsweise eine Aralkylgruppe, beispielsweise eine Benzyl- oder p-Nitrobenzylgruppe insbesondere eine p-Nitrobenzylgruppe, weil diese Gruppen sich leicht durch Reduktion entfernen lassen. Für diese Umsetzung kann man verschiedene Reduktionsmittel einsetzen, doch wird man vorzugsweise eine katalytische Reduktion unter Verwendung von Wasserstoff und eines geeigneten Katalysators, vorzugsweise Palladium-auf-Kohle, anwenden. Diese Umsetzung erfolgt normalerweise in Gegenwart eines Lösungsmittels, dessen Beschaffenheit nicht von Bedeutung ist, vorausgesetzt, dass keine Benachteiligung der Umsetzung bewirkt wird. Bevorzugte Lösungsmittel umfassen Alkohole, wie z.B. Methanol oder Äthanol, Äther, wie z.B. Tetrahydrofuran oder Dioxan, Fettsäuren, wie z.B. Essigsäure, sowie Mischungen von einem oder mehreren dieser organischen Lösungsmittel mit Wasser oder mit einer Phosphatpufferlösung. Auch die Reaktionstemperatur ist nicht an bestimmte Grenzen gebunden, wenngleich üblicherweise bei Temperaturen von 0°C bis ungefähr Umgebungstemperatur gearbeitet wird. Die erforderliche Reaktionsdauer hängt weitgehend von der Art der Ausgangsmaterialien und der Reduktionsmittel ab,

doch wird die Umsetzung gewöhnlich innerhalb von mehreren Minuten bis 100 Stunden beendet sein.

Nach beendeter Umsetzung kann man die entstandene Verbindung in an sich bekannter Weise aus dem Reaktionsgemisch gewinnen. So kann man beispielsweise zu diesem Zwecke wie folgt vorgehen, nämlich durch Abfiltrieren der unlöslichen Bestandteile, Waschen der als Filtrat erhaltenen organischen Lösung mit Wasser, Trocknen der organischen Lösung und anschliessendes Abdestillieren des Lösungsmittels, wobei man die gewünschte Verbindung erhält, die man gewünschtenfalls in bekannter Weise, z.B. durch Umkristallisieren, durch präparative Dünnschichtchromatographie oder durch Säulenchromatographie, weiter reinigen kann.

In ähnlicher Weise wird die die Hydroxylgruppe schützende Gruppe R^1 in bekannter Weise vor, nach oder gleichzeitig mit der Beseitigung der die Carboxylgruppe schützenden Gruppe in der oben beschriebenen Weise entfernt. Die Beschaffenheit der die Hydroxylgruppe schützenden Gruppe R^1 ist nicht von Bedeutung, indem man eine beliebige derartige Gruppe, wie sie üblicherweise für solche Reaktionen dieser Art zur Anwendung gelangt, einsetzen kann. Man wird aber als Schutzgruppe vorzugsweise eine Aralkyloxycarbonylgruppe, z.B. eine Benzyloxycarbonyl- oder p-Nitrobenzyloxycarbonylgruppe, oder eine Trialkylsilylgruppe, z.B. eine Trimethylsilyl- oder tert.-Butyldimethylsilylgruppe, und ganz bevorzugterweise eine tert.-Butyldimethylsilylgruppe, einsetzen.

Sofern R^1 eine Aralkyloxycarbonylgruppe, z.B. eine p-Nitrobenzyloxycarbonylgruppe, bedeutet, lässt sich dieselbe durch Behandeln der entsprechenden Verbindung in einem Reduktionsmittel entfernen. Die Art des Reduktionsmittels und die Reaktionsbedingungen für die Beseitigung einer solchen die Hydroxylgruppe schützenden Gruppe sind dieselben, wie bereits beschrieben im Zusammenhang mit der Beseitigung der die Carboxylgruppe schützenden Gruppe, welche in der durch R^2 wiedergegebenen Gruppe enthalten ist, so dass man die die Carboxylgruppe schützende Gruppe und die die Hydroxylgruppe schützende Gruppe gleichzeitig entfernen kann.

In jenen Fällen, in denen R^1 eine Trialkylsilylgruppe, z.B. eine tert.-Butyldimethylsilylgruppe, bedeutet, lässt sich dieselbe durch Behandeln der in Frage stehenden Verbindung mit einer Fluoridionen erzeugenden Verbindung, z.B. Tetraäthylammoniumfluorid, oder mit einer Säure, wie z.B. Salzsäure, Schwefelsäure oder Essigsäure, vorzugsweise aber einer Fluoridionen erzeugenden Verbindung, entfernen. Die Reaktion erfolgt vorzugsweise in Gegenwart eines Lösungsmittels, dessen Beschaffenheit nicht von besonderer Bedeutung ist, vorausgesetzt, dass sie bezüglich der Reaktion keine nachteiligen Wirkungen ausübt. Vorzugsweise wird man einen Äther, z.B. Tetrahydrofuran oder Dioxan, als Lösungsmittel verwenden.

Bevorzugterweise wird man bei einer Reaktionstemperatur zwischen Umgebungstemperatur und 60°C arbeiten, wobei die Arbeitsdauer für diese Umsetzung zwischen mehreren Minuten und 100 Stunden schwanken kann.

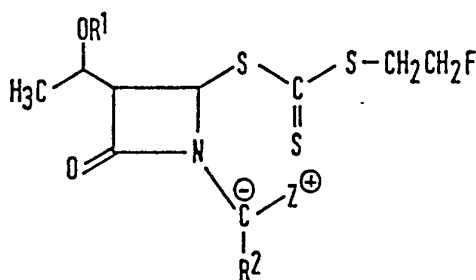
Nach der Entfernung der Schutzgruppe bzw. Schutzgruppen kann man die entstandene Verbindung der Formel I in an sich bekannter Weise aus dem Reaktionsgemisch gewinnen, und nötigenfalls kann man sie in an sich bekannter Weise, wie z.B. durch Umkristallisieren, präparative Dünnschichtchromatographie oder Säulenchromatographie, weiter reinigen.

In jenen Fällen, in denen die durch R^2 wiedergegebene geschützte Carboxylgruppe in einer Verbindung der Formel IV eine veresterte Carboxylgruppe darstellt, und insbesondere dann, wenn die Estergruppe eine der bevorzugten Gruppen ist, wie sie weiter oben im Zusammenhang mit den Verbindungen der Erfindung beschrieben worden sind, und ganz be-

sonders dann, wenn es sich um eine (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)-methoxycarbonylgruppe handelt, mag es nicht nötig sein, die die Carboxylgruppe schützende Gruppe zu entfernen, indem der gewünschte Ester direkt erhalten werden kann. In diesem Falle sollte die zur Beseitigung der die Hydroxylgruppe schützenden Gruppe R^1 gewählte Umsetzung so gesteuert werden, dass die veresterte Carboxylgruppe unangetastet bleibt.

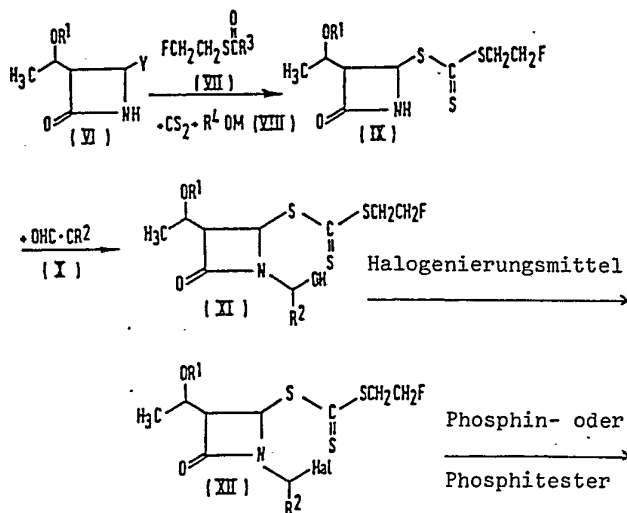
Gewünschtenfalls kann man die erhaltene Verbindung der Formel I oder ein Salz bzw. einen Ester davon im Falle des Vorhandenseins der 5S-Konfiguration durch Erhitzen in Gegenwart oder in Abwesenheit eines organischen Lösungsmittels in der Weise, wie dies im Zusammenhang mit der Verbindung der Formel IV beschrieben worden ist, in das entsprechende Isomer mit der 5R-Konfiguration überführen.

Gemäss einem weiteren Verfahren kann man die erfindungsgemässen Verbindungen dadurch erhalten, dass man eine Verbindung der folgenden allgemeinen Formel:

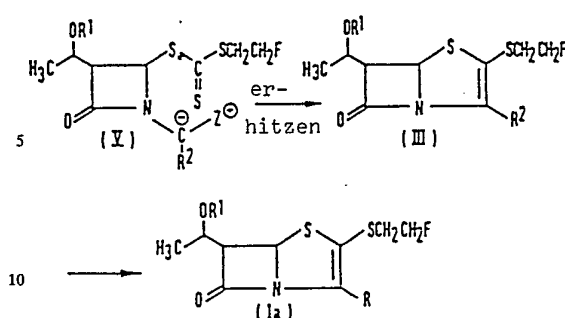


worin R^1 und R^2 die oben beschriebenen Bedeutungen haben und Z^+ eine Trialkylphosphoniogruppe, z.B. eine Tributylphosphoniogruppe, eine Triarylphosphoniogruppe, z.B. eine Triphenylphosphoniogruppe, oder eine zweifach veresterte Phosphonogruppe, die mit einem Kation kombiniert ist, z.B. eine mit einem Lithium- oder Natriumion kombinierte Diäthylphosphonogruppe, bedeutet, erhitzt, wobei man zu einer Verbindung der Formel IV gelangt, worauf man die durch R^1 wiedergegebene die Hydroxylgruppe schützende Gruppe entfernt und sofern die Schutzgruppe noch vorhanden ist, die durch R^2 wiedergegebene geschützte Carboxylgruppe in eine freie Carboxylgruppe überführt.

Diese Umsetzung wird in der britischen Patentschrift Nr. 2 048 261 beschrieben. Die Verbindungen der Formel V, wie sie als Ausgangsmaterialien für diese Umsetzung in Frage kommen, lassen sich ebenfalls gemäss jener Patentschrift herstellen, wobei der gesamte Reaktionsverlauf durch das folgende Reaktionsschema erläutert wird:



6



In den obigen Formeln bedeutet das Symbol Y eine Alkanoxyloxygruppe, z.B. eine Acetoxy- oder Propionyloxygruppe, eine Alkansulfonylgruppe, z.B. eine Methansulfonyl- oder Äthansulfonylgruppe, eine Arylsulfonylgruppe, z.B. eine Benzolsulfonyl- oder p-Toluolsulfonylgruppe, ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodat, vorzugsweise aber eine Acetoxy- oder Methansulfonylgruppe oder ein Chloratom und noch lieber eine Acetoxygruppe. Das Symbol M bedeutet ein Alkalimetall, z.B. Natrium, Kalium oder Lithium und vorzugsweise Natrium. Das Symbol R^3 bedeutet eine Alkylgruppe, z.B. eine Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl- oder Butylgruppe, oder eine Arylgruppe, z.B. eine Phenylgruppe, und vorzugsweise die Methylgruppe. Das Symbol R^4 stellt eine Alkylgruppe, z.B. eine Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl- oder Butylgruppe, und vorzugsweise die Methylgruppe dar. Hal bedeutet ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodat. Das Symbol R ist das Wasserstoffatom oder eine veresterte Carboxylgruppe. Die Symbole Z^+ , R^1 und R^2 haben die obigen Bedeutungen.

Die oben erwähnte Reaktionsfolge ist aus der britischen Patentschrift Nr. 2 048 261 bekannt, wie dies bereits erwähnt worden ist. Sämtliche Reaktionsdetails werden in der Patentschrift beschrieben. Es ist indessen bei diesem besonderen Reaktionsschema von Wichtigkeit, dass in der ersten Arbeitsstufe, d.h. bei der Umsetzung einer Verbindung der Formel VI mit dem Schwefelkohlenstoff und den Verbindungen der Formeln VII und VIII zwecks Bildung einer Verbindung der Formel IX die Verbindungen der Formeln VII und VIII und der Schwefelkohlenstoff gleichzeitig im voraus zur Umsetzung gebracht werden, um ein weitgehend stabiles Zwischenprodukt der folgenden Formel zu erhalten:



worin M die obige Bedeutung hat, worauf man diese Verbindung mit einer Verbindung der Formel VI umsetzt. Gemäss der in der oben erwähnten britischen Patentschrift geoffenbarten Reaktion werden die Verbindung der Formel VII, die Verbindung der Formel VIII und der Schwefelkohlenstoff stufenweise in diese Reihenfolge zu einer Verbindung der Formel VI zugegeben, doch hat sich gezeigt, dass bei Befolgung dieser Reihenfolge im vorliegenden Falle die Verbindungen der Formel IX in äusserst schlechter Ausbeute anfallen, weil die Verbindung der Formel VII und die Verbindung der Formel VIII miteinander unter Bildung eines unbeständigen Zwischenproduktes, d.h. eines Metallsalzes von 2-Fluoräthanthiol, reagieren und dieses letztere Metallsalz sich rasch unter Bildung von Äthylensulfid zersetzt.

Die Ester der Verbindung der Formel I können durch übliche Veresterungsverfahren, ausgehend von einer Verbindung der Formel I in Form der freien Säure oder einem Salz davon, oder durch übliche Umesterungsvorgänge, ausgehend von einem anderen Ester, hergestellt werden. Im Falle des am meisten bevorzugten Esters, d.h. des (5-Methyl-2-oxo-1,3-

dioxolen-4-yl)- methylesters, kann derselbe beispielsweise durch eine übliche Veresterungsreaktion beispielsweise eines 4-Halogenmethyl-5-methyl- 1,3-dioxolen-2-ons, z.B. 4-Brommethyl-5-methyl-1,3- dioxolen-2-on, mit der freien Säure oder einem Salz davon, vorzugsweise einem Alkalimetallsalz, erhalten werden. Eine solche Reaktion unter Verwendung eines Salzes der Säure der Formel I ist besonders bequem, doch kann man bei Verwendung der freien Säure für diese Umsetzung die gleiche Wirkung durch Verwendung der freien Säure in Gegenwart einer Base erzielen.

Solche Veresterungsreaktionen erfolgen normalerweise in Gegenwart eines Lösungsmittels, dessen Beschaffenheit nicht von besonderer Bedeutung ist, vorausgesetzt, dass das Lösungsmittel die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst. Beispiele geeigneter Lösungsmittel umfassen N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Nitromethan, Acetonitril, Aceton, Tetrahydrofuran, Dioxan, Methanol, Äthanol, Chloroform, Methylenchlorid, Benzol oder Toluol, vorzugsweise aber N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid oder Dimethylsulfoxid.

Wie bereits erwähnt worden ist, erfolgt die Umsetzung in jenen Fällen, in denen die Veresterungsreaktion unter Verwendung der freien Säure der Formel I und von einem 4-Halogenmethyl-5-methyl- 1,3-dioxolen-2-on durchgeführt wird, vorzugsweise in Gegenwart einer Base. Als Base kann man eine organische Base, z.B. Triäthylamin oder Dicyclohexylamin, oder eine anorganische Base und insbesondere ein Alkalimetall- oder Erdalkalimetallcarbonat oder -bicarbonat, beispielsweise Natriumbicarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Calciumcarbonat, einsetzen.

Auch die Reaktionstemperatur ist nicht von besonderer Bedeutung, obwohl man vorzugsweise die Umsetzung bei relativ niedriger Temperatur durchführt, um Nebenreaktionen auf ein Minimum herabzusetzen. Die bevorzugte Temperatur liegt bei 0 °C bis 100 °C. Die für die Umsetzung erforderliche Zeit hängt von der Reaktionstemperatur und der Beschaffenheit der Reaktionspartner ab, doch wird die Umsetzung normalerweise innerhalb von mehreren Minuten bis 200 Stunden beendet sein.

Nach beendeter Umsetzung kann man das erhaltene Produkt in an sich bekannter Weise aus dem Reaktionsgemisch gewinnen. So kann man beispielsweise gemäß einer geeigneten Arbeitsweise wie folgt vorgehen: Zugabe eines mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittels zum Reaktionsgemisch, Waschen des gesamten Gemisches mittels Wasser, Trocknen des Gemisches und schliesslich Entfernen des Lösungsmittels durch Destillation, wobei man zur gewünschten Verbindung gelangt die man nötigenfalls durch übliche Massnahmen, wie Umkristallisierung oder verschiedene chromatographische Techniken, weiter reinigen kann.

Die erfindungsgemässen Verbindungen besitzen starke antibakterielle Wirkungen gegen verschiedene Varietäten von Bakterien, einschliesslich sowohl grampositiver als auch gramnegativer Bakterien, sowie anaerober Bakterien, und sind daher für die Behandlung von durch solche Bakterien verursachten Erkrankungen sehr wertvoll.

Die Aktivitäten der erfindungsgemässen Verbindungen gegenüber verschiedener Bakterien finden sich in der folgenden Tabelle unter Angabe deren minimaler Hemmungskonzentrationen (Mikrogramm pro Milliliter). Zusätzlich wird eine Anzahl von bekannten Verbindungen ähnlicher Struktur mit deren Resultaten wiedergegeben. Die Verbindungen sind in der folgenden Tabelle mit den nachstehend wiedergegebenen Zahlen bezeichnet:

1. Natrium-(5R,6S)-2- (2-fluoräthylthio)-6-[1-(R)-hydroxyäthyl]- penem-3-carboxylat
2. (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)- methyl- (5R,6S)-2-

(2-fluoräthylthio)-6- [1-(R)-hydroxyäthyl]- penem-3-carboxylat

3. Natrium-(5R,6S)-2- (2-chloräthylthio)-6- 1-(R)-hydroxyäthyl]- penem-3-carboxylat

4. Natrium-(5R,6S)-2-äthylthio-6-[1-(R)-hydroxyäthyl]- penem-3-carboxylat

5. Natrium-(5R,6S)- 2-bromäthylthio)-6- [1-(R)-hydroxyäthyl]- penem-3-carboxylat

Die Verbindungen Nr. 1 und 2 sind erfindungsgemässe Verbindungen, nämlich das Natriumsalz und der (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)-methylester der Verbindung der Formel I, während die Verbindungen Nr. 4 und 5 bekannte Verbindungen mit einer ähnlichen Struktur und die Verbindung Nr. 3 eine ganz allgemein dem Stande der Technik angehörende Verbindung sind. Es werden zwei Werte A und B für die Verbindung Nr. 2 angegeben. Der erste Wert A ist jener Wert, wie er erhalten wird, wenn man die Verbindung als solche einsetzt, während der Wert B jenen Wert darstellt, den man nach der Inkubation der Verbindung mit Kaninchenserum bei 37 °C während einer Zeit von 1 Stunde erzielt zum Zwecke, die in vivo erzielten Effekte zu simulieren.

Tabelle

Mikro-Organismus	Verbindung Nr.					
	1	2 A B	3	4	5	
Staphylococcus aureus 209 P	0,01	0,05	0,01	0,02	0,02	0,05
Staphylococcus aureus 56	0,02	0,05	0,02	0,02	0,05	0,05
Escherichia coli NIHJ	0,1	0,4	0,1	0,2	0,4	0,4
Escherichia coli 609	0,1	0,4	0,1	0,6	0,8	0,4
Klebsiella pneumoniae 806	0,1	0,4	0,1	0,4	0,4	0,4
Klebsiella pneumoniae 846	0,8	3,1	0,8	—	—	—
Proteus vulgaris	0,8	1,5	0,8	—	—	—

Eine Durchsicht dieser Tabelle zeigt einige wichtige Faktoren. Erstens kann man bei einem rohen Vergleich zwischen der Verbindung Nr. 1 und den Verbindungen Nr. 3 bis 5, welche alle als Natriumsalze eingesetzt sind, ersehen, dass die Verbindung Nr. 1, nämlich die erfindungsgemässe Verbindung, durchwegs mindestens so wirksam wie und im allgemeinen wirksamer ist als die bekannten Verbindungen. Ferner weiss man, dass Escherichia coli Stamm 609 das Enzym β -Lactamase erzeugt, welches den β -Lactamring zu brechen vermag und die Aktivität mancher Penicillinderivate zerstört. Es handelt sich daher um einen penicillinresistenten Stamm, während Escherichia coli NIHJ im allgemeinen als penizillinempfindlicher Stamm angesehen wird. Während die Verbindung Nr. 1 gegenüber beiden Stämmen gleich wirksam ist, sind die dem Stande der Technik angehörenden Verbindungen gegen den resistenten Stamm weniger wirksam. Schliesslich findet man, auch wenn die Verbindung Nr. 2 als solche in diesem in vitro-Test weniger wirksam ist als die Verbindung Nr. 1, dass die Verbindung, wenn sie mit Kaninchenserum behandelt worden ist, ebenso wirksam wie die Verbindung Nr. 1 ist.

Neben der hervorragenden Aktivität in vitro sind die erfindungsgemässen Verbindungen auch in vivo ausserordentlich wirksam und haben sich als wirksamer erwiesen als ähnliche bekannte Verbindungen. Bei experimentellen Infektio-

nen von Gruppen von Mäusen mit *Staphylococcus aureus* 56 oder *Escherichia coli* 704 und anschließender Behandlung durch subkutane Injektion mit einer Lösung entweder der Verbindung Nr. 1 oder der Verbindung Nr. 4 in physiologischer Kochsalzlösung waren die ED₅₀-Werte für die Verbindung Nr. 1 gegenüber *Staphylococcus aureus* 56 und *Escherichia coli* 704 0,9 bzw. 2,9 mg/kg, während die entsprechenden Werte für die Verbindung Nr. 4 2,6 bzw. 10,7 mg/kg betragen.

Wenngleich durch die obigen Resultate dargetan wird, dass die erfindungsgemässen Verbindungen im allgemeinen eine gute Aktivität zeigen und man daher annehmen kann, dass sie als therapeutische Mittel von beträchtlichem Wert sind, wurde mit Überraschung festgestellt, dass die Verbindung Nr. 2, d.h. der (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)-methylester, andere Eigenschaften aufweist, welche deswegen diese Verbindung für praktische Zwecke besonders wichtig machen. Dieser Ester zeigt spezifischerweise eine wesentlich bessere Blutkonzentration und Rückgewinnung in Urin als alle übrigen getesteten Ester und als die freie Säure oder die entsprechenden Salze. Während beispielsweise die Rückgewinnungsrate des Natriumsalzes in Urin bloss 7% betrug, lag der entsprechende Wert für den (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)-methylester bei 46%, wodurch angezeigt wird, dass diese Verbindung wesentlich langsamer zu inaktiven metabolischen Produkten abgebaut worden war. Daraus ergibt sich, dass die Verbindung Nr. 2 während wesentlich längerer Zeit als die übrigen Ester, die freie Säure oder deren Salze im Blut aktiv bleibt und somit eine höhere Blutkonzentration erzielt. Demzufolge liesse sich die Verbindung Nr. 2 in geringeren Dosierungsmengen als die übrigen Verbindungen bei entsprechend geringeren Risiken von Nebenwirkungen und bei niedrigeren Kosten verabreichen, oder es lässt sich daraus entnehmen, dass bei der Verabreichung dieser Verbindung in der gleichen Dosierungsmenge eine wesentlich kräftigere und raschere Wirkung erzielt werden dürfte.

Ausserdem besitzen die erfindungsgemässen Verbindungen eine äusserst niedrige Toxizität. Um die akute Toxizität zu bewerten, wurden drei Mäuse jeweils intravaskulär mit 3000 mg/kg der Verbindung Nr. 1 durch Injektion behandelt. Keine einzige Maus starb bei dieser Dosierungsmenge, wodurch die niedrige Toxizität dieser Verbindung bewiesen wird.

Die erfindungsgemässen Verbindungen lassen sich oral oder parenteral unter Erzielung ganz ausgezeichneter Wirkungen verabreichen. Dabei wurde aber festgestellt, dass die freie Säure und deren Salze mit Vorteil parenteral, z.B. durch intravenöse, intramuskuläre oder subkutane Injektion, verabreicht werden, wobei sie bei einer hohen Konzentration in das Blut übergeführt werden, während die Ester und insbesondere der (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)-methylester vorzugsweise oral verabreicht werden, wodurch sie ebenfalls bei hoher Konzentration in das Blut eingeführt werden.

Für die orale Verabreichung werden die Verbindungen vorzugsweise in Form von Tabletten, Granulaten, Kapseln, Pulvern oder Sirupen verabreicht. Die Dosierungsmenge der erfindungsgemässen Verbindungen schwankt je nach Alter, Körpergewicht und Zustand der Patienten, sowie je nach der Form und der Art der Verabreichung. Im allgemeinen jedoch wird man Erwachsenen tägliche Dosierungsmengen von 200 bis 3000 mg der Wirksubstanz zuführen wobei die Verabreichung in einer einzigen Dosierung oder in mehreren Dosen geschehen kann.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele erläutert. Die Herstellung einiger Ausgangsmaterialien wird ebenfalls in den folgenden Präparaten veranschaulicht.

Beispiel 1

Natrium-(5R,6S)-2-(2-fluoräthylthio)-6-[1-(R)-hydroxyäthyl]-penem-3-carboxylat

5 (a) *p*-Nitrobenzyl-(5S,6S)-6-[1-(R)-tert.-butyldimethylsilyloxyäthyl]-2-(2-fluoräthylthio)-penem-3-carboxylat

Einer Lösung von 447 mg *p*-Nitrobenzyl-(5S,6S)-6-[1-(R)-tert.-butyldimethylsilyloxyäthyl]-2-thioxopenam-3-carboxylat in 5 ml Nitromethan unter einem Stickstoffstrom und unter Eiskühlung eine Lösung von 171 mg 1-Brom-2-fluoräthan in 1 ml Nitromethan und 138 µl Triäthylamin hinzugeben. Das Gemisch wurde hierauf bei Raumtemperatur während 3 Tagen gerührt. Nach Ablauf dieser Zeitspanne wurde das Reaktionsgemisch durch Eindampfen unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung ewaschen und hierauf über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand über Kieselgel der Säulenchromatographie unterworfen. Die erwünschte Verbindung wurde in roher Form durch Eluierung mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat im Volumenverhältnis 20:1 erhalten. Dieses Produkt wurde über Kieselgel durch Säulenchromatographie unter Eluierung mit einer Mischung von Hexan und Äthylacetat im Volumenverhältnis 5:1 weiter gereinigt. Auf diese Weise erhielt man 110 mg der oben erwähnten Verbindung.

Infrarotabsorptionsspektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 1790, 1680.

Magnetisches Kernresonanzspektrum (CDCl₃) δ ppm: 0,90 (9H, Singulett); 1,45 (3H, Dublett, J = 6, 0 Hz); 3,30 (2H, Dublett von Triplets, J = 19,0 und 6,0 Hz); 3,90 (1H, Dublett von Dubletts, J = 10,0 und 4,0 Hz); 4,20–4,60 (1H, Multipllett); 4,65 (2H, Dublett von Triplets, J = 47,0 und 6,0 Hz); 5,20, 5,50 (2H, AB-Quartett, J = 14,0 Hz); 5,70 (1H, Dublett, J = 4,0 Hz); 7,62, 8,23 (4H, A₂B₂, J = 9,0 Hz).

(b) *p*-Nitrobenzyl-(5R,6S)-6-[1-(R)-tert.-butyldimethylsilyloxyäthyl]-2-(2-fluoräthylthio)-penem-3-carboxylat
2,0 mg Hydrochinon wurden einer Lösung von 110 mg *p*-Nitrobenzyl-(5S,6S)-6-[1-(R)-tert.-butyldimethylsilyloxyäthyl]-2-(2-fluoräthylthio)-penem-3-carboxylat in 18 ml Xylol hinzugegeben und das Gemisch in einem Ölbad bei 135 °C in einem Stickstoffgasstrom während 3 Stunden erhitzt. Hierauf wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand durch Chromatographie über eine Lobar-Säule der Firma Merck & Co., Inc., Kieselgel, size B) durch Eluierung mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat im Volumenverhältnis 25:1 gereinigt, wobei man in getrennten Fraktionen die oben erwähnte Verbindung und das Ausgangsmaterial erhielt. Das zurückgewonnene Ausgangsmaterial wurde hierauf in der gleichen Weise, wie dies oben beschrieben worden ist, erhitzt, wobei man weitere Mengen an erwünschter Verbindung erhielt. Die Totalausbeute betrug 82 mg (74,5%).

Infrarotabsorptionsspektrum (flüssiger Film) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 1790, 1690, 1605.

Magnetisches Kernresonanzspektrum (CDCl₃) δ ppm: 0,90 (9H, Singulett); 1,35 (3H Dublett J = 6,0 Hz); 3,32 (2H, Dublett von Triplets, J = 19,0 und 6,0 Hz); 3,80 (1H, Dublett von Dubletts, J = 4,0 und 2,0 Hz); 4,00–4,60 (1H, Multipllett);

4,70 (2H, Dublett von Triplets, $J = 7,0$ und $6,0$ Hz);
 5,25, 5,50 (2H, AB-Quartett, $J = 14,0$ Hz);
 5,72 (1H, Dublett, $J = 2,0$ Hz).
 7,68, 8,24 (4H, A_2B_2 , $J = 9,0$ Hz).

(c) *p*-Nitrobenzyl-(5*R*,6*S*)-2-(2-fluoräthylthio)-6-[1-(*R*)-hydroxyäthyl]-penem-3-carboxylat

86 µl Essigsäure und 0,604 ml einer 1 Mol Tetrabutylammoniumfluorid enthaltenden Tetrahydrofuranlösung wurden einer Lösung von 82 mg *p*-Nitrobenzyl-(5*R*,6*S*)-6-[1-(*R*)-tert.-butyldimethylsilyloxyäthyl]-2-(2-fluoräthylthio)-penem-3-carboxylat in 2 ml Tetrahydrofuran hinzugegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur und hierauf während 10 Stunden in einem Ölbad bei 30°C gerührt. Nach Ablauf dieser Zeitspanne wurde das Gemisch mit Äthylacetat verdünnt und nacheinander mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung, einer wässrigen 5%igen (Gew./Vol.) Natriumbicarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen. Hierauf wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand durch Chromatographie über eine Lobar-Säule der Firma Merck & Co., Inc., Kieselgel, size A) unter Eluierung mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat im Volumenverhältnis 65:35 gereinigt, wobei man 40 mg der oben erwähnten Verbindung vom Schmelzpunkt 168 bis 170°C erhielt.

Ultraviolettabsorptionsspektrum (Äthanol) λ_{max} nm: 261, 339.

Magnetisches Kernresonanzspektrum (in hexadeuteriertem Dimethylsulfoxyd) δ ppm:

1,18 (3H, Dublett, $J = 6,0$ Hz);
 2,90–3,70 (2H, Multipllett);
 3,86 (1H, Dublett von Dubletts, $J = 6,0$ und $2,0$ Hz);
 3,80–4,15 (1H, Multipllett);
 4,66 (2H, Dublett von Triplets, $J = 47,0$ und $6,0$ Hz).
 5,19 (1H, Dublett, $J = 4,0$ Hz);
 5,30, 5,48 (2H, AB-Quartett, $J = 14,0$ Hz);
 5,77 (1H, Dublett, $J = 2,0$ Hz);
 7,72, 8,25 (3H, A_2B_2 , $J = 9,0$ Hz).

(d) Natrium-(5*R*,6*S*)-2-(2-fluoräthylthio)-6-[1-(*R*)-hydroxyäthyl]-penem-3-carboxylat

39 mg *p*-Nitrobenzyl-(5*R*,6*S*)-2-(2-fluoräthylthio)-6-[1-(*R*)-hydroxyäthyl]-penem-3-carboxylat wurden in 3 ml Tetrahydrofuran gelöst und die entstandene Lösung mit 3 ml einer Phosphatpufferlösung von einem pH-Wert von 7,1, welche Natriumionen enthielt, und 78 mg 10 gew.-%igem Palladium-auf-Kohle versetzt. Hierauf wurde das Gemisch in einem Wasserstoffgasstrom bei Zimmertemperatur während $2\frac{1}{2}$ Stunden gerührt. Nach Ablauf dieser Zeitspanne wurde der Katalysator durch Filtrieren entfernt und das Filtrat mit Äthylacetat gewaschen. Die entstandene wässrige Schicht wurde durch Eindampfen unter vermindertem Druck auf ungefähr 2 ml eingengt. Dann wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie über Diaion HP-20AG der Firma Mitsubishi Chemical Industries behandelt. Die mit einer 5 vol.-%igen wässrigen Acetonlösung eluierte Fraktion wurde durch Eindampfen unter vermindertem Druck eingengt und gefriergetrocknet, wobei man 17 mg der gewünschten Verbindung in Form eines weissen Pulvers erhielt.

Infrarotabsorptionsspektrum (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 3425, 1765, 1600.

Ultraviolettabsorptionsspektrum (H_2O) λ_{max} nm: 252,5, 321,5.

Magnetisches Kernresonanzspektrum (D_2O) δ ppm: 1,30 (3H, Dublett, $J = 6,0$ Hz);
 2,90–3,50 (2H, Multipllett);

3,90 (1H, Dublett von Dubletts, $J = 6,0$ und $2,0$ Hz).
 4,00–4,45 (1H, Multipllett);
 4,70 (2H, Dublett von Triplets, $J = 47,0$ und $6,0$ Hz);
 5,69 (1H, Dublett, $J = 2,0$ Hz).

5

Beispiel 2

(5*R*,6*S*)-2-(2-Fluoräthylthio)-6-[1-(*R*)-hydroxyäthyl]-penem-3-carbonsäure

Eine Probe des gemäss Angaben in Beispiel 1 erhaltenen Natriumsalzes wurde durch Zugabe einer 5%igen (Gew./Vol.) wässrigen Zitronensäurelösung angesäuert. Die so entstandene Lösung wurde hierauf mit Methylenchlorid extrahiert und der Extrakt mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und hierauf über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Methylenchlorid wurde abdestilliert, wobei man die freie Säure in quantitativer Ausbeute erhielt.

Ultraviolettabsorptionsspektrum (Äthanol) λ_{max} nm: 256, 333.

20

Beispiel 3

(5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)-methyl-(5*R*,6*S*)-2-(2-fluoräthylthio)-6-[1-(*R*)-hydroxyäthyl]-penem-3-carboxylat

Eine Lösung von 200 mg des Natriumsalzes der (5*R*,6*S*)-2-(2-Fluoräthylthio)-6-[1-(*R*)-hydroxyäthyl]-penem-3-carbonsäure in 4 ml *N,N*-Dimethylacetamid wurde mit Eis gekühlt und mit 135 mg 4-Brommethyl-5-methyl-1,3-dioxolen-2-on versetzt und das entstandene Gemisch gerührt und hierauf über Nacht stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde hierauf mit Wasser verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und hierauf über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, worauf man das Lösungsmittel durch Destillation entfernte. Auf diese Weise erhielt man einen aus Kristallen bestehenden Niederschlag. Diese Kristalle wurden mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat im Volumenverhältnis 1:1 gewaschen und hierauf durch Filtrieren gesammelt. Auf diese Weise erhielt man 180 mg der gewünschten Verbindung in Form von weissen Kristallen vom Schmelzpunkt 138 bis 140°C .

Infrarotabsorptionsspektrum (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 3450, 1825, 1770, 1685 1485.

Ultraviolettabsorptionsspektrum (Äthanol) λ_{max} nm (ϵ): 258,6 (6915), 338,9 (9124).

Magnetisches Kernresonanzspektrum (bei 100 MHz in hexadeuteriertem Dimethylsulfoxyd) δ ppm:

1,20 (3H, Dublett, $J = 6,0$ Hz).
 2,20 (3H, Singulett);
 3,10–3,65 (2H, Multipllett).
 3,82 (1H, Dublett von Dubletts, $J = 6,0$ und $2,0$ Hz).
 3,85–4,20 (1H, Multipllett);
 4,68 (2H, Dublett von Triplets, $J = 47,0$ und $6,0$ Hz);
 5,10 (2H, Singulett);
 5,75 (1H, Dublett, $J = 2,0$ Hz).

55

Präparat 1

(3*S*,4*R*)-3-[1-(*R*)-tert.-Butyldimethylsilyloxyäthyl]-4-(5-fluor-2-thio-1,3-dithiapentyl)-azetidin-2-on

4 ml einer 0,5-molaren Lösung von Natriummethoxyd in Methanol wurde tropfenweise innerhalb von 15 Minuten einer Lösung von 268 mg 2-Fluoräthylthioacetat und 132 µl Schwefelkohlenstoff in 4 ml wasserfreiem Methanol, die auf -15°C abgekühlt worden war, hinzugegeben. Das Gemisch wurde während 30 Minuten bei -15°C gerührt und hierauf mit 604 mg (3*S*,4*R*)-3-[1-(*R*)-tert.-Butyldimethylsilyloxyäthyl]-4-acetoxiazetidin-2-on versetzt und das Gemisch wäh-

65

rend einer weiteren Stunde bei einer Temperatur von -15°C bis -10°C gerührt.

Nach Ablauf dieser Zeitspanne begannen sich Kristalle der gewünschten Verbindung auszuscheiden. Das Gemisch wurde demzufolge über Nacht bei -20°C stehen gelassen, worauf man 0,21 ml Essigsäure hinzugab und das Gemisch anschliessend mit Äthylacetat extrahierte. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde anschliessend durch Destillation entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt, wobei mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat im Volumenverhältnis 10:1 eluiert wurde. Auf diese Weise erhielt man 536 mg der gewünschten Verbindung vom Schmelzpunkt 106 bis 107°C .

Infrarotabsorptionsspektrum (KBr) $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:

3050, 1765, 1725.

Magnetisches Kernresonanzspektrum (bei 60 MHz, CDCl_3) δ ppm:

0,89 (9H, Singulett);
1,21 (3H, Dublett, $J = 6,0 \text{ Hz}$);
3,20 (1H, Triplett, $J = 2,0 \text{ Hz}$);
3,68 (2H, Dublett von Triplets, $J = 21,0$ und $6,0 \text{ Hz}$);
4,00–4,50 (1H, Multiplett);
4,59 (2H, Dublett von Triplets, $J = 47,0$ und $6,0 \text{ Hz}$);
5,65 (1H, Dublett, $J = 2,0 \text{ Hz}$);
6,65 (1H, breites Singulett).

Präparat 2

p-Nitrobenzyl- α -[(3*S*,4*R*)-3-[1-(*R*)-tert.-butyldimethylsilyloxyäthyl]-4-(5-fluor-2-thioxo-1,3-dithiapentyl)-azetidin-2-on-1-yl]-glycolat

29,85 g des Präparat 1 erhaltenen Produktes und 35,33 g *p*-Nitrobenzylglyoxylat-hydrat wurden in 1,4 Liter trockenem Benzol gelöst. Hierauf wurde das Benzol durch Erhitzen des Gemisches in einem Ölbad auf 110°C abdestilliert. Der Rückstand wurde anschliessend während 4 Stunden bei praktisch der gleichen Badtemperatur gerührt, worauf man durch Säulenchromatographie über Kieselgel reinigte und zwar durch Eluierung mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat im Volumenverhältnis 10:1. Auf diese Weise erhielt man 38,15 g der gewünschten Verbindung in Form eines Öls.

Infrarotabsorptionsspektrum (flüssiger Film) $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:
3550, 1770, 1605, 1520

Magnetisches Kernresonanzspektrum (bei 60 MHz, CDCl_3) δ ppm:

0,86 (9H, Singulett);
1,20, 1,23 (3H, Dublett, $J = 6,0 \text{ Hz}$);
3,21–4,45 (6H, Multiplett);
4,59 (2H, Dublett von Triplets, $J = 47,0$ und $6,0 \text{ Hz}$);
5,20, 5,33 (2H, AB-Quartett, $J = 14,0 \text{ Hz}$);
6,17, 6,21 (1H, Dublett, $J = 2,0 \text{ Hz}$);
7,49, 8,20 (4H, A_2B_2 , $J = 9,0 \text{ Hz}$).

Präparat 3

p-Nitrobenzyl- α -[(3*S*,4*R*)-3-[1-(*R*)-tert.-butyldimethylsilyloxyäthyl]-4-(5-fluor-2-thioxo-1,3-dithiapentyl)-azetidin-2-on-1-yl]- α -triphenylphosphoranylacetat

38,15 g des gemäss Präparat 2 erhaltenen Produktes wur-

10

den in 350 ml Tetrahydrofuran gelöst und die Lösung auf eine Temperatur von -20°C bis -15°C gekühlt. Diese Lösung wurde hierauf mit 8,95 ml 2,6-Lutidin versetzt, worauf man langsam 5,14 ml Thionylchlorid unter Aufrechterhaltung einer Temperatur von weniger als -15°C hinzugab. Das entstandene Gemisch wurde dann während 30 Minuten bei einer Temperatur von -20°C bis -15°C gerührt. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch in eine mit Eis gekühlte wässrige Lösung von Natriumchlorid gegossen und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und hierauf über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Hierauf wurde das Lösungsmittel abdestilliert, wobei man eine rohe Probe von *p*-Nitrobenzyl- α -[(3*S*,4*R*)-3-[1-(*R*)-tert.-butyldimethylsilyloxyäthyl]-4-(5-fluor-2-thioxo-1,3-dithiapentyl)-azetidin-2-on-1-yl]- α -chloracetat erhielt. Dieses gesamte Produkt wurde in 500 ml Tetrahydrofuran gelöst und hierauf die Lösung mit 11,93 ml 2,6-Lutidin und 27,02 g Triphenylphosphin versetzt. Das Gemisch wurde dann während 42 Stunden in einem Ölbad bei einer Badtemperatur von 75 bis 80°C gerührt und anschliessend in eine mit Eis gekühlte wässrige Natriumchloridlösung gegossen. Das entstandene Gemisch wurde mit Äthylacetat extrahiert und der Extrakt mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Hierauf wurde das Lösungsmittel durch Destillation entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie über Kieselgel unter Eluierung mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat im Volumenverhältnis 8:1 gereinigt. Auf diese Weise erhielt man 26,82 g der oben erwähnten Verbindung in Form eines gelben Pulvers.

Infrarotabsorptionsspektrum (KBr) $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:
1750, 1620, 1600, 1510.

Präparat 4

p-Nitrobenzyl-(5*R*,6*S*)-6-[1-(*R*)-tert.-butyldimethylsilyloxyäthyl]-2-(2-fluoräthylthio)-penem-3-carboxylat

3,35 g des gemäss Präparat 3 erhaltenen Produktes wurden in 220 ml wasserfreiem Xylol gelöst, worauf man 65 mg Hydrochinon hinzugab. Dann wurde das Gemisch während 12 Stunden in einem Ölbad bei einer Badtemperatur von 120 bis 125°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschliessend abdestilliert und der Rückstand durch Säulenchromatographie über Kieselgel unter Eluierung mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat im Volumenverhältnis 10:1 gereinigt. Das Eluat wurde durch Eindampfen unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand nochmals durch Chromatographie über einer Lobar-Säule der Firma Merck & Co. Inc., Kieselgel, zwei in Reihe miteinander verbundene Size B-Säulen, unter Eluierung mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat im Volumenverhältnis 25:1 gereinigt, wobei man 810 mg der oben erwähnten Verbindung vom Schmelzpunkt 118 bis 120°C und 318 mg *p*-Nitrobenzyl-(5*S*,6*S*)-1-[1-(*R*)-tert.-butyldimethylsilyloxyäthyl]-2-(2-fluoräthyl)-penem-3-carboxylat erhielt. Durch Dünnschichtchromatographie und Ultraviolett-, Infrarot- und magnetische Kernresonanzspektroskopie wurde bewiesen, dass diese Verbindungen mit den Verbindungen gemäss den Beispielen 1(b) bzw. 1(a) identisch waren.