19) DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT

Ausschliessungspatent

Erteilt gemaeß § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461 (11) **1569 11**

Int.Cl.³ 3(51) **C 07 D487/04**

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

21) AP C 07 D/ 2280 19 4 (22) 03.03.81 (44) 29.09.82
31) 26254/80 (32) 03.03.80 (33) JP

71) siehe (73)
72) HIRAOKA, TETSUO;KOBAYASHI, TAKEO;ISHIDA, NOBORU;SUGAWARA, SHINICHI;JP;
73) SANKYO COMPANY LTD SANKYO CENTRAL RESEARCH LABORATORIES; TOKYO, JP
74) INTERN. PAT. BUERO BERLIN, 1020 BERLIN, WALLSTR. 23/24

54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 7-OXO-1-AZABICYCLO (3,2,0) HEPT-2-ENE-2-CARBONSAEURE-DERIVATEN

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 7-Oxo-1- azabicyclo (3,2,0)hept-2-n en-2-carbonsäure-Derivaten mit starker antibakterieller Wirkung fuer die Anwendung als Arzneimittel. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer stabiler antibakteriell wirksamer Verbindungen. Erfindungsgemäß werden Verbindungen der allgemeinen Formel (I) hergestellt, worin beispielsweise bedeuten: R^1 Wasserstoff oder eine gegebenenfalls substituierte Alkylgruppe; X eine Oxygruppe, Thiogruppe, Sulfinylgruppe u. a.; A eine bi- oder trivalente gesättigte aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe; p 1 oder 2; R^2 eine Azido-, Nitro- oder Cyanogruppe u. a.; m und n gleich oder verschieden, 0 oder 1; - Formel I -

14.9.1981
APC08J/228 019/4
58 898 11

Nach der Beschreibung in The Journal of Antibiotics, 32, 1 (1979) haben sich die Verbindungen von Thienamycin jedoch als außerordentlich unstabil erwiesen, weshalb es wünschenswert wäre, Verbindungen mit größerer chemischer Stabilität zu finden, die die atibiotische Wirkung des Thienamycins beibehalten.

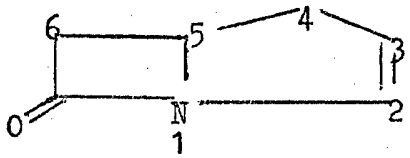
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen, die ähnlich dem Thienamycin potente Antibiotika sind, die jedoch wesentlich stabiler sind als das Thienamycin.

Darlegung des Wesens der Erfindung

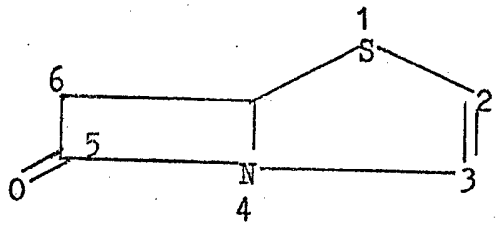
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu deren Herstellung aufzufinden.

Die Verbindungen der Erfindung besitzen die folgende Grundstruktur, worin die gezeigte Numerierung zur Definition der Verbindung verwendet wurde:



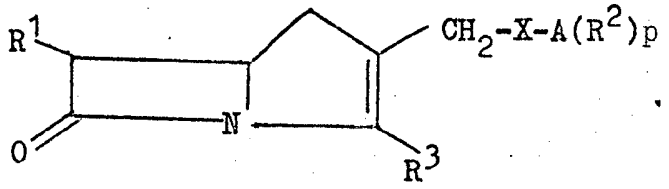
14.9.1981
APC08J/228 019/4
58 898 11

Es wird offensichtlich, daß diese Struktur ähnlich derjenigen bestimmter Penicillin-Derivate ist, insbesondere der 2-penem-Derivate, die die folgende Grundstruktur besitzen:



mit der Ausnahme, daß das Schwefelatom der 2-penem-Verbindungen durch ein Kohlenstoffatom ersetzt wurde und die Verbindungen der Erfindung eigentlich als "1-carba-2-penem-3-carbonsäure-Derivate" bezeichnet werden können (unter Zugrunde-Legung der 2-penem-Numerierung).

Insbesondere entsprechen die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



(I)

darin sind:

14.9.1981
APC08J/228 019/4
58 898 11

R^1 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe oder eine Alkylgruppe mit einem oder mehreren Hydroxy-, niederen Alkoxy-, niederen Alkanoyloxy-, Amino-, niederen Alkyl-substituierten Amino-, niederen Alkanoylamino-, Mercapto- oder niederen Alkylthiosubstituenten;

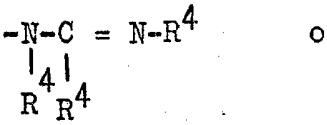
X eine Oxygruppe, eine Thiogruppe, eine Sulfinylgruppe oder eine Sulfonylgruppe;

A eine zwei-bindige oder drei-bindige gesättigte aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe;

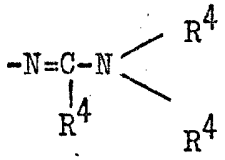
p beträgt 1 (wenn A bivalent ist) oder 2 (wenn A trivalent ist);

R^2 eine Azido-, Nitro- oder Cyanogruppe oder eine der Gruppen der folgenden Formeln:

$R-(B)_m-(D)_n-$,



oder



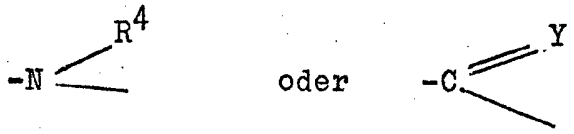
(darin sind:
m und n gleich oder verschieden und jeweils 1 oder 0;

R eine Amidinogruppe oder eine Gruppe der Formeln

R^4 , $-N(R^4)_2$ oder $-YR^4$;

14.9.1981
APC08J/228 019/4
58 898 11

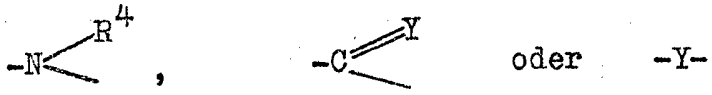
B eine Gruppe der Formel



oder

;

D eine Gruppe der Formel



(unter der Voraussetzung, daß m und n beide 1 sind, sind die durch B und D dargestellten Gruppen verschieden);

R^4 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe und, wenn R^4 ein oder mehrere Gruppen darstellt, können diese gleich oder verschieden sein, sowie

Y eine Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom); und

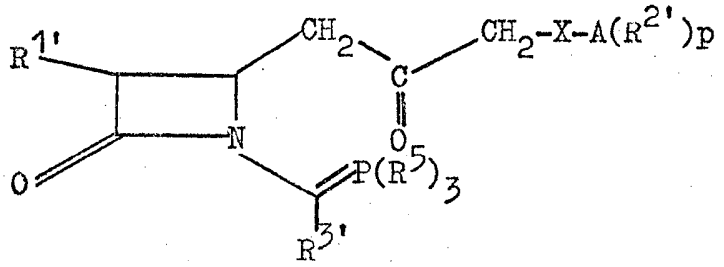
R^3 eine Carboxygruppe oder eine geschützte Carboxygruppe die in der Lage ist, unter physiologischen Bedingungen in eine Carboxygruppe umgewandelt zu werden.

In den Verbindungen der Formel (I), in denen R^3 eine Carboxygruppe darstellt und/oder in denen R^2 eine Carboxygruppe umfaßt, sind diese zur Bildung von Salzen in der Lage, weshalb die vorliegende Erfindung ebenfalls die pharmazeutisch annehmbaren Salze dieser Verbindungen umfaßt.

Die Erfindung offenbart weiterhin ein Verfahren zur Darstellung der Verbindungen der Formel (I) und ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze.

Das Verfahren umfaßt:

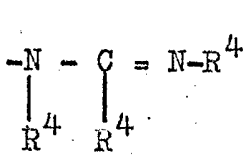
(a) Erhitzen einer Phosphor-ylid-Verbindung der Formel (II):



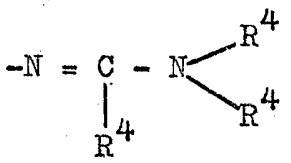
(darin sind:

$R^{1'}$ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe oder eine Alkylgruppe mit einem oder mehreren Hydroxy-, geschützten Hydroxy-, Alkoxy-, geschützten Amino-, niederen alkyl-substituierten Amino-, geschützten Mercapto- oder niederen Alkylthiosubstituenten;

$R^{2'}$ eine der Gruppen, die durch R^2 dargestellt werden mit Ausnahme von



und



worin alle reaktionsfähigen Amino-, Hydroxy-, Mercapto- oder Carboxygruppen geschützt wurden;

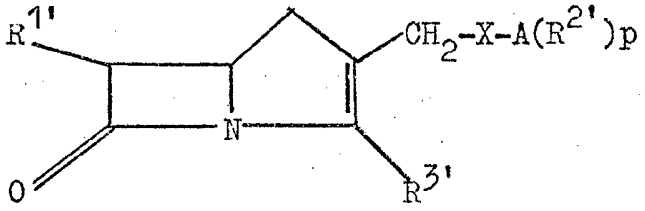
$R^{3'}$ eine geschützte Carboxygruppe;

R^5 eine Alkylgruppe oder eine Arylgruppe,

sowie

X, A und p wie voranstehend definiert),

um eine Verbindung der Formel (III) zu ergeben:

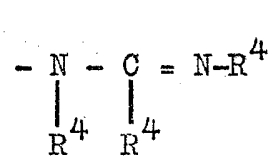


(III)

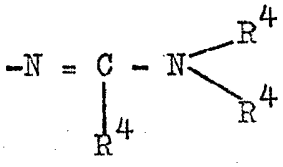
(darin sind $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, X, A und p wie voranstehend definiert);

(b) Erorderlichenfalls Aufhebung des Schutzes aller geschützten Amino-, Hydroxy-, Mercapto- und Carboxygruppen;

(c) Auf Wunsch die Umwandlung aller freien Aminogruppen in R^2 zu einer Gruppe der Formel



oder



und

(d) wenn die resultierende Verbindung eine Carboxygruppe enthält, auf Wunsch die Salzbildung mit der Verbindung, um deren pharmazeutisch annehmbares Salz zu erzeugen.

Fernerhin offenbart die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die aus einem Antibiotikum und einem pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff oder Verdünnungs-

mittel besteht, worin das Antibiotikum eine Verbindung der Formel (I) oder deren pharmazeutisch annehmbares Salz ist.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

In den Verbindungen der Formel (I), worin R^1 eine Alkylgruppe darstellt, kann es sich um eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe handeln, vorzugsweise mit 1-5 Kohlenstoffatomen. Beispiele für derartige Verbindungen umfassen Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, sek.-Butyl-, Pentyl-und Isopentylgruppen.

Wenn R^1 eine Alkylgruppe mit einem Alkoxysubstituenten darstellt, ist dieser vorzugsweise ein niederer Alkoxysubstituent, z.B. eine Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy- oder Isopropoxygruppe. Beispiele für geeignete Alkylgruppen sind die voranstehend ausgeführten Gruppen.

Wenn R^1 eine alkanoyloxy-substituierte Alkylgruppe darstellt, ist die Alkanoyloxygruppe vorzugsweise eine niedere Alkanoyloxygruppe, zum Beispiel eine Formyloxy-, Acetoxy-, Propionyloxy-, Butyryloxy-oder Isobutyryloxygruppe, wobei die Alkylgruppe vorzugsweise jede der voranstehend aufgeführten sein kann.

Wenn R^1 eine amino-substituierte Alkylgruppe darstellt, kan die Alkylgruppe eine der voranstehend aufgeführten sein. Die Aminogruppe braucht nicht-substituiert zu sein, oder kann einen oder zwei Alkylsubstituenten aufweisen,

vorzugsweise niedere Alkylsubstituenten. Geeignete alkylsubstituierte Aminogruppen umfassen Methylamino-, Dimethylamino-, Äthylamino-, Diäthylamino-, Propylamino-, und Isopropylaminogruppen. Die Aminogruppe der aminosubstituierten Alkylgruppe, die durch R^1 repräsentiert wird, kann ebenfalls mit einer Alkanoylgruppe substituiert sein, die vorzugsweise eine niedere Alkanoylgruppe darstellt, wobei geeignete Alkanoylaminogruppen Formylamino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Butyrylamino- und Isobutyrylaminogruppen umfassen.

Wenn R^1 eine mercapto-substituierte oder alkylthio-substituierte Alkylgruppe repräsentiert, kann die Alkylgruppe eine der voranstehend aufgeführten Gruppen sein, während der Alkylthio-Substituent vorzugsweise eine niedere Alkylthiogruppe ist, z.B. eine Methylthio-, Äthylthio-, Propylthio- oder Isopropylthiogruppe.

A stellt eine zwei-bindige oder drei-bindige gesättigte aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe dar, die geradkettig oder verzweigt sein kann. Wenn A eine zwei-bindige Gruppe darstellt, so kann diese eine Alkylen- oder Alkylidengruppe sein und vorzugsweise eine C_1-C_4-Alkylen- oder Alkylidengruppe, z.B. eine Methylen-, Äthylen-, Trimethylen-, Propylen-, Tetramethylen-, Äthyliden- oder Propylidengruppe. Wenn A eine drei-bindige gesättigte aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe darstellt, so kann diese vorzugsweise eine Alkan- α -yl- ω -yliden-Gruppe sein, besonders bevorzugt eine Gruppe mit 2-5 Kohlenstoffatomen.

Wenn R^2 eine Gruppe der folgenden Formel darstellt:

$$R-(B)_m-(D)_n-$$

und m und n beide null sind, so repräsentieren R^2= R und R ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Aminogruppe, eine Mono- oder Dialkylaminogruppe, eine Hydroxygruppe, eine Mercaptogruppe, eine Alkoxygruppe, eine Alkylthiogruppe oder eine Amidinogruppe. In diesem Fall ist R vorzugsweise ein Wasserstoffatom, eine Aminogruppe, eine Mono- oder Dialkylaminogruppe, eine Hydroxygruppe, eine Mercaptogruppe, eine Alkoxygruppe oder eine Alkylthiogruppe. Bevorzugte Mono- und Dialkylaminogruppen, die durch R repräsentiert werden und damit auch von R^2, sind solche Gruppen, bei denen die Alkylgruppe eine niedere Alkylgruppe ist, z.B. die Methylamino-, Dimethylamino-, Äthylamino-, Diäthylamino-, Propylamino- und Isopropylaminogruppen. Wenn R und damit R^2 eine Alkoxygruppe darstellen, ist diese vorzugsweise eine niedere Alkoxygruppe, z.B. eine Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy- oder Isopropoxygruppe. Wenn R und damit R^2 eine Alkylthiogruppe darstellen, ist diese vorzugsweise eine niedere Alkylthiogruppe, z.B. eine Methylthio-, Äthylthio-, Propylthio- oder Isopropylthiogruppe.

Wenn m null ist und n den Wert 1 hat, stellt R^2 eine Gruppe der Formel R-D- dar und ist vorzugsweise eine Hydrazino-, alkylsubstituierte Hydrazino-, Hydroxyamino-, Alkoxyamino-, Aminooxy-, alkyl-substituierte Aminooxy-, Aminothio-, alkyl-substituierte Aminothio-, Carboxy-,

Alkoxycarbonyl-, Thiocarboxy-, (Alkylthio)carbonyl-, Carbamoyl- oder alkyl-substituierte Carbamoylgruppe.

Wenn R^2 eine alkyl-substituierte Hydrazinogruppe darstellt, können ein oder mehrere (vorzugsweise zwei) Alkylsubstituenten vorhanden sein, die vorzugsweise niedere Alkylgruppen sind. Beispiele geeigneter alkyl-substituierter Hydrazinogruppen umfassen die Methylhydrazino-, N,N-Dimethylhydrazino-, Äthylhydrazino-, N,N-Diäthylhydrazino-, Propylhydrazino-und Isopropylhydrazinogruppen.

Wenn R^2 eine Alkoxyaminogruppe darstellt, ist die Alkoxygruppe vorzugsweise eine niedere Alkoxygruppe, wobei Beispiele für geeignete Alkoxyaminogruppen die Methoxyamino-, Äthoxyamino-, Propoxyamino- und Isopropoxyaminogruppen umfassen.

Wenn R^2 eine alkyl-substituierte Aminooxygruppe darstellt, können eine oder zwei Alkylsubstituenten sein, wobei solche vorzugsweise niedere Alkylgruppen sind. Beispiele für geeignete alkyl-substituierte Aminooxygruppen umfassen Methylaminooxy-, Dimethylaminooxy-, Äthylaminooxy-, Diäthylaminooxy-, Propylaminooxy- und Isopropylaminooxygruppen.

Wenn R^2 eine alkyl-substituierte Aminthiogruppe darstellt, können ein oder zwei Alkylsubstituenten vorhanden sein, wobei diese vorzugsweise niedere Alkylgruppen sind. Bei-

spiele für geeignete alkyl-substituierte Aminothiogruppen umfassen die Methylaminothio-, Dimethylaminothio-, Äthylaminothio-, Diäthylaminothio-, Propylaminothio- und Isopropylaminothiogruppen.

Wenn R^2 eine Alkoxycarbonylgruppe darstellt, so ist die Alkoxygruppe vorzugsweise eine niedere Alkoxygruppe, wobei Beispiele für geeignete Alkoxycarbonylgruppen die Methoxycarbonyl-, Äthoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl- und Isopropoxycarbonylgruppen umfassen.

Wenn R^2 eine (Alkylthio)carbonylgruppe darstellt, ist die Alkylgruppe vorzugsweise eine niedere Alkylgruppe, wobei Beispiele geeigneter (Alkylthio)carbonylgruppen die (Methylthio)carbonyl-, (Äthylthio)carbonyl-, (Propylthio)carbonyl- und (Isopropylthio)carbonylgruppen umfassen.

Wenn R^2 eine alkyl-substituierte Carbamoylgruppe darstellt, können ein oder zwei Alkylsubstituenten vorhanden sein, die vorzugsweise niedere Alkylgruppen sind. Beispiele für geeignete alkyl-substituierte Carbamoylgruppen umfassen die Methylcarbamoyl-, Dimethylcarbamoyl-, Äthylcarbamoyl-, Diäthylcarbamoyl-, Propylcarbamoyl- und Isopropylcarbamoylgruppen.

Wenn m und n beide den Wert 1 haben, repräsentiert R^2 eine Gruppe der Formel R-B-D-, worin B und D verschieden sind. Von den durch R^2 in dieser Formel repräsentierten Gruppen

sind die folgenden Gruppen bevorzugt: Alkanoylamino-, (Thioalkanoyl)amino-, Ureido-, Thioureido-, Alkanoyloxy-, Carbamoyloxy-, alkyl-substituierte Carbamoyloxy-, Thiocarbamoyloxy-, alkyl-substituierte Thiocarbamoyloxy-, Alkoxycarbonyloxy-, (Alkylthio)carbonyloxy-, Alkylthio-(thiocarbonyl)oxy-, Alkanoylthio-, (Thioalkanoyl)thio-, Thiocarbamoylthio-, alkylsubstituierte Thiocarbamoylthio-, Carbamoylthio-, alkyl-substituierte Carbamoylthio-, Alkoxy(thiocarbonyl)thio-, Alkylthio(thiocarbonyl)thio-, Carbazoyl-, alkyl-substituierte Carbazoyl-, Guanidinocarbonyl-, Thiocarbazoyl- und alkyl-substituierte Thiocarbazoylgruppen.

Wenn R^2 eine Alkanoylaminogruppe darstellt, ist die Alkanoylgruppe vorzugsweise eine niedere Alkanoylgruppe, wobei Beipsiele für geeignete Alkanoylaminogruppen die Formylamino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Butyrylamino- und Isobutyrylaminogruppen umfassen.

Wenn R^2 eine (Thioalkanoyl)aminogruppe darstellt, ist die Thioalkanoylgruppe vorzugsweise eine niedere Thioalkanoylgruppe, wobei Beispiele geeigneter Thioalkanoylaminogruppen die Thioacetylamino-, Thiopropionylamino-, Thiobutyrylamino- und Thioisobutyrylaminogruppen umfassen.

Wenn R^2 eine Alkanoyloxygruppe darstellt, ist die Alkanoylgruppe vorzugsweise eine niedere Alkanoylgruppe, wobei Beispiele geeigneter Alkanoyloxygruppen die Formyloxy-,

Acetoxy-, Propionyloxy-, Butyryloxy- und Isobutyryloxygruppen umfassen.

Wenn R^2 eine alkyl-substituierte Carbamoyloxygruppe darstellt, können 1 oder 2 Alkylsubstituenten vorhanden sein, die vorzugsweise niedere Alkylgruppen sind. Beispiele geeigneter alkyl-substituierter Carbamoyloxygruppen umfassen die Methylcarbamoyloxy-, Dimethylcarbamoyloxy-, Äthylcarbamoyloxy-, Diäthylcarbamoyloxy-, Propylcarbamoyloxy- und Isopropylcarbamoyloxygruppen.

Wenn R^2 eine alkyl-substituierte Thiocarbamoyloxygruppe darstellt, können 1 oder 2 Alkylsubstituenten vorhanden sein, die vorzugsweise niedere Alkylgruppen sind. Beispiele für derartige alkyl-substituierte Thiocarbamoyloxygruppen umfassen die Methyl(thiocarbamoyl)oxy-, Dimethyl-(thiocarbamoyl)oxy-, Äthyl(thiocarbamoyl)oxy- und Diäthyl(thiocarbamoyl)oxygruppen.

Wenn R^2 eine Alkoxycarbonyloxygruppe darstellt, ist die Alkoxygruppe vorzugsweise eine niedere Alkoxygruppe, wobei Beispiele für derartige Alkoxycarbonyloxygruppen die Methoxycarbonyloxy-, Äthoxycarbonyloxy-, Propoxycarbonyloxy- und Isopropoxycarbonyloxygruppen umfassen.

Wenn R^2 eine (Alkylthio)carbonyloxygruppe darstellt, ist die Alkylgruppe vorzugsweise eine niedere Alkylgruppe,

wobei Beispiele für derartige (Alkylthio)carbonyloxygruppen die (Methylthio)carbonyloxy-, (Äthylthio)carbonyloxy-, (Propylthio)carbonyloxy- und (Isopropylthio)carbonyloxygruppen umfassen.

Wenn R^2 eine Alkylthio(thiocarbonyl)oxygruppe darstellt, ist die Alkylgruppe vorzugsweise eine niedere Alkylgruppe, wobei Beispiele für derartige Alkylthio(thiocarbonyl)oxygruppen die Methylthio(thiocarbonyl)oxy-, Äthylthio(thiocarbonyl)oxy-, Propylthio(thiocarbonyl)oxy- und Isopropylthio(thiocarbonyl)oxygruppen umfassen.

Wenn R^2 eine Alkanoylthiogruppe darstellt, ist die Alkanoylgruppe vorzugsweise eine niedere Alkanoylgruppe, wobei Beispiele derartiger Alkanoylthiogruppen die Formylthio-, Acetylthio-, Propionylthio-, Butyrylthio- und Isobutyrylthiogruppen umfassen.

Wenn R^2 eine Thioalkanoylthiogruppe darstellt, ist die Alkylgruppe vorzugsweise eine niedere Alkanoylgruppe, wobei Beispiele für derartige Thioalkanoylthiogruppen die Thioacetylthio-, Thiopropionylthio-, Thiobutyrylthio- und Thioisobutyrylthiogruppen umfassen.

Wenn R^2 eine alkyl-substituierte Thiocarbamoylthiogruppe darstellt, können 1 oder 2 Alkylsubstituenten vorhanden sein, die vorzugsweise niedere Alkylgruppen sind. Beispiele derartiger alkyl-substituierter Thiocarbamoylthio-

gruppen umfassen die Methyl(thiocarbamoyl)thio-, Dimethyl-(thiocarbamoyl)thio-, Äthyl(thiocarbamoyl)thio- und Diäthyl(thiocarbamoyl)thiogruppen.

Wenn R^2 eine alkyl-substituierte Carbamoylthiogruppe darstellt, können 1 oder 2 Alkylsubstituenten vorhanden sein, die vorzugsweise niedere Alkylgruppen sind. Beispiele derartiger alkyl-substituierter Carbamoylthiogruppen umfassen die Methylcarbamoylthio-, Dimethylcarbamoylthio-, Äthylcarbamoylthio- und Diäthylcarbamoylthiogruppen.

Wenn R^2 eine Alkoxy(thiocarbonyl)thiogruppe darstellt, ist die Alkoxygruppe vorzugsweise eine niedere Alkoxygruppe, wobei Beispiele derartiger Alkoxy(thiocarbonyl)thiogruppen die Methoxy(thiocarbonyl)thio-, Äthoxy(thiocarbonyl)-thio-, Propoxy(thiocarbonyl)thio- und Isopropoxy(thiocarbonyl)thiogruppen umfassen.

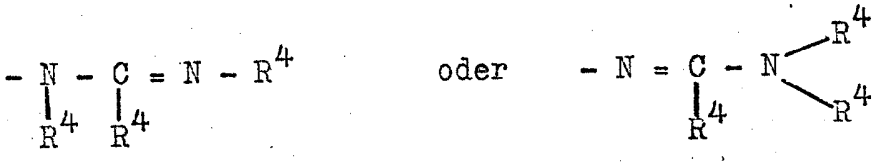
Wenn R^2 eine Alkylthio(thiocarbonyl)thiogruppe darstellt, ist die Alkylgruppe vorzugsweise eine niedere Alkylgruppe, wobei Beispiele derartiger Alkylthio(thiocarbonyl)thiogruppen die Methylthio(thiocarbonyl)thio-, Äthylthio-(thiocarbonyl)thio-, Propylthio(thiocarbonyl)thio- und Isopropylthio(thiocarbonyl)thiogruppen umfassen.

Wenn R^2 eine alkyl-substituierte Carbazoylgruppe darstellt, können ein oder mehrere (vorzugsweise 1 oder 2) Alkylsubstituenten vorhanden sein, wobei sich diese vorzugsweise in

3-Position der Carbazoylgruppe befinden. Beispiele derartiger alkyl-substituierter Carbazoylgruppen sind die 3-Methylcarbazoyl-, 3,3-Dimethylcarbazoyl-, 3-Äthylcarbazoyl-, 3,3-Diäthylcarbazoyl-, 3-Propylcarbazoyl- und 3-Isopropylcarbazoylgruppen.

Wenn R^2 eine alkyl-substituierte Thiocarbazoylgruppe darstellt, können 1 oder meherere (vorzugsweise 1 oder 2) Alkylsubstituenten vorhanden sein, die vorzugsweise niedere Alkylgruppen sind, wobei sich diese vorzugsweise in der 3-Stellung der Carbazoylgruppe befinden. Beispiele derartiger alkyl-substituierter Thiocarbazoylgruppen umfassen die 3-Methyl(thiocarbazoyl)-, 3,3-Diäthyl(thiocarbazoyl)-, 3-Propyl(thiocarbazoyl)- und 3-Isopropyl(thiocarbazoyl)-gruppen.

Andernfalls kann R^2 eine Gruppe der folgenden Formeln darstellen



worin die von R^4 dargestellten Gruppen gleich oder verschieden sein können und Wasserstoffatome oder Alkylgruppen sind, vorzugsweise niedere Alkylgruppen, zum Beispiel Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Isopropylgruppen.

Die voranstehend genannten Gruppen sind bevorzugt, wenn p

den Wert 1 hat. Wenn p den Wert 2 hat, befinden sich die von R^2 dargestellten Gruppen vorzugsweise am ω -Kohlenstoffatome der Kohlenwasserstoffgruppe A, wobei eine der Gruppen R^2 vorzugsweise eine Aminogruppe ist, die andere Gruppe R^2 vorzugsweise eine Carboxygruppe, eine Alkoxycarbonylgruppe (besonders bevorzugt eine niedere Alkoxycarbonylgruppe) wie eine Methoxycarbonyl-, Äthoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl- oder Isopropoxycarbonylgruppe), eine Thiocarboxygruppe, eine (Alkylthio)carbonylgruppe (besonders bevorzugt eine niedere (Alkylthio)carbonylgruppe, z.B. eine (Methylthio)carbonyl-, (Äthylthio)carbonyl-, (Propylthio)carbonyl- oder (Isopropylthio)carbonylgruppe), eine Carbamoylgruppe oder eine alkyl-substituierte Carbamoylgruppe (worin der Alkylsubstituent oder die Substituenten bevorzugt niedere Alkylgruppen sind, z.B. eine Methylcarbamoyl-, Dimethylcarbamoyl-, Äthylcarbamoyl-, Propylcarbamoyl- oder Isopropylcarbamoylgruppe), oder eine Carbazoyl- oder alkyl-substituierte Carbazoylgruppe (worin der Alkylsubstituent oder die Substituenten bevorzugt niedere Alkylgruppen sind, bevorzugt in 3-Stellung der Carbazoylgruppe, z.B. eine 3-Methylcarbazoyl-, 3,3-Dimethylcarbazoyl-, 3-Äthylcarbazoyl-, 3,3-Diäthylcarbazoyl-, 3-Propylcarbazoyl- oder 3-Isopropylcarbazoylgruppe).

R^3 kann eine Carboxygruppe oder eine geschützte Carboxygruppe darstellen, die sich unter physiologischen Bedingungen die sich in eine freie Carboxygruppe überführen läßt. Beispiele für geeignet geschützte Carboxygruppen umfassen die Alkanoyloxymethoxycarbonylgruppen (worin die Alka-

noylgruppe vorzugsweise eine niedere Alkanoylgruppe ist, zum Beispiel die Acetoxymethoxycarbonyl-, Propionyloxymethoxycarbonyl-, Butyryloxymethoxycarbonyl-, Isobutyryloxymethoxycarbonyl- oder Pivaloyloxymethoxycarbonylgruppen), eine 1-Alkoxycarbonyloxyäthoxycarbonylgruppe (worin die Alkoxygruppe vorzugsweise eine niedere Alkoxygruppe ist, zum Beispiel eine 1-Methoxycarbonyloxyäthoxycarbonyl-, 1-Äthoxycarbonyloxyäthoxycarbonyl-, 1-Propoxycarbonyloxyäthoxycarbonyl- oder 1- Isopropoxycarbonyloxyäthoxycarbonylgruppe) oder eine Phthalidyloxycarbonylgruppe.

Bevorzugtere Verbindungen der Formel (I) sind solche, bei denen:

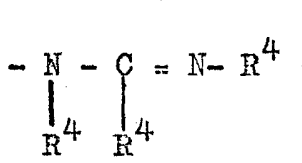
R^1 ein Wasserstoffatom darstellt, eine niedere Alkylgruppe oder eine substituierte niedere Alkylgruppe, wobei der Substituent einer Hydroxygruppe eine niedere Alkanoyloxygruppe, eine Aminogruppe, eine niedere alkyl-substituierte Aminogruppe oder eine niedere Alkanoylaminogruppe darstellt.

X repräsentiert eine Oxygruppe, eine Thiogruppe, eine Sulfinylgruppe oder eine Sulfonylgruppe.

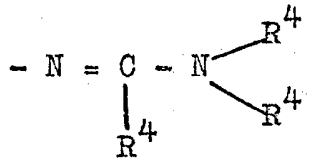
A stellt eine zwei-bindige oder drei-bindige gesättigte aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe dar.

p hat den Wert 1 (wenn A zwei-bindig ist) oder den Wert 2 (wenn A drei-bindig ist).

Wenn p den Wert 1 hat, stellt R^2 ein Wasserstoffatom dar, eine Aminogruppe, eine niedere alkyl-substituierte Aminogruppe, eine Hydrazinogruppe, eine niedere alkyl-substituierte Hydrazinogruppe, eine niedere Alkanoylaminogruppe, eine Ureidogruppe, eine Hydroxyaminogruppe, eine niedere Alkoxyaminogruppe, eine Azidogruppe, eine Nitrogruppe, eine Hydroxygruppe, eine niedere Alkoxygruppe, eine niedere Alkanoyloxygruppe, eine Carbamoyloxygruppe, eine niedere alkyl-substituierte Carbamoyloxygruppe, eine Aminooxygruppe, eine niedere alkyl-substituierte Aminooxygruppe, eine Aminothiogruppe, eine niedere alkyl-substituierte Aminothiogruppe, eine Carboxygruppe, eine niedere Alkoxycarbonylgruppe, eine Cyanogruppe, eine Thiocarboxygruppe, eine niedere alkyl-substituierte Thiocarbonylgruppe, eine Carbamoylgruppe, eine niedere alkyl-substituierte Carbamoylgruppe, eine Carbazoylgruppe, eine niedere alkyl-substituierte Carbazoylgruppe, eine Guanidinocarbonylgruppe, oder eine Gruppe der Formel:



oder



(darin können die von R^4 dargestellten Gruppen gleich oder verschieden sein und sind jeweils ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe), oder

wenn p den Wert 2 hat, ist eine der von R^2 repräsentierten Gruppen eine Aminogruppe und die andere eine Carboxygruppe,

eine niedere Alkoxycarbonylgruppe, eine Carbamoylgruppe, eine niedere alkyl-substituierte Carbamoylgruppe, eine Carbazoylgruppe oder eine niedere alkyl-substituierte Carbazoylgruppe mit einem oder zwei Substituenten in 3-Stellung, und

R^3 repräsentiert eine Carboxygruppe, eine niedere Alkanoyloxymethoxycarbonylgruppe oder eine Phthalidyloxycarbonylgruppe.

Der Ausdruck "niedere Alkylgruppe" bedeutet ein Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, wobeiweitere niedere Gruppen entsprechend aufgebaut sind.

Die besonders bevorzugten Verbindungen der Formel (I) sind solche in denen:

R^1 ein Wasserstoffatom darstellt, eine Hydroxymethylgruppe, eine 1-Hydroxyäthylgruppe oder eine 1-Hydroxy-1-methyl-äthylgruppe.

X eine Oxygruppe, eine Thiogruppe, eine Sulfinylgruppe oder eine Sulfonylgruppe darstellt.

p 1 oder 2 ist;

A eine gesättigte, aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe darstellt, die, wenn p 1 ist zwei-bindig ist und 1-4 Kohlenstoffatome aufweist, oder, wenn p 2 ist drei-bindig ist und 2-5 Kohlenstoffatome aufweist;

R^2, wenn p 1 ist, ein Wasserstoffatom darstellt, eine Aminogruppe, eine Hydrazinogruppe, eine Ureidogruppe,

eine Azidogruppe, eine Nitrogruppe, eine Carbamoylgruppe, eine Carbazoylgruppe, eine Guanidinocarbonylgruppe, eine Formimidoylaminogruppe, oder eine Acetimidoylaminogruppe, oder

wenn p 2 ist, eine der durch R^2 dargestellten Gruppen eine Aminogruppe ist und die andere Gruppe eine Carboxygruppe, eine Carbamoylgruppe oder eine Carbazoylgruppe und

R^3 eine Carboxygruppe darstellt, eine Pivaloyloxymethoxycarbonylgruppe oder eine Phthalidyloxycarbonylgruppe.

Die Verbindungen der Formel (I) können in Form verschiedener optischer Isomeren und Stereoisomeren existieren, was auf Anwesenheit der asymmetrischen Kohlenstoffatome zurückzuführen ist. Obwohl alle Isomeren hierin von einer einzigen Formel repräsentiert werden, umfaßt die vorliegende Erfindung nicht nur Mischungen der Isomeren sondern auch einzelne Isomere.

Bevorzugte Verbindungen sind solche, beidenen das Kohlenstoff in 5-Stellung des Azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-Systems die gleiche Konfiguration für das entsprechende Kohlenstoffatom in den Penicillinen aufweist, das heißt die R-Konfiguration.

Die Verbindungen der Carbonsäure in Verbindungen der Formel (I) bei denen R^3 eine Carboxygruppe darstellt, können in pharmakologisch annehmbare Salze umgewandelt werden, zum Beispiel anorganische Metallsalze (wie Salze des Lithiums, Natriums, Kaliums oder Magnesiums), Ammoniumsalze und organische Aminsalze (wie z.B. das Cyclohexylammonium,

Diisopropylammonium- und Triäthylammoniumsalze). Hiervon sind die Natrium- und Kaliumsalze bevorzugt.

Beispiele für Verbindungen der Formel (I) werden nachstehend zusammengestellt. Geeigneter Weise werden die Verbindungen der vorliegenden Erfindung in der folgenden Liste durch Nummern gekennzeichnet:

1. 3-(Aminoäthylthiomethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

2. 3-(Formimidoylaminomethylthiomethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

3. 3-(Azidomethylthiomethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

4. 6-(1-Hydroxyäthyl)-7-oxo-3-(ureidomethylthiomethyl)-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

5. 3-(Aminooxymethylthiomethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

6. 3-(Carbamoyloxymethylthiomethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

7. 3-(Carbamoylmethylthiomethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

8. 3-(Carbazoylmethylthiomethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

9. 3-(Aminomethylthiomethyl)-6-(1-hydroxyäthyl-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

10. 3-(2-Aminoäthylthiomethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

11. 3-(2-Formimidoylaminoäthylthiomethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

12. 3-(2-Azidoäthylthiomethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

13. 6-(1-Hydroxyäthyl)-7-oxo-3-(2-ureidoäthylthiomethyl)-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

14. 3-(2-Aminooxyäthylthiomethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

15. 3-(2-Carbamoyloxyäthylthiomethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

16. 3-(2-Carbamoyläthylthiomethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

17. 3-(2-Carbazoyläthylthiomethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

18. 3-(2-Aminothioäthylthiomethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

19. 3-(2-Amino-2-carboxyäthyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

20. 3-(2-Amino-2-methoxycarbonyläthyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

21. 3-(2-Amino-2-carbamoyläthyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

22. 3-(2-Amino-2-carbazoyläthyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

23. 3-(2-Amino-1-methyläthyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

24. 3-(2-Formimidoylamino-1-methyläthyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

25. 3-(2-Azido-1-methyäthyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

26. 6-(1-Hydroxyäthyl)-3-(1-methyl-2-ureidoäthyl)thiomethyl-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

27. 3-(2-Aminooxy-1-methyläthyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

28. 3-(2-Carbamoyloxy-1-methyläthyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

29. 3-(2-Carbamoyl-1-methyläthyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxoazabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

30. 3-(2-Carbazoyl-1-methyläthyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

31. 3-(2-Aminothio-1-methyläthyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

32. 3-(2-Amino-2-carboxy-1-methyläthyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

33. 3-(2-Amino-2-methoxycarbonyl-1-methyläthyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)-hept-2-en-2-carbonsäure.

34. 3-(2-Amino-2-carbamoyl-1-methyläthyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

35. 3-(2-Amino-2-carbazoyl-1-methyläthyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept--2-en-2-carbonsäure.

36. 3-(3-Aminopropylthiomethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

37. 3-(3-Formimidoylaminopropylthiomethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

38. 3-(3-Azidopropylthiomethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

39. 6-(1-Hydroxyäthyl)-7-oxo-3-(3-ureidopropylthiomethyl-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

40. 3-(3-Aminooxypropylthiomethyl)-6-(1-hydroxyäthyl-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

41. 3-(3-Carbamoyloxypropylthiomethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

42. 3-(3-Carbamoylpropylthiomethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

43. 3-(3-Carbazoylpropylthiomethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

44. 3-(3-Aminothiopropylthiomethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

45. 3-(Aminomethylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

46. 3-(Formimidoylaminomethylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

47. 3-(Azidomethylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

48. 6-(1-Hydroxyäthyl)-7-oxo-3-(ureidomethylsulfinylmethyl)-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

49. 3-Aminooxymethylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

50. 3-(Carbamoyloxymethylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

51. 3-(Carabmoylmethylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

52. 3-Carbazoylmethylsulfinylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

53. 3-Aminothiomethylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

54. 3-(2-Aminoäthylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

55. 3-(2-Formimidoylaminoäthylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

56. 3-(2-Azidoäthylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

57. 6-(1-Hydroxyäthyl)-7-oxo-3-(2-ureidoäthylsulfinylmethyl)-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

58. 3-(2-Aminooxyäthylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

59. 3-(2-Carbamoyloxyäthylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

60. 3-(2-Carbamoyläthylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

61. 3-(2-Carbazoyläthylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

62. 3-(2-Aminothioäthylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

63. 3-(2-Amino-2-carboxyäthyl)sulfinylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

64. 3-(2-Amino-2-carbamoyläthyl)sulfinylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

65. 3-(2-Amino-2-carbazoyläthyl)sulfinylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

66. 3-(2-Amino-1-methyläthyl)sulfinylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

67. 3-(2-Formimidoylamino-1-methyläthyl)sulfinylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo-(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

68. 3-(2-Azido-1-methyläthyl)sulfinylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

69. 6-(1-Hydroxyäthyl)-3-(1-methyl-2-ureidoäthyl)-sulfinylmethyl-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

70. 3-(2-Aminooxy-1-methyläthyl)sulfinylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-

2-en-2-carbonsäure.

71. 3-(2-Carbamoyloxy-1-methyläthyl)sulfinylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

72. 3-(2-Carbamoyl-1-methyläthyl)sulfinylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

73. 3-(2-Carbazoyl-1-methyläthyl)sulfinylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

74. 3-(2-Aminothio-1-methyläthyl)sulfinylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

75. 3-(2-Amino-2-carboxy-1-methyläthyl)sulfinylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

76. 3-(2-Amino-2-methoxycarbonyl-1-methyläthyl)-sulfinylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

77. 3-(2-Amino-2-carbamoyl-1-methyläthyl)sulfinyl-methyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)-hept-2-en-2-carbonsäure.

78. 3-(2-Amino-2-carbazoyl-1-methyäthyl)sulfinyl-methyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)-hept-2-en-2-carbonsäure.

79. 3-(3-Aminopropylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

80. 3-(3-Formimidoylaminopropylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

81. 3-(3-Azidopropylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

82. 6-(1-Hydroxyäthyl)-7-oxo-3-(3-ureidopropylsulfinyl-methyl)-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

83. 3-(3-Aminooxypropylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

84. 3-(3-Carbamoyloxypropylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

85. 3-(3-Carbamoylpropylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

86. 3-(3-Carbazoylpropylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

87. 3-(3-Aminothiopropylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

88. 3-(Aminomethylsolfonylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

89. 3-(Formimidoylaminomethylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

90. 3-(Azidomethylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

91. 6-(1-Hydroxyäthyl)-7-oxo-3-(ureidomethylsulfonylmethyl)-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

92. 3-(Aminooxymethylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

93. 3-(Carbamoyloxymethylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

94. 3-(Carbamoylmethylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

95. 3-Carbazoylmethylsulfonylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

96. 3-(Aminothiomethylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

97. 3-(2-Aminoäthylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

98. 3-(2-Formimidoylaminoäthylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

99. 3-(2-Azidoäthylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

1oo. 6-(1-Hydroxyäthyl)-7-oxo-3-(2-ureidoäthylsulfonyl-methyl)-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

1o1. 3-(2-Aminooxyäthylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxy-äthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

1o2. 3-(2-Carbamoyloxyäthylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

1o3. 3-(2-Carbamoyläthylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxy-äthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

1o4. 3-(2-Carbazoyläthylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

1o5. 3-(2-Aminothioäthylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxy-äthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

1o6. 3-(2-Amino-2-carboxyäthyl)sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

107. 3-(2-Amino-2-carbamoyläthyl)sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

108. 3-(2-Amino-2-carbazoyläthyl)sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

109. 3-(2-Amino-1-methyäthyl)sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

110. 3-(2-Formimidoylamino-1-methyläthyl)sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo-(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

111. 3-(2-Azido-1-methyläthyl)sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

112. 6-(1-Hydroxyäthyl)-3-(1-methyl-2-ureidoäthyl)-sulfonylmethyl-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

113. 3-(2-Aminoxy-1-methyläthyl)sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

114. 3-(2-Carbamoyloxy-1-methyläthyl)sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

115. 3-(2-Carbamoyl-1-methyläthyl)sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

116. 3-(2-Carbazoyl-1-methyläthyl)sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

117. 3-(2-Aminothio-1-methyläthyl)sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

118. 3-(2-Amino-2-carboxy-1-methyläthyl)sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)-hept-2-en-2-carbonsäure.

119. 3-(2-Amino-2-methoxycarbonyl-1-methyläthyl)-sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo-(3,2,0)hept-2en-2-carbonsäure.

120. 3-(2-Amino-2-carbamoyl-1-methyläthyl)sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo-(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

121. 3-(2-Amino-2-carbazoyl-1-methyläthyl)sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

122. 3-(3-Aminopropylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

123. 3-(3-Formimidoylaminopropylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

124. 3-(3-Azidopropylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

125. 6-(1-Hydroxyäthyl)-7-oxo-3-(3-ureidopropylsulfonylmethyl)-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

126. 3-(3-Aminooxypropylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

127. 3-(3-Carbamoyloxypropylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

128. 3-(3-Carbamoylpropylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

129. 3-(3-(Carbazoylpropylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

130. 3-(3-Aminothiopropylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

131. 3-(Aminomethyloxymethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

132. 3-(formimidoylaminomethyloxymethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

133. 3-(Azidomethyloxymethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

134. 6-(1-Hydroxyäthyl)-7-oxo-3-(ureidomethyloxymethyl)-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2carbonsäure.

135. 3-(Aminooxymethyloxymethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

136. 3-(Carbamoyloxymethyloxymethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

137. 3-(Carbamoylmethyloxymethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

138. 3-(Carbazoylmethyloxymethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

139. 3-(Aminothiomethyloxymethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

140. 3-(2-Aminoäthyloxymethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

141. 3-(2-Formimidoylaminoäthyloxymethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

142. 3-(2-Azidomethyloxymethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure,

143. 6-(1-Hydroxyäthyl)-7-oxo-3-(2-ureidoäthyloxymethyl)-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

144. 3-(2-Aminooxyäthyloxymethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

145. 3-(2-Carbamoyloxyäthyloxymethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

146. 3-(2-Carbamoyläthyloxymethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

147. 3-(2-Carbazoyläthyloxymethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

148. 3-(2-Aminothioäthyloxymethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

149. 3-(2-Amino-2-carboxyäthyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

150. 3-(2-Amino-2-carbamoyläthyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

151. 3-(2-Amino-2-carbazoyläthyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

152. 3-(2-Amino-1-methyläthyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

153. 3-(2-Formimidoylamino-1-methyläthyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

154. 3-(2-Azido-1-methyläthyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

155. 6-(1-Hydroxyäthyl)-3-(1-methyl-2-ureidoäthyl)oxymethyl-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

156. 3-(2-Aminooxy-1-methyläthyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

157. 3-(2-Carbamoyloxy-1-methyläthyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

158. 3-(2-Carbamoyl-1-methyäthyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

159. 3-(2-Carbazoyl-1-methyäthyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

160. 3-(2-(Aminothio-1-methyläthyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

161. 3-(2-Amino-2-carboxy-1-methyläthyl)oxymethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

162. 3-(2-Amino-2-methoxycarbonyl-1-methyläthyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo-(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

163. 3-(2-Amino-2-carbamoyl-1-methyläthyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

164. 3-(2-Amino-2-carbazoyl-1-methyläthyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

165. 3-(3-Aminopropyloxymethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure)

166. 3-(3-Formimidoylaminopropyloxymethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

167. 3-(3-Azidopropyloxymethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

168. 6-(1-Hydroxyäthyl)-7-oxo-3-(3-ureidopropyloxymethyl)-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

169. 3-(3-Aminooxypropyloxymethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

170. 3-(3-Carbamoyloxypropyloxymethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

171. 3-(3-Carbamoylpropyloxymethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

172. 3-(3-Carbazoylpropyloxymethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

173. 3-(3-Aminthiopropyloxymethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

174. 3-(2-Aminoäthylthiomethyl)-6-(1-hydroxy-1-methyläthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

175. 3-(2-Äthoxyäthylthiomethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

176. 3-(Äthylthiomethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)-hept-2en-2-carbonsäure.

177. Pivaloyloxymethyl-3-(2-aminoäthylthiomethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure.

178. Pivaloyloxymethyl-3-(2-formimidoylaminoäthylthiomethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)-hept-2-en-2-carbonsäure.

179. Pivaloyloxymethyl-3-(2-carbamoyläthylthiomethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,20)hept-2-en-2-carboxylat.

180. Pivaloyloxymethyl-3-(2-aminoäthylsulfinyl-methyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo-(3,2,0)hept-2-en-2-carboxylat.

181. Pivaloyloxymethyl-3-(2-formimidoylaminoäthyl-sulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carboxylat.

182. Pivaloyloxymethyl-3-(2-carbamoyläthylsulfinyl-methyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo-(3,2,0)hept-2-en-2 carboxylat.

183. Pivaloyloxymethyl-3-(2-aminoäthylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carboxylat.

184. Pivaloyloxymethyl-3-(2-formimidoylaminoäthyl-sulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo-(3,2,0)hept-2-en-2-carboxylat.

185. Pivaloyloxymethyl-3-(2-carbamoyläthylsulfonyl-methyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo-(3,2,0)hept-2-en-2-carboxylat.

186. Pivaloyloxymethyl-3-(2-amino-1-methyläthyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo-(3,2,0)hept-2-en-2-carboxylat.

187. Pivaloyloxymethyl-3-(2-formimidoylamino-1-methyläthyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carboxylat.

188. Pivaloyloxymethyl-3-(2-carbamoyl-1-methyläthyl)-thiomethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo-(3,2,0)hept-2-en-2-carboxylat.

189. Pivaloyloxymethyl-3-(2-amino-1-methyläthyl)-sulfinylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carboxylat.

190. Pivaloyloxymethyl-3-(2-formimidoylamino-1-methyläthyl)sulfinylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carboxylat.

191. Pivaloyloxymethyl-3-(2-carbamoyl-1-methyläthyl)-sulfinylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carboxylat.

192. Pivaloyloxymethyl-3-(2-amino-1-methyläthyl)sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo-(3,2,0)hept-2-en-2-carboxylat.

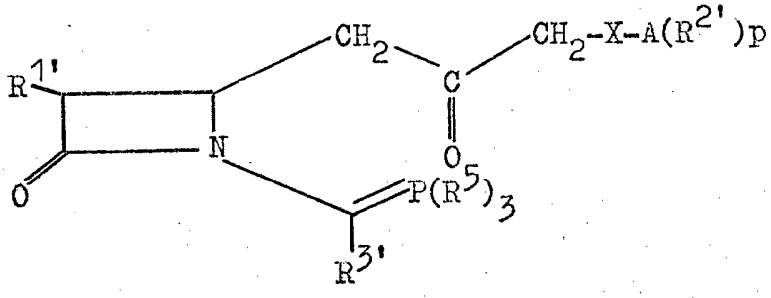
193. Pivaloyloxymethyl-3-(2-forimidoylamino-1-methyl-äthyl)sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carboxylat.

194. Pivaloyloxymethyl-3-(2-carbamoyl-1-methyläthyl)-sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carboxylat.

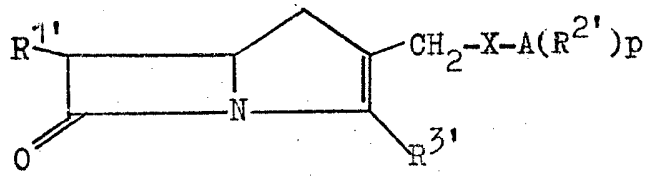
Von diesen Verbindungen sind die folgenden Verbindungen bevorzugt: 1o, 11, 19, 2o, 23, 24, 32, 33, 36, 37, 54, 55, 63, 66, 67, 75, 76, 97, 98, 1o6, 1o7, 1o9, 11o, 118, 119, 14o, 141, 149, 152, 153, 161, 162, 177, 178, 186 und 187. Besonders bevorzugte Verbindungen sind die Verbindung Nr. 1o und ihre Pivaloyloxymethylester (Verbindung Nr. 177), Verbindung Nr. 11 und ihre Pivaloyloxymethylester (Verbindung Nr. 178), Verbindung Nr. 23 und ihre Pivaloyloxymethylester (Verbindung Nr. 186) und Verbindung Nr. 24 und ihre Pivaloyloxymethylester (Verbindung Nr. 187).

Bevorzugte Isomere der voranstehend aufgeführten Verbindungen sind solche, die die Konfiguration (5R, 6S) oder (5R, 6R) haben, sowie solche Verbindungen, bei denen R^1 eine Alkylgruppe mit einem Substituenten in α-Stellung repräsentiert (z.B. eine Hydroxygruppe, eine Aminogruppe oder eine Acetamidogruppe), wobei dieser α-Substituent vorzugsweise in R-Konfiguration steht.

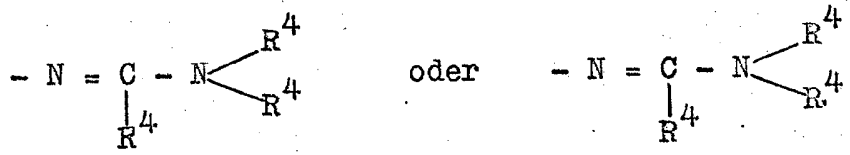
Die Verbindungen der Formel (I) lassen sich durch Erhitzen von Phosphorylid-Verbindungen der Formel (II) darstellen:



(worin $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, R^5, X, A und p wie voranstehend definiert sind) und liefern eine Verbindung der Formel (III):



wonach erforderlichenfalls sämtliche Schutzgruppen entfernt und nötigenfalls eine Verbindung, in der $R^{2'}$ eine Aminogruppe darstellt, in eine Verbindung umgewandelt wird, in der R^2 eine Gruppe der folgenden Formel darstellt



(worin R^4 wie voranstehend definiert ist).

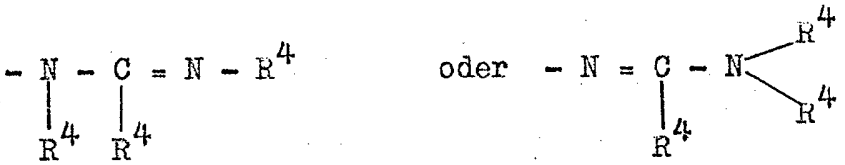
Die Reaktion des Ringschlusses in Verbindung (II) zur Erlangung der Verbindung (III) wird geeigneter Weise in

einem Lösungsmittel durchgeführt, dessen Beschaffenheit nicht kritisch ist unter der Voraussetzung, daß es keine nachteiligen Einflüsse auf die Ringschlußreaktion ausübt. Geeignete Lösungsmittel umfassen: Äther, wie Tetrahydrofuran oder Dioxan; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid oder Chloroform; sowie aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol oder Toluol. Die Temperatur die auf die Phosphorylit-Verbindung (II) zur Erlangung eines Ringschlusses erhitzt werden muß, kann innerhalb eines großen Bereichs schwanken, liegt vorzugsweise jedoch zwischen 3o°C bis 2oo°C. Die für diese Ringschlußreaktion benötigte Zeit hängt von der Reaktionstemperatur ab, wobei die Reaktion normalerweise jedoch innerhalb von 1-4o Stunden abgelaufen ist. Um Nebenreaktionen zu vermeiden, wird die Ringschlußreaktion vorzugsweise unter Inertgas (wie Argon oder Stickstoff) und in Gegenwart einer katalytisch wirksamen Menge eines Antioxydationsmittels durchgeführt (wie beispielsweise Hydrochinon).

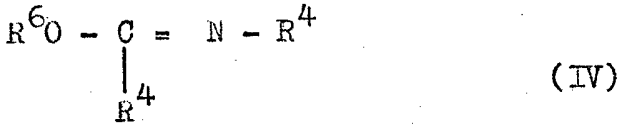
Nach Beendigung der Reaktion kann die resultierende Verbindung der Formel (III) aus der Reaktionsmischung mit den üblichen Verfahren aufbereitet werden, beispielsweise durch Abdestillieren des Lösungsmittels und Reinigen des resultierenden Rückstands durch Umkristallisation, Ausfällung oder Säulenchromatographie.

Die so aufbereitete Verbindung der Formel (III), kann sodann zur Entfernung sämtlicher Schutzgruppen den an sich bekannten Reaktionen, die nachfolgend im Detail beschrieben werden, unterzogen werden.

Die Umwandlung einer Verbindung der Formel (III) oder (I) in denen $R^{2'}$ oder R^2 eine Aminogruppe oder eine alkyl-substituierte Aminogruppe an einer Verbindung darstellt, in der diese Gruppe eine Gruppe der folgenden Formeln ist:

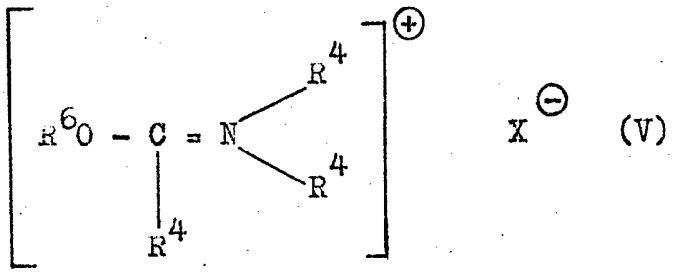


kann durch Reaktion der Verbindung (III) oder (I) mit einer Verbindung der Formel (IV) erzielt werden:



(IV)

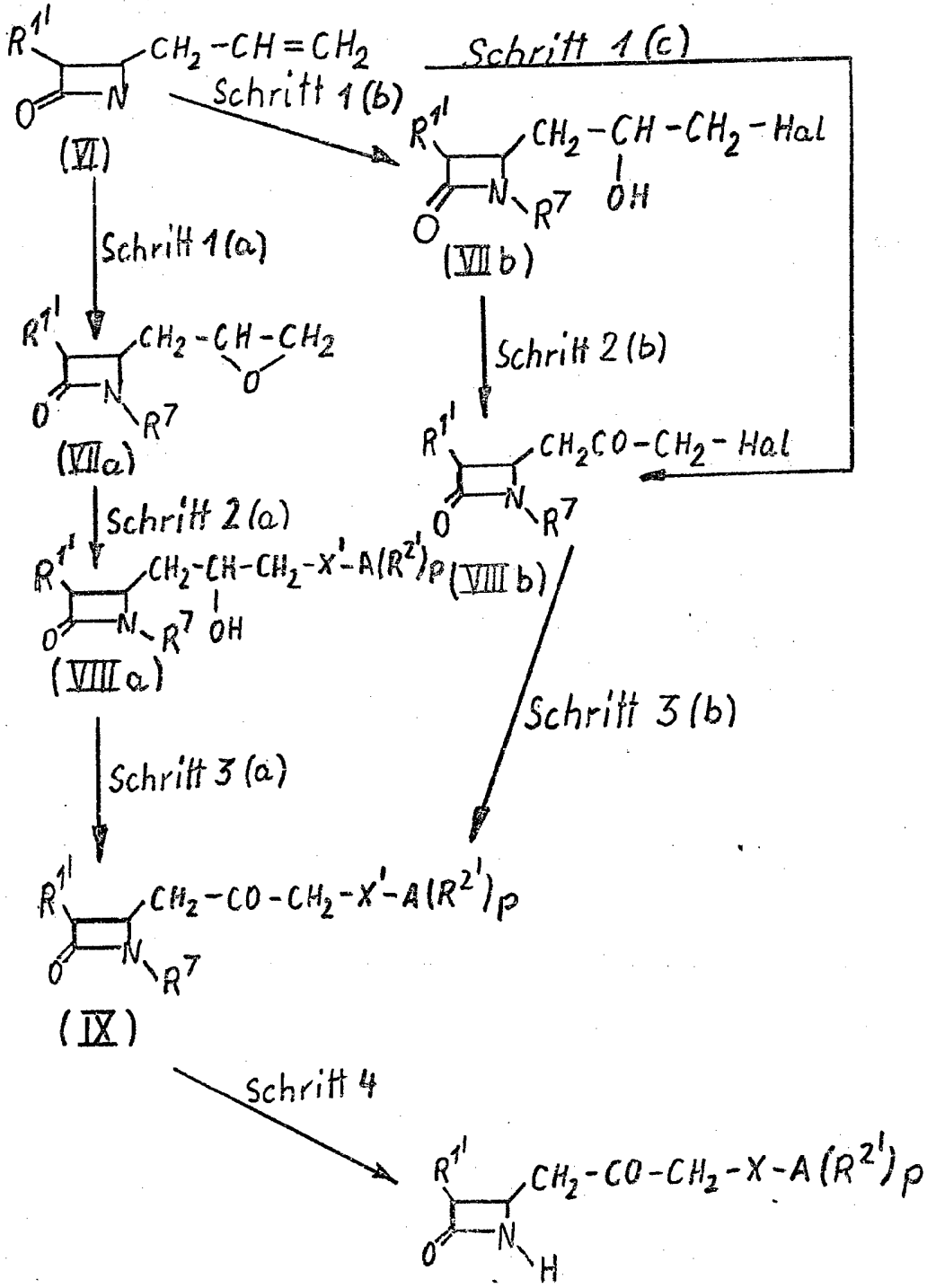
oder (V):

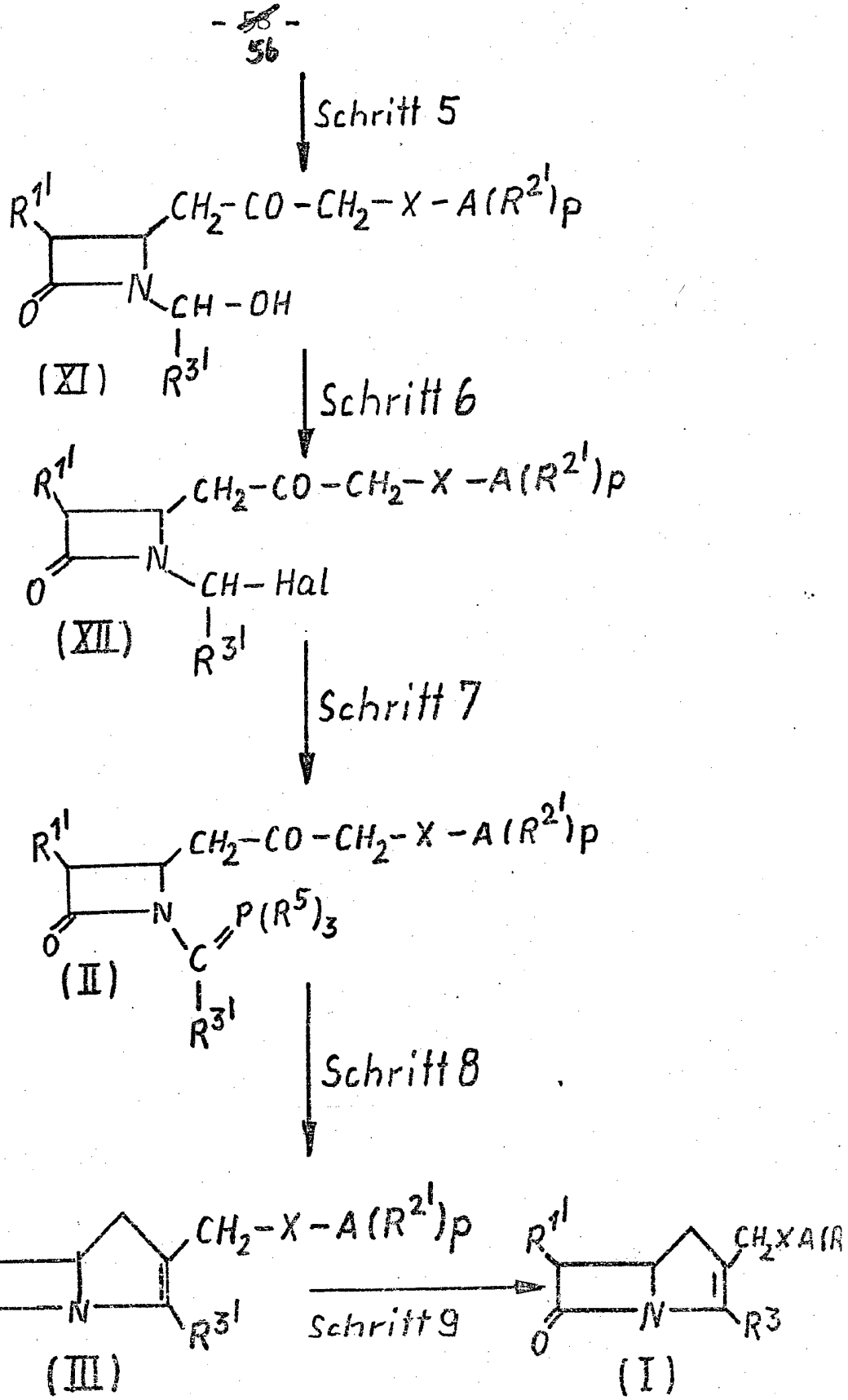


(V)

(worin R^4 wie voranstehend definiert ist und R^6 eine niedere Alkylgruppe darstellt, z.B. eine Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl- oder Isobutylgruppe und X^- ein Halogenidion repräsentiert.) Diese Reaktion wird nachfolgend im Detail beschrieben.

Die Darstellung der Phosphorylid-Verbindung der Formel (II) die als Ausgangssubstanz in dem Verfahren der vorliegenden Erfindung verwendet wird, sowie die verschiedenen Verfahrensstufen der vorliegenden Erfindung werden in Bezugnahme auf das folgende Reaktionsschema veranschaulicht:




Schritt 5
Schritt 6
Schritt 7
Schritt 8
Schritt 9
(XI)
(XII)
(II)
(III)
(I)

In den voranstehend genannten Formeln sind R^1, $R^{1'}$, R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$, X, A, p und R^5 wie voranstehend definiert.

R^7 stellt ein Wasserstoffatom dar oder eine Schutzgruppe für das ß-lactam Stickstoffatom.

Hal stellt ein Halogenatom dar und

X' eine Oxy- oder Thiogruppe.

Die Beispiele der Gruppen, die durch $R^{1'}$ und $R^{2'}$ in den voranstehenden Formeln repräsentiert werden können umfassen abgesehen von denen, den bereits für R^1 und R^2 dargestellten Gruppen entsprechen: geschützte Hydroxygruppen, Alkanoyloxygruppen (z.B. wie sie bereits für R^2 veranschaulicht wurden), Aralkyloxycarbonyloxygruppen (z.B. Benzyloxycarbonyloxy- oder p-Nitrobenzyloxycarbonyloxy)- oder niederes Tri (niederes Alkyl) Silyloxygruppen (z.B. t-Butyldimethylsilyloxy)-, aber auch geschützte Aminogruppen, substituierte Acetylaminogruppen (z.B. die niederen Alkanoylaminogruppen, die bereits für R^2 genannt wurden, oder die Phenylacetylamino- und Phenoxyacetylaminogruppen), oder Aralkyloxycarbonylaminogruppen (z.B. Benzyloxycarbonylamino- oder p-Nitrobenzyloxycarbonylaminogruppen), ebenfalls geschützte Hydrazinogruppen, Aralkoxycarbonylhydrazinogruppen (z.B. Benzyloxycarbonylhydrazino- oder p-Nitrcbenzyloxycarbonylhydrazino), geschützte Mercaptogruppen, niedere Alkanoylthiogruppen (z.B. Acetyl-

thio, Propionylthio, Butyrylthio oder Isobutyrylthio), geschützte Hydroxyaminogruppen, niedere Alkanoyloxyaminogruppen (z.B. Acetoxyamino oder Propionyloxyamino), oder Aralkyloxycarbonyloxyaminogruppen (z.B. Benzyloxycarbonyloxyamino oder p-Nitrobenzyloxycarbonyloxyamino), geschützte Aminooxygruppen, Aralkyloxycarbonylaminooxygruppen (z.B. Benzyloxycarbonylaminooxy oder p-Nitrobenzyloxycarbonylaminooxy), geschützte Carboxygruppen, niedere Alkoxycarbonylgruppen (z.B. Methoxycarbonyl, Äthoxycarbonyl oder Propoxycarbonyl), Aralkyloxycarbonylgruppen (z.B. Benzyloxycarbonyl, p-Nitrobenzyloxycarbonyl oder p-Methoxybenzoylcarbonyl), die Benzhydryloxycarbonylgruppen, halogenierte (niedere Alkoxy)carbonylgruppen (z.B. 2,2-Dibromäthoxycarbonyl oder 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl) oder substituierte oder nicht-substituierte Phenacyloxycarbonylgruppen (z.B. Phenacyloxycarbonyl oder p-Bromphenacyloxycarbonyl) und geschützte Guanidinocarbonylgruppen, Benzyloxycarbonylguanidinocarbonyl oder p-Nitrobenzyloxycarbonylguanidinocarbonyl).

Beispiele für geschützte Carboxygruppen die durch $R^{3'}$ dargestellt werden können umfassen die im Zusammenhang mit den für $R^{1'}$ und $R^{2'}$ erwähnten Gruppen.
Wo R^3 eine geschützte Carboxygruppe darstellt, kann diese jede dieser Gruppen sein, die unter physiologischen Bedingungen entfernt werden kann.

Beispiele für Alkylgruppen, die R^5 sein können, umfassen die Butyl- und Octylgruppen, deren Beispiele für die Aryl-

14.9.1981
APC08J/228 019/4
58 898 11

gruppen, die von R^5 dargestellt werden können, die Phenyl- und Tolylgruppen umfassen.

Beispiele für Schutzgruppen für das ß-lactam-Stickstoffatom, die durch R^7 repräsentiert werden können, umfassen Trialkylsilylgruppen (z. B. t-Butyldimethylsilyl) und die Tetrahydropyranylgruppen.

Beispiele des Halogenatoms, das durch Hal dargestellt werden kann, umfassen Chlor- und Bromatome.

Die bei diesem Reaktionsschema als Ausgangsstoffe verwendeten 4-Allylazetidion-Verbindungen der Formel (VI) lassen sich nach einem in der JP-OS Nr. 7251/1980 beschriebenen Verfahren synthetisch herstellen.

Nachfolgend wird das Reaktionsschema im Detail beschrieben:

Schritt 1(a)

Die Verbindung der Formel(VII a) wird aus der Verbindung der Formel (VI) durch Reaktion mit einem Epoxidierungsmittel in Gegenwart eines Lösungsmittels dargestellt. In Bezug auf die Beschaffenheit des bei dieser Reaktion verwendeten Epoxidierungsmittels gibt es keinerlei Beschränkung unter der Voraussetzung, daß es zur Bildung eines Epoxids aus einer Äthylenverbindung in der Lage sein muß.

Beispiele der bevorzugten Epoxidierungsmittel umfassen: organische Peroxide, z.B. Perameisensäure, Peressigsäure, Perbenzoesäure, m-Chlorperbenzoesäure, oder Perphthalsäure, sowie Wasserstoffperoxid. Die Beschaffenheit des Lösungsmittels ist ebenfalls nicht kritisch mit der Voraussetzung, daß es keinen nachteiligen Einfluß auf die Reaktion ausübt. Beispiele für geeignete Lösungsmittel umfassen: halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid oder Chloroform, Ketone, wie Aceton oder Methyläthylketon, Äther, wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol oder Toluol, und Fettsäuren, wie Ameisensäure oder Essigsäure. In Bezug auf die Reaktionstemperatur gibt es keinerlei Beschränkung, wobei die Reaktion normalerweise bei einer Temperatur zwischen -30°C bis +50°C ausgeführt wird. Die für die Reaktion erforderliche Zeit schwankt in Abhängigkeit von der Beschaffenheit der Ausgangssubstanz der Formel (VI) und des Epoxidierungsmittels, wie aber auch von der Reaktionstemperatur, wobei die Reaktion normalerweise innerhalb einer Zeit abgelaufen ist, die zwischen einer Stunde und 24 Stunden liegt.

Nach Beendigung der Reaktion kann die gewünschte Verbindung der Formel (VIIa) aus der Reaktionsmischung in herkömmlicherweise aufbereitet werden. Beispielsweise kann ein Überschuß des Epoxidierungsmittels durch Zusatz einer wäßrigen, sauren Lösung von Natriumsulfit zersetzt werden. Die Mischung wird sodann in Wasser gegossen und mit einem organischen Lösungsmittel extrahiert. Der organische Extrakt wird gewaschen, z.B. mit wäßrigem Natriumhydrogen-

carbonat und gesättigtem, wäßrigem Natriumchlorid, wonach es über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet wird. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels kann der resultierende Rückstand durch Umkristallisieren und/oder Säulenchromatographie gereinigt werden.

Andernfalls kann, obgleich dies in dem voranstehenden Reaktionsschema gezeigt wird, das Epoxid (VIIa) durch Behandlung der in Schritt 1 (b) Halohydrinverbindung mit einer organischen oder anorganischen Base bei einer Temperatur zwischen 0°C und 3o°C während einer geeigneten Zeit von z.B. 1o bis 6o Minuten dargestellt werden.

Schritt 2(a)

In diesem Schritt wird das in Schritt 1(a) erhaltene Epoxid (VIIa) mit einem nucleophilen Stoff der Formel (XIV) zur Reaktion gebracht:

$$H - X' - A(R^{2'})p \qquad (XIV)$$

(worin $R^{2'}$, p, X' und A wie voranstehend definiert sind) oder mit einem reaktionsfähigem Derivat davon, und zwar in einem geeigneten Lösungsmittel.

Geeignete, reaktionsfähige Derivate des nucleophilen Stoffs (XIV) umfassen Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze (z.B. die des Lithiums, Natriums, Kalium, Calcium

oder des Magnesiums), das Silbersalz oder ein Salz mit einer organischen Base, (z.B. ein Salz mit Triäthylamin, N-Methylmorpholin oder Tetraäthylammoniumhydroxid). Die Beschaffenheit desbei dieser Reaktion gebildeten Lösungsmittels ist nicht von entscheidender Bedeutung, unter der Voraussetzung, daß es keine nachteilige Auswirkung auf die nachfolgende Reaktion ausübt. Geeignete Lösungsmittel umfassen: halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Methylenchlorid und Chloroform, sowie Äther, wie beispielsweise Diäthyläther und Tetrahydrofuran.
Hinsichtlich der Reaktionstemperatur gibt es keinerlei besondere Einschränkung, wobei die Reaktion normalerweise in einem Bereich zwischen -10°C bis +100°C durchgeführt wird. Die für die Reaktion erforderliche Zeit hängt hauptsächlich von den Reaktionsteilnehmern und der Reaktionstemperatur ab, wobei die Reaktion jedoch normalerweise innerhalb von einer Zeit von 1o Minuten bis 2 Stunden beendet ist.

Andererseits kann die Reaktion mit einem Epoxid der Formel (VIIa) mit einem nucleophilen Stoff der Formel (XIV) in Gegenwart einer Base (wie Beispilsweise Butyllithium) oder einer Lewis-Säure (wie beispielsweise einem Bortrifluorid-Diäthylätherat) durchgeführt werden.

Nach Beendigung der Reaktion kann das gewünschte Produkt der Formel (VIIIa) aus der Reaktionsmischung in der üblichen Weise aufbereitet werden. Beispielsweise wird die Reaktionsmischung zunächst mit einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel verdünnt (z.B. Äthylacetat, Diäthyläther, Benzol oder Chloroform) und erfor-

derlichenfalls neutralisiert. Die Mischung wird sodann mit Wasser gewaschen und getrocknet, wonach das Lösungsmittel abdestilliert wird. Schließlich wird der resultierende Rückstand durch Umkristallisieren, Ausfällen und Säulenchromatographie gereinigt und ergibt das gewünschte Produkt.

Schritt 3(a)

In diesem Schritt wird eine Verbindung der Formel (IX) durch Oxidation eines sekundären Alkohols der Formel (VIIIa) zur entsprechenden Ketonverbindung in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittel dargestellt.

Die Beschaffenheit des in diesem Schritt verwendeten Oxidationsmittels ist nicht von entscheidender Bedeutung unter der Voraussetzung, daß es in der Lage ist, einen sekundären Alkohol in ein Keton umzuwandeln. Beispiele derartiger Oxidationsmittel umfassen Chromate, Manganate, Salze der Hypohalogensäuren, Halogene, N-Haloamide, N-Haloimide, Sauerstoff und eine Verbindung eines Dimethylsulfoxids mit einem Säureanhydrid. Die Beschaffenheit des bei dieser Reaktion eingesetzten Lösungsmittels hat keine besondere Bedeutung unter der Voraussetzung, daß es keinen nachteiligen Einfluß auf die Reaktion ausübt. Geeignete Lösungsmittel umfassen: halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Methylenchlorid und Chloroform, Ketone wie beispielsweise Aceton und Methyläthylketon, Äther, wie beispielsweise Tetrahydrofuran und Dioxan, sowie

Ester wie beispielsweise Methylacetat und Äthylacetat. Die Reaktion wird vorzugsweise in Aceton oder Dioctan bei einer Temperatur zwischen 0°C und 10°C für eine Dauer von 5 Minuten bis 2 Stunden unter Verwendung von Chromsäureanhydrid (besonders Reagens nach Jones, wobei es sich um eine Lösung von Chromsäureanhydrid in 6...10 N-Schwefelsäure handelt) oder Pyridiniumchlorochromat durchgeführt. Andererseits kann die Reaktion vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen -20°C und +30°C für eine Dauer von einer Minute bis 96 Stunden unter Anwendung eines gemischten Oxidationsmittels durchgeführt werden, was aus Dimethylsulfoxid, einem Carbodiimid (wie beispielsweise Dicyclohexylcarbodiimid) besteht, sowie einer Säure (z.B. Phosphorsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure oder Dichloressigsäure)- die sogenannte Moffatt-Oxidation.

Nach Beendigung der Reaktion kann das gewünschte Produkt der Formel (IX) aus der Reaktionsmischung in der üblichen Weise aufbereitet werden. Beispielsweise wird das überschüssige Oxidationsmittel zersetzt und die Reaktionsmischung sodann mit in Wasser unlöslichen organischen Lösungsmittel verdünnt (z.B. wie in dem vorangegangenen Schritt) und danach mit Wasser gewaschen und getrocknet. Danach wird das Lösungsmittel abdestilliert, der resultierende Rückstand durch Umkristallisieren, Ausfällen oder durch Säulenchromatographie gereinigt, um die gewünschte Verbindung der Formel (IX) zu ergeben.

Schritt 1 (b)

Dieses ist der erste Schritt eines anderen Weges zur Dar-

stellung der Verbindung der Formel (IX). In diesem Schritt wird die Verbindung der Formel (II) mit einem Stoff in Gegenwart eines Lösungsmittels zur Reaktion gebracht, der eine Hypohalogensäure erzeugt.

Geeignete Stoffe zur Erzeugung der Hypohalogensäure umfassen eine Mischung von Wasser mit einem Halogenierungsmittel wie beispielsweise N-Bromsuccinimid, N-Chlorsuccinimid oder N-Bromacetamid, sowie Salze der Hypohalogensäure, z.B. Natriumhypochlorit oder Kaliumhypochlorit. Bevorzugte Lösungsmittel für die Verwendung in dieser Reaktion umfassen Mischungen von Wasser sowie in Wasser mischbaren organischen Lösungsmitteln wie Dialkylsulfoxide (z.B. Dimethylsulfoxid) oder Glykoläther (z.B. 1,2-Dimethoxyäthan).

Nach Beendigung dieser Reaktion kann das gewünschte Erzeugnis der Formel (VIIb) aus der Reaktionsmischung in der üblichen Weise aufbereitet werden. Beispielsweise wird ein Überschuß des Hypohalogensäure erzeugendenden Stoffes zersetzt und die Reaktionsmischung in einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel verdünnt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wonach das Lösungsmittel abdestilliert wird. Der resultierende Rückstand wird durch Umkristallisieren, Ausfällen oder Säulenchromatographie gereinigt, um das gewünschte Produkt zu liefern.

Schritt 2 (b)

In dieser Reaktion wird eine Verbindung der Formel (VIIIb) aus der Verbindung der Formel (VIIb) auf dem Wege

der Oxidation dargestellt. Die Reaktionsbedingungen, Reagenzien und nachfolgende Behandlung der Reaktionsmischungen entsprechend der Beschreibung von Schritt 3 (a).

Schritt 3 (b)

In diesem Schritt wird die in Schritt 2 (b) dargestellte Verbindung der Formel(VIIIb) zu der gewünschten Verbindung der Formel (IX) durch Reaktion mit einem nucleophilen Stoff der Formel (XIV) oder durch Reaktion eines Derivats davon in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels umgewandelt. Die Reaktionsbedingungen, Reagenzien und nachfolgende Behandlung der Reaktionsmischung wurden bereits im Schritt 2(a) beschrieben.

Schritt 1(c)

Die Verbindung der Formel (VIIIb) kann ebenfalls in einer einzigen Stufe aus der Verbindung der Formel (VI) unter Weglassung der Schritte 1(b) und 2(b) dargestellt werden, indem die Verbindung der Formel (VI) mit Silberchromat und einem Halogen (z.B. Chlor, Brom oder Jod) behandelt wird. Diese Reaktion wird bevorzugt bei einer Temepratur zwischen -30°C und +50°C in einem aprotiden organischen Lösungsmittel durchgeführt (z.B. Methylenchlorid, Chloroform, Benzol oder Tetrahydrofuran). Nach Beendigung der Reaktion kann die gemischte Verbindung der Formel (VIIIb)

aus der Reaktionsmischung in herkömmlicher Weise aufbereitet werden. Beispielsweise wird die sich bildende feste Substanz abfiltriert und das Filtrat mit Natriumthiosulfat zur Entfernung des überflüssigen Halogens gewaschen. Danach wird das Filtrat mit Wasser gewaschen und getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand kann durch Umkristallisieren, Ausfällen oder Säulenchromatographie gereinigt werden, um die gewünschte Verbindung der Formel(VIIIb) in einer wesentlichen reinen Form zu erhalten.

Schritt 4

In diesem Schritt wird die Verbindung der Formel (IX) erforderlichenfalls auch die Verbindung der Formel (X) übergeführt, indem die durch X' dargestellte Thiogruppe in eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe umgewandelt und ohne die Schutzgruppe R^7 am ß-lactam-Stickstoffatom entfernt wird.

Die Entfernung der Schutzgruppe R^7 kann in herkömmlicher Weise vorgenommen werden. Sofern es sich bei dieser Schutzgruppe um eine Trialkylsilylgruppe (z.B. t-Butyldimethylsilyl) handelt, kann diese durch Behandlung der Verbindung mit einer Hydrohalogensäure oder einem Salz davon entfernt werden, die ein Halogenidanion erzeugen kann (z.B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure oder Flußsäure) oder mit einer organischen, quarternären Ammoniumbase z.B. Tetraalkylammoniumfluorid. Sofern es sich bei der Schutz-

gruppe um eine Tetrahydropyranyl handelt, kann sie durch Behandlung der Verbindung mit einer wäßrigen Mineralsäurelösung entfernt werden, z.B. verdünnte Salzsäure oder verdünnte Schwefelsäure.

Diese Entfernung wird vorzugsweise in Gegenwart eines polaren Lösungsmittels durchgeführt, z.B. ein Fettsäuredialkylamid wie Dimethylformamid oder Diäthylacetamid, Dimethylsulfoxid, einem wäßrigen Alkohol wie wäßriges Methanol, wäßriges Äthanol, einem wäßrigen Äther wie wäßriges Tetrahydrofuran oder wäßriges Dioxan. Die Reaktion wird vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen -10°C und +30°C für eine Dauer von 10 Minuten bis 3 Stunden durchgeführt. Nach Beendigung der Reaktion kann das gewünschte Produkt aus der Reaktionsmischung in herkömmlicher Weise aufbereitet werden z.B. durch Verdünnung der Reaktionsmischung mit einem in Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, durch Neutralisation, Waschen mit Wasser und Trocknen, wonach das Lösungsmittel abdestilliert wird. Der resultierende Rückstand kann dann durch Umkristallisieren, Ausfällen oder Säulenchromatographie gereinigt werden.

Die Umwandlung der durch X' dargestellten Thiogruppe in eine Sulfinylgruppe oder Sulfonylgruppe kann erforderlichenfalls durch Behandlung der Verbindung, in der X' eine Thiogruppe darstellt, mit einem Oxidationsmittel durchgeführt werden. Die Bedingungen, Reagenzien und nachfolgende Behandlung des Produkts sind die gleichen, wie bereits im Zusammenhang mit Schritt 1(a) beschrieben wurde.

Schritt 5

In diesem Schritt wird die in Schritt 4 dargestellte Verbindung der Formel (X) mit einem Glyoxalsäureester der Formel (XV) zur Reaktion gebracht:

$$OCH - COOR^{3'} \qquad (XV)$$

(darin ist $R^{3'}$ wie voranstehend definiert), oder aber mit einem Halbacetalderivat dieses Esters (XV).

Sofern ein Halbacetalderivat verwendet wird, ist dieses vorzugsweise ein Halbacetal des Esters (XV) mit einem niederen Alkanol, z.B. Methanol oder Äthanol. Die Reaktion wird vorzugsweise in Gegenwart eines Lösungsmittels durchgeführt, z.B. einem Fettsäuredialkylamid wie Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, oder einem aromatischen Kohlenwasserstoff wie beispielsweise Benzol, Toluol oder Xylol. Die Reaktionstemperatur ist dabei nicht entscheidend, doch wird vorzugsweise eine Temperatur von 25°C bis zur Rückflußtemperatur des Lösungsmittels eingesetzt. Die Reaktion wird normalerweise und vorzugsweise in einem Inergasstrom (z.B. Stickstoff oder Argon) durchgeführt, um Nebenreaktionen zu vermeiden. Die für die Reaktion erforderliche Zeit hängt von der Reaktionstemperatur und anderen Faktoren ab, wie beispielsweise der Beschaffenheit des Lösungsmittels, den Reagenzien, wobei jedoch die Reaktion im Allgemeinen innerhalb einer Zeit von 2 bis 1o Stunden beendet ist. Sofern ein Glyoxal-

säureester (XV) in Form eines Hydrats eingesetzt wird, kann das bei der Reaktion erzeugte Wasser erforderlichenfalls durch azeotrope Destillation oder mit Hilfe eines Molekularsiebs entfernt werden.

Nach Beendigung der Reaktion kann das gewünschte Produkt der Formel (XI) aus der Reaktionsmischung in herkömmlicher Weise aufbereitet werden. Beispielsweise wird das organische Lösungsmittel aus der Reaktionsmischung abdestilliert, wonach der Rückstand durch Umkristallisieren, Ausfällen oder Chromatographie gereinigt wird.

Schritt 6

In diesem Schritt wird die in Schritt 5 dargestellte Verbindung der Formel (XI) halogeniert (normalerweise in Gegenwart eines Lösungsmittels) um die Verbindung der Formel (XII) zu ergeben.

Hinsichtlich der Beschaffenheit des in diesem Schritt eingesetzten Halogenierungsmittels gibt es keine besonderen Einschränkungen mit der Voraussetzung, daß es in der Lage ist, die Hydroxyverbindungen zu halogenieren, ohne andere Teile des Moleküls zu beschädigen. Beispiele für bevorzugte Halogenierungsmittel umfassen: Phosphortrihalogenide wie Phosphortrichlorid oder Phosphortribromid, Phosphorpentahalogenide, wie beispielsweise Phosphorpentachlorid oder Phosphorpentabromid, Phosphoroxyhalogenide

wie beispielsweise Phosphoroxychlorid oder Phosphoroxybromid, Thionylhalogenide wie beispielsweise Thionylchlorid oder Thionylbromid, sowie Oxalylhalogenide, wie beispielsweise Oxalylchlorid oder Oxalylbromid.

Die Reaktion wird vorzugsweise in Gegenwart eines säurebindenden Mittels durchgeführt, wobei es sich normalerweise um eine organische Base handelt, z.B. Triäthylamin, Pyridin oder 2,6-Lutidin.

Die Beschaffenheit des in dieser Reaktion eingesetzten Lösungsmittels ist nicht kritisch unter der Voraussetzung, daß es keine nachteiligen Einflüsse auf die Reaktion ausübt. Bevorzugte Lösungsmittel sind Äther wie beispielsweise Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder halogenierte Kohlenwasserstoffe wie beispieslweise Methylenchlorid oder Chloroform. Die Reaktionstemperatur kann in einem großen Bereich schwanken, und liegt vorzugsweise zwischen -4o°C und +4o°C, wobei die Reaktionsdauer von der Beschaffenheit des Halogenierungsmittels und der Reaktionstemperatur abhängt und im Allgemeinen zwischen 15 Minuten und 5 Stunden beträgt.

Nach Beendigung der Reaktion kann die Verbindung der Formel (XII) aus der Reaktionsmischung in herkömmlicher Weise aufbereitet werden. Beispielsweise wird die Reaktionsmischung mit einem inerten, organischen Lösungsmittel

verdünnt und das ausgefällte Hydrohalogenid der als Säurebindemittel verwendeten organischen Base abfiltriert. Das Lösungsmittel wird dann aus dem resultierenden Filtrat abdestilliert und der Rückstand durch Umkristallisieren oder Ausfällen gereinigt, um die gewünschte Verbindung zu ergeben. Diese Abtrennung und Reinigung ist jedoch nicht erforderlich, weshalb auf Wunsch der durch einfaches Abdestillieren unter verringertem Druck erhaltene Rückstand, das Halogenierungsmittel und das organische Lösungsmittel in Schritt 7 ohne weitere Reinigung eingesetzt werden können.

Schritt 7

In diesem Schritt wird die in Schritt 6 dargestellte Verbindung der Formel (XII) mit einer Phosphinverbindung der Formel (XVI)

$$P(R^5)_3 \qquad \text{(XVI)}$$

(worin R^5 wie voranstehend definiert ist) in einem Lösungsmittel in Gegenwart einer Base zur Reaktion gebracht wird, um eine Phosphorylidverbindung der Formel (II) zu ergeben.

Diese Reaktion ist Bestandteil der sogenannten "Wittig-Reaktion", wobei die erhaltene Phosphorylidverbindung

als Ausgangssubstanz für die verbindungsgemäße Darstellung der Verbindungen der Formel (I) dient.

Ein besonders bevorzugtes Phosphin der Formel (XVI) zur Verwendung in dieser Reaktion ist Triphenylphosphin. Hinsichtlich der Base gibt es keine besondere Einschränkung, wobei Beispiele für verwendbare Basen organische Basen, wie beispielsweise Triäthylamin, Pyridin und 2,6-Lutidin umfassen, sowie Alkalimetallcarbonate z.B. Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat. Die Beschaffenheit des eingesetzten Lösungsmittels ist ebenfalls nicht kritisch unter der Voraussetzung, daß es keinen nachteiligen Einfluß auf die Reaktion ausübt. Geeignete Lösungsmittel umfassen: Äther wie beispielsweise Tetrahydrofuran oder Dioxan, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Benzol, Toluol oder Xylol, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Methylenchlorid oder Chloroform, Fettsäuredialkylamine wie beispielsweise Dimethylformamid oder Dimethylacetamid sowie Dimethylsulfoxid. Die Reaktionstemperatur ist ebenfalls nicht entscheidend und kann bei einem weiten Bereich schwanken, z.B. zwischen -3o°C und +12o°C. Die für die Reaktion erforderliche Zeit hängt hauptsächlich von der Reaktionstemperatur ab, wobei die Reaktion jedoch in der Regel innerhalb von o,5 bis 1o Stunden beendet ist. Zur Vermeidung der Oxidation wird bevorzugt, erforderlichenfalls eine katalytische Menge eines Antioxidationsmittels zur Reaktionsmischung zugegeben (z.B. Hydrochinon). Nach Beendigung der Reaktion kann die Phosphorylidverbindung (II) aus der Reaktionsmischung in herkömmlicher Weise aufbereitet werden. Ein geeignetes Aufbereitungsschema umfaßt:

die Verdünnung der Reaktionsmischung mit Wasser, Verdünnung der Mischung mit einem in Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel, Abtrennen der organischen Lösungsmittelschicht und Waschen mit Wasser, Trocknen der organischen Lösung und Abdestillieren des Lösungsmittels. Der resultierende Rückstand kann durch Umkristallisieren, Ausfällen oder durch Säulenchromatographie gereinigt werden, um die gewünschte Phosphorylidverbindung (II) zu ergeben.

Schritt 8

In diesem Schritt wird die Phosphorylidverbindung der Formel (II) einer Ringschlußreaktion unterworfen.

Diese Reaktion wird bevorzugt in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels oder einer Mischung von Lösungsmitteln durchgeführt, z.B. einem Äther, wie beispielsweise Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie beispielsweise Methylenchlorid oder Chloroform, oder einem aromatischen Kohlenwasserstoff wie beispielsweise Benzol, Toluol oder Xylol. Die Phosphorylidverbindung wird vorzugsweise bei einer Tempperatur zwischen 3o°C und 2oo°C erhitzt. Die für die Reaktion erforderliche Zeit hängt hauptsächlich von der Reaktionstemperatur ab und beträgt in der Regel zwischen 1 und 4o Stunden. Die Reaktion wird bevorzugt unter einem inerten Gasstrom durchgeführt (z.B. Argon oder Stickstoff) um Nebenreaktionen zu vermeiden. Um Oxidationsreaktionen zu ver-

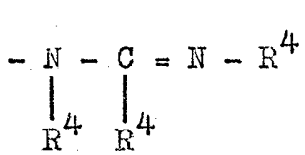
hüten, wird das Erhitzen bevorzugt in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Antioxidationsmittels durchgeführt. (z.B. Hydrochinon).

Die Ringschlußreaktion kann im Verlaufe von Schritt 7 auftreten, wenn die Temperatur, bei der dieser Schritt durchgeführt wird, geeignet ist. In einem solchen Fall wird ein separater Schritt 8 natürlich nicht benötigt.

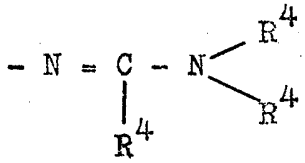
Nach Beendigung der Reaktion kann die gewünschte Verbindung der Formel (III) aus der Reaktionsmischung in herkömmlicher Weise aufbereitet werden, z.B. durch Abdestillieren des Lösungsmittels und nachfolgender Reinigung des resultierenden Rückstands durch Umkristallisieren, Ausfällen oder durch Säulenchromatographie.

Schritt 9

Dieser Schritt muß nicht unbedingt erforderlich sein, wird jedoch zur Entfernung eventuell vorhandener Schutzgruppen vorgesehen und soll auf Wunsch eine durch R^2 in dem Produkt repräsentierte Aminogruppe in eine Gruppe der folgenden Formel umwandeln:



oder



Eine Carbonsäureverbindung der Formel (I), worin R^3 eine Carboxygruppe darstellt, kann durch Entfernung der Carboxy-Schutzgruppe erhalten werden, die Bestandteil der Gruppe $R^{3'}$ der Verbindung der Formel (III) ist. Die Entfernung der Schutzgruppe kann in herkömmlicher Weise durchgeführt werden und richtet sich nach der Beschaffenheit dieser Schutzgruppe.

Wo sich die Schutzgruppe durch Reduktion entfernen läßt (wenn es sich z.B. um eine halogenierte Alkylgruppe, Arylgruppe oder Benzhydrylgruppe handelt), wird diese Entfernung dadurch vorgenommen, daß die Verbindung mit einem Reduktionsmittel in Kontakt gebracht wird, dessen Beschaffenheit von der Art der zu entfernenden Schutzgruppe abhängt. Wenn die Schutzgruppe eine halogenierte Alkylgruppe ist (z.B. 2,2-Dibromäthyl oder 2,2,2-Trichloräthyl), so ist ein bevorzugtes Reduktionsmittel eine Mischung von Zink mit Essigsäure. Handelt es sich bei der Schutzgruppe um eine Aralkylgruppe (z.B. Benzyl- oder p-Nitrobenzyl) oder um eine Benzhydrylgruppe, so stellt ein bevorzugtes Reduktionsmittel eine Kombination von Wasserstoff mit einem geeigneten Katalysator dar (z.B. Palladium auf Kohlenstoff), oder ein Alkalimetallsulfid (z.B. Natriumsulfid oder Kaliumsulfid). Die Entfernung der Schutzgruppe wird vorzugsweise in Gegenwart eines Lösungsmittels durchgeführt, dessen Beschaffenheit nicht entscheidend ist unter der Voraussetzung, daß es die Reaktion nicht nachteilig beeinflußt. Bevorzugte Lösungsmittel umfassen: Alkohole, wie beispielsweise Methanol oder Äthanol, Äther, wie beispielsweise Tetra-

hydrofuran oder Dioxan, Fettsäuren, wie beispielsweise Essigsäure, und Mischungen von Wasser, oder ein Phosphatpuffer (pH-Wert etwa 7,o) mit diesen organischen Lösungsmitteln. Die Reaktionstemperatur liegt normalerweise im Bereich zwischen 0°C und etwa Zimmertemperatur. Die für die Reaktion erforderliche Zeit hängt von der Art der Ausgangssubstanz und vom Reduktionsmittel ab, wobei die Reaktion jedoch in der Regel innerhalb von 5 Minuten bis 12 Stunden beendet ist.

Wo $R^{1'}$ und/oder $R^{2'}$ in der Verbindung der Formel (III) Hydroxygruppen, Aminogruppen, Hydroxyaminogruppen, Aminooxygruppen oder Guanidinogruppen repräsentieren oder in den Gruppen enthalten und diese durch Aralkyloxycarbonylgruppen geschützt werden, lassen sich diese Schutzgruppen zusammen mit den Carboxy-Schutzgruppen entfernen.

Nach Beendigung der Reaktion zur Entfernung der Carboxy-Schutzgruppe läßt sich das gewünschte Produkt aus der Reaktionsmischung in herkömmlicher Weise aufbereiten. Beispielsweise werden die unlöslichen Teile in der Reaktionsmischung abfiltriert und die organische Phase mit Wasser gewaschen wonach das Lösungsmittel abdestilliert wird. Erforderlichenfalls kann der Rückstand durch Umkristallisieren, durch präparative Dünnschichtchromatographie oder Säulenchromatographie gereinigt werden. Wenn das gewünschte Produkt dieses Reaktionsschritts in Wasser löslich ist, werden die unlöslichen Bestandteile abfiltriert und erforderlichenfalls das Filtrat unter vermin-

dertem Druck konzentriert, wonach die Lösung einer Säulenchromatographie unter Verwendung eines porösen Adsorptionsharzes unterzogen wird (z.B. Diaion HP-2oAG von der Mitsubishi Chemical Industries, LTD). Die Fraktionen, die das gewünschte Produkt enthalten, werden gesammelt und lyophilisiert.

Wo die Gruppe $R^{1'}$ in der Verbindung der Formel (III) eine geschützte Hydroxygruppe enthält und/oder die Gruppe $R^{2'}$ eine geschützte Hydroxygruppe ist oder enthält, ist die Schutzgruppe vorzugsweise eine Acylgruppe oder eine Trialkylsilylgruppe.

Wo die geschützte Hydroxygruppe eine niedere Alkanoyloxygruppe darstellt (z.B. eine Acetoxygruppe) kann die Entfernung der Schutzgruppe durch Behandlung der Verbindung mit einer Base in Gegenwart eines wäßrigen Lösungsmittels vorgenommen werden. Hinsichtlich der Beschaffenheit des Lösungsmittels gibt es keinerlei besondere Beschränkung, wobei alle üblichen, für die Hydrolyse verwendeten Reaktionen durchgeführt werden können. Bevorzugte Lösungsmittel umfassen Wasser, Mischungen von Wasser und organischen Lösungsmitteln z.B. Alkohole (beispielsweise Methanol, Äthanol oder Propanol) oder Äther (beispielsweise Tetrahydrofuran oder Dioxan). Hinsichtlich der Beschaffenheit der Base gibt es keinerlei spezielle Beschränkung unter der Voraussetzung, daß sie die übrigen Teile der Verbindung, insbesondere den ß-lactam-Ring, nicht stört. Bevorzugte Basen sind Alkalimetallcarbonate, wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat. Die Reaktions-

temperatur ist ebenfalls nicht kritisch, obgleich sie in der Regel unterhalb von Zimmertemperatur gehalten wird, (z.B. zwischen 0°C und Zimmertemperatur) um die Nebenreaktionen unter Kontrolle zu halten. Die für die Reaktion erforderliche Zeit hängt von der Art der Ausgangssubstanzen und von der Reaktionstemperatur ab, wobei die Reaktion in der Regel nach 1 bis 6 Stunden beendet ist.

Wenn die geschützte Hydroxygruppe eine Aralkyloxycarbonylgruppe (z.B. Benzyloxycarbonyloxy oder p-Nitrobenzyloxycarbonyloxy) so kann die Entfernung der Schutzgruppe dadurch vorgenommen werden, daß die Verbindung mit einem Reduktionsmittel in Kontakt gebracht wird. Reduktionsmittel und Reaktionsbedingungen für diese Entfernung sind die gleichen wie bereits bei der Entfernung der Aralkylgruppen von den geschützten und durch $R^{3'}$ dargestellten Carboxygruppen beschrieben wurde, weshalb unter der Voraussetzung, daß die Schutzgruppen geeignet ausgewählt wurden, die Carboxy-Schutzgruppen und Hydroxy-Schutzgruppen gleichzeitig entfernt werden können.

Handelt es sich bei der geschützten Hydroxygruppe um eine Tri(niederes Alkyl)-silyloxygruppe (z.B. t-Butyldimethylsilyloxy), so kann die Entfernung der Schutzgruppe durch Behandlung der Verbindung mit Tetrabutylammoniumchlorid in der Regel in Gegenwart eines Lösungsmittels vorgenommen werden. Hinsichtlich der Beschaffenheit des bei dieser Reaktion eingesetzten Lösungsmittels gibt es keinerlei Beschränkungen, wobei jedoch bevorzugte Lösungsmittel Äther sind, wie beispielsweise Tetrahydro-

228019 4

14.9.1981
APC08J/228 019/4
58 898 11

furan oder Dioxan. Die Reaktion wird vorzugsweise etwa bei Zimmertemperatur durchgeführt und erfordert eine Zeit von etwa 10 bis 18 Stunden.

Die geschützten Gruppen sind vorzugsweise Acetylamino oder Aralkyloxycarbonylaminogruppen, wenn $R^{1'}$ in der Verbindung der Formel (III) eine geschützte Aminogruppe enthält und/oder $R^{2'}$ ist oder eine geschützte Aminogruppe enthält.

Handelt es sich bei der geschützten Aminogruppe um eine Acetylaminogruppe (z. B. eine Phenylacetylamino- oder Phenoxyacetylaminogruppe), so kann die Schutzgruppe dadurch entfernt werden, daß die Verbindung mit einer Acylase in Kontakt gebracht wird. Diese Enzymreaktion kann nach der im Zusammenhang mit dem N-Acylthienamycin beschriebenen Methode der JP-OS Nr. 46890/79 durchgeführt werden. Bei der bevorzugten Analyse handelt es sich um Penicillinamidhydrazin, das beispielsweise Escherichia coli erzeugt wird.

Wenn die geschützte Aminogruppe eine Aralkyloxycarbonylaminogruppe ist (z. B. eine Benzoyloxycarbonylamino- oder p-Nitrobenzyloxycarbonylaminogruppe), so kann die Entfernung der Schutzgruppe dadurch erreicht werden, daß die Verbindung mit einem Reduktionsmittel in Berührung gebracht wird. Die Beschaffenheit des verwendeten Reduktionsmittels und der Reaktionsbedingungen, sind die gleichen, wie sie im Zusammenhang mit der Entfernung der Aralkylgruppen von den geschützten Carboxygruppen $R^{3'}$

beschrieben wurden, weshalb solche Gruppen gleichzeitig mit den Carboxy-Schutzgruppen entfernt werden können.

Wo es sich in der Verbindung der Formel (III) um $R^{2'}$ handelt oder diese eine geschützte Carboxygruppe enthält, ist die geschützte Carboxygruppe eine Alkoxycarbonylgruppe eine Aralkyloxycarbonylgruppe oder eine Benzhydryloxycarbonylgruppe.

Wenn es sich bei der geschützten Carboxygruppe um eine Alkoxycarbonylgruppe handelt (z.B. Methoxycarbonyl oder Äthoxycarbonyl), so kann die Entfernung der Schutzgruppe unter Anwendung der gleichen Hydrolyse der Reaktion mit einer Base durchgeführt werden, wie sie im Zusammenhang mit der Umwandlung von niederen Alkanoyloxygruppen zu Hydroxygruppen für $R^{1'}$ und $R^{2'}$ beschrieben wurde. Wo es sich bei der geschützten Carboxygruppe um eine Aralkoxycarbonylgruppe handelt (z.B. eine Benzyloxycarbonyl- oder p-Nitrobenzyloxycarbonylgruppe), oder um eine Benzhydryloxycarbonylgruppe, kann die Entfernung der Schutzgruppe nach dem gleichen Reduktionsschema vorgenommen werden, wie es bereits im Zusammenhang mit der Entfernung von Aralkylcarboxy-Schutzgruppen bei der Gruppe $R^{3'}$ beschrieben wurde.

Wo in ähnlicher Weise $R^{2'}$ eine geschützte Hydrazinogruppe darstellt oder enthält, ist die Schutzgruppe vorzugsweise eine Aralkyloxycarbonylgruppe, die nach dem gleichen Reduktionsschema entfernt werden kann.

Die Schutzgruppe ist vorzugsweise eine niedere Alkanoylgruppe, wenn $R^{1'}$ in der Verbindung der Formel (III) eine geschützte Mercaptogruppe darstellt und/oder $R^{2'}$ eine geschützte Mercaptogruppe darstellt oder enthält. Die Schutzgruppe kann nach der gleichen Hydrolysereaktion unter Verwendung einer Base entfernt werden, wie sie bereits im Zusammenhang mit der Umwandlung niederer Alkanoyloxygruppen (geschützte Hydroxygruppen) in freie Hydroxygruppen für $R^{1'}$ und $R^{2'}$ beschrieben wurde.

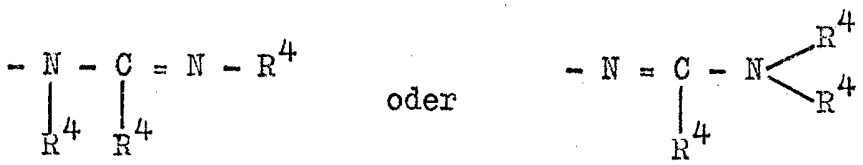
Die Schutzgruppe ist vorzugsweise eine niedere Alkanoylgruppe oder eine Aralkyloxycarbonylgruppe wenn $R^{2'}$ eine geschützte Hydroxyaminogruppe ist. Niedere Alkanoyl-Schutzgruppen können nach der gleichen Hydrolysreaktion entfernt werden.

Wenn es sich bei der geschützten Hydroxyaminogruppe um eine Aralkyloxycarbonyloxyaminogruppe handelt (z.B. Benzyloxycarbonyloxyamino- oder p-Nitrobenzoyloxycarbonyloxyamino-), kann die Schutzgruppe nach dem gleichen Reduktionsschema entfernt werden wie es bereits im Zusammenhang mit der Aralkylgruppen von den geschützten Carboxygruppen $R^{3'}$ beschrieben wurde.

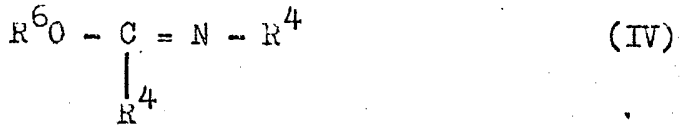
Wenn $R^{2'}$ eine geschützte Aminooxygruppe darstellt, so ist die Schutzgruppe vorzugsweise eine Aralkyloxycarbonylgruppe und kann ebenfalls nach dem gleichen Reduktionsschema entfernt werden, wie es bereits für die Entfernung der Aralkylgruppen von geschützten Carboxygruppen $R^{3'}$ beschrieben wurde.

Wenn $R^{2'}$ in den Verbindungen der Formel (III) eine geschützte Guanidinocarbonylgruppe darstellt, ist die Schutzgruppe vorzugsweise eine Aralkyloxycarbonylgruppe und kann nach dem gleichen Reduktionsschema entfernt werden, wie es bereits für die Entfernung der Aralkylgruppen von den geschützten Carboxygruppen $R^{3'}$ beschrieben wurde.

Die Verbindungen der Formel (I), bei denen R^2 eine Gruppe der folgenden Formeln darstellt

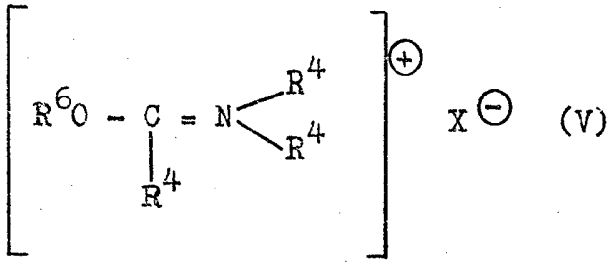


können hergestellt werden durch Reaktion der entsprechenden Formel der Verbindung (III) oder (I), worin R^2 oder $R^{2'}$ eine Aminogruppe oder eine niedere alkyl-substituierte Aminogruppe mit einem Imidester der Formel (IV):



(IV)

oder der Formel (V):



(V)

(worin R^4, R^6 und X^- wie bereits definiert sind).

Diese Reaktion kann durchgeführt werden, indem die Verbindung der Formel (I) oder (III) mit R^2 oder $R^{2'}$ als eine Aminogruppe oder eine niedre alkyl-substituierte Aminogruppe unter alkalischen Bedingungen, vorzugsweise bei einem pH-Wert von 8 bis 9, in Kontakt gebracht wird mit dem Imidester (IV) oder (V). Hinsichtlich der Beschaffenheit der alkalischen Reagenz zur Schaffung der alkalischen Bedingungen gibt es keinerlei Beschränkung, wobei jedoch bevorzugte Reagenzien sind: Alkalimetallhydroxide, z.B. Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkalimetallhydroxide z.B. Calciumhydroxid oder Bariumhydroxid, sowie Alkalimetallcarbonate, z.B. Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat. Die Reaktion wird vorzugsweise in einem wäßrigen Lösungsmittel durchgeführt. Bevorzugte Lösungsmittel sind Wasser und Mischungen von Wasser mit organischen Lösungsmitteln wie Alkohole (z.B. Methanol, Äthanol oder Propanol), Äther (z.B. Tetrahydrofuran oder Dioxan), Fettsäuredialkylamide (z.B. Dimethylformamid oder Dimethylacetamid) oder Nitrile (z.B. Acetonitril). Die Reaktion wird vorzugsweise bei einer relativ niedrigen Temperatur, z.B. zwischen 0°C und Zimmertemperatur, durchgeführt. Die für die Reaktion erforderliche Zeit hängt von der Art der Ausgangssubstanzen und von der Reaktionstemperatur ab, und beträgt in der Regel zwischen 5 Minuten und 1 Stunde.

Nach Beendigung der Reaktion kann das gewünschte Erzeugnis aus der Reaktionsmischung in herkömmlicher Weise aufbereitet werden. Ein derartiges Aufbereitungsschema umfaßt:

Neutralisieren der Reaktionsmischung, Säulenchromatographie unter Verwendung eines porösen Adsorptionsharzes (wie Diaion HP-2oAG, ein Erzeugnis der Mitshubishi Chemical Industries, LAD.), Aufnehmen der Fraktionen, die das gewünschte Produkt enthalten, sowie Lyophilisierung dieser Fraktionen zum gewünschten Produkt. Danach kann das Produkt weiter gereinigt werden, beispielsweise durch Umkristallisieren oder Ausfällen.

Die auf diese Weise erhaltene Verbindung kann erforderlichenfalls in das Carbonsäurederivat umgewandelt werden, indem die Carboxy-Schutzgruppe in herkömmlicher Weise entfernt wird.

Wenn die Gruppen X' und X in den Verbindungen des voranstehenden Reaktionsschemas Thiogruppen darstellen, so können sie auf dem Wege einer Oxidationsreaktion zu Sulfinylgruppen oder Sulfonylgruppen umgewandelt werden, wobei die Reaktionsbedingungen und die nachfolgende Behandlung in Schritt 1(a) dargestellt wurden.

Wenn die Phosphorylidverbindung der Formel (II) einer Oxidationsreaktion unterworfen wird, so muß die Phosphorylid-Bindung durch Protonierung in Gegenwart von mehr als einem Mol einer Mineralsäure (z.B. Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure) oder von Trifluoressigsäure pro Mol der Phosphorylidverbindung geschützt werden.

Die Verbindungen der Formel (I) und ihre Salze haben mögliche antibakterielle Fähigkeiten. Ihre Aktivitäten wurden nach der Verdünnungsmethode auf einem Agar-Agar-Plättchen getestet. Die Ergebnisse zeigen, daß sie eine antibakterielle Aktivität gegenüber einer großen Zahl von pathogenen Mikroorganismen aufweisen, einschließlich Gram-positive Mikroorganismen (z.B. staphylococcus aureus und bacillus subtilis) und Gram-negative Mikroorganismen (z.B. Escherichia coli, shigella dysentiriae shiga, klebsiella pneumoniae, Schleimschimmel und pseudonomas aerugiosa). Die minimalen inhibitorischen Konzentrationen einer repräsentativen Verbindung der Erfindung, die Verbindung Nr. 1o, gegen eine Vielzahl von Mikroorganismen sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle

Mikroorganismen	kleinste inhibitorische Konzentration (µg/ml)
bacillus subtilis	0,05
staphylococcus aureus	≥0,01
staphylococcus epidermidis	0,01
escherichia coli	0,20
micrococcus luteus	≥0,006
klebsiella pneumoniae	0,20
proteus mirabilis	0,78
proteus vulgaris	0,39
serratia macescens	0,78
enterobacter cloacae	0,78
pseudomonas aeruginosa	3,13

14.9.1981
APC08J/228 019/4
58 898 11

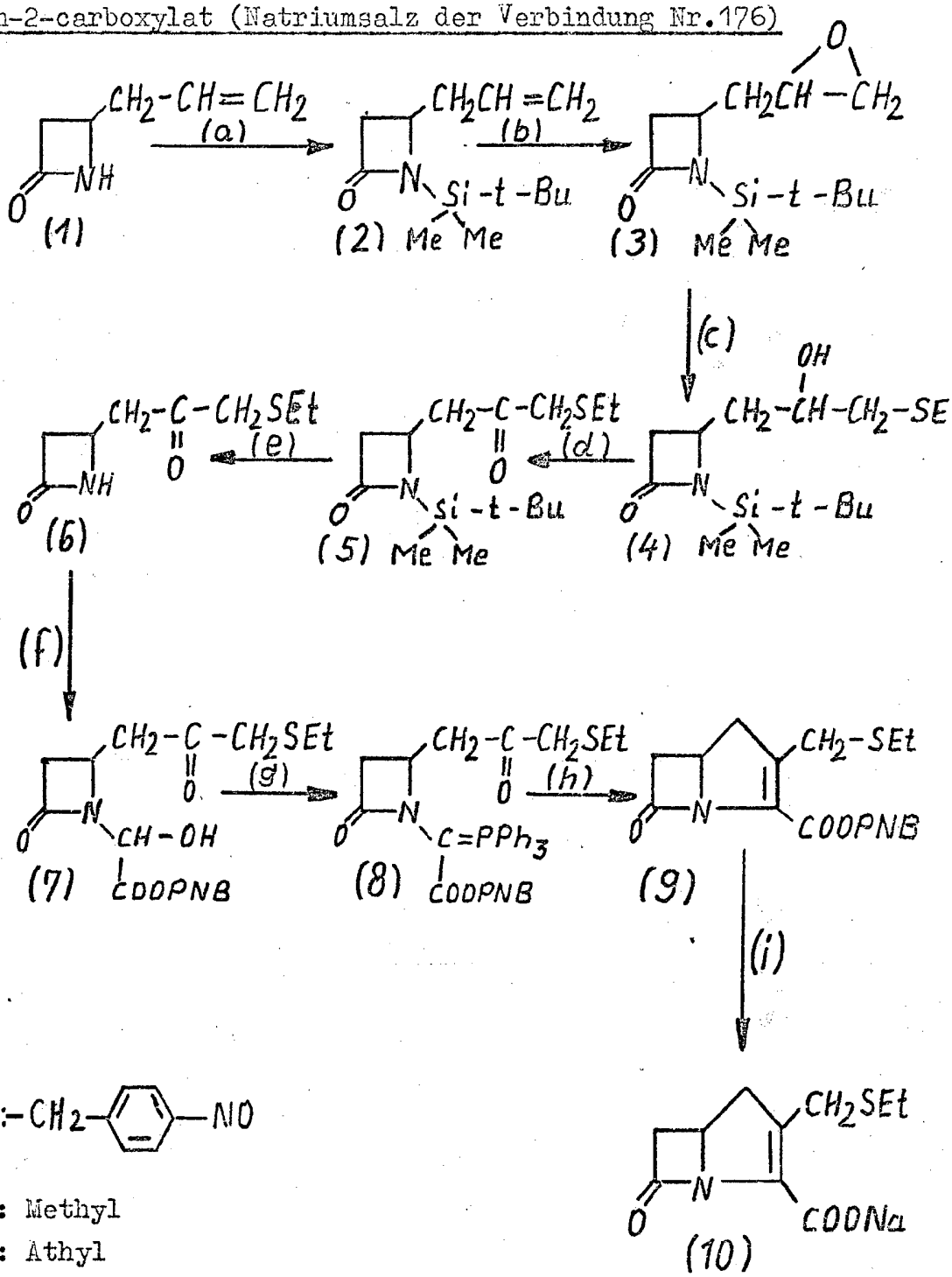
Dementsprechend können die Verbindungen der Erfindung für die Behandlung von Krankheiten verwendet werden, die durch diese pathogenen Mikroorganismen hervorgerufen werden. Zu diesem Zweck können die Verbindungen der Erfindung im Oral (z. B. in Form von Tabletten, Kapseln, Granulat, Pulvern oder Konzentraten) oder parental (z. B. durch intravenöse Injektion oder intramuskuläre Injektion) gegeben werden. Die Dosis hängt vom Alter, Körpergewicht und von der Verfassung des Patienten, sowie von der Art der Gabe ab, obgleich die Verbindungen der Erfindung in der Regel in einer täglichen Dosis zwischen 250 mg und 3000 mg bei Erwachsenen entweder als einzelne Gabe oder in mehreren Gaben verabreicht werden.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele weiter veranschaulicht, bei denen die Darstellung der verschiedenen Verbindungen der Erfindung beschrieben werden.

Beispiel 1

Natrium-3-äthylthiomethyl-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carboxylat (Natriumsalz der Verbindung Nr.176)



PNB:- CH_2 -NO

Me : Methyl

Et : Äthyl

t-Bu : t-Butyl

Ph : Phenyl

(a) 4-Allyl-1-t-butyldimethylsilyl-azetidin-2-on

Es werden 1,98 g von 4-Allyl-azetidin-2-on (1) in 15 ml trockenem N,N-Dimethylformamid aufgelöst. Zu dieser Lösung werden nacheinander 3,35 g t-Butyldimethylsilylchlorid und 3,25 ml Diäthylamin hinzugegeben und mit Eis gekühlt. Die Mischung wurde unter Kühlen mit Eis für eine Dauer von 2 Stunden gerührt und sodann mit Äthylacetat verdünnt, 5 mal mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der resultierende Rückstand durch Chromatographie auf Silicagel gereinigt und mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat im Volumenverhältnis von 5:1 eluiert und lieferte 3,45 g (Ausbeute 85,6 %) der gewünschten Silylverbindung (2).

MKR-Spektrum ($CDCl_3$) δ 10^{-4} Vol.% :

0,25 (6H, Singulett),
0,95 (9H, Singulett),
1,83-2,65 (2H, Multiplett),
2,56 (1H, doppel-Dublett, J=15 und 3,5 Hz),
3,08 (1H, doppel-Dublett, J=15 und 6 Hz),
3,38-3,73 (1H, Multiplett),
4,77-4,97 (1H, Multiplett),
5,08 (1H, Singulett),
5,32-5,97 (1H, Multiplett).

(b) 1-t-Butyldimethylsilyl-4-(2,3-epoxypropyl)-azetidin-2-on

Es werden 3,4 g der Silylverbindung (2) in 70 ml Chloroform aufgelöst 5,30 g m-Chlorperbenzoesäure bei Zimmertemperatur hinzugesetzt. Nachdem die Mischung eine gleichför-

mige Lösung erzeugt hat, ließ man sie 48 Stunden stehen. Sodann wurde die Lösung mit Äthylacetat verdünnt und zweimal mit einer wäßrigen Lösung Natriumhydrogensulfit gewaschen (zur Entfernung der überschüssigen Peroxysäure), nacheinander mit einer wäßrigen Lösung Natriumchlorid, einer wäßrigen Lösung Natriumhydrogencarbonat und einer wäßrigen Lösung Natriumchlorid gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und die resultierende Mischung durch Chromatographie an Silicagel gereinigt und mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat im Volumenverhältnis von 2:1 eluiert und lieferte 3,12 g (Ausbeute 84,6 %) der gewünschten Epoxiverbindung (3).

MKR-Spektrum ($CDCl_3$) δ 10^{-4} Vol.% :

0,23 (6H, Singulett),
0,95 (9H, Singulett),
1,63-2,93 (6H, Multiplett),
3,22 (1H doppel-Dublett, J=16 und 6 Hz),
3,53-3,93 (1H, Multiplett).

(c) 1-t-Butyldimethylsilyl-4-(3-äthylthio-2-hydroxy)-propyl-azetidin-2-on

Es werden 2,02 g der Epoxyverbindung (3) in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran aufgelöst. Zu der Lösung wurden langsam 1,24 ml Äthylmercaptan und 5,2 ml n-Butyllithium (1 ml = 1,62 mMol) unter Rühren und Kühlen auf Eis zugesetzt. Das Rühren unter Kühlen auf Eis wurde für eine Dauer von 2 Stunden fortgesetzt. Sodann wurde die Mischung mit Äthylacetat verdünnt und nach einem Zusatz von 0,6 ml Essigsäure mit Wasser gewaschen. Die organische Schicht

wurde nacheinander mit einer wäßrigen Lösung Natriumchlorid, oder einer wäßrigen Lösung Natriumhydrogencarbonat und einer wäßrigen Lösung Natriumchlorid gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde danach unter vermindertem Druck abdestilliert und der resultierende Rückstand durch Chromatographie an Silicagel gereinigt und mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat im Volumenverhältnis von 1:1 eluiert und ergab 2,2o g (Ausbeute 86,5 %) der gewünschten Hydroxyverbindung (4). Diese Hydroxyverbindung (4) ist eine Mischung von optischen Isomeren da es zwei optisch aktive Stellen im Molekül gibt.

(d) 1-t-Butyldimethylsilyl-4-äthylthiomethylcarbonylmethyl-azetidin-2-on

Es werden 1,75 g der Hydroxyverbindung (4) in 2o ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid aufgelöst. Nach Zusatz von 4,19 g Dicyclohexylcarbodiimid wird die Mischung bei Zimmertemperatur gerührt und 5 Tropfen Dichloressigsäure hinzugegeben. Sodann wird die Mischung bei Zimmertemperatur für eine Dauer von 1o Minuten stehen gelassen, wonach sie mit Äthylacetat verdünnt und fünf mal mit Wasser und nacheinander mit einer wäßrigen Lösung von Natriumhydrogencarbonat und einer wäßrigen Lösung von Natriumchlorid gewaschen und sodann über Magnesiumsulfat getrocknet wurde. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der resultierende Rückstand durch Chromatographie an Silicagel gereinigt und mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat im Volumenverhältnis von 5:1 eluiert und lieferte 1,23 g (Ausbeute 7o,9 %) der gewünschten Ketoverbindung (5).

MKR-Spektrum ($CDCl_3$) δ 10^{-4} Vol. % :

0,25 (6H, Singulett),
0,92 (9H, Singulett),
1,18 (3H, Triplett), J=8 Hz),
2,45 (2H, Quartett, J=8 Hz),
2,38-3,43 (6H, Multiplett),
3,68 - 4,15 (1H, Multiplett).

(e) 4-Äthylthiomethylcarbonylmethyl-azetidin-2-on

Es werden 10 ml einer Lösung von 0,25 n Salzsäure in Methanol zu 1,22 g der Ketoverbindung (5) zugegeben und die Mischung bei Zimmertemperatur für eine Dauer von 3,5 Stunden gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Reaktionsmischung in eine wäßrige Lösung von Natriumhydrogencarbonat gegossen und dreimal mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der resultierende Rückstand wurde durch Chromatographie an Silicagel gereinigt und mit Äthylacetat elueiert und ergab 558 mg (Ausbeute 73,6 %) der gewünschten Disilylverbindung (6).

MKR-Spektrum ($CDCl_3$) δ 10^{-4} Vol. % :

1,18 (3H, Triplett, J=7,5 Hz),
2,40 (2H, Quartett, J=7,5 Hz),
2,32-3,13 (6H, Multiplett),
3,58 - 3,93 (1H, Multiplett),
6,85 (1H, breites Singulett).

(f) 4-Äthylthiomethylcarbonylmethyl-1-(1-hydroxy-1-p-nitrobenzyloxycarbonylmethyl)-azetidin-2-on

Es werden 116 mg p-Nitrobenzylglyoxylat in 4o ml Benzol aufgelöst. Die Lösung wurde unter Benutzung einer Apparatur nach Dien Stark für eine Dauer von 3 Stunden getrocknet. Die resultierende Mischung wurde auf Zimmertemperatur gekühlt und 52 mg der Disilylazetidinverbindung (6) hinzugesetzt. Die Mischung wurde für eine Dauer von 8 Stunden am Rückfluß getrocknet. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der resultierende Rückstand durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt und mit einer Mischung Diäthyläther, Diisopropyläther und Isopropanol im Volumenverhältnis von 1o:1o:1 eluiert und lieferte 63,3 mg (Ausbeute 57,5 %) der gewünschten Hydroxyverbindung (7).

(g) 4-Äthylthiomethylcarbonylmethyl-1-(1-p-nitrobenzoyloxycarbonyl-1-triphenylphosphoranylidenmethyl)-azetidin-2-on

Es werden 523 mg der Hydroxyverbindung (7) in 4o ml wasserfreiem Tetrahydrofuran aufgelöst. Sodann werden o,46 ml 2,6-Lutidin und o,29 ml Thionylchlorid zur Mischung unter Argonatmosphäre bei -2o°C zugesetzt. Die Mischung wurde danach für eine Dauer von 45 Minuten bei einer Temperatur zwischen -1o°C und -2o°C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und lieferte eine rohe Chlorverbindung. Diese Chlorverbindung wurde in 4o ml wasserfreiem Tetrahydrofuran aufgelöst und 7o2 mg Triphenylphosphin und o,31 ml 2,6-Lutidin hinzugesetzt. Die Mischung wurde für eine Dauer von 2o Stunden bei einer Temperatur von 55°C bis 6o°C gerührt. Nach der Verdünnung mit Äthylacetat

wurde die Mischung zweimal mit Wasser gewaschen und danach über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und das resultierende Rohprodukt durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt und mit einer Mischung von Benzol und Aceton im Volumenverhältnis von 2:1 eluiert und lieferte 218 mg (Ausbeute 25,8 %) der gewünschten Phosphoranverbindung (8).

(h) p-Nitrobenzyl-3-äthylthiomethyl-7-oxo-1-azabicyclo (3,2,0)hept-2-en-2-carboxylat

Es wurde eine katalytische Menge Hydrochinon zu einer Lösung von 121 mg der Phosphoranverbindung (8) in 1o ml Xylol zugegeben. Die Mischung wurde bei einer Temperatur von 147°C für eine Dauer von einer Stunde auf dem Ölbad am Rückfluß gehalten, während gleichzeitig Argon durch die Mischung geleitet wurde. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand durch Chromatographie an Silicagel gereinigt und mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat im Volumenverhältnis von 5:1 eluiert und lieferte 8,2 mg (Ausbeute 11,9 %) der gewünschten Azabicycloheptenverbindung (9).

UV-Spektrum λ_{max} : 276 nm

MKR-Spektrum ($CDCl_3$) δ $1o^{-4}$Vol.% :

1,2o (3H, Triplett, J=7 Hz, $S-CH_2-CH_3$),
2,46 (2H, Quartett, J=7 Hz, $-S-CH_2CH_3$),
2,73 - 3,83 (6H, Multiplett, C_4-CH_2, C_6-CH_2, $S-CH_2-C=$),
3,88 - 4,5o (1H, Multiplett, C_5-H):

5,28 und 5,5o (2H, AB-Quartett, J=14 Hz, Benzyl,CH_2);
7,7o (2H, Dublett, J=8,5 Hz) $PhNO_2$),
8,3o (2H, Dublett, J=8,5 Hz, $PhNO_2$).

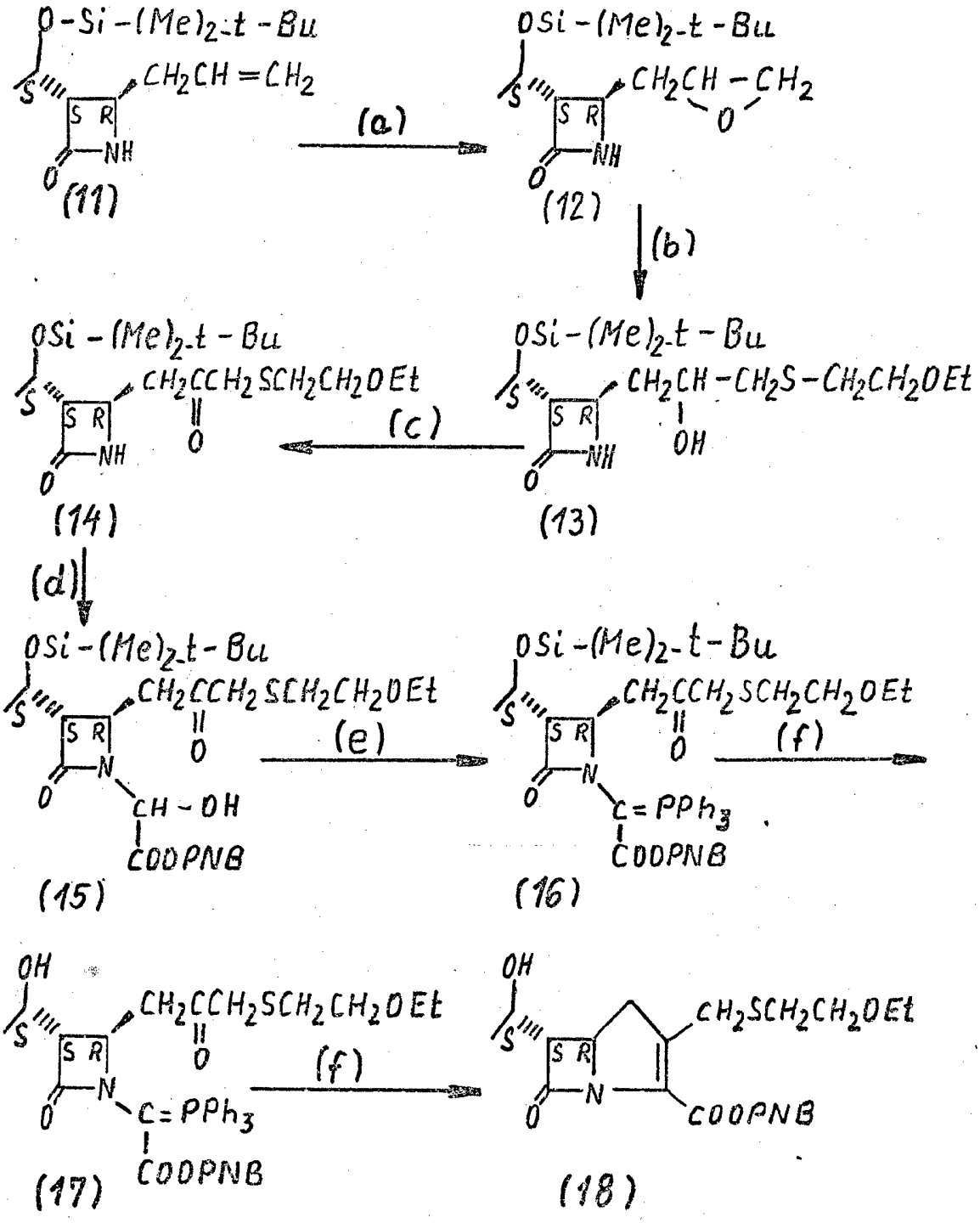
(i) Natrium-3-äthylthiomethyl-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)-hept-2-en-2-carboxylat (Natriumsalz der Verbindung Nr. 176)

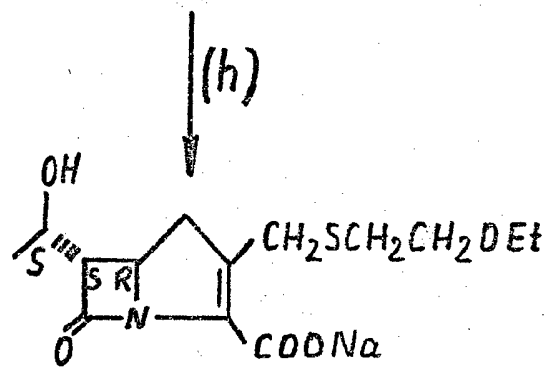
Es wurden 8,2 mg der Azabicycloheptenverbindung (9) in 2 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran aufgelöst. Nach Zugabe von 2 ml eines Phosphatpuffers mit einem pH-Wert 6,98 wurden 27,2 mg 1o Gew.% Palladium auf Kohlenstoff zur Mischung gegeben und die katalytische Reduktion in einer Wasserstoffatmosphäre durchgeführt. Die Mischung wurde sodann für eine Dauer von 2 Stunden gerührt, wonach die unlöslichen Bestandteile abfiltriert und das resultierende Filtrat zweimal mit jeweils 4 ml Äthylacetat gewaschen wurde. Es wurde eine Phosphatpufferlösung mit der darin enthaltenen gewünschten Verbindung (1o) (d.h. dem Natriumsalz der Verbindung Nr. 176) erhalten.

UV-Absorptionsspektrum: λ_{max} : 267 nm

Beispiel 2

Natrium (5R, 6S)-3-(2-Äthoxyäthylthiomethyl)-6-(1-(S)-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carboxylat (Natriumsalz der Verbindung Nr. 175)





(19)

(a) (3S, 4R)-3-(1-(S)-t-Butyldimethylsilyloxyäthyl)-4-(2,3-epoxypropyl)-azetidin-2-on

Es wird m-Chlorperbenzoesäure (954 mg, 5,53 mMol) zu einer Lösung von (3S, 4R)-4-Allyl-3-(1-(S)-butyldimethylsilyloxyäthyl-(azetidin-2-on (11) (826 mg, 3,07 mMol) in 30 ml Chloroform zugegeben. Die Mischung wurde bei Zimmertemperatur für eine Dauer von 15 Stunden stehen gelassen und sodann mit Äthylacetat verdünnt, nacheinander mit einer gesättigten, wäßrigen Lösung von Natriumhydrogensulfit (3 mal), einer wäßrigen Lösung Natriumchlorid (1 mal), einer wäßrigen Lösung Natriumhydrogencarbonat (2 mal) und einer wäßrigen Lösung Natriumchlorid (2 mal) gewaschen. Danach wurde die Mischung über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der resultierende Rückstand durch schnelle Chromatographie an 50 g Silicagel gereinigt und mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat im Volumenverhältnis von 3:2 eluiert, und lieferte 650 mg (Ausbeute 74 %) des gewünschten Epoxyazetidins (12) als ein Öl.

MKR-Spektrum ($CDCl_3$) $\delta \cdot 10^{-4}$ Vol.% :

0,10 (6H, Singulett, $OSi(Me)_2$),
0,85 (9H, Singulett, t-Bu),
1,21 (3H, Dublett, J=6,5 Hz, $CH_3CH.OSi$),
1,5 - 3,0 (5H, Multiplett, Epoxypropyl),
2,88 (1H, Multiplett, 3H),
3,52 (1H, Multiplett, 4-CH),
4,00 (1H, Multiplett, $CH_3CH.OSi$),
6,82 (1H, Dublett, J=4,5 Hz, NH).

(b) (3S, 4R)-3-(1-(S)-t-Butyldimethylsilyloxyäthyl)-4-(3-(2-äthoxyäthyl)thio-2-hydroxypropyl)-azetidin-2-on

Zu einer Lösung des Epoxyazetidins (12) (591 mg, 2,07 mMol) in 12 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden unter Kühlen auf Eis 0,264 g (2,48 mMol) 2-Äthoxyäthanthiol und danach 1,5 ml (2,48 mMol) n-Butyllithium in Hexan zugegeben. Danach wurde die Mischung für eine Dauer von 2 Stunden unter Kühlen auf Eis gerührt. Zur Reaktionsmischung wurden sodann 0,3 ml Essigsäure, Äthylacetat und Wasser zugesetzt und die organische Schicht abgetrennt und nacheinander mit einer wäßrigen Lösung Natriumchlorid, einer wäßrigen Lösung Natriumhydrogencarbonat und einer wäßrigen Lösung Natriumchlorid gewaschen. Danach wurde sie über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der resultierende Rückstand durch schnelle Chromatographie an 35 g Silicagel gereinigt und mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat im Volumenverhältnis von 2:3 eluiert. Es wurden 730 mg (Ausbeute 90,4 %) des gewünschten Produkts (13) als Öl erhalten.

MKR-Spektrum ($CDCl_3$) $\delta \cdot 10^{-4}$ Vol.% :

0,08 (6H, Singulett, $Si(CH_3)_2$),
0,84 (9H, Singulett, t-Bu),
1,14 (3H, Triplett, J=7,0Hz, $-OCH_2CH_3$),
1,20 (3H, Dublett, J=6,5 Hz, $CH_3CH.OSi$),
1,5 -1,9 (2H, mu
3,2 - 3,9 (7H, Multiplett, CH_2OCH_2, $-CH_2CHOH$, $CH_3CH(OSi)-$),
3,9 - 4,3 (1H, Multiplett, 4-CH),
6,70 (1H, Dublett, J= 6,5 Hz, NH).

(c) (3S, 4R)-3-(1-(S)-t-Butyldimethylsilyloxyäthyl)-4-(2-äthoxyäthylthio)methylcarbonylmethyl-azetidin-2-on

Zu einer Lösung von 720 mg (1,84 mMol) des Äthoxyäthylthioazetidinon (13) in 16 ml Dimethylsulfoxid wurden Dicyclohexylcarbodiimid (1,33 g , 6,44 mMol) und Dichloressigsäure (0,16 ml) zugesetzt, wonach die Mischung bei Zimmertemperatur für eine Dauer von 30 Minuten gerührt wurde. Sodann wurde die Reaktionsmischung mit Äthylacetat und nacheinander mit Wasser, einer wäßrigen Lösung Natriumhydrogencarbonat und einer wäßrigen Lösung Natriumchlorid gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde danach abdestilliert und der resultierende Rückstand in 13 ml Äthylacetat aufgelöst. Die Lösung ließ man unter Kühlen auf Eis stehen, wonach die unlöslichen Bestandteile entfernt wurden. Der in Äthylacetat lösliche Anteil wurde durch schnelle Chromatographie an 75 g Silicagel gereinigt und mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat im Volumenverhältnis 1:1 eluiert und ergab 560 mg (Ausbeute 78,2 %) des gewünschten Produkts (14) als ein Öl.

MKR-Spektrum ($CDCl_3$) δ 10^{-4} Vol.% :

0,1 (6H, Singulett, $Si(Me)_2$),
0,85 (9H, Singulett, t-Bu),
1,12 (3H, Triplett, J=6,5 Hz, $-OCH_2CH_3$),
1,23 (3H, Dublett, J=6,2 Hz, $CH_3CH(OSi)-$),
2,60 (2H, Triplett, J=6,5 Hz, $-CH_2SCH_2CH_2$),
3,25 (2H, Singulett, $-CH_2SCH_2CH_2$),
6,55 (1H, breites Singulett, NH).

(d) (3S, 4R)-3-(1-(S)-t-Butyldimethylsilyloxyäthyl)-4-(2-äthoxyäthylthio)methylcarbonylmethyl-1-(1-hydroxy-1-p-nitrobenzyloxycarbonylmethyl)-azetidin-2-on

Es wurde p-Nitrobenzylglyoxylat (715 mg, 3,146 mMol) in 35o ml Benzol in einem Behälter dehydratisiert der mit einer Trocknungsvorrichtung ausgestattet war, bis die Mischung auf ein Volumen von etwa 3o ml konzentriert wurde. Danach wurde das in Schritt (c) hergestellte Äthoxyäthylthioazetidinon (14) zugesetzt. Die Mischung wurde 4 Stunden lang unter dem Rückfluß gehalten, wonach Benzol von der Mischung abdestilliert wurde und der resultierende Rückstand durch präparative Dünnschichtchromatographie an Silicagel (2o cm x 4o cm x 2mm) gereinigt wurde. Es wurde mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat im Volumenverhältnis 3:7 eluiert und 573 mg (Ausbeute 61 %) des gewünschten Alkohols (15) als ein Öl erhalten.

MKR-Spektrum ($CDCl_3$) $\delta \cdot 10^{-4}$ Vol. % :

o,o5 (6H, Singulett, $Si(Me)_2$),
o,76 (9H, Singulett, t-Bu),
1,o5 (3H, Triplett, J=6,5 Hz, CH_2CH_3),
1,13 (3H, Dublett, J=6,o Hz, $CH_3CH.OSi$),
2,55 (2H, Triplett, J=6,o Hz, $CH_2SCH_2CH_2$),
3,18 (2H, Singulett, $CH_2SCH_2CH_2$),
5,2o (2H, Singulett, $-CH_2.C_6H_4$),
7,5o (2H, Dublett, J=8,6 Hz, $-C_6H_4-NO_2$),
8,16 (2H, Dublett, J=8,5 Hz, $-C_6H_4-NO_2$).

(e) (3S, 4R)-3-(1-(S)-t-Butyldimethylsilyloxyäthyl)-4-(2-äthoxyäthylthio)methylcarbonylmethyl-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-triphenylphosphoranylidenmethyl)--azetidin-2-on

Zu einer Lösung von 57o mg (o,952 mMol) des Alkohols (15) in 3o ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden 2,6-Lutidin (3o6 mg, 2,856 mMol) und Thionylchlorid (34o mg, 2,856 mMol) bei -15°C ± 5°C unter einem Argongasstrom zugesetzt und die Mischung für eine Dauer von 2o Minuten bei-15°C ± 5°C gerührt. Das Lutidin und Tetrahydrofuran wurden unter vermindertem Druck abdestilliert und der resultierende Rückstand mit wasserfreiem Tetrahydrofuran (2o ml), Triphenylphosphin (499 mg, 1,9o4 mMol) und 2,6-Lutidin (2o4 mg, 1,9o4 mMol) versetzt und die resultierende Mischung über Nacht bei 55°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Äthylacetat verdünnt, mit einer wäßrigen Lösung Natriumchlorid gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der resultierende Rückstand durch schnelle Chromatographie an 1oo g Silicagel gereinigt. Es wurde mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat im Voluemverhältnis von 7:3 eluiert und 239 mg (Ausbeute 3o %) des gewünschten Triphenylphosphoran (16) als ein Öl erhalten.

(f) (3S, 4R)-4-(2-Äthoxyäthylthio)methylcarbonylmethyl-3-(1-(S)-hydroxyäthyl)-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-triphenylphosphoranylidenmethyl)-azetidin-2-on

Zu einer Lösung von 1oo mg des Triphenylphosphoran (16) in 15 ml Methanol wurde unter Kühlen auf Eis 1o %ige Salzsäure zugesetzt. Die Mischung wurde sodann unter

Kühlen auf Eis für eine Dauer von3o,Minuten gerührt und danach für die Dauer von 4o Minuten bei Zimmertemperatur. Es wurden 5o ml einer gesättigten wäßrigen Lösung Natriumhydrogencarbonat zur Reaktionsmischung unter Kühlen auf Eis zugesetzt. Danach wurde die Mischung mit Äthylacetat extrahiert, mit einer wäßrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der resultierende Rückstand durch schnelle Chromatographie an 5 g Silicagel gereinigt. Es wurde mit Äthylacetat eluiert und 85 mg (Ausbeute 98.4 %) des gewünschten Hydroxyäthylazetidinons (17) als ein Öl erhalten.

(g) p-Nitrobenzyl-(5R, 6S)-3-(2-äthoxyäthylthio)methyl-6-(1-(S)-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-carboxylat

In einem mit einer Trocknungsvorrichtung versehenen Behälter wurden 5o ml Xylol getrocknet und auf 35 ml konzentriert. Danach wurden eine katalytische Menge Hydrochinon und 75 mg Äthoxyäthylazetidinon (17) zugesetzt und die Mischung für eine Dauer von 4o Minuten am Rückfluß gehalten. Das Xylol wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der resultierende Rückstand durch schnelle Chromatographie an 13 g Silicagel gereinigt. Es wurde mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat im Volumenverhältnis 1:1 eluiert und 24 mg (Ausbeute 51,7 %) des gewünschten Azabicyclohepten (18) erhalten.

UV-Spektrum (Methylenchlorid), λ_{max}: 27o nm

MKR-Spektrum ($CDCl_3$) δ. $1o^{-4}$ Vol.%

1,04 (3H, Dublett, J=6,5 Hz, CH_3CHOH),
1,23 (3H, Triplett, J=7,5 Hz, OCH_2CH_3),
2,58 (2H, Triplett, J=7,0 Hz, $CH_2SCH_2CH_2$-),
5,16 und 5,48 (2H, AB-Quartett, J=14 Hz, Benzyl-CH_2),
7,62 (2H, Dublett, J=9,0 Hz, $-C_6H_4-NO_2$),
8,22 (2H, Dublett, J=9,0 Hz, $-C_6H_4-NO_2$),
2,8 - 4,4 (12H, Multiplett, gemischt).

IR-Spektrum ($CHCl_3$) $c\bar{m}^{-1}$: 3400, 1780, 1725

(h) Natrium-(5R,6S)-3-(2-äthoxyäthylthiomethyl)-6-(1-(S)-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carboxylat (Natriumsalz der Verbindung Nr. 175

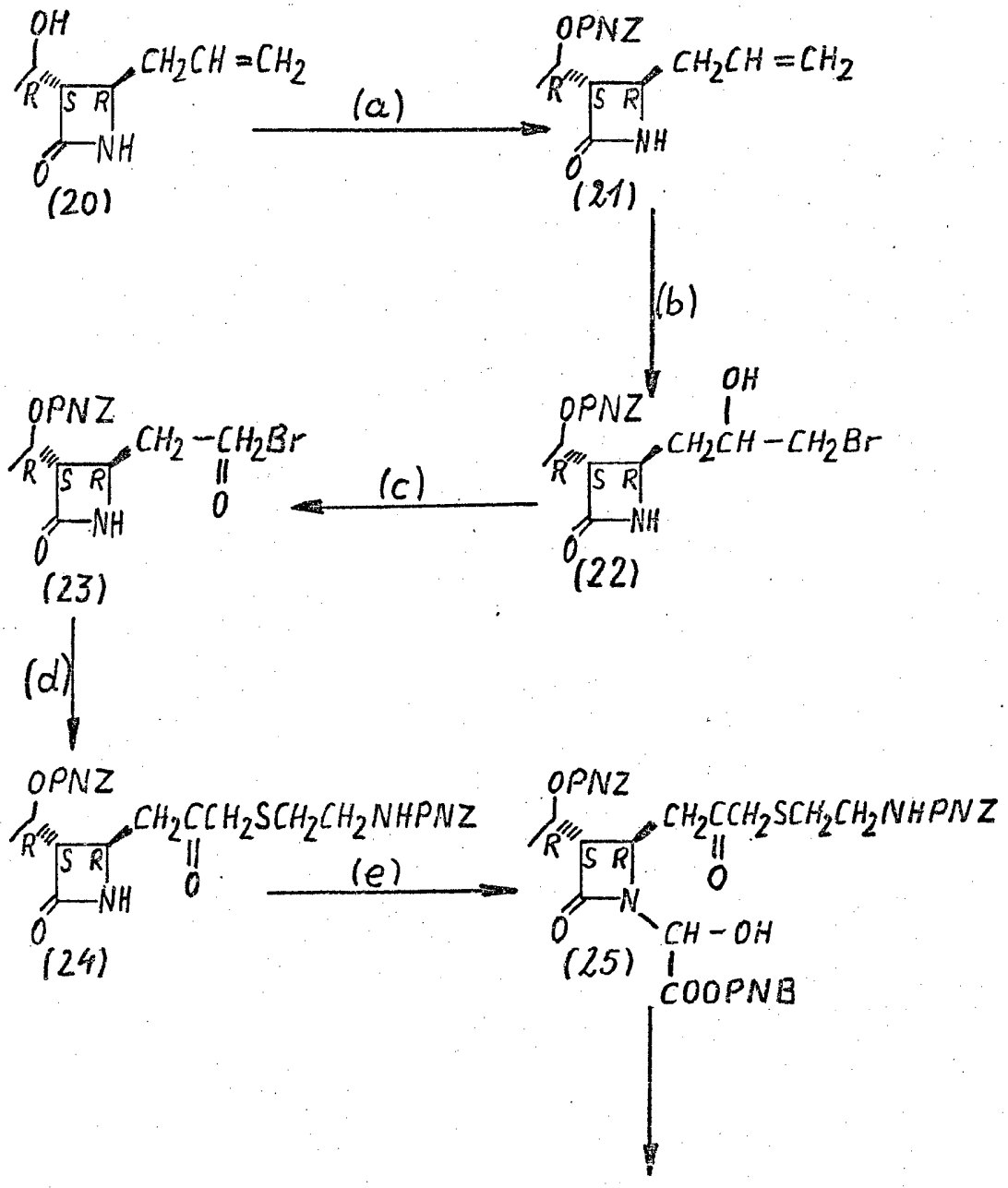
Zu einer Lösung von 37 mg des p-Nitrobenzylester (18) in 2,8 mg Tetrahydrofuran wurden 2,8 ml Phosphatpuffer (pH 7,1) und 10 % Palladium auf Kohlenstoff (80 mg) zugesetzt. Die Mischung wurde unter einem Wasserstoffstrom für eine Dauer von 3 Stunden gerührt. Das Palladium am Kohlenstoff wurde sodann aus der Mischung entfernt und die verbleibende Lösung mit Äthylacetat gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde auf 1/4 ihres ursprünglichen Volumens durch Eindampfen unter vermindertem Druck konzentriert. Das Konzentrat wurde unter Anwendung der HP-20AG-Chromatographie (10 ml Kapazität; Lösungsmittel 5 % wäßriges Aceton) gereinigt und ergab 8 mg (aus der 5 %igen Acetonfraktion) und 3 mg (aus der wäßrigen Fraktion) des gewünschten Produkts (19). Die Ausbeute betrug 29 %.

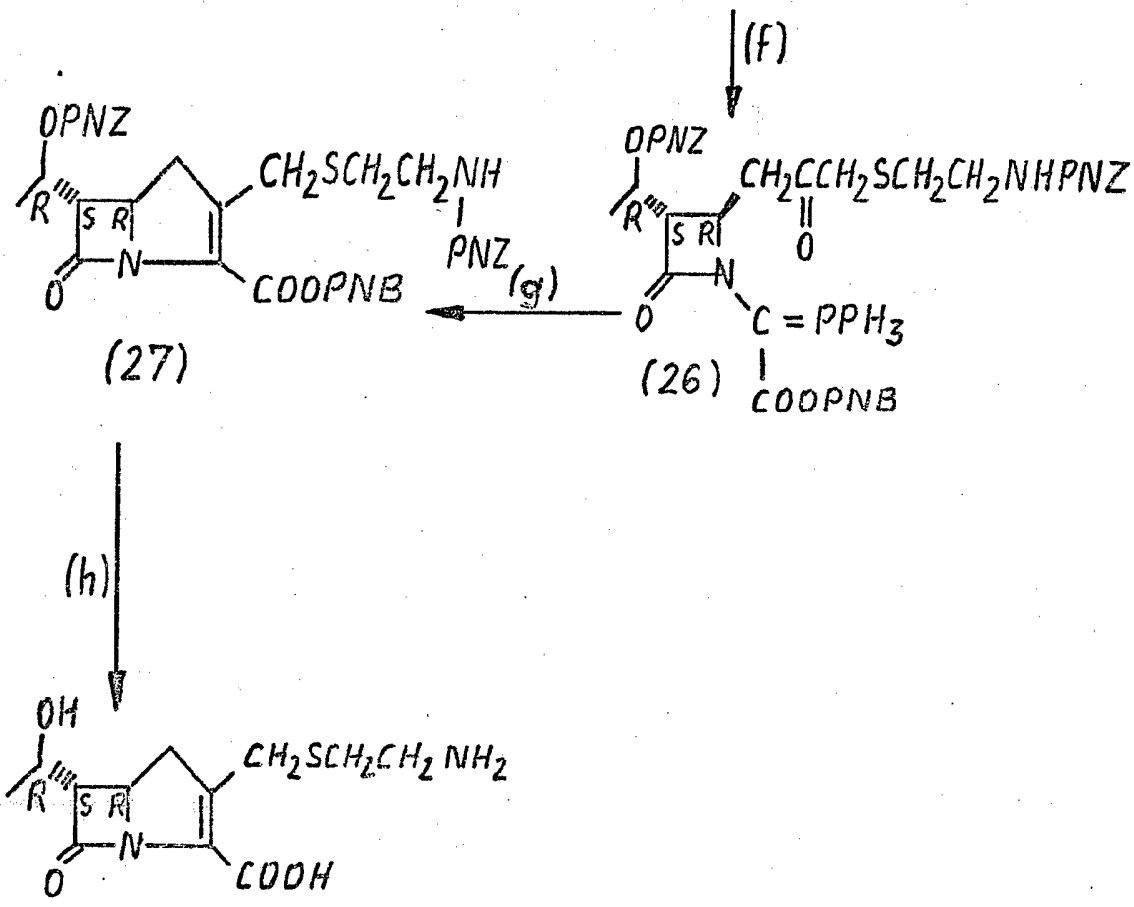
MKR-Spektrum (D_2O) δ 10^{-4} Vol. % :

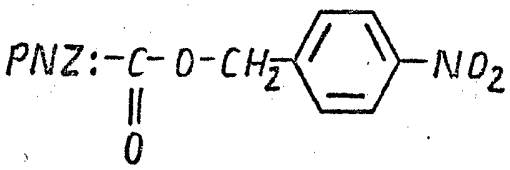
1,00 (3H, Triplett, J=6,0 Hz, $-OCH_2CH_3$),
1,10 (3H, Dublett, J=6,5 Hz, CH_3CHOH),
2,3 - 4,3 (13H, Multiplett).

Beispiel 3

(5R, 6S)-3-(2-Aminoäthylthiomethyl)-6-(1-(S)-hydroxyäthyl)--7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure
(Verbindung Nr. 1o)




(f)
OPNZ
CH2CCH2SCH2CH2NHPNZ
O
S R
R
N
O
C = PPH3
COOPNB
(26)
(g)
OPNZ
CH2SCH2CH2NH
PNZ
COOPNB
(27)
(h)
OH
CH2SCH2CH2NH2
COOH


PNZ:-C-O-CH2
O
NO2

(a) (3S, 4R)-4-Allyl-3-(1-(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyl-oxyäthyl)-azetidin-2-on

Zu einer Lösung von (3S, 4R)-4-Allyl-3-(1-(R)-hydroxyäthyl)-azetidin-2-on (2o) (592 mg, 3,815 mMol) in wasserfreiem Methylenchlorid (1o ml) wurde Dimethylaminopyridin (932 mg, 7,63 mMol) unter Kühlen auf Eis zugesetzt. Zu der Mischung wurde sodann sehr langsam (im Verlaufe von 6 Stunden) eine Lösung p-Nitrobenzyloxycarbonylchlorid (4,11 g, 19,o8 mMol) in wasserfreiem Methylenchlorid bei Zimmertemperatur gegeben.
Nach einstündigem Rühren wurde die Reaktionsmischung mit 6oo ml Äthylacetat verdünnt, nacheinander mit wäßrigem Natriumchlorid, einer 5 %igen wäßrigen Lösung von Kupfersulfat (Gew./Vol.), einer wäßrigen Lösung Natriumhydrogencarbonat und einer wäßrigen Lösung Natriumchlorid gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der resultierende Rückstand durch Chromatographie an 6o g Silicagel gereinigt. Es wurden 776 mg (Ausbeute 6o,9 %) des gewünschten Produkts (21) als ein Öl aus der mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat im Volumenverhältnis von 9:1 eluierten Fraktion erhalten.

MKR-Spektrum ($CDCl_3$) $\delta \cdot 1o^{-4}$ Vol.% :

1,35 (3H, Dublett, J=6,o Hz, $CH_3CH.OSi$),
2,26 (2H, Triplett, J=6,5 Hz, $-CH_2CH=CH_2$),
2,86 (1H, doppel-Dublett, J=7,o und 2,o Hz, 3-CH),
3,5o (1H, Triplett, Dublett, J=6,5 und 2,o Hz, 4-CH);
5,17 (2H, Singulett, $-OCH_2-C_6H_4-NO_2$).

6,44 (1H, breites Singulett, NH),
7,5o (2H, Dublett, J=9,o Hz, $-C_6H_4-NO_2$),
8,2o (2H, Dublett, J=9,o Hz, $-C_6H_4-NO_2$).

(b) (3S, 4R)-4-(3-Brom-2-hydroxypropyl)-3-(1-(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyläthyl)-azetidin-2-on

Zu einer Lösung von 4-Allylazetidin-2-on (21) (o,755 g) in Dimethylsulfoxid (1o ml) wurde N-Bromsuccinimid (o,644 g) und Wasser (o,1o2 ml) bei Zimmertemperatur zugesetzt und die resultierende Mischung für eine Dauer von 1,5 Stunden gerührt. Sodann wurde die Reaktionsmischung mit Chloroform (2oo ml) verdünnt, nacheinander mit Wasser, einer wäßrigen Lösung Natriumhydrogensulfit, mit Wasser und einer wäßrigen Lösung Natriumchlorid gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der resultierende ölige Rückstand einer schnellen Chromatographie an Silicagel unterworfen. Es wurde mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat im Volumenverhältnis von 1:4 eluiert und o,65 g (Ausbeute 48 %) Hydroxyazetidin-2-on (22) erhalten.

MKR-Spektrum ($CDCl_3$) $\delta \cdot 10^{-4}$ Vol.% :

1,37 (3H, Dublett, J=6,5 Hz, CH_3),
1,6 - 2,1 (2H, Multiplett, $-CH_2CHOHCH_2Br$),
3,5 - 4,1 (2H, Multiplett, 4-CH, $-CH_2CHOHCH_2Br$),
5,22 (2H, Singulett, $-CH_2-C_6H_4-NO_2$),
6,87 (1H, Dublett, J=8,o Hz, NH),
7,55 (2H, Dublett, J=9,o Hz, $C_6H_4-NO_2$),

8,26 (2H, Dublett, J=9,o Hz, C_6H_4-NO_2).

(c) (3S, 4R)-4-Brommethylcarbonylmethyl-3-(1-(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-azetidin-2-on

Eine wäßrige Lösung Chromsäure (1,78 ml) wurde zu einer Mischung von o,592 g Hydroxyazetidin-2-on (22), Tetrahydrofuran (1,5 ml), Benzol (1,5 ml) und Diäthyläther (3o ml) bei Zimmertemperatur zugesetzt, wonach die Mischung für eine Dauer von 3 Stunden gerührt wurde. Zur Reaktionsmischung wurden o,13 g Methanol zugesetzt, um die überschüssige Chromsäure zu entfernen. Sodann wurde die Mischung mit Äthylacetat (36o ml) verdünnt, nacheinander mit Wasser und wäßriger Natriumhydrochloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde danach unter vermindertem Druck abdestilliert und der resultierende ölige Rückstand einer schnellen Chromatographie unter Verwendung von Silicagel unterworfen. Es wurde mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat im Volumenverhältnis 1:1 eluiert und o,461 g (Ausbeute 78 %) des gewünschten Brommethylazetidin-2-on (23) erhalten.

MKR-Spektrum ($CDCl_3$) $1o^{-4}$ Vol. % :

1,36 (3H, Dublett, J=6,o Hz, CH_3)
2,95 (2H, Singulett, CH_2CO),
3,77 (2H, Singulett, CH_2BR),
5,12 (2H, Singulett, $-CH_2-C_6H_4-NO_2$),
6,48 (1H, Singulett, NH),
7,44 (2H, Dublett, J=9.o Hz, $-C_6H_4-NO_2$),

8,2o (2H, Dublett, J=9,o Hz, $-C_6H_4-NO_2$).

(d) (3S, 4R)-4-(2-p-Nitrobenzyloxycarbonylaminoäthyl)-thiomethylcarbonylmethyl-3-(1-(R)-p-nitrobenzyloxy-carbonyloxyäthyl)-azetidin-2-on

Es wurde 2-(p-Nitrobenzyloxycarbonylaminoäthyl)mercaptan (o,o36 g) zu einer Mischung von o,o5 g Bromäthylazetidin-2-on (23) und wasserfreiem Tetrahydrofuran (1,5 ml) zugesetzt. Die Mischung wurde auf -78°C gekühlt und eine Lösund von n-Butyllitium (o,o79 ml) in n-Hexan zugesetzt. Die Mischung wurde bei dieser Temperatur für eine Dauer von 1,5 Stunden gerührt, wonach Essigsäure (o,o16 g) zugegeben wurde. Die Mischung wurde mit Äthylacetat verdünnt (35 ml) nacheinander mit Wasser und einer wäßrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der resultierende ölige Rückstand einer schnellen Chromatographie unter Verwendung von Silicagel unterworfen. Es wurde mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat im Volumenverhältnis 1:4 eluiert und o,o65 g (Ausbeute 92 %) des gewünschten Azetidin-2-on (24) erhalten.

MKR-Spektrum ($CDCl_3$) $\delta \cdot 10^{-4}$ Vol.% :

1,34 (3H, Dublett, J=6,o Hz, CH_3),
2,56 (2H, Triplett, J=7,o Hz, SCH_2CH_2),
2,8 - 3,1 (2H, Multiplett, CH_2COCH_2S),
3,18 (2H, Singulett, $COCH_2S$),
3,4o (2H, Triplett, Dublett J=7,o Hz, CH_2CH_2NH),

3,7 - 4,2 (1H, Multiplett, 4-CH),
5,14 (2H, Singulett, $-OCOO-CH_2-C_6H_4-NO_2$),
5,19 (2H, Singulett, $-NHCOO-CH_2-C_6H_4-NO_2$),
5,54 (1H, Triplett, J=7,o Hz, CH_2NH),
6,7o (1H, Singulett, Azetidinon-NH),
7,48 (2H, Dublett, J=9,o Hz, $-C_6H_4-NO_2$)
und
8,15 (2H, Dublett, J=9,o Hz, $-C_6H_4-NO_2$),
7,5o (2H, Dublett, J=9,o Hz, $-C_6H_4-NO_2$),
und
8,18 (2H, Dublett, J=9,o Hz, $-C_6H_4-NO_2$).

(e) (3S, 4R)-1-(1-Hydroxy-1-p-nitrobenzyloxycarbonylmethyl)--4-(2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoäthyl)thiomethylcarbonylmethyl-3-(1-(R)-p-nitrobenzoyloxycarbonyloxyäthyl)-azetidin-2-on

Zu einer Lösung von p-Nitrobenzylglyoxylathydrat (o,o377 g) in Benzol (22 ml) wurde in einem mit einer Trocknungsvorrichtung (Dien Stark-Apparartur) ausgestattetem Behälter am Rückfluß gehalten und auf etwa 1 ml des Benzolvolumens konzentriert. Danach wurde eine Lösung von o,o5 g Azetidin -2-on (24) in Dioxan (o,3 ml) zugesetzt und die Mischung für eine Dauer von 2 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der resultierende ölige Rückstand einer schnellen Chromatographie unterworfen. Es wurde mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat im Volumenverhältnis 1:1 eluiert und o,o42 g (Ausbeute 62 %) des gewünschten Hydroxyazetidin-2-on (25) erhalten.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$) δ - 10^{-4} Vol.% :

1,33 (3H, Dublett, J=5,5 Hz, CH_3),
5,15 (2H, Singulett, $OCOOCH_2$-C_6H_4-NO_2),
5,2o (2H, Singulett, $NHCOOCH_2$-C_6H_4-NO_2),
5,33 (2H, Singulett $CHCOOCH_2$-C_6H_4-NO_2),
7,52 (6H, Dublett, J=9,o Hz, -C_6H_4-NO_2 x 3),
8,19 (6H, Dublett, J=9,o Hz, -C_6H_4-NO_2 x 3).

(f) (3S, 4R)-4-(2-p-Nitrobenzyloxycarbonylaminoäthyl)-thiomethylcarbonylmethyl-3-(1-(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-triphenylphosphoranylidenmethyl)-azetidin-2-on

Eine Lösung von o,o42 g des Hydroxyazetidin-2-on (25) in 3 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden unter Argonatmosphäre auf eine Temperatur von -15°C gekühlt. Zu dieser Lösung wurden nacheinander 2,6-Lutidin (o,o166 g) und eine Thionylchloridlösung (o,o184 g) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (2 ml) zugesetzt, wonach die Mischung bei der gleichen Temperatur für eine Dauer von 2o Minuten gerürt wurde. Die Reaktionsmischung wurde bis zur Trockene bei Zimmertemperatur und unter vermindertem Druck zur Entfernung des Tetrahydrofurans, des Thionylchlorid und des 2,6-Lutidin konzentriert. Zu dem resultierenden Rückstand wurden wasserfries Tetrahydrofuran (2 ml), Triphenylphosphin (o,o27 g) und 2,6-Lutidin (o,o11 g) zugegeben und die Mischung auf einem Ölbad bei einer Temperatur von 55°C für eine Dauer von 5 Stunden gerührt. Sodann wurde die Reaktionsmischung mit Äthylacetat (3o ml) verdünnt, mit einer wäßrigen Lösung von Natriumchlorid gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde

unter vermindertem Druck abgedampft und der resultierende ölige Rückstand einer schnellen Chromatographie unter Verwendung von Silicagel unterworfen. Es wurde mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat im Volumenverhältnis 3:7 eluiert und o,o45 g (Ausbeute 83 %) des gewünschten Phosphoranylidenazetidinon (26) erhalten.

(g) p-Nitrobenzyl-(5R, 6S)-3-(2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoäthyl)thiomethyl-6-(1-(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)-hept-2-en-2-carboxylat

In einem mit einer Trocknungsvorrichtung (Dien Stark-Apparatur) ausgestattetem Gefäß wurde Toluol (25o ml) am Rückfluß gehalten und auf etwa 16o ml konzentriert. Eine katalytische Menge Hydrochinon und o,34 g des Phosphoranylidenazetidin-2-on (26) wurden zu dem erhaltenen Konzentrat zugesetzt und die Mischung sodann unter Argonatmosphäre für eine Dauer von 3o Minuten gerührt. Das Toluol wurde aus der Reaktionsmischung bei Zimmertemperatur und unter vermindertem Druck abdestilliert und der resultierende ölige Rückstand einer schnellen Chromatographie unter Verwendung von Silicagel unterworfen. Es wurde mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat im Volumenverhältnis 7:3 eluiert und o,21 g (Ausbeute 83 %) des gewünschten Azabicycloheptens (27) erhalten.

MKR-Spektrum ($CDCl_3$) $\delta \cdot 10^{-4}$ Vol.% :

1,49 (3H, Dublett, J=6,5 Hz, CH_3),
2,6o (2H, Triplett, J=6,o Hz, SCH_2CH_2).
2,8 - 3,9 (7H, Multiplett, 4-CH, 6-CH, $CH_2SCH_2CH_2$),
3,9 - 4,4 (1H, Multiplett, 5-CH),
5,26 (2H, Singulett, $OCOOCH_2$-C_6H_4-NO_2),

5,34 (2H, Singulett, $NHCOOCH_2-C_6H_4-NO_2$),
5,26 und 5,59 (2H, AB-Quartett, J=14 Hz, $COOCH_2-C_6H_4-NO_2$),
5,76 (1H, Triplett, J=7,o Hz, NH),
7,35 - 7,9o (6H, Multiplett, $-C_6H_4NO_2$ x 3),
8,3o (6H, Dublett, J=9,o Hz, $-C_6H_4-NO_2$ x 3).

(h) (5R, 6S)-3-(2-Aminoäthylthiomethyl)-6-(1-(S)-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azbicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure

Es wurde eine Lösung von o,1 g der Azabicycloheptenverbindung (27) in 7 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zu 1o % Palladium auf Kohlenstoff (o,1 g) und 7 ml einer Phosphatpufferlösung (pH 7,o) zugesetzt. Diese Mischung wurde unter Wasserstoffatmosphäre für eine Dauer von 2 Stunden gerührt. Das Palladium auf Kohlenstoff wurde aus der Reaktionsmischung abfiltriert und das Filtrat mit Äthylacetat in einem Scheidetrichter gewaschen. Die Lösung wurde auf 1/3 ihres ursprünglichen Volumens bei Zimmertemperatur und unter vermindertem Druck konzentriert und das resultierende Konzentrat einer HP-2oAg-Chromatographie unterworfen. Es wurde mit einer wäßrigen Acetonlösung (2 Vol.%) eluiert und o,o22 g (Ausbeute 6o %) der gewünschten Carbonsäure (28) erhalten.

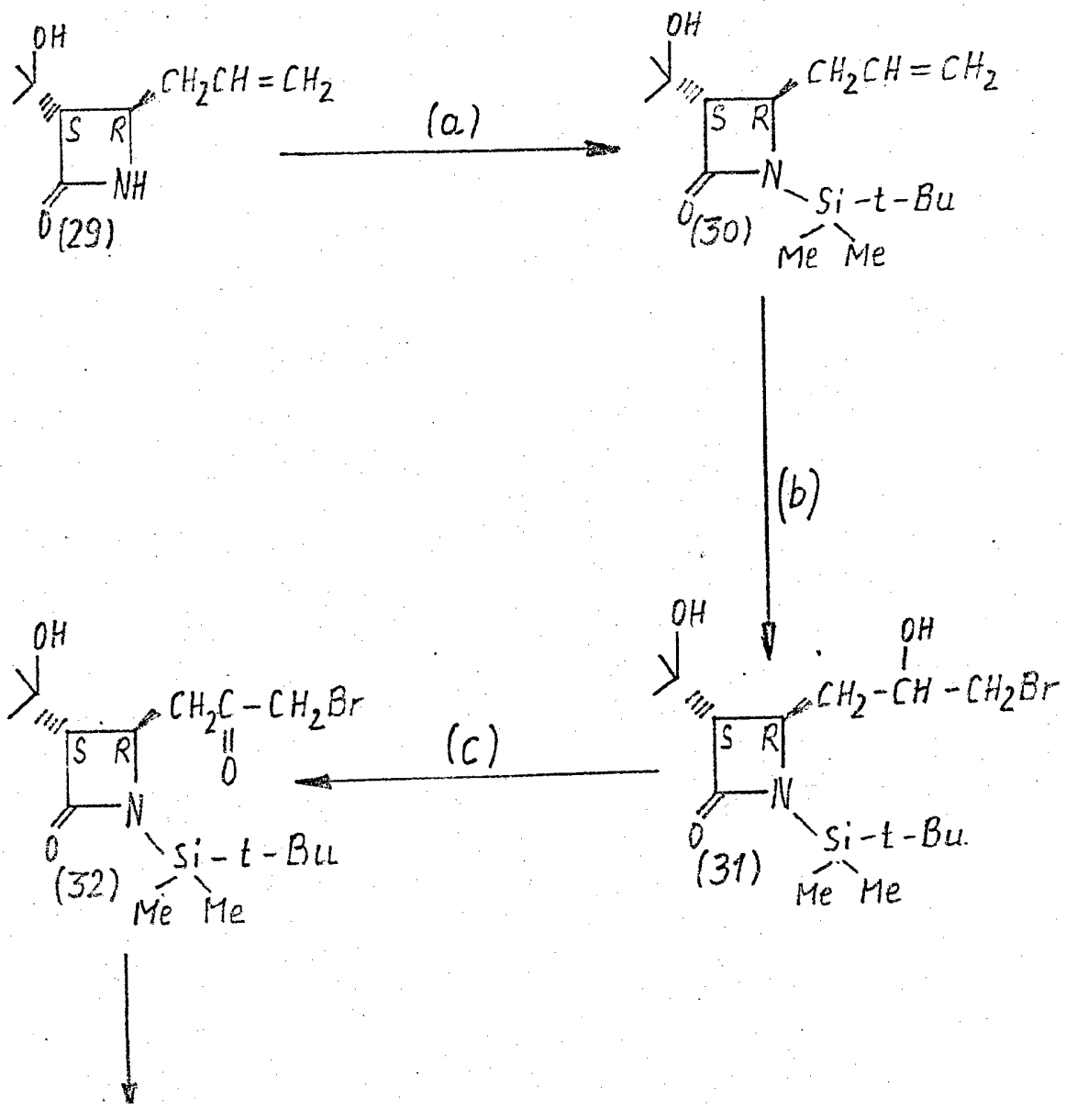
UV-Spektrum (Äthanol): λ_{max} = 273 nm (DK = 65oo).

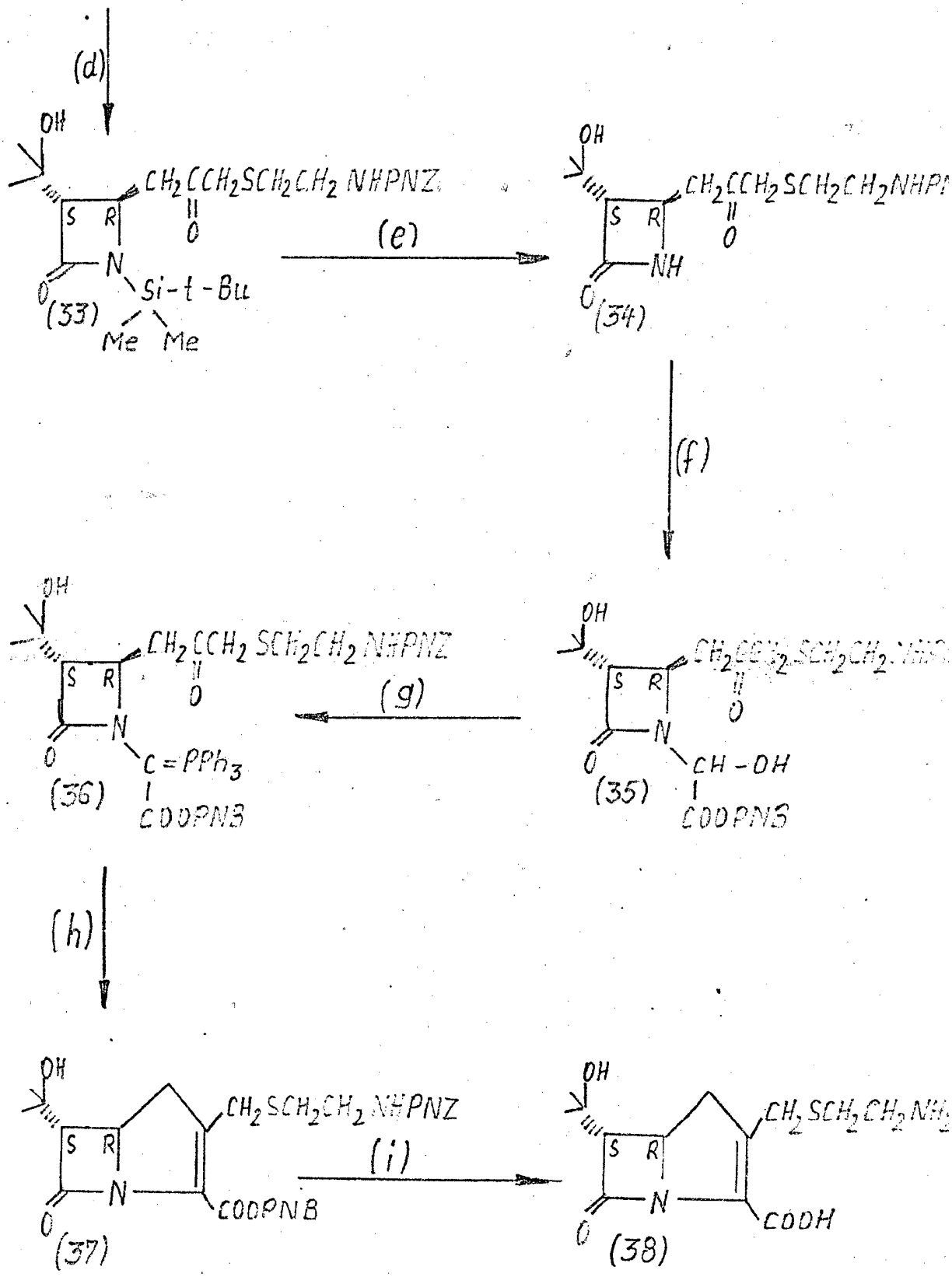
MKR-Spektrum (D_2O) δ. $1o^{-4}$ Vol.% :

1,3o (3H, Dublett, J=6,5 Hz, CH_3),
2,4o -4,5o (11H, Multiplett),
4,75 (NH_3 und OH).

Beispiel 4

(5R, 6S)-3-(2-Aminoäthylthiomethyl)-6-(1-hydroxy-1-methyl-äthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure (Verbindung Nr. 174)




(d)
OH
CH2CCH2SCH2CH2NHPNZ
O
S R
N
O
Si-t-Bu
Me Me
(33)
(e)
NH
(34)
(f)
(g)
C=PPh3
COOPNB
(36)
CH-OH
(35)
(h)
CH2SCH2CH2NHPNZ
(i)
COOPNB
(37)
CH2SCH2CH2NH2
COOH
(38)

(a) (3S, 4R)-4-Allyl-1-t-butyldimethylsilyl-3-(1-hydroxy-1-methyläthyl)-azetidin-2-on

Es wurden 2343 mg (3S, 4R)-4-Allyl-3-(1-hydroxy-1-methyläthyl)-azetidin-2-on (29) in 5o ml wasserfreiem Dimethylformamid aufgelöst. Zu der Lösung wurden 5259 mg t-Butyldimethylsilylchlorid und 5oo ml Triäthylamin unter Kühlen auf Eis und Rühren zugesetzt. Sodann wurde die Mischung unter Kühlen auf Eis für eine Dauer von 2 Stunden und danach bei Zimmertemperatur für eine Dauer von 22 Stunden stehen gelassen. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Reaktionsmischung mit Äthylacetat verdünnt, 5 mal mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der resultierende Rückstand durch Chromatographie an Silicagel gereinigt. Es wurde mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat im Volumenverhältnis 5:1 eluiert und 3455 mg (Ausbeute 88,o %) der gewünschten Silylverbindung (3o) als ein Öl erhalten.

MKR-Spektrum ($CDCl_3$) $\delta \cdot 10^{-4}$ Vol.% :

o,21 (3H, Singulett, Me_2Si)
und
o,25 (3H, Singulett, Me_2Si),
o,93 9H, Singulett, t-BuSi),
1,18 (3H, Singulett, Me_2C)
und
1,24 (3H, Singulett, Me_2C),
1,83 -2,54 (3H, Multiplett, -CH-CH_2-CH= und OH),
2,75 (1H, Dublett, J=2 Hz, 3-CH),
3,25 - 3,71 (1H, Multiplett, 4-CH),
4,8o - 5,23 (2H, Multiplett, -CH=CH_2),

5;35 - 6,09 (1H, Multiplett, CH_2-CH=CH_2).

(b) (3S, 4R)-4-(3-Brom-2-hydroxypropyl)-1-t-butyl-dimethylsilyl-3-(1-hydroxy-1-methyäthyl)-azetidin-2-on

Es wurden 619 mg des Silyl-geschützten Allylazetidin-2-ons (3o) in 12 ml wasserfreiem Dimethysulfoxid aufgelöst. Zu der Lösung wurden o,11 ml Wasser und 621 mg N-Bromsuccinimid unter Kühlen auf Eis zugesetzt. Die Mischung wurde bei Zimmertemperatur für eine Dauer von 1,5 Stunden gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Reaktionsmischung mit Äthylacetat verdünnt, 2 mal mit einer gesättigten wäßrigen Lösung Natriumhydrogensulfit gewaschen, um den Überschuß an N-Bromsuccinimid zu zersetzen. Sodann wurde die Mischung nacheinander 5 mal mit Wasser und 1 mal mit einer gesättigten wäßrigen Lösung Natriumchlorid gewaschen und über Natriumchlorid getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der resultierende Rückstand durch Chromatographie an Silicagel gereinigt. Es wurde mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat im Volumenverhältnis 1:1 eluiert und 753 mg (Ausbeute 9o,7 %) der gewünschten Bromhydrinverbindung (31) erhalten.

(c) (3S, 4R)-4-Brommethylcarbonylmethyl-1-t-butyldimethylsilyl-3-(1-hydroxy-1-methyläthyl)-azetidin-2-on

Es wurden 741 mg der Bromhydrinverbindung (31) in 5o ml wasserfreiem Methylenchlorid aufgelöst. Zu dieser Lösung wurden 2,12 g Pyridiniumchlorochromat zu der Lösung zugesetzt und die Mischung bei Zimmertemperatur für eine Dauer von 4 Stunden gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Reaktionsmischung mit Äthylacetat verdünnt und

und über ein Celite-Filter (Handelsbezeichnung) zur Abtrennung der unlöslichen Bestandteile geleitet. Die resultierende organische Schicht wurde 5 mal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der resultierende Rückstand durch Chromatographie an Silicagel gereinigt und mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat im Volumenverhältnis 2:1 eluiert und 385 mg (Ausbeute 52,1 %) der gewünschten 2-Ketonverbindung (32) als ein Öl erhalten.

MKR-Spektrum ($CDCl_3$) δ. 10^{-4} Vol.% :

o,21 (3H, Singulett, MeSi)
und
o,25 (3H, Singulett, Me_2Si),
o,93 (9H, Singulett, t-BuSi),
1,23 (6H, Singulett, Me_2C),
2,78 (1H, doppel-Dublett, J=9 und 16 Hz, $-CH_2S-$)
und
3,2o (1H, doppel-Dublett, J=4 und 16 Hz, $-CH_2S-$),
2,83 (1H, breites Singulett, OH),
2,85 (1H, Dublett, J=2 Hz, 3-CH),
3,8o (2H, Singulett, $BrCH_2S$),
3,58 - 3,9o (1H, Multiplett, 4-CH).

(d) (3S, 4R)-1-t-Butyldimethylsilyl-3-(1-hydroxy-1-methyläthyl)-4-(2-p-nitrobenzoylcarbonylaminoäthyl)-thiomethylcarbonylmethyl-azetidin-2-on

In 1o ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden 364 mg der 2-Ketonverbindung (32) und 296 mg 2-p-Nitrobenzyloxycarbonylaminoäthylmercaptan zugesetzt und die Mischung auf

-78°C unter Argonatmosphäre gekühlt. Es wurden 0,65 ml einer Lösung von n-Butyllithium in Hexan (1,62 mMol/ml) langsam hinzugesetzt und mit dem Rühren bei -78°C für eine Dauer von 1,5 Stunden fortgefahren. Nach Beendigung der Reaktion wurden 0,15 ml Essigsäure bei -78°C zugesetzt. Die Mischung wurde mit Äthylacetat verdünnt, 2 mal mit einer gesättigten wäßrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der resultierende Rückstand durch Chromatographie an Silicagel gereinigt. Es wurde mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat im Volumenverhältnis 1:1 eluiert und 328 mg (Ausbeute 61,6 %) der gewünschten Cysteaminverbindung (33) als ein Öl erhalten.

MKR-Spektrum ($CDCl_3$) δ. 10^{-4} Vol.% :

0,24 (6H, Singulett, Me_2Si),
0,94 (9H, Singulett, t-BuSi),
1,26 (6H, Singulett, Me_2C),
2,45 - 3,18 (4H, Multiplett, CH-CH_2-CO, 3-CH und OH),
2,63 (2H, Triplett, J=6 Hz, -S-CH_2CH_2-),
3,28 (2H, Singulett, CO-CH_2-S),
3,36 (2H, Quartett, J=6 Hz, NH-CH_2CH_2-),
3,68 - 3,90 (1H, Multiplett, 4-CH),
5,20 (2H, Singulett, Benzyl CH_2),
5,68 (1H, breites Singulett, NH),
7,55 (2H, Dublett, J=10 Hz, -C_6H_4-NO_2)
und
8,28 (2H, Dublett, J=10 Hz, -C_6H_4-NO_2).

(e) (3S, 4R)-3-(1-Hydroxy-1-methyläthyl)-4-(2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoäthyl)thiomethylcarbonylmethyl-azetidin-2-on

Zu 327 mg der Cysteaminverbindung (33) wurden 32 ml einer 0,25n Salzsäurelösung in Methanol zugesetzt und die Mischung für eine Dauer von 2 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Mischung in einer gesättigten, wäßrigen Lösung Natriumchlorid und Äthylacetat gegossen. Die Mischung wurde für eine Dauer von 3o Minuten gerührt. Die wäßrige Schicht wurde sodann 2 mal mit Äthylacetat extrahiert. Die resultierende Äthylacetatschicht wurde sodann über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der resultierende Rückstand wurde durch Chromatographie an Silicagel gereinigt (Eluierungsmittel: Äthylacetat). Es wurden 182 mg (Ausbeute 7o,2 %) der gewünschten Disilylverbindung erhalten.

MKR-Spektrum ($CDCl_3$) $\delta \cdot 10^{-4}$ Vol.% :

1,21 (3H, Singulett, Me_2C)
und
1,3o (3H, Singulett, Me_2C),
2,4o - 3,15 (4H, Multiplett, $CH-CH_2-CO$, OH und 3-CH),
2,63 (2H, Triplett, J=7 Hz, $-S-CH_2CH_2$),
3,3o (2H, Singulett, $CO-CH_2-S-$),
3,35 (2H, Quartett, J=7 Hz, $NH-CH_2CH_2$),
3,68 - 4,13 (1H, Multiplett, 4-CH),
5,2o (2H, Singulett, Benzyl CH_2),
5,79 (1H, Triplett, J=7 Hz, $NH-CH_2-CH_2$),
6,85 (1H, breites Singulett, NH-1),
7,55 (2H, Dublett, J=1o Hz, $-C_6H_4-NO_2$)

und
8,24 (2H, Dublett, J=1o Hz, $-C_6H_4-NO_2$).

(f) (3S, 4R)-3-(1-Hydroxy-1-methyläthyl)-1-(1-hydroxy-1-p-nitrobenzyloxycarbonylmethyl)-4-(2-p-nitrobenzyloxy-carbonylaminoäthyl)thiomethylcarbonylmethyl-azetidin-2-on

Eine Lösung von 1328 mg p-Nitrobenzylglyoxylat in 2oo ml Benzol wurde für eine Dauer von 3 Stunden mit einer Dien Stark-Apparatur dehydratisiert und auf 2o ml konzentriert. Die Lösung wurde auf Zimmertemperatur gekühlt und eine Lösung von 1269 mg der Disilylverbindung (34) in 1o ml wasserfreiem Tetrahydrofuran und 2oo ml Benzol zugesetzt. Die Mischung wurde für eine Dauer von 9 Stunden in einer Dien Stark-Apparatur am Rückfluß gehalten, um sie zu dehydratisieren und auf 2o ml zu konzentrieren. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand durch Chromatographie an Silicagel (Eluierungsmittel: Äthylacetat) gereinigt und ergab 1626 mg (Ausbeute 86,8 %) der gewünschten Hydroxyverbindung (35).

(g) (3S, 4R)-3-(1-Hydroxy-1-methyläthyl)-1-(1-p-nitrobenzyl-oxycarbonyl-1-triphenylphosphoranylidenmethyl)-4-(2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoäthyl)thiomethylcarbonylmethyl-azetidin-2-on

In 32 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden 8o2 mg der Hydroxyverbindung (35) aufgelöst. Zu dieser Lösung wurden bei $-2o^{\circ}C$ unter Argonatmosphäre eine Lösung von o,19 ml 2,6-Lutidin und o,11 ml Thionylchlorid in 3 ml Tetrahydrofuran zugesetzt. Die Mischung wurde bei $-2o^{\circ}C$ bis $-25^{\circ}C$ für eine Dauer von 2o Minuten und sodann bei Zimmertemperatur für eine Dauer von 2o Minuten gerührt. Nach Beendi-

gung der Reaktion wurde die Lösung mit 1oo ml Benzol verdünnt und die unlöslichen Bestandteile abfiltriert. Das Filtrat wurde durch Eindampfen unter vermindertem Druck konzentriert. Das Konzentrat wurde mit Toluol azeotropisch verdünnt. Die resultierende rohe Chlorverbindung wurde in 4o ml wasserfreiem Tetrahydrofuran aufgelöst. Zu dieser Lösung wurden 658 mg Triphenylphosphin und o,28 ml 2,6-Lutidin gegeben. Die Mischung wurde sodann für eine Dauer von 4,5 Stunden bei 4o°C bis 45°C für eine gerührt und bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Mischung wurde mit Äthyacetat verdünnt, 2 mal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und das resultierende Rohprodukt durch Chromatographie an Silicagel (Eluierungsmittel: Äthylacetat) gereinigt. Es wurden 514 mg (Ausbeute 46,5 %) der gewünschten Phosphoranverbindung (36) erhalten. Ebenfalls wurden 194 mg (25,6%) der Azabicycloheptenverbindung (37) erhalten, die sich durch Ringschluß aus der Phosphoranverbindung (36) bildete.

(h) p-Nitrobenzyl-(5R, 6S)-6-(1-hydroxy-1-methyläthyl)-3-(2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoäthyl)thiomethyl-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carboxylat

Eine Lösung von 5o7 mg der Phosphoranverbindung (36) in 1o ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde zu 2oo ml Benzol gegeben. Nach Zusatz von 25,3 mg Hydrochinon wurde die Mischung für eine Dauer von 3,5 Stunden unter Argonatmosphäre in einer Dien Stark-Apparatur zur Dehydratisierung am Rückfluß gehalten und auf 5o ml konzentriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der resultierende Rückstand durch Chromatographie an Silicagel gereinigt. Es wurde mit einer Mischung von Ben-

zol und Äthylacetat im Volumenverhältnis 1:2 eluiert und 334 mg (Ausbeute 95,8 %) der gewünschten Azabicycloheptenverbindung (37) erhalten.

MKR-Spektrum ($CDCl_3$) $\delta \cdot 10^{-4}$ Vol.% :

1,26 (3H, Singulett, Me_2C)
und
1,35 (3H, Singulett, Me_2C),
1,93 (1H, breites Singulett, OH),
2,35 (2H, Triplett, J-7 Hz, $-S-CH_2-CH_2$),
2,85 - 3,73 (7H, Multiplett, 4-CH_2, $S-CH_2-C=$, $NH-CH_2CH_2$, 6-CH),
3,83 - 4,33 (1H, Multiplett, 5-CH),
5,09 (2H, Singulett, $NH-CO-C-CH_2$),
5,09 und 5,38 (2H, AB-Quartett, J=13 Hz, $COOCH_2$),
7,41 (2H, Dublett, J=9 Hz, $-C_6H_4-NO_2$),
7,63 (1H, Singulett, NH),
8,10 (2H, Dublett, J=9Hz, $-C_6H_4-NO_2$).

(i) (5R, 6S)-3-(2-Aminoäthylthiomethyl)-6-(1-hydroxy-1-methyläthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure

Es wurden 37 ml Phosphatpuffer (pH 6,98) und 1611 mg 10 %iges Palladium auf Kohlenstoff zu einer Lösung von 529 mg der Azabicycloheptenverbindung (37) in 37 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran aufgelöst. Die Mischung wurde der katalytischen Reduktion unterworfen und für eine Dauer von 2 Stunden bei Zimmertemperatur unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Nach Beendigung der Reduktion wurden die unlöslichen Bestandteile unter Verwendung eines Celite-Filters (Handelsbezeichnung) abfiltriert. Die unlöslichen Bestandteile wurde 3 mal mit jeweils 10 ml des Phosphatpuffers gewaschen. Das resultierende Filtrat wurde 3 mal mit jeweils 20 ml Äthylacetat

gewaschen und die wäßrige Schicht auf 15 ml konzentriert. Das Konzentrat wurde auf eine HP-2oAG-Chromatographiesäule (2oo ml Inhalt) gegeben und nach ausreichendem Waschen mit Wasser mit einer wäßrigen Acetonlösung (2 Vol.%) eluiert. Die Fraktion mit einer positiven Ninhydrin-Reaktion wurde gesammelt und konzentriert und ergab 1o4 mg (Ausbeute 4o,1 %) der gewünschten Azabicycloheptenverbindung (38).

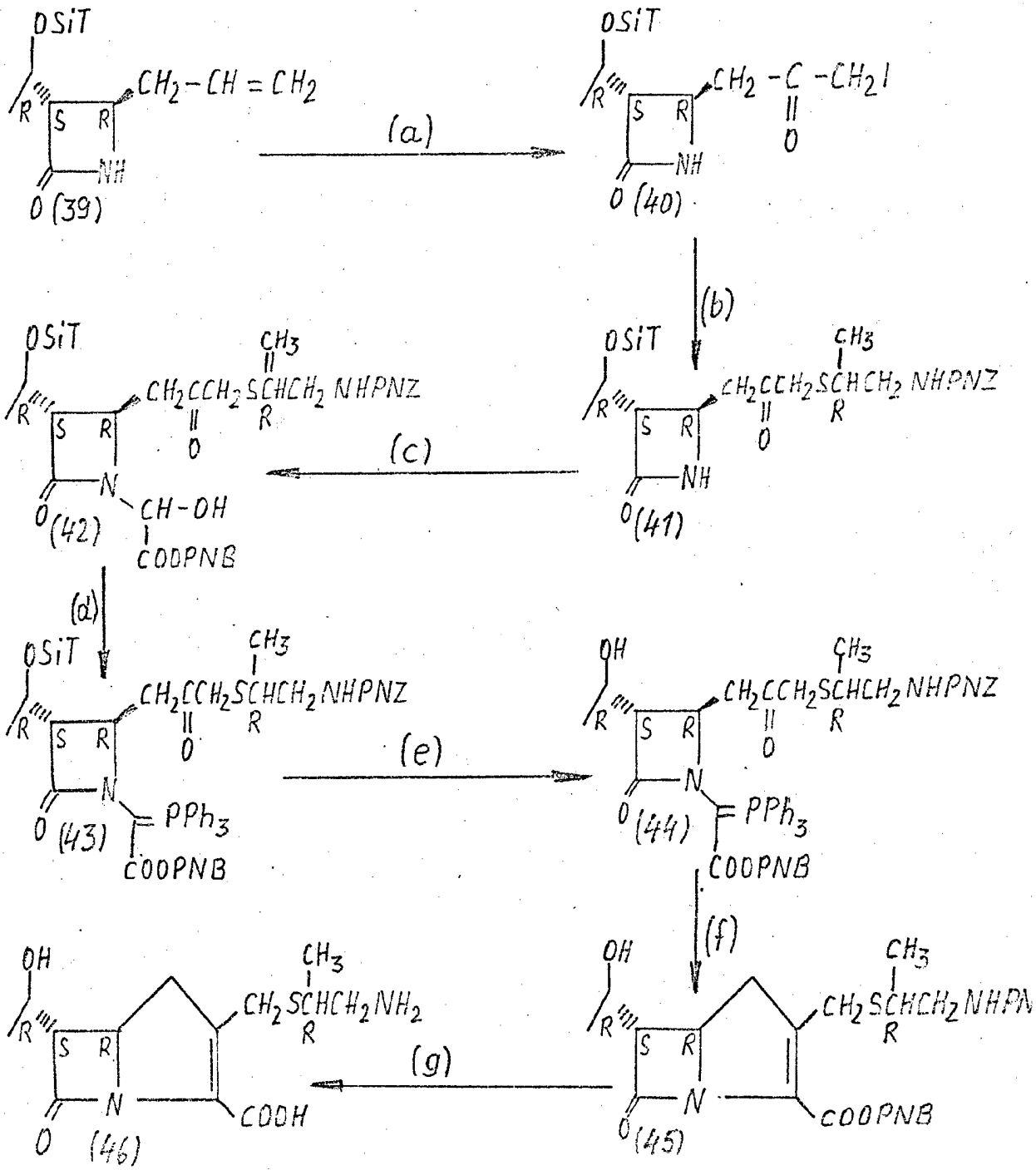
MKR-Spektrum (D_2O) $\delta \cdot 1o^{-4}$ Vol.% :

1,28 (3H, Singulett, Me_2C)
und
1,32 (3H, Singulett, Me_2C),
2,53 - 4,35 (1o H)(Multiplett).

UV-Spektrum (H_2O) λ_{max}: 275 nm

Beispiel 5

(5R, 6S)-3-(2-Amino-1-(R)-methyläthyl)thiomethyl-6-(1-(R)-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure (Verbindung Nr. 23)



(a) (3S, 4R)-3-(1-(R)-t-Butyldimethylsilyloxyäthyl)-4-jodomethylcarbonylmethyl-azetidin-2-on (4o)

Zu einer Suspension Silberchromat (6,57 g) und einem 4A-Molekularsieb (9,o g) in 9o ml Methylchlorid wurden 6,97 g Jod und o,25 ml Pyridin bei 0°C zugesetzt und die Mischung für eine Dauer von 1o Minuten gerührt. Eine Lösung von 1,62 g (3R, 4S)-4-Allyl-3-(1-(R)-t-butyldimethylsilyloxyäthyl)-azetidin-2-on (39) in 1o ml Methylenchlorid wurde tropfenweise über eine Dauer von 5 Minuten zu der mit Eis gekühlten Suspension gegeben und die Mischung bei 0°C für eine Dauer von 6o Minuten gerührt. Das Kühlbad wurde entfernt und die Reaktionsmischung bei Zimmertemperatur für eine Dauer von 2 Stunden gerührt. Die resultierende dunkelbraune Mischung wurde durch einen Celite-Filter (Handelsbezeichnung) gegeben. Das Filtrat wurde mit einer 5 Gew.%igen wäßrigen Natriumthiosulfatlösung und einer gesättigten wäßrigen Lösung Natriumchlorid gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das nach der Konzentration erhaltene Rohprodukt wurde durch schnelle Chromatographie an Silicagel gereinigt und mit einer Mischung von Cyclohexan und Äthylacetat im Volumenverhältnis 3:2 eluiert und ergab 1,78 g (Ausbeute 71,9 %) der gewünschten 2-Ketoverbindung (4o) als ein Öl.

IR-Spektrum $CHCl_3$, cm^{-1}:
1760 (ß-lactam), 1710 Keton.

MKR-Spektrum ($CDCl_3$) $\delta \cdot 10^{-4}$ Vol.%:
0,08 (6H, Singulett, CH_3-Si-CH_3),
0,90 (9H, Singulett, t-Bu),
1,25 (3H, Dublett, J=6,0 Hz, CH_3-CH-OSi),
2,67 - 3,48 (3H, Multiplett),
3,68 - 4,38 (2H, Multiplett),
3,83 (2H, Singulett, $COCH_2I$),
6,53 (1H, breites Singulett, NH).

(b) (3S,4R)-3-(1-(R)-t-Butyldimethylsilyloxyäthyl)-4-(1-(R)-methyl-2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoäthyl)thiomethylcarbonylmethyl-azetidin-2-on (41)

Zu einer Lösung von (1-(R)-methyl-2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoäthyl)mercaptan (4,21 g) in Tetrahydrofuran (16 ml)und Methanol (32 ml) wurden nacheinander festes Natriumhydrigencarbonat (1,31 g) und eine Lösung Silbernitrat (2,65 g) in Methanol (130 ml) unter Kühlen mit einer Eis-Wasser-Mischung zugesetzt. Die Mischung wurde für eine Dauer von 5 Minuten gerührt. Zu der resultierenden Suspension wurde eine Lösung von 3,20 g der 2-Ketoverbindung (40) in Methanol (32 ml) bei 0°C gegeben. Die Reaktionsmischung wurde sodann auf einem Ölbad (bei 40°C) für eine Dauer von 16 Stunden gerührt. Die resultierende Mischung wurde mit Äthylacetat verdünnt und durch einen Celite-Filter (Handelsbezeichnung)gegeben. Das Filtrat wurde 2 mal mit einer gesättigten wäßrigen Lösung Natriumchlorid gewaschen und über Natriumsulfat

getrocknet. Das nach der Konzentration erhaltene Rohprodukt wurde durch schnelle Chromatographie an Silicagel gereinigt und mit einer Mischung von Cyclohexan und Äthylacetat im Volumenverhältnis 1:2 eluiert. Es wurden 2,9o g (Ausbeute 67,3 %) des gewünschen Azetidin-2-ons (41) als ein Öl erhalten.

IR-Spektrum ($CHCl_3$) cm^{-1}:
1760 (ß-lactam), 1725 (Ester).

MKR-Spektrum ($CDCl_3$) δ $1o^{-4}$ Vol.% :
o,o5 (6H, Singulett, CH_3-Si-CH_3),
o,83 (9H, Singulett, t-Bu),
1,22 (3H, Dublett, J=6,o Hz, CH_3-CH-OSi),
1,27 (3H, Dublett, J=6,o Hz, CH_3-CH-S),
2,6o - 3,43 (6H, Multiplett),
3,33 (2H, breites Singulett, -CO-CH_2-S-),
3,77 - 4,38 (2H, Multiplett),
5,16 (2H, Singulett, Benzyl CH_2),
5,57 (1H, Triplett, CH_2NH),
6,47 (1H, Singulett, Azetidin NH),
7,45 (2H, Dublett, J=9,o Hz, -C_6H_4-NO_2),
8,17 (2H, Dublett, J=9,o Hz, -C_6H_4-NO_2).

(c) (3S,4R)-3-(1-(R)-t-Butyldimethylsilyloxyäthyl)-1-(1-hydroxy-1-p-nitrobenzyloxycarbonylmethyl)-4-(1-(R)-methyl-2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoäthyl)thiomethylcarbonylmethyl-azetidin-2-on (42)

Eine Lösung von p-Nitrobenzylglyoxylathydrat (2,37 g)

in Benzol (7oo ml) wurde in einem mit einer Trocknungsvorrichtung (Dien Stark-App aratur) ausgestattetem Behälter am Rückfluß gehalten und auf ein Benzolvolumen von etwa 5oo ml konzentriert. Eine Lösung von 2,89 g des Azetidin-2-ons (41) in 2o ml Tetrahydrofuran wurde zugesetzt und die Mischung 7 Stunden lang am Rückfluß gehalten. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der resultierende ölige Rückstand einer schnellen Chromatographie an Silicagel unterworfen. Es wurde mit einer Mischung von Cyclohexan und Äthylacetat im Volumenverhältnis 3:2 eluiert und 3,88 g (Ausbeute 97,5 %) des gewünschten Hydroxyazetidin-2-ons (42) erhalten.

IR-Spektrum ($CHCl_3$) cm^{-1}:
1770 (ß-lactam), 1730 (Ester).

(d) (3S,4R)-3-(1-(R)-t-Butyldimethylsilyloxyäthyl)-4-(1-(R)-methyl-2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoäthyl)thiomethylcarbonylmethyl)-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-triphenylphosphoranylidenmethyl)-azetidin-2-on (43)

Eine Lösung von 3,87 g der Hydroxyazetidin-2-on (42) in 1oo ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde unter Argonatmosphäre auf -24°C gekühlt. Nacheinander wurde zu dieser Lösung 2,6-Lutidin (1,8 ml) und Thionylchlorid (1,1 ml) zugegeben und die Mischung bei der gleichen Temperatur 2o Minuten gerührt. Bei Zimmertemperatur wurde wiederum 2o Minuten gerührt. Die Reaktionsmischung wurde sodann mit Benzol verdünnt und durch einen Celite-Filter (Handelsbezeichnung) gegeben. Das Filtrat wurde bis zur Trockene

bei Zimmertemperatur unter vermindertem Druck konzentriert. Dem resultierenden Rückstand wurde wasserfreies Tetrahydrofuran (1oo ml), Triphenylphosphin (2,67 g) und 2,6-Lutidin (1,2o ml) zugesetzt und die Mischung danach bei einer Badtemperatur von 4o°C für eine Dauer von 5 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Äthylacetat (5oo ml) verdünnt und mit einer gesättigten, wäßrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der resultierende, ölige Rückstand einer schnellen Chromatographie an Silicagel unterworfen. Es wurde mit einer Mischung von Benzol und Aceton im Volumenverhältnis 4:1 eluiert und 2,75 g (Ausbeute 53,9 %) des gewünschten Phosphoranylidenazetodinons (43) als ein amorphes Pulver erhalten.

IR-Spektrum ($CHCl_3$) cm^{-1}:
1735 (ß-lactam, Ester).

(e) (3S,4R)-3-(1-(R)-Hydroxyäthyl)-4-(1-(R)-methyl-2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoäthyl)thiomethylcarbonylmethyl-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-triphenylphosphoranylidenmethyl)-azetidin-2-on (44)

Zu einer Lösung von 2,71 g der Ylidverbindung (43) in 27o ml Methanol wurden 1o8 ml 1o %ige Salzsäure unter Kühlen mit einer Eis-Wasser-Mischung zugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und die Reaktionsmischung für eine Dauer von 2 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Die

Reaktionsmischung wurde sodann tropfenweise in eine Mischung von 50 g Natriumhydrogencarbonat, 500 ml Wasser und 500 ml Äthylacetat unter Kühlen mit einer Eis-Wasser-Mischung zugesetzt und die Mischung mit Natriumchlorid gesättigt. Die wäßrige Schicht wurde abgetrennt und mit weiterem Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer wäßrigen Lösung Natriumhydrogencarbonat und einer gesättigten wäßrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das nach der Konzentration erhaltene Rohprodukt wurde durch schnelle Chromatographie an Silicagel gereinigt und mit einer Mischung von Cyclohexan und Aceton im Volumenverhältnis 1:1 eluiert und ergab 2,16 g (Ausbeute 89,8 %) der Verbindung (44) als ein amorphes Pulver.

IR-Spektrum ($CHCl_3$) cm^{-1}:
1735 (β-lactam, Ester).

(f) p-Nitrobenzyl-(5R,6S)-6-(1-(R)-hydroxyäthyl)-3-(1-(R)-methyl-2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoäthyl)-thiomethyl-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carboxylat (45)

Es wurde Benzol (700 ml) in einem mit einer Trocknungsvorrichtung ausgestatteten Behälter (Dien Stark-Apparatur) am Rückfluß gehalten und auf etwa 500 ml konzentriert. Eine katalytische Menge Hydrochinon und 2,14 g des Phosphoranylidenazetidins-2-on (44) wurden zu dem Konzentrat zugesetzt und die Mischung in einer Argonatmosphäre für eine Dauer von 3 Stunden am Rückfluß gehalten. Das Benzol wurde aus der Reaktionsmischung bei

Zimmertemperatur unter vermindertem Druck abdestilliert und der resultierende ölige Rückstand einer schnellen Chromatographie an Silicagel unterworfen. Es wurde mit einer Mischung von Benzol und Aceton im Volumenverhältnis 2:1 eluiert und 1,23 g (Ausbeute 83,4 %) des gewünschten Azabicycloheptens (45) erhalten.

IR-Spektrum ($CHCl_3$) cm^{-1}:
1780 (ß-lactam), 1730 (Ester).

MKR-Spektrum ($CDCl_3$) $\delta \cdot 10^{-4}$ Vol.% :
1,23 (3H, Dublett, J=6,0 Hz, CH_3CH-Si),
1,33 (3H, Dublett, J=6,0 Hz, CH_3-CH-S-),
2,58 - 3,43 (7H, Multiplett),
3,75 (2H, breites Singulett, CH_2-S),
3,88 - 4,40 (2H, Multiplett),
5,13 (2H, Singulett - $NHCOOCH_2$-),
5,12 und 5,43 (2H, AB-Quartett, J=14,0 Hz, -$COOCH_2$-),
7,43 (2H, Dublett, J=8,0 Hz, -C_6H_4-NO_2),
7,57 (2H, Dublett, J=8,0 Hz, -C_6H_4-NO_2),
8,18 (4H, Dublett, J=8,0 Hz, -C_6H_4-NO_2X2).

(g) (5R,6S)-3-(2-Amino-1-(R)-methyläthyl)thiomethyl-6-(1-(R)-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure (46)

Es wurde eine Lösung von 502 mg der Azabicycloheptenverbindung (45) in 35 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zu 1,5 g 10 %igem Palladium auf Kohlenstoff und 35 ml einer

Phosphatpufferlösung (pH 7,o) gegeben. Die resultierende Mischung wurde sodann unter einem Wasserstoffdruck von 4o psi (1 psi = 6895 Pa) und einer Temperatur von 1o°C für eine Dauer von 3o Minuten hydriert. Das Palladium auf Kohlenstoff wurde von der Reaktionsmischung abfiltriert und das Filtrat mit Diäthyläther in einem Scheidetrichter gewaschen. Die Lösung wurde auf die Hälfte ihres ursprünglichen Volumens bei 1o°C unter vermindertem Druck konzentriert und das resultierende Konzentrat einer HP-2oAG-Chromatographie unterworfen. Es wurde mit einer wäßrigen Acetonlösung (2 Vol.%) eluiert und 76,9 mg (Ausbeute 31,3 %) der gewünschten Carbonsäure (46) erhalten, Verbindung Nr. 23.

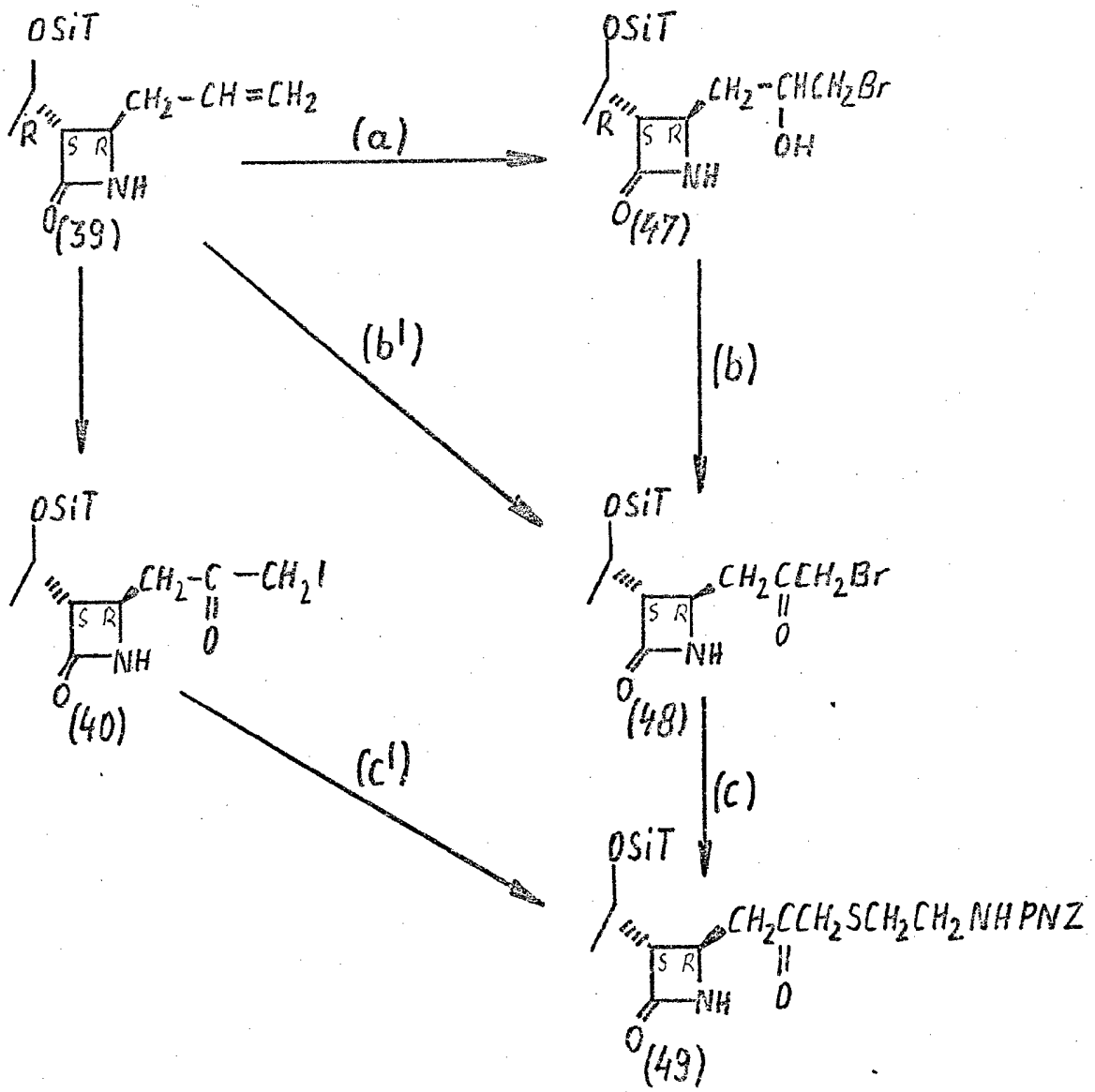
IR-Spektrum (KBr-Plättchen) cm^{-1}:
1755.

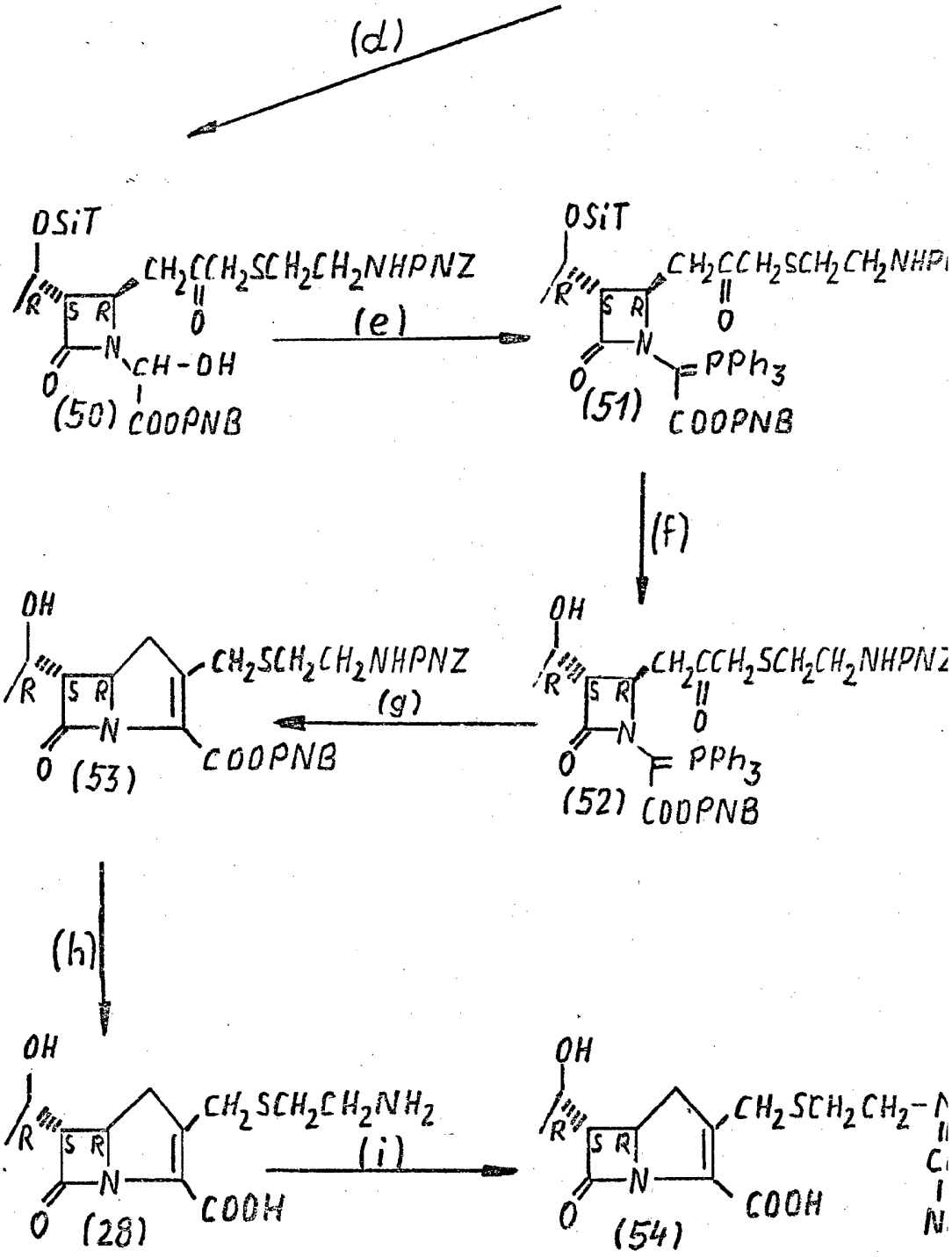
UV-Spektrum (H_2O) λ_{max}:
274 nm (DK=7o28).

MKR-Spektrum (D_2O) $\delta \cdot 1o^{-4}$ Vol.% :
1,33 (3H, Dublett, J=6,o Hz, CH_3-CH-Si),
1,37 (3H, Dublett, J=6,o Hz, CH_3-CH-S),
2,95 - 3,53 (6H, Multiplett),
3,53 (2H, breites Singulett, CH_2-S-),
4,oo - 4,47 (2H, Multiplett, 6-CH und S-CH-CH_2).

Beispiel 6

(5R,6S)-3-(2-Aminoäthylthiomethyl)-6-(1-(R)-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure (Verbindung Nr. 10) und (5R,6S)-3-(2-Formimidoylaminoäthylthiomethyl)-6-(1-(R)-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure (Verbindung Nr. 11)




(d)
OSiT
CH2CCH2SCH2CH2NHPNZ
O
S R
R
N
CH-OH
COOPNB
(50)
(e)
OSiT
CH2CCH2SCH2CH2NHP
O
PPh3
COOPNB
(51)
(f)
OH
CH2SCH2CH2NHPNZ
COOPNB
(53)
(g)
OH
CH2CCH2SCH2CH2NHPNZ
O
PPh3
COOPNB
(52)
(h)
OH
CH2SCH2CH2NH2
COOH
(28)
(i)
OH
CH2SCH2CH2-
COOH
(54)

(a) (3S,4R)-4-(3-Brom-2-hydroxypropyl)-3-(1-(R)-t-butyldimethylsilyloxyäthyl)-azetidin-2-on (47)

Zu einer Lösung von 3,01 g (3S,4R)-4-Allyl-3-(1-(R)-t-butyldimethylsilyloxyäthyl)-azetidin-2-on (39) in 60 ml Dimethylsulfoxid werden über eine Dauer von 40 Minuten 3,19 g Bromsuccinimid und 0,53 ml Wasser unter Kühlen in einem Eis-Wasserbad zugesetzt. Die resultierende Mischung wurde bei Zimmertemperatur für eine Dauer von 2 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Äthylacetat verdünnt, nacheinander mit Wasser, einer wäßrigen Lösung Natriumhydrogensulfit, Wasser und einer wäßrigen Lösung Natriumchlorid gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der resultierende ölige Rückstand einer schnellen Chromatographie an Silicagel unterworfen. Es wurde mit einer Mischung von Cyclohexan und Äthylacetat im Volumenverhältnis von 1:1 eluiert und 1,85 g (Ausbeute 45,2 %) der gewünschten Bromhydrinverbindung (47) erhalten. Dieses Produkt war eine diastereomere Mischung infolge einer sich erneut bildenden Hydroxygruppe, wobei die Verbindung der nächsten Reaktion ohne Abtrennung der Isomeren unterworfen wurde.

(b) (3S,4R)-4-Brommethylcarbonylmethyl-3-(1-(R)-t-butyldimethylsilyloxyäthyl)-azetidin-2-on (48)

Es wurden 1,85 g der Bromhydrinverbindung (47) in 200 ml wasserfreiem Methylenchlorid aufgelöst. Sodann wurden 7,61 g Pyridiniumchlorochromat hinzugesetzt und die Mischung bei Zimmertemperatur über Nacht gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Reaktionsmischung mit Äthylacetat verdünnt und über ein Celite-Filter (Handelsbezeichnung) zur Entfernung der unlöslichen Bestandteile

geleitet. Die resultierende organische Schicht wurde 5 mal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der resultierende Rückstand durch Chromatographie an Silicagel gereinigt. Es wurde mit einer Mischung von Cyclohexan und Äthylacetat im Volumenverhältnis von 1:1 eluiert und 1,44 g (Ausbeute 77,2 %) der gewünschten 2-Ketonverbindung (48) als ein Öl erhalten.

MKR-Spektrum ($CDCl_3$) $\delta \cdot 10^{-4}$ Vol.% :

0,07 (6H, Singulett, CH_3-$SiCH_3$),
0,87 (9H, Singulett, t-Bu),
1,20 (3H, Dublett, J=6,0 Hz, CH_3-CH-OSi),
2,77 - 3,22 (3H, Multiplett),
3,63 - 4,45 (2H, Multiplett),
3,97 (2H, Singulett, $COCH_2Br$),
6,32 (1H, breites Singulett, NH).

(b') (3S,4R)-4-Brommethylcarbonylmethyl-3-(1-(R)-t-butyldimethylsilyloxyäthyl)-azetidin-2-on (48)

Zu einer Suspension von 1,10 g Silberchromat und 1,5 g eines 4 A Molekularsiebs in 10 ml Methylenchlorid wurden Brom (0,46 ml) und Pyridin (0,04 ml) bei 0°C zugesetzt und die Mischung für eine Dauer von 10 Minuten gerührt. Sodann wurde eine Lösung von 274 mg (3S,4R)-4-Allyl-3-(1-(R)-t-butyldimethylsilyloxyäthyl)-azetidin-2-on (39) in 5 ml Methylenchlorid unter Kühlen mit Eis tropfenweise über eine Zeit von 5 Minuten zugegeben. Sodann wurde die Mischung während einer Stunde bei 0°C gerührt. Das Kühlbad wurde danach entfernt und die Reaktionsmischung bei Zimmertemperatur während 2 Stunden gerührt.

Die resultierende dunkelbraune Mischung wurde durch ein Celite-Filter (Handelsbezeichnung) filtriert. Das Filtrat wurde mit 5 Gew.%iger Natriumthiosulfatlösung und einer gesättigten, wäßrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das nach der Konzentration erhaltene Rohprodukt wurde durch schnelle Chromatographie an Silicagel gereinigt und mit einer Mischung von Cyclohexan und Äthylacetat im Volumenverhältnis von 1:1 eluiert. Es wurden 147 mg (Ausbeute 39,8 %) der gewünschten 2-Ketoverbindung (48) als ein Öl erhalten, die die gleichen Eigenschaften wie das Produkt von Schritt (b) aufweist.

(c) (3S,4R)-3-(1-(R)-t-Butyldimethylsilyloxyäthyl)-4-(2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoäthyl)thiomethylcarbonylmethyl-azetidin-2-on (49)

Es wurden o,536 g des 2-(p-Nitrobenzyloxycarbonylamino)-äthylmercaptans zu einer Mischung von o,635 g Brommethylazetidin-2-on (48) und 2o ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zugesetzt. Die Mischung wurde auf -78°C gekühlt und eine Lösung von 1,18 ml n-Butyllithium in n-Hexan zugesetzt. Die Mischung wurde für eine Dauer von 1,5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Sodann wurde zur Reaktionsmischung Essigsäure (o,22 ml) zugesetzt. Die Mischung wurde dananch mit 38o ml Äthylacetat verdünnt und nacheinander mit Wasser und einer wäßrigen Natriumchloridlösung gewaschen und danach über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der resultierende, ölige Rückstand

einer schnellen Chromatographie an Silicagel unterworfen. Es wurde mit einer Mischung von Benzol und Äthylacetat im Volumenverhältnis von 1:4 eluiert und 0,718 g (Ausbeute 76,3 %) des gewünschten Azetidin-2-ons (49) erhalten.

MKR-Spektrum ($CDCL_3$) $\delta \cdot 10^{-4}$ Vol.% :

0,10 (6H, Singulett, CH_3SiCH_3),
0,83 (9H, Singulett, t-Bu),
1,16 (3H, Dublett, J=6,0 Hz, CH_3-CH-OSi),
2,58 (2H, Triplett, J=5,0 Hz, $-SCH_2CH_2$),
2,8 - 3,0 (2H, Multiplett, CH_2-CO-CH_2S),
3,15 (2H, Singulett, $COCH_2S$),
3,6 - 4,3 (1H, Multiplett, 4-CH),
5,10 (2H, Singulett, Benzyl CH_2),
5,52 (1H, Triplett, J=7,0 Hz, CH_2NH),
6,55 (1H, breites Singulett, Azetidin NH),
7,56 (2H, Dublett, J=9,0 Hz, $-C_6H_4-NO_2$),
8,22 (2H, Dublett, J=9,0 Hz, $-C_6H_4-NO_2$).

(c') (3S,4R)-3-(1-(R)-t-Butyldimethylsilyloxyäthyl)-4-(2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoäthyl)thiomethylcarbonylmethyl-azetidin-2-on (49)

Zu einer Lösung von 2-(p-Nitrobenzyloxycarbonylamino)äthylmercaptan (523 mg, 2,042 mMol) in Tetrahydrofuran (2 ml) und Methanol (4 ml) wurden nacheinander festes Natriumhydrogencarbonat (172 mg, 2,042 mMol) und eine Lösung Silbernitrat (347 mg, 2,042 mMol) in Methanol (16 ml) unter Kühlen mit einer Eis-Wasser-Mischung zugegeben. Zu der resultierenden Suspension wurde eine Lösung von (3S,4R)-3-(1-(R)-t-Butyldimethylsilyloxyäthyl)-4-jodomethylcarbonylmethyl-azetidin-2-on (40) (420 mg, 1,021 mMol)

in Methanol (4 ml) hinzugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf einem Ölbad (35...45°C) für eine Dauer von 16 Stunden gerührt. Danach wurde die Mischung mit Äthylacetat verdünnt und durch ein Celite-Filter (Handelsbezeichnung) gegeben. Das resultierende Filtrat wurde einmal mit Wasser und danach mit wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde sodann abgedampft und ergab eine ölige Substanz (530 mg). Diese rohe Substanz wurde an Silicagel chromatographisch behandelt (15 g), um 397 mg der Verbindung (3S,4R)-3-(1-(R)-t-Butyldimethylsilyloxyäthyl)-4-(2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoäthyl)thiomethylcarbonylmethyl-azetidin-2-on (49) als eine ölige Substanz mit dengleichen Eigenschaften wie das Produkt von Schritt (c) zu ergeben.

(d) (3S, 4R)-3-(1-(R)-t-Butyldimethylsilyloxyäthyl)-1-(1-hydroxy-1-p-nitrobenzyloxycarbonylmethyl)-4-(2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoäthyl)thiomethylcarbonylmethyl-azetidin-2-on (50)

Eine Lösung von 0,604 g p-Nitrobenzylglyoxylathydrat in 300 ml Benzol wurde in einem mit einer Trocknungsvorrichtung versehenem Gefäß (Dien Stark-Apparatur) am Rückfluß gehalten und auf ein Benzolvolumen von etwa 12 ml konzentriert. Eine Lösung von 0,718 g Azetidin-2-on (49) in 2 ml Benzol wurde zugesetzt und die Mischung für eine Dauer von 6 Stunden am Rückfluß gehalten. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der resultierende ölige Rückstand einer schnellen Chromatographie unterworfen. Es wurde mit einer Mischung von n-Hexan, Aceton und Äthylacetat im Volumenverhältnis von 1:1:2 eluiert und 0,62 g (Ausbeute 66,2 %) des gewünschten Hydroxyazetidin-2-ons (50) erhalten.

(e) (3S,4R)-3-(1-(R)-t-Butyldimethylsilyloxyäthyl)-4-(2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoäthyl)thiomethylcarbonylmethyl-1-(1-nitrobenzyloxycarbonyl-1-triphenylphosphoranyliden)methyl-azetidin-2-on (51)

Eine Lösung von o,o5 g Hydroxyazetidin-2-on (5o) in 3 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde auf -24°C in einer Argonatmosphäre gekühlt und nacheinander zu dieser Lösung 2,6-Lutidin (o,o214 g) und Thionylchlorid (o,o238 g) zugegeben und die resultierende Mischung bei der gleichen Temperatur für eine Dauer von 2o Minuten und bei Zimmertemperatur für wiederum 2o Minuten gerührt. Sodann wurde die Reaktionsmischung mit Benzol verdünnt und durch ein Celite-Filter (Handelsbezeichnung) gegeben. Das Filtrat wurde bei Zimmertemperatur unter vermindertem Druck konzentriert. Zu dem resultierenden Rückstand wurden 2 ml wasserfreies Tetrahydrofuran, 34,9 mg Triphenylphosphin und 14,3 mg 2,6-Lutidin zugegeben, wonach die Mischung bei einer Badtemperatur von 55°C für eine Dauer von 5 Stunden gerührt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit 3o ml Äthylacetat verdünnt, mit einer gesättigten, wäßrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgedampft und der resultierende, ölige Rückstand einer schnellen Chromatographie an Silicagel unterworfen. Es wurde mit einer Mischung von Benzol und Aceton im Volumenverhältnis von 4:1 eluiert und 25 mg (ausbeute 37,7 %) Phosphoranylidenazetidinons (51) als ein amorphes Pulver erhalten.

(f) (3S,4R)-3-(1-(R)-Hydroxyäthyl)-4-(2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoäthyl)thiomethylcarbonylmethyl-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-triphenylphosphoranylidenmethyl)-azetidin-2-on (52)

Zu einer Lösung von 24 mg der Ylidverbindung (51) in 3 ml Methanol wurde unter Kühlen in einem Eis-Wasserbad 1 ml einer 1o %igen Salzsäure zugesetzt. Sodann wurde das Kühlbad entfernt und die Reaktionsmischung bei Zimmertemperatur für eine Dauer von 4o Minuten gerührt. Die Reaktionsmischung wurde danach tropfenweise in eine wäßrige Mischung von 1g Natriumhydrogencarbonat, 1o ml Wasser und 1o ml Äthylacetat zugegeben und die Mischung mit Natriumchlorid gesättigt. Die wäßrige Schicht wurde abgetrennt und mit weiterem Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumhydrogencarbonat und gesättigtem, wäßrigem Natriumchlorid gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das nach der Konzentration erhaltene Rohprodukt wurde durch schnelle Chromatographie an Silicagel gereinigt und mit einer Mischung von Cyclohexan und Aceton im Volumenverhältnis von 1:1 eluiert. Es wurden 16 mg (Ausbeute 75,5 %) der gewünschten Hydroxyverbindung (52) als ein amorphes Pulver erhalten.

(g) p-Nitrobenzyl-(5R,6S)-6-(1-(R)-hydroxyäthyl)-3-(2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoäthyl)thiomethyl-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-carboxylat (53)

Es wurde Benzol (15o ml) in einem mit einem Trockner (Dien Stark-Apparatur) ausgestattetem Gefäß am Rückfluß

gehalten und auf etwa 1oo ml konzentriert. Eine katalytische Menge Hydrochinon und 17o mg des Phosphoranylidenazetidin-2-ons (52) wurden zu diesem Konzentrat zugesetzt und die Mischung unter einer Argonatmosphäre für eine Dauer von 3 Stunden am Rückfluß gehalten. Das Benzol wurde aus der Reaktionsmischung bei Zimmertemperatur unter vermindertem Druck abdestilliert und der resultierende, ölige Rückstand einer schnellen Chromatographie an Silicagel unterworfen und mit einer Mischung von Benzol und Aceton im Volumenverhältnis von 7:3 eluiert. Es wurden 9o mg (Ausbeute 78 %) des gewünschten Azabicycloheptens (53) erhalten.

MKR-Spektrum ($CDCl_3$) δ. $1o^{-4}$ Vol.%:

1,35 (3H, Dublett, J=6,5 Hz, CH_3CHO),
2,6o (2H, Triplett, J=6,5 Hz, $-SCH_2CH_2$),
2,9 - 3,4 (6H, Multiplett),
3,6 - 3,8 (2H, Multiplett),
4,o - 4,4, (2H, Multiplett),
5,18 (2H, Singulett, $NHCOOCH_2$),
5,15 und 5,48 (2H, AB-Quartett, J=14 Hz, $C-COOCH_2$),
7,6o (4H, Dublett, J=8,5 Hz, $-C_6H_4-NO_2$),
8,18 (4H, Dublett, J=8,5 Hz, $-C_6H_4-NO_2$ X 2).

(h) (5R,6S)-3-(2-Aminoäthylthiomethyl)-6-(1-(R)-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure (28)

Eine Lösung von 935 mg der Azabicycloheptenverbindung (53) in 62 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde zu 2,8 g Palladium auf Kohlenstoff (1o %ig) und sodann 62 ml Phosphat-

pufferlösung (pH 7,o) zugesetzt. Die resultierende Mischung wurde sodann unter einem Wasserstoffdruck bei 4o psi (1 psi = 6895 Pa) und einer Temperatur von 1o°C für eine Dauer von 3o Minuten hydriert. Das Palladium am Kohlenstoff wurde abfiltriert und das Filtrat mit Diäthyläther im Scheidetrichter gewaschen. Die wäßrige Lösung wurde bis zur Hälfte ihres ursprünglichen Volumens bei 1o°C unter vermindertem Druck konzentriert und das resultierende Konzentrat einer HP-2oAG-Chromatographie unterworfen. Es wurde mit einer wäßrigen Acetonlösung (2 Vol.%) eluiert und 2o1 mg (Ausbeute 45,1 %) der gewünschten Carbonsäure (28), Verbindung Nr. 1o, erhalten.

NMR-Spektrum (D_2O) $\delta \cdot 10^{-4}$ Vol.%:
1,28 (3H, Dublett, J=6,o Hz, CH_3CHO),
2,5 - 4,4 (11 H, Multiplett).

(i) (5R,6S)-3-(2-Formimidoylaminoäthylthiomethyl)-6-(1-(R)-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)hept-2-en-2-carbonsäure (54)

Eine Lösung von 4o mg der(5R,6S)-3-(2-Aminoäthylthiomethyl)-6-(1-(R)-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)-hept-2-en-2-carbonsäure in 15 ml eines Phosphatpuffers (pH 7,o , o,1n) wurde durch Zusatz einer 2n wäßrigen Lösung Natriumhydroxid bei 0°C auf einen pH-Wert von 8,5 gebracht. Zu dieser Lösung wurde Methylformimidathydrochlorid (22o mg) gegeben, der pH-Wert der Mischung bei 8,5 gehalten und mit dem Rühren bei 0°C für eine Dauer von 1o Minuten fortgefahren. Sodann wurde die Lösung am HP-2oAG(stark poröses Adsorptionsmittel) chromatographiert (naß, 4o ml) und die Fraktion mit einer Mischung

von Aceton und Wasser (2 Vol.%) eluiert und lyophylisiert. Es wurden 12 mg (5R,6S)-3-(2-Formimidoylaminoäthylthiomethyl)-6-(1-(R)-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3,2,0)-hept-2-en-2-carbonsäure, Verbindung Nr. 11, erhalten.

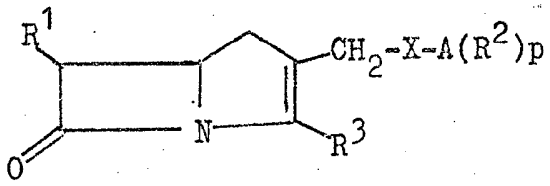
MKR-Spektrum (D_2O) $\delta \cdot 10^{-4}$ Vol.%:

1,28 (3H, Dublett, J=6,0 Hz),
2,5 - 4,4 (11H),
7,81 (1H, Singulett).

14.9.1981
APC08J/228 019/4
58 898 11

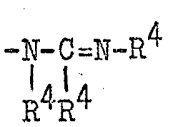
Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit der Formel (I):



(I)

wobei R^1 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe oder eine Alkylgruppe mit einem oder mehreren Hydroxy-, niederen Alkoxy, Anoyloxy, Amino-, niederem Alkyl-substituierten Amino, niederem Alkanoylamino, Mercapto oder niederen Alkylthiosubstituenten darstellt;
X stellt eine Oxy-gruppe, eine Thio-gruppe, eine Sulphinylgruppe oder eine Sulphonylgruppe dar;
A stellt eine bivalente oder trivalente gesättigte
p beträgt 1 (wenn A bivalent ist) oder 2 (wenn A trivalent ist);
aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe dar;
R^2 stellt eine Azido, Nitro oder Cyanogruppe oder eine der Gruppen mit der Formel



,

$R-(B)_m-(D)_n$

dar.

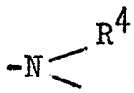
14.9.1981
APC08J/228 019/4
58 898 11

wobei:

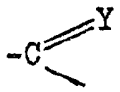
m und n gleich oder verschieden sind und jedes davon 0 oder 1 ist;

R stellt eine Amidinogruppe oder eine Gruppe mit der Formel R^4, $-N(R^4)_2$ oder $-YR^4$ dar;

B stellt eine Gruppe mit der Formel

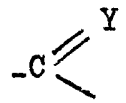


oder



dar;

D stellt eine Gruppe mit der Formel



oder -Y-

(vorausgesetzt, daß die durch B und D dargestellten Gruppen verschieden sind, wenn m und n beide 1 sind);

R^4 stellt ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe dar, und wenn zwei oder mehr Gruppen durch R^4 dargestellt werden, können sie gleich oder verschieden sein; und

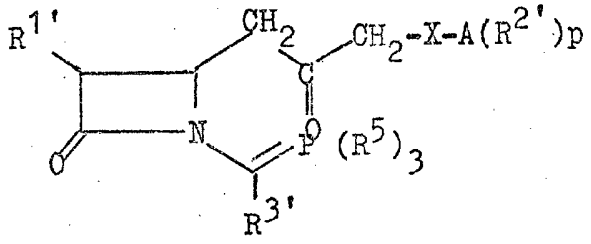
Y stellt ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom dar; und

R^3 stellt eine Karboxygruppe oder eine geschützte Karboxygruppe dar, die in der Lage ist, unter physiologischen Bedingungen in eine Karboxygruppe umgewandelt zu werden;

14.9.1981
APC08J/228 019/4
58 898 11

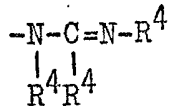
und pharmazeutisch akzeptable Salze davon, gekennzeichnet dadurch, daß dieses Verfahren umfaßt:

(a) Erhitzung einer phosphorischen -ylid Verbindung mit der Formel (II);

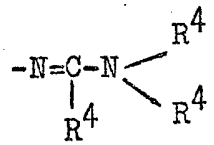


(II)

wobei
R^1 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe oder eine Alkylgruppe mit einem oder mehreren Hydroxy-, geschützten Hydroxy; Alkoxy; geschützten Amino; niederen Alkyl-substituiertes Amino; geschützten Mercapto-oder niedere Alkylthiosubstituenten darstellt;
R^2 stellt jede der durch R^2 dargestellten Gruppen dar, die verschieden von



und

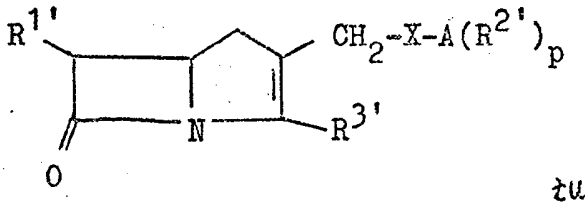


sind;

und wo jede reaktive Amino, Hydroxy, Mercapto oder Karboxygruppe geschützt worden ist,

14.9.1981
APC08J/228 019/4
58 898 11

R^3 stellt eine geschützte Karboxygruppe;
R^5 stellt eine Alkylgruppe oder eine Arylgruppe dar
und
X, A und p sind wie oben definiert, um eine Verbindung mit der Formel (III)



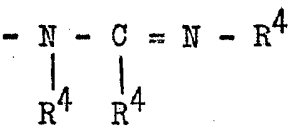
(III)

zu bilden,

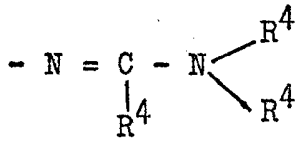
wobei R^1, R^2, R^3, X, A und p wie oben definiert sind;

(b) wenn notwendig, kann jedes protektierte Amino- deprotektiert werden ~~kann~~, ebenso wie die Hydroxy-, Mercapto- oder Karboxygruppe deprotektiert werden kann;

(c) wenn gewünscht, kann jede freie Aminogruppe in R^2 in eine Gruppe der Formel



oder



umgewandelt werden, und

d) wenn die resultierende Verbindung eine Karboxygruppe enthält, kann die Verbindung, wenn gewünscht, salifiziert werden, um ein pharmazeutisch anwendbares Salz zu bilden.

14.9.1981
APC08J/228 019/4
58 898 11

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß R^2 ein Wasserstoffatom, eine Aminogruppe, eine niedere alkylsubstituierte Aminogruppe, eine Hydrazinogruppe, eine niedere alkyl-substituierte Hydrazinogruppe, eine niedere Alkanoylaminogruppe, eine niedere Thioalkanoylaminogruppe, eine Ureidogruppe, eine Thioureidogruppe, eine Hydroxyaminogruppe, eine niedere Alkoxyaminogruppe, eine Azidogruppe, eine Nitrogruppe, eine Hydroxygruppe, eine niedere Alkoxygruppe, eine niedere Alkanoyloxygruppe, eine Karbamoyloxygruppe, eine niedere alkylsubstituierte Karbamoyloxygruppe, eine Thiokarbamoyloxygruppe, eine niedere alkylsubstituierte Thiokarbamoyloxygruppe, eine niedere Alkoxykarbonyloxygruppe, eine niedere (Alkylthio)karbonyloxygruppe, eine niedere Alkylthio(thiokarbonyl)oxygruppe, eine Aminooxygruppe, eine niedere alkylsubstituierte Aminooxygruppe, eine Mercaptogruppe, eine niedere Alkylthiogruppe, eine niedere Alkanoylthiogruppe, eine (thiolkanoyl)thiogruppe, eine Thiokarbamoylthiogruppe, eine niedere alkylsubstituierte Thiokarbamoylthiogruppe, eine Karbamoylthiogruppe, eine niedere alkylsubstituierte Karbamoylthiogruppe, eine niedere Alkoxy-(thiokarbonyl) thiogruppe, eine niedere Alkylthio(thiokarbonyl)thiogruppe, eine Aminothiogruppe, eine niedere Alkylsubstituierte Aminothiogruppe, eine Karboxygruppe, eine niedere Alkoxykarbonylgruppe, eine Zyanogruppe, eine Thiokarboxylgruppe, eine niedere (Alkylthio)-karbonylgruppe, eine Karbomylgruppe, eine niedere Alkylsubstituierte Karbamoylgruppe, eine Karbazoylgruppe, eine niedere alkylsubstituierte Karbamoylgruppe, eine Guanidinokarbonylgruppe, eine Thiokarbazoylgruppe, oder eine niedere alkylsubstituierte Thiokarbamoylgruppe ist,

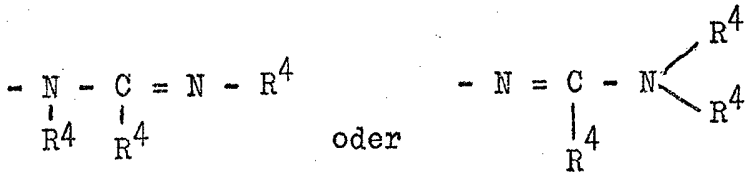
14.9.1981
APC08J/228 019/4
58 898 11

3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß R^1 ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkylgruppe oder eine substituierte niedere Alkylgruppe, in der der Substituent eine Hydroxygruppe ist, oder eine niedere Alkanoyloxygruppe, eine Aminogruppe, eine niedere alkylsubstituierte Amino- oder eine niedere Alkanoylaminogruppe ist,

X stellt eine Oxygruppe, eine Thiogruppe, eine Sulphinyl- oder Sulphonylgruppe dar,
A stellt eine bivalente oder trivalente gesättigte aliphatische Wasserstoffgruppe dar,
p ist gleich 1 (wenn A bivalent ist) oder 2 (wenn A trivalent ist);

Wenn p 1 ist, stellt R^2 ein Wasserstoffatom, eine Aminogruppe, eine niedere alkylsubstituierte Aminogruppe, eine Hydrazinogruppe, eine niedere alkylsubstituierte Hydrazinogruppe, eine niedere Alkanoylaminogruppe, eine Ureidogruppe, eine Hydroxyaminogruppe, eine niedere Alkoxyaminogruppe, eine Azidogruppe, eine Nitrogruppe, eine Hydroxygruppe, eine niedere Alkoxygruppe, eine niedere Alkanoyloxygruppe, eine Karbamoyloxygruppe, eine niedere Alkylsubstituierte Karbamoyloxygruppe, eine Aminooxygruppe, eine niedere alkylsubstituierte Aminooxygruppe, eine Aminothiogruppe, eine niedere alkylsubstituierte Aminothiogruppe, eine Karboxygruppe, eine niedere Alkoxykarbonylgruppe, eine Zyanogruppe, eine Thiokarboxygruppe, eine niedere alkylsubstituierte Thiokarbonylgruppe, eine Karbamoylgruppe, eine niedere Alkylsubstituierte Karbazoylgruppe, eine Guanidincarbonylgruppe oder eine Gruppe der Formel

14.9.1981
APC08J/228 019/4
58 898 11



wobei die durch R^4 dargestellten Gruppen gleich oder verschieden sind, und jedes ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe ist), oder wenn p gleich 2 ist, ist eine der durch R^2 dargestellten Gruppen eine Aminogruppe und die andere eine Karboxygruppe, eine niedrigere Alkoxycarbonylgruppe, eine Karbamoylgruppe, eine niedrigere alkyl-substituierte Karbamoylgruppe, eine Karbazoylegruppe oder eine niedere alkylsubstituierte Karbazoylgruppe ist mit einem oder 2 Substituenten in der 3. Position; und R^3 eine Karboxygruppe, eine niedere Alkanoyloxymethoxycarbonylgruppe oder eine phtalidyloxycarbonylgruppe dargestellt.

4. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß R^1 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxymethylgruppe, eine 1-Hydroxyäthylgruppe eine oder 1-Hydroxy-1-methyl-äthylgruppe darstellt;
X eine Oxygruppe, eine Thiogruppe, eine Sulfinylgruppe oder eine Sulphonylgruppe darstellt;
p ist 1 oder 2;
A eine gesättigte aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe, die, wenn p 1 ist, bivalent ist und 1 bis 4 Kohlenstoffatome hat oder, wenn p 2 ist, trivalent ist und 2 bis 5 Kohlenstoffatome hat; ~~darstellt;~~
wenn p 1 ist, dann stellt R^2 ein Wasserstoffatom, eine Aminogruppe, eine Hydrazinogruppe, eine Ureidogruppe, eine Amidogruppe, eine Nitrogruppe, eine Karbamoylgruppe, eine Karbazoylgruppe, eine Guanidinocarbonylgruppe,

14.9.1981
APC08J/228 019/4
58 898 11

eine Formimidoylaminogruppe oder eine Azetimidoylaminogruppe oder
wenn p 2 ist, eine Formimidoylaminogruppe oder eine Azetimidoylaminogruppe dar; oder
wenn p 2 ist, eine der durch R^2 dargestellten Gruppen eine Aminogruppe ist und die andere Gruppe eine Karbamoylgruppe oder eine Karbazoylgruppe ist; und
R^3 eine Karboxygruppe darstellt, eine Pivaloyloxymethoxycarbonylgruppe oder eine Phthalidyloxycarbonylgruppe.

5. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Phosphor-ylid Verbindung und die Reaktionen derart ausgewählt werden, daß folgende Verbindungen hergestellt werden;
3-(2-formimidoylaminoäthylthiomethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo-/3.2.0/hept-2-ene-2-karboxylische Säure;
3-(2-formimidoylaminoäthylthiomethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo/3.2.0/hept-2-ene-2-karboxylische Säure;

3-(2-amino-2-carboxyäthyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo/3.2.0/hept-2-ene-2-karboxylische Säure;

3-(2-amino-2-methoxycarbonyläther)thiomethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo/3.2.0./hept-2-ene-2-karboxylische Säure;

3-(2-amino-1-methyläthyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo/3.2.0./hept-2-ene-2-karboxylische Säure;

14.9.1981
APC08J/228 019/4
58 898 11

3-(2-formimidoylamino-1-methyläthyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-karboxylische Säure;

3-(2-amino-2-carboxycarbonyl-1-methyläthyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-karboxylische Säure;

3-(2-amino-2-methoxycarbonyl-1-methyläthyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-acabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-karboxylische Säure;

3-(3-aminopropylthiomethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-karboxylische Säure;

3-(3-formimidoylaminopropylthiomethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-karboxylische Säure;

3-(2-aminoäthylsulphinylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-karboxylische Säure;

3-(2-formimidoylaminoäthylsulphinylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-karboxylische Säure;

3-(2-amino-2-carboxyäthyl)sulphinylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-karboxylische Säure;

3-(2-amino-1-methyläthyl)sulphinylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-karboxylische Säure;

3-(2-formimidoylamino-1-methyläthyl)sulphinylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-karboxylische Säure;

228019 4

14.9.1981
APC08J/228 019/4
58 898 11

3-(2-amino-2-carboxyl-1-methyläthyl)sulphinylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl-7-oxo-1-acabicyclo[3.2.0.]-2-ene-2-karboxylische Säure;

3-(2-amino-2-methoxycarbonyl-1-methyläthyl)sulphinylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-acabicyclo[3.2.0.]hept-2-ene-2-karboxylische Säure;

3-(2-aminoäthylsulphonylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0.]hept-2-ene-2-karboxylische Säure;

3-(2-formimidoylaminoäthylsulphonylmethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0.]hept-2-ene-2-karboxylische Säure;

3-(2-amino-2-carboxyäthyl)sulphonylmethyl-6-(hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0.]hept-2-ene-2-karboxylische Säure;

3-(2-amino-2-carbamoyläthyl)sulphonylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0.]hept-2-ene-2-karboxylische Säure;

3-(2-amino-1-methyläthyl)sulphonylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0.]hept-2-ene-2-karboxylische Säure;

3-(2-formimidoylamino-1-methyläthyl)sulphonylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0.]hept-2-ene-2-karboxylische Säure;

3-(2-amino-2-arboxyl-1-methyläthyl)sulphonylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0.]hept-2-ene-2-karboxylische Säure;

3-(2-amino-2-methoxycarbonyl-1-methyläthyl)-sulphonylmethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0.]hept-2-ene-2-karboxylische Säure;

3-(2-aminoäthyloxymethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0.]hept-2-ene-2-karboxylische Säure;

228019 4

14.9.1981
APC08J/228 019/4
58 898 11

3-(2-formimidoylaminoäthyloxymethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0.]hept-2-ene-2-karboxylische Säure;

3-(2-amino-2-carboxyäthyl)oxymethyl-6-(1hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0.]hept-2-ene-2-karboxylische Säure;

3-(2-amino-1-methyläthyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0.]hept-2-ene-2-karboxylische Säure;

3-(2-formimidoylamino-1-methyläthyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0.]hept-2-ene-2-karboxylische Säure;

3-(2-amino-2-carboxy-1-methyläthyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0.]hept-2-ene-2-karboxylische Säure;

3-(2-amino-2-methoxycarbonyl-1-methyläthyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0.]hept-2-ene-2-karboxylische Säure;

Pivaloyloxymethyl 3-(2-aminoäthylthiomethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0.]hept-2-ene-Karboxylat;
Pivaloyloxymethyl 3-(2-formimidoylaminoäthylthiomethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0.]hept-2-ene-2-caP

Pivaloyloxymethyl 3-(2-amino-1-methyläthyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0.]hept-2-ene-2-karboxylat;

Pivaloyloxymethyl 3-(2-formimidoylamino-1-methyläthyl)-thiomethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0.]hept-2-ene-2-Karboxylat; oder

ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

228019 4

14.9.1981
APC08J/228 019/4
58 898 11

6. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die phosphorische-Ylid-Verbindung ausgewählt wurde, um 3-(2-amino-äthylthiomethyl)-6-(1-hydroxyäthyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0.]hept-2-ene-2-karboxylische Säure oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon herzustellen.

7. Verfahren nach einem der vorangegangenen Punkte, gekennzeichnet dadurch, daß das Erhitzen in Schritt (a) in einem Lösungsmittel bei einer Temperatur von 30 °C bis 200 °C bewirkt wird.

8. Verfahren nach einem der vorangegangenen Punkte, gekennzeichnet dadurch, daß der Schritt (a) unter dem Strom eines inerten Gases bewirkt wird.