



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 250 121 A5

4(51) C 07 D 401/14
 C 07 D 401/12
 C 07 D 205/08
 C 07 D 213/69
 C 07 D 233/38
 C 07 D 241/08

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 295 013 2
 (31) 780,479

(22) 26.09.86
 (32) 26.09.85

(44) 30.09.87
 (33) US

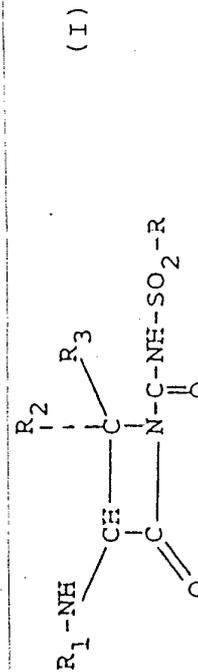
(71) siehe (73)

(72) Breuer, Hermann, DE; Treuner, Uwe D., DE; Koster, H. William, US; Zahler, Road, US

(73) von Heyden GmbH, München, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von 2-Oxo-1-[[(substituiertes Sulfonyl)-amino]-carbonyl]-azetidin

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-Oxo-1-[[(substituierte sulfonyl)-amino]-carbonyl]-azetidin der allgemeinen Formel, in der die Reste die im Erfindungsanspruch angegebene Bedeutung haben. Diese Verbindungen sind Arzneistoffe, die antibakterielle Wirksamkeit aufweisen.
 Formel (I)



1

5

10 Titel der Erfindung:

Verfahren zur Herstellung von 2-Oxo-1-[[[(substituiertes Sulfonyl)-amino]-carbonyl]-azetidinen

15

Anwendungsgebiet der Erfindung:

20

Die Anwendung der vorliegenden Erfindung erfolgt auf dem Gebiet der Arzneimittel zur Bekämpfung von bakteriellen Infektionen in Säugern.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

25

Veröffentlichungen, die der vorliegenden Erfindung als Stand der Technik zugrunde liegen, sind zur Zeit nicht bekannt.

Ziel der Erfindung:

30

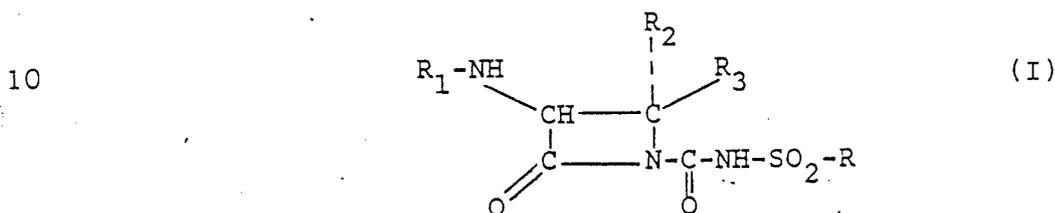
Ziel der Erfindung ist es, neue Arzneistoffe zur Bekämpfung von bakteriellen Infektionen in Säugern bereitzustellen.

35

1 Darlegung des Wesens der Erfindung:

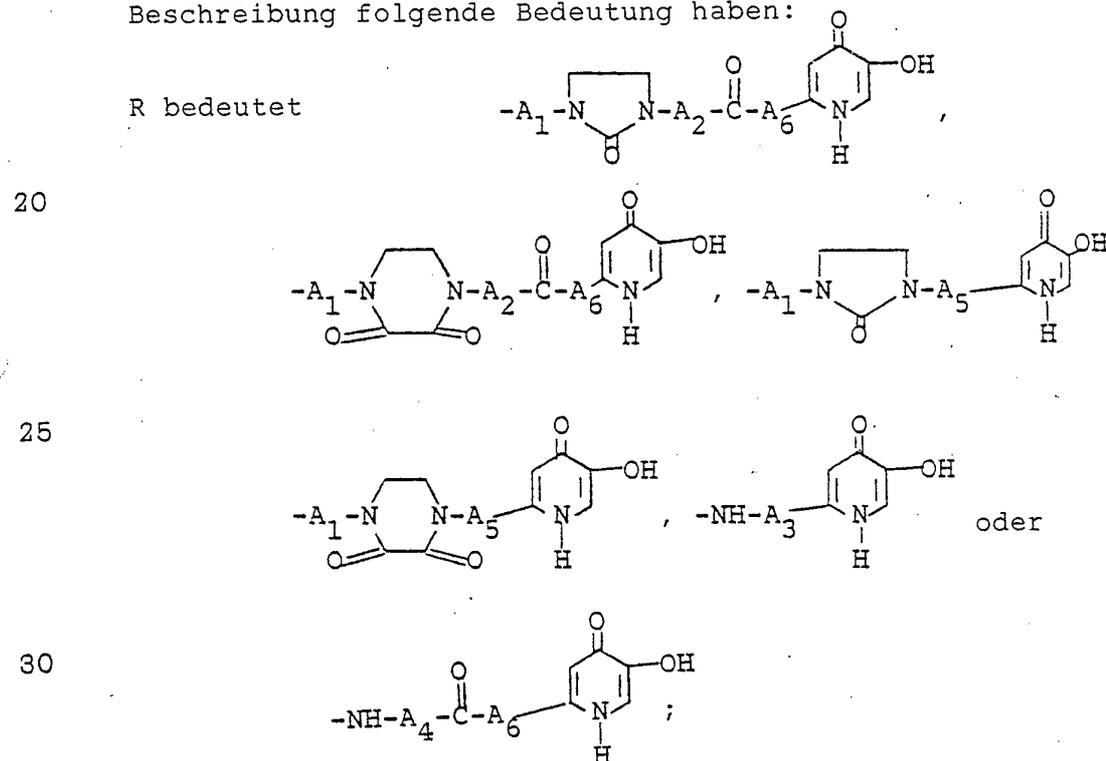
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Arzneistoffe zur Bekämpfung von bakteriellen Infektionen in Säugern bereitzustellen, die ein breites Wirkungsspektrum aufweisen.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



und pharmakologisch verträglicher Salze davon, wobei die Symbole in der allgemeinen Formel I und im weiteren Verlauf der Beschreibung folgende Bedeutung haben:

R bedeutet



R₁ stellt einen von einer Carbonsäure stammenden Acylrest dar;

35 R₂ und R₃ haben die gleiche oder verschiedene Bedeutung und stellen jeweils ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest, einen

1. Alkenylrest, einen Alkylrest, einen Cycloalkylrest, eine Phenylgruppe, eine substituierte Phenylgruppe oder einen 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen Heterozyklus (nachstehend mit R_x bezeichnet) dar, oder einer der Reste R_2 und R_3 bedeutet ein Wasserstoffatom und der andere einen Azido-, Halomethyl-, Di-halomethyl-, Trihalomethyl-, Alkoxy-carbonyl-, 2-Phenyläthenyl-, 2-Phenyläthynyl-, Carboxyl-, $-CH_2X_1-$ (wobei X_1 einen Azido-, Amino-, Hydroxyl-, Carboxyl-, Alkoxy-carbonyl-, Alkanoylamino-, Phenylcarbonylamino-, (substituierten Phenyl)-carbonylamino-, Alkylsulfonyloxy-, Phenylsulfonyloxy-, (substituierten Phenyl)-sulfonyloxy-, Phenyl-, substituierten Phenyl-, Cyano-,

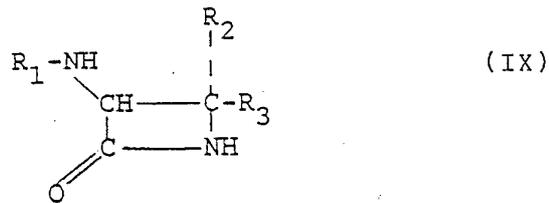
15. $-A-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-NX_6X_7$ $-S-X_2-$ oder einen $-O-X_2-$ -Rest darstellt, wobei A, X_2 , X_6 und X_7 die nachstehend angegebene Bedeutung haben, einen $-S-X_2-$ oder $-O-X_2-$ -Rest (wobei X_2 einen Alkyl-, substituierten Alkyl-, Phenyl-, substituierten Phenyl-, Phenylalkyl-, substituierten Phenylalkyl-, Alkanoyl-, Phenylalkanoyl-, substituierten Phenylalkanoyl-, Phenylcarbonyl-, substituierten Phenylcarbonyl- oder einen Heteroarylcarbonylrest darstellt),

20.
$$\begin{array}{c} X_3 \\ | \\ -O-C-X_4 \\ | \\ X_5 \end{array}$$
 oder
$$\begin{array}{c} X_3 \\ | \\ -S-C-X_4 \\ | \\ X_5 \end{array}$$
 Rest (wobei einer der Reste X_3 und X_4 ein Wasserstoffatom darstellt und der andere ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest bedeutet, oder X_3 und X_4 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cycloalkylrest bedeuten, und X_5 einen Formyl-, Alkanoyl-, Phenylcarbonyl-, substituierten Phenylcarbonyl-, Phenylalkyl-carbonyl-, substituierten Phenylalkylcarbonyl-, Carboxyl-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, substituierten Aminocarbonyl- oder Cyano-rest darstellt), oder einen Rest

35. $-A-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-NX_6X_7$ (wobei A eine $-CH=CH-$, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-$, $-(CH_2)_m-NH-$ oder $-CH_2-S-CH_2-$ -Gruppe bedeutet, m den Wert, 0, 1 oder 2 hat, und X_6 und X_7 gleich oder verschieden sind und jeweils ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest, eine Phenylgruppe oder eine substituierte Phenylgruppe bedeuten

- 5 -

1



5

einführt.

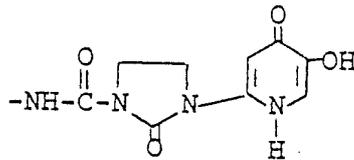
10

Die vorstehend verwendeten Symbole, wie A_1 , A_2 , A_3 , A_4 , A_5 und A_6 stellen Reste mit mehreren Atomen dar. Diese Reste werden in die dargestellten Strukturformeln in der Ordnung eingeführt, in der sie dargestellt sind, d.h. von links nach rechts. Wenn beispielsweise R

15

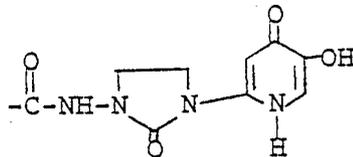
bedeutet und A_1 -NH-C(=O)- darstellt, dann ist der Rest R

20



und nicht

25



30

Nachstehend sind Definitionen verschiedener Begriffe angegeben, die zur Beschreibung der erfindungsgemäß hergestellten β -Lactame verwendet werden. Diese Definitionen gelten, wenn nicht unter bestimmten Umständen anders angegeben, für die Begriffe im gesamten Verlauf der Beschreibung, entweder einzeln oder als Teil einer größeren Gruppe.

35

Die Begriffe 'Alkyl' und 'Alkoxy' beschreiben sowohl gerade als auch verzweigte Ketten. Reste mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen sind bevorzugt.

- 1 Die Begriffe "Cycloalkyl" und "Cycloalkenyl" betreffen Cycloalkyl- und Cycloalkenylreste mit 3, 4, 5, 6 oder 7 Kohlenstoffatomen.
- 5 Der Begriff "substituierter Alkylrest" betrifft Alkylreste, die mit einem oder mehreren (vorzugsweise 1, 2 oder 3) Azido-, Amino-, Halogen-, Hydroxy-, Carboxy-, Cyano-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkanoyloxy-, Alkoxy-, Phenyloxy-, substituiertes Phenyloxy-, Mercapto-, Alkylthio-, Phenylthio-, substituierten Phenylthio-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylresten substituiert sind.

15 Die Begriffe "Alkanoyl", "Alkenyl" und "Alkinyl" gelten sowohl für geradkettige als auch für verzweigte Gruppen. Reste mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen sind bevorzugt.

Die Begriffe "Halogen" und "Halo" betreffen Fluor, Chlor, Brom und Jod.

20 Der Begriff "substituiertes Phenyl" betrifft einen Phenylrest, der mit 1, 2 oder 3 Amino-, Halogen-, Hydroxyl-, Trifluormethyl-, C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Alkanoyloxy-, Aminocarbonyl- oder Carboxylresten substituiert ist.

25 Der Ausdruck "4,5,6- oder 7-gliedriger Heterozyklus" (mit "R_x" bezeichnet) betrifft substituierte und nicht substituierte, aromatische und nicht aromatische Reste, die einen oder mehrere (vorzugsweise 1, 2 oder 3) Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome enthalten. Beispiele für Substituenten sind

30 Oxo-, Halogen-, Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Cyano-, Trifluormethyl-, C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, Alkylsulfonyl-, Phenyl-, substituierte Phenyl-, 2-Furfurylidenamino-, Benzylidenamino- und substituierte Alkylreste, wobei die Alkylgruppe 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist. Ein Beispiel für einen "4,5,6- oder

35 7-gliedrigen Heterozyklus" ist der "Heteroarylrest". Der Begriff "Heteroaryl" bedeutet 4,5,6- oder 7-gliedrige aromatische He-

1 terozyklen. Beispiele für Heteroarylreste sind substituierte
 und unsubstituierte Pyridinyl-, Furanyl-, Pyrrolyl-, Thienyl-,
 1,2,3-Triazolyl-, 1,2,4-Triazolyl-, Imidazolyl-, Thiazolyl-,
 5 Thiadiazolyl-, Pyrimidinyl-, Oxazolyl-, Triazinyl- und Tetra-
 zolylreste. Beispiele für nichtaromatische Heterozyklen (d.h.
 vollständig oder teilweise gesättigte heterocyclische Reste)
 sind substituierte und nicht substituierte Azetidiny-, Ox-
 etanyl-, Thietanyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Imidazoli-
 10 diny-, Oxazolidiny-, Pyrrolidinyl-, Tetrahydropyrimidinyl-,
 Dihydrothiazolyl- und Hexahydroazepinyreste. Beispiele für
 substituierte 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrige Heterozyklen sind 1-
 Alkyl-3-azetidiny-, 2-Oxo-1-imidazolidiny-, 3-Alkylsulfo-
 nyl-2-oxo-imidazolidiny-, 3-Benzylidenamino-2-oxo-1-imidazo-
 lidiny-, 3-Alkyl-2-oxo-1-imidazolidiny-, 3-Phenyl (oder sub-
 15 stituiertes Phenyl)-2-oxo-1-imidazolidiny-, 3-Benzyl-2-oxo-
 1-imidazolidiny-, 3-(2-Aminoäthyl)-2-oxo-1-imidazolidiny-,
 3-Amino-2-oxo-1-imidazolidiny-, 3-[(Alkoxy-carbonyl)-amino]-
 2-oxo-1-imidazolidiny-, 3-[2-[(Alkoxy-carbonyl)-amino]-äthyl]-
 2-oxo-1-imidazolidiny-, 2-Oxo-1-pyrrolidinyl-, 2-Oxo-3-oxa-
 20 zolidiny-, 4-Hydroxy-6-methyl-2-pyrimidinyl-, 2-Oxo-1-hexa-
 hydroazepiny-, 2-Oxo-3-pyrrolidinyl-, 2-Oxo-3-tetrahydro-
 furanyl-, 2,3-Dioxo-1-piperazinyl-, 2,5-Dioxo-1-piperazinyl-,
 4-Alkyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl- und 4-Phenyl-2,3-dioxo-1-
 piperazinylreste.

25

Der Begriff "substituiertes Amino" betrifft einen Rest mit der
 allgemeinen Formel $-NX_8X_9$, in der X_8 ein Wasserstoffatom, einen
 Alkylrest, eine Phenylgruppe, eine substituierte Phenylgrup-
 30 pe, einen Phenylalkylrest oder einen substituierten Phenyl-
 alkylrest bedeutet und X_9 einen Alkylrest, eine Phenylgruppe,
 substituierte Phenylgruppe, Phenylalkylrest, substituierten
 Phenylalkylrest, Hydroxylgruppe, Cyanogruppe, Alkoxyrest,
 Phenylalkoxyrest oder eine Aminogruppe darstellt.

35

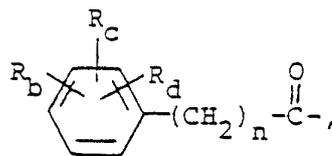
Der Begriff "Acyl" steht für alle organischen Reste, die von
 einer organischen Säure (d.h. einer Carbonsäure) durch Ent-

1 fernung der Hydroxylgruppe erhalten werden. Bestimmte Acyl-
 2 reste sind natürlich bevorzugt, aber diese Bevorzugung sollte
 3 nicht als Begrenzung des Erfindungsbereichs angesehen werden.
 4 Beispielhafte Acylreste sind solche Acylreste, die in der
 5 Vergangenheit zur Acylierung von β -Lactam-Antibiotika ein-
 6 schließlich 6-Aminopenicillansäure und Derivaten davon und
 7 von 7-Aminocephalosporansäure und Derivaten davon verwendet
 8 wurden, vgl. beispielsweise "Cephalosporins and Penicillins",
 9 herausgegeben von Flynn, Academic Press (1972), DE-OS
 10 2 716 677, BE-PS 867 994, US-PS 4 152 432, US-PS 3 971 778,
 11 US-PS 4 172 199 und GB-PS 1 348 894. Die folgende Aufzählung
 12 verschiedener Acylreste gibt weitere Beispiele für den Be-
 13 griff "Acyl", sie soll aber nicht als Beschränkung des Begrif-
 14 fes gesehen werden. Beispiele für Acylreste sind die folgen-
 15 den:

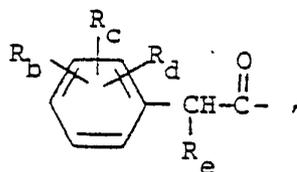
(a) Aliphatische Reste mit der allgemeinen Formel $R_A-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$,
 in der R_A einen Alkylrest, Cycloalkylrest, Alkoxyrest, Alke-
 nylrest, Cycloalkenylrest oder einen Cyclohexadienylrest be-
 deutet, oder einen Alkyl- oder Alkenylrest, die mit einem
 20 oder mehreren Halogenatomen, Cyano-, Nitro-, Amino-, Mercapto-,
 Alkylthio- oder Cyanomethylresten substituiert sind.

(b) Carbocyclische aromatische Reste mit der allgemeinen For-
 mel

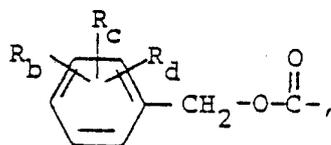
25



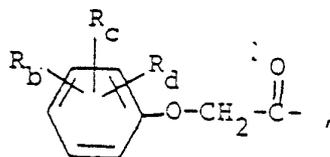
30



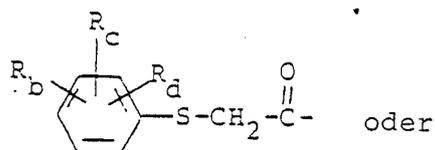
35



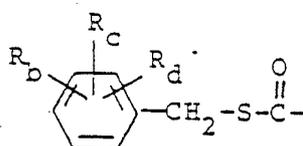
1



5



10



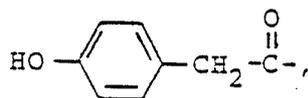
15

in denen n den Wert 0, 1, 2 oder 3 hat, R_b , R_c und R_d jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine Nitro-, Amino-, Cyano-, Trifluormethylgruppe, einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Amino-äthylgruppe bedeuten, und R_e eine Aminogruppe, eine Hydroxylgruppe, ein Carboxylsalz, eine geschützte Carboxylgruppe, eine Formyloxygruppe, ein Sulfonsalz, ein Sulfonaminosalz, eine Azidogruppe, ein Halogenatom, eine Hydrazinogruppe, einen Alkylhydrazinorest, eine Phenylhydrazinogruppe oder einen [(Alkylthio)-thioxomethyl]-thiorest bedeutet.

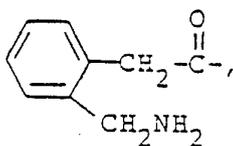
25

Bevorzugte carbocyclische aromatische Acylreste sind solche mit den Formeln

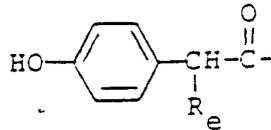
30



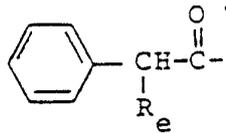
35



-10-

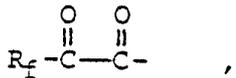
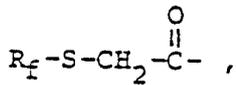
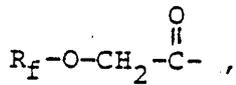
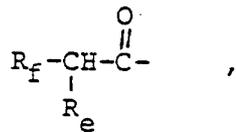
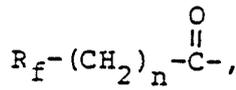


wobei R_e vorzugsweise ein Carboxylsalz oder ein Sulfonsalz ist, und

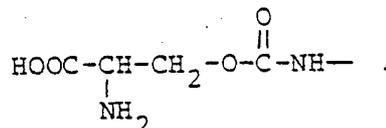


wobei R_e vorzugsweise ein Carboxylsalz oder ein Sulfonsalz ist.

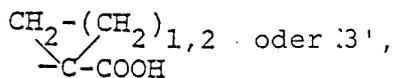
(c) Heteroaromatische Reste der allgemeinen Formeln



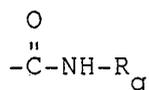
in denen n den Wert 0, 1, 2 oder 3 aufweist, R_e die vorstehend angegebene Bedeutung hat, und R_f einen substituierten oder unsubstituierten 5-, 6- oder 7-gliedrigen heterocyclischen Ring mit 1, 2, 3 oder 4 (vorzugsweise 1 oder 2) Stickstoff-, Sauerstoff- und Schwefelatomen bedeutet. Beispiele für heterocyclische Ringe sind Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyridinyl, Pyrazolyl, Pyrazinyl, Thiazolyl, Pyrimidinyl, Thiadiazolyl und Tetrazolyl. Beispiele für Substituenten sind Halogen, Hydroxyl, Nitro, Amino, geschützte Amino, Cyano, Trifluormethyl, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder



1 in der R_g die vorstehend angegebene Bedeutung hat und R_i ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest, einen Cycloalkylrest, einen Rest



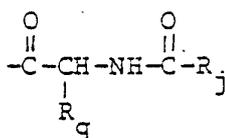
5 eine 2-Pyrrazolylmethylgruppe, eine (2-Oxo-3-pyrrolidinyl)-methylgruppe, einen Alkylaminocarbonylrest, einen Arylamino-carbonylrest (d.h.



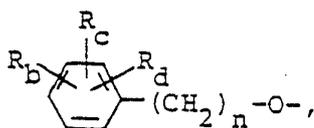
wobei R_g die vorstehend angegebene Bedeutung hat) oder einen
10 substituierten Alkylrest darstellt (wobei der Alkylrest mit einem oder mehreren Halogenatomen, Cyano-, Nitro-, Amino-, Mercapto-, Alkylthio-, einem durch R_g definierten aromatischen Rest, Carboxyl- (einschließlich der Salze davon), Amido-, Alkoxy-carbonyl-, Phenylmethoxycarbonyl-, Diphenylmethoxycarbonyl-,
15 Hydroxyalkoxyphosphinyl-, Dihydroxyphosphinyl-, Hydroxy-(phenylmethoxy)-phosphinyl-, Dialkoxyphosphinyl- oder Tetrazolylresten substituiert ist).

Bevorzugte (substituierte Oxyimino)-arylacetylreste sind
20 solche, in denen R_g eine 2-Amino-4-thiazolylgruppe bedeutet. Ebenso bevorzugt sind die Gruppen, in denen R_i eine Methyl-, Äthyl-, Carboxymethyl-, 1-Carboxy-1-methyläthyl-, 2,2,2-Tri-fluoräthyl- oder 1-Carboxycyclopropylgruppe bedeutet.

25 (f) (Acylamino)-arylacetylreste der allgemeinen Formel

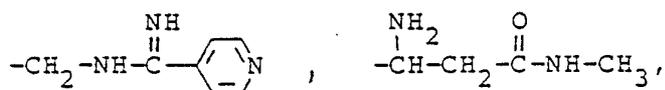


30 in der R_g die vorstehend angegebene Bedeutung hat und R_j einen Rest

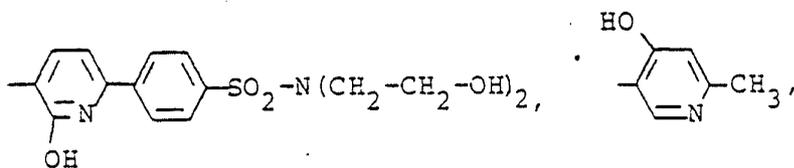


35 eine Aminogruppe, einen Alkylaminorest, einen Cyanoalkylaminorest, eine Amidogruppe, einen Alkylamidorest, einen Cyan-

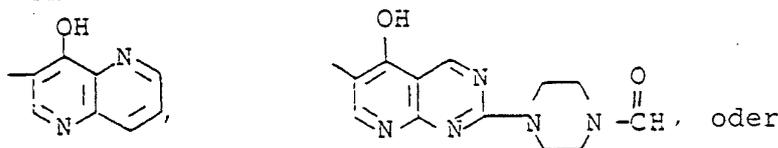
1 alkylamidorest oder die Reste



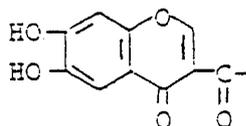
5



10



15

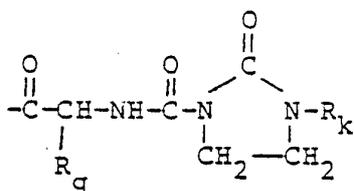


bedeutet.

20 Bevorzugte (Acylamino)-arylacetylreste der vorstehenden Formel sind solche Reste, in denen R_j eine Amino- oder Amidogruppe bedeutet. Ebenso bevorzugt sind die Reste, in denen R_g eine Phenyl- oder 2-Thienylgruppe darstellt.

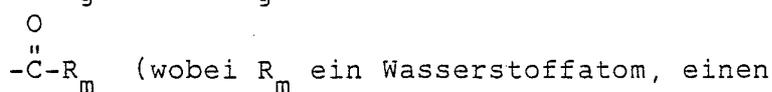
25 (g) [[[[3-Substituierte-2-Oxo-1-imdiazolidinyl]-carbonyl]-amino]-arylacetylreste der allgemeinen Formel

30



35

in der R_g die vorstehend angegebene Bedeutung hat und R_k ein Wasserstoffatom, einen Alkylsulfonylrest, Arylmethylenamino-
rest (d.h. $-\text{N}=\text{CH}-\text{R}_g$, wobei R_g die vorstehend angegebene Bedeutung hat),



Alkylrest oder einen mit Halogen substituierten Alkylrest bedeutet), einen wie vorstehend durch R_g definierten aromatischen Rest, einen Alkylrest oder einen substituierten Alkylrest, wobei der Alkylrest mit einem oder mehreren Halogenatomen, Cyano-, Nitro-, Amino- oder Mercaptogruppen substituiert ist, bedeutet.

Bevorzugte [[[3-substituierte-2-Oxo-1-imidazolidinyl]-carbonyl]-amino]-arylacetylreste der vorstehenden Formel sind solche Reste, in denen R_g eine Phenyl- oder 2-Thienylgruppe bedeutet. Ebenfalls bevorzugt sind solche Reste, in denen R_k ein Wasserstoffatom, eine Methylsulfonyl-, Phenylmethylenamino- oder 2-Furylmethylenaminogruppe bedeutet.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen bilden basische Salze mit verschiedenen anorganischen und organischen Basen, die auch innerhalb des Bereichs der Erfindung liegen. Solche Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze, Erdalkalimetallsalze, Salze mit organischen Basen, wie Dicyclohexylamin, Benzathin, N-Methyl-D-glucamin oder Hydrabamin. Die pharmakologisch verträglichen Salze sind bevorzugt, obwohl auch die anderen Salze wertvoll sind, z.B. für die Isolierung oder Reinigung des Produkts.

Einige der erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können aus wasserhaltigen Lösungsmitteln kristallisiert oder umkristallisiert werden. In diesen Fällen kann Hydratwasser gebildet werden. Die Erfindung umfaßt stöchiometrische Hydrate ebenso wie Verbindungen, die variable Mengen von Wasser enthalten, das durch Verfahren wie z.B. Lyophilisation entsteht.

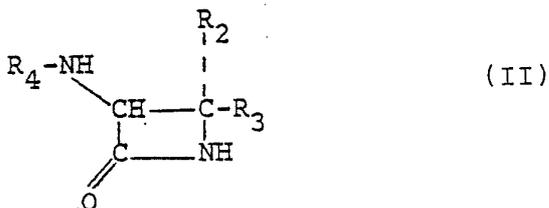
Die β -Lactame der allgemeinen Formel I enthalten mindestens ein chirales Zentrum, das Kohlenstoffatom in 3-Stellung des β -Lactamkernes, an das der Acylaminosubstituent (R_1 -NH) geknüpft ist. Die Erfindung ist auf die β -Lactame gerichtet,

1 welche vorstehend beschrieben wurden, wobei die Stereochemie
am chiralen Zentrum in der 3-Stellung des β -Lactamkernes die
gleiche ist wie die Konfiguration am Kohlenstoffatom in 6-
5 Stellung der natürlich vorkommenden Penicilline (beispiels-
weise Penicillin G) und wie die Konfiguration am Kohlenstoff-
atom in der 7-Stellung der natürlich vorkommenden Cephamyci-
ne (beispielsweise Cephamycin C). Zum Bereich der Erfindung
gehören auch racemische Gemische, die die vorstehend be-
schriebenen β -Lactame enthalten.

10 Die β -Lactame der allgemeinen Formel I und ihre pharmakolo-
gisch verträglichen Salze weisen Wirksamkeit gegen gram-
positive und gram-negative Organismen auf. Die erfindungsge-
mäß hergestellten Verbindungen können als Mittel zur Be-
15 kämpfung bakterieller Infektionen, einschließlich Harnweg-
und Atemwegsinfektionen, in Säugern, wie Haustieren (bei-
spielsweise Hunde, Katzen, Kühe oder Pferde) und Menschen ver-
wendet werden.

20 Zur Bekämpfung bakterieller Infektionen in Säugern kann eine
erfindungsgemäß hergestellte Verbindung einem behandlungsbe-
dürftigen Säuger in einer Menge von etwa 1,4 mg/kg/Tag bis
etwa 350 mg/kg/Tag, vorzugsweise etwa 14 mg/kg/Tag bis etwa
25 100 mg/kg/Tag verabreicht werden. Alle Verabreichungsarten,
die bisher zur Gabe von Penicillin und Cephalosporinen am
Infektionsherd verwendet wurden, können auch für die erfin-
dungsgemäß hergestellten β -Lactame eingesetzt werden. Solche
Verfahren sind die orale, intravenöse, intramuskuläre und
die Gabe als Suppositorium.

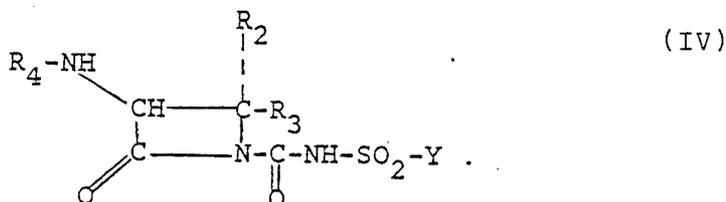
30 Die β -Lactame der allgemeinen Formel I können aus einem in
Stellung 3 geschützten Amino-2-azetidinon der allgemeinen
Formel II



1 hergestellt werden. In der allgemeinen Formel II und im wei-
2 teren Verlauf der Beschreibung bedeutet das Symbol "R₄" eine
3 Aminoschutzgruppe. Diese Gruppen sind auf dem Gebiet der β-
4 Lactamchemie gut bekannt und es ist nicht entscheidend, wel-
5 che Gruppe gewählt wird. Beispiele sind die Benzyloxycarbonyl-
6 gruppe, Tritylgruppe und tert.-Butoxycarbonylgruppe. Die Um-
7 setzung eines β-Lactams der allgemeinen Formel II mit einem
8 Isocyanat der allgemeinen Formel III



9 in der Y eine Abgangsgruppe wie Chlor ist, ergibt die ent-
10 sprechende Verbindung der allgemeinen Formel IV



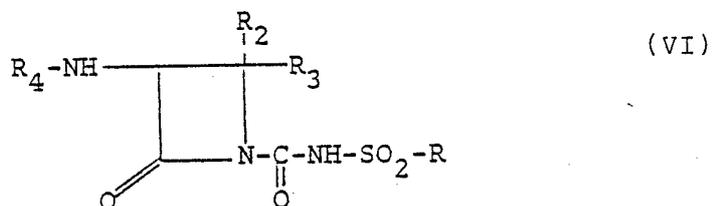
15

11 Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem inerten organischen
12 Lösungsmittel, wie Essigsäureäthylester, Tetrahydrofuran,
13 Dimethoxyäthan, Dichlormethan, Acetonitril oder Gemischen die-
14 ser Lösungsmittel durchgeführt. Der Ersatz der Abgangsgruppe
15 Y durch die gewünschte Gruppe R kann unter Verwendung eines
16 geeigneten Nucleophils der allgemeinen Formel V



17 erreicht werden, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie
18 Triäthylamin, wobei die entsprechende Verbindung mit der all-
19 gemeinen Formel VI

25



30

erhalten wird.

21 In einer anderen Ausführungsform erfolgt der Ersatz der Ab-
22 gangsgruppe durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen
23 Formel IV mit einer geschützten Form einer Verbindung der
24 Formel V

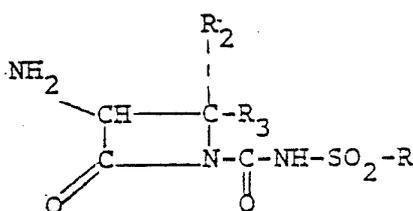
35

1 allgemeinen Formel V. Nach der Ersatzreaktion können die Schutzgruppen nach bekannten Methoden entfernt werden, so daß eine Verbindung der allgemeinen Formel VI erhalten wird.

5 Geschützte Formen einer Verbindung der allgemeinen Formel V und aller hier beschriebenen Reaktanten, die eine 3-Hydroxy-4-pyridongruppe enthalten, sind die Verbindungen, in denen die Hydroxylgruppe geschützt ist, die Verbindungen, in denen die Hydroxylgruppe und der Ringstickstoff geschützt sind und
10 Verbindungen, in denen beide Pyridon-Sauerstoffatome geschützt sind. Beispielhafte Schutzgruppen sind Silyl, wie Trimethylsilyl, Benzyl und Acyl, wie Acetyl. Wenn Silyl verwendet wird, kann eine spätere Entfernung der Schutzgruppe durch Hydrolyse oder Fluorid-vermittelte Spaltung erfolgen. Wenn
15 Benzyl verwendet wird, kann eine spätere Entfernung der Schutzgruppe durch Hydrogenolyse erfolgen. Wenn Acyl verwendet wird, kann eine spätere Entfernung der Schutzgruppe durch Hydrolyse erfolgen.

20 Die Entfernung einer Schutzgruppe von einer Verbindung der allgemeinen Formel VI unter Verwendung üblicher Methoden ergibt die entsprechende wichtige Zwischenverbindung der allgemeinen Formel VII

25



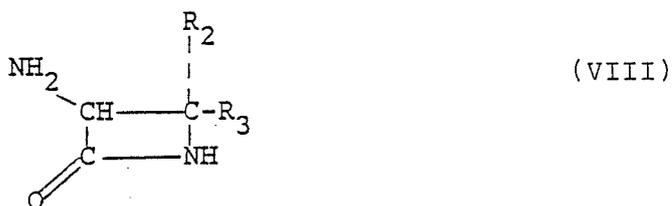
(VII)

oder ein Salz davon. Das Verfahren zur Entfernung der Schutzgruppe hängt natürlich von der jeweiligen Schutzgruppe R₄
30 ab. Wenn beispielsweise R₄ eine tert.-Butoxycarbonylschutzgruppe ist, kann die Entfernung der Schutzgruppe durch Behandlung einer Verbindung der allgemeinen Formel VI mit einer Säure, wie Ameisensäure oder Trifluoressigsäure, erfolgen.
35 Wenn beispielsweise R₄ eine Benzyloxycarbonylschutzgruppe ist, kann die Entfernung der Schutzgruppe durch katalytische

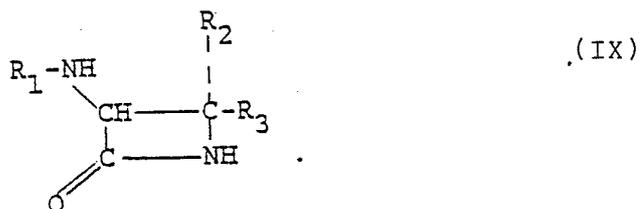
1 Hydrierung einer Verbindung der allgemeinen Formel VI er-
folgen. In einer anderen Ausführungsform kann die R_4 -Schutz-
gruppe gleichzeitig mit den anderen Pyridonschutzgruppen so-
fort nach der vorstehend beschriebenen Ersatzreaktion erfol-
5 gen.

Zur Umwandlung eines Zwischenprodukts der allgemeinen For-
mel VII zu dem entsprechenden Produkt der allgemeinen Formel I
können übliche Acylierungsmethoden verwendet werden. Bei-
10 spielhafte Verfahren sind die Umsetzung einer Verbindung der
allgemeinen Formel VII mit einer Carbonsäure R_1 -OH oder dem
entsprechenden Carbonsäurehalogenid oder dem Carbonsäure-
anhydrid. Die Umsetzung mit einer Carbonsäure erfolgt leicht
in Gegenwart eines Carbodiimids, wie Dicyclohexylcarbodiimid
15 und eines Stoffes, der einen aktiven Ester in situ bilden
kann, wie N-Hydroxybenzotriazol. Wenn der Acylrest R_1 reak-
tive funktionelle Gruppe, wie Amino- oder Carboxylgruppen
enthält, kann es notwendig sein, zunächst diese funktionel-
len Gruppen zu schützen und dann erst die Acylierungsreaktion
20 durchzuführen, um schließlich vom erhaltenen Produkt die
Schutzgruppen zu entfernen.

Eine andere Ausführungsform zur Herstellung der Verbindungen
der allgemeinen Formel I besteht in der Acylierung gemäß den
25 vorstehend beschriebenen Acylierungsverfahren eines 3-Amino-
2-azetidinons der allgemeinen Formel VIII

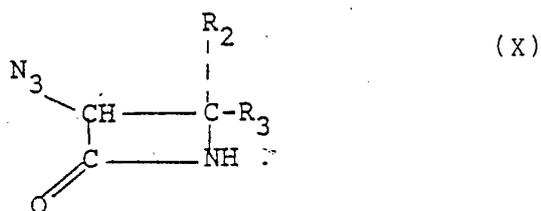


zu einem Zwischenprodukt der allgemeinen Formel IX

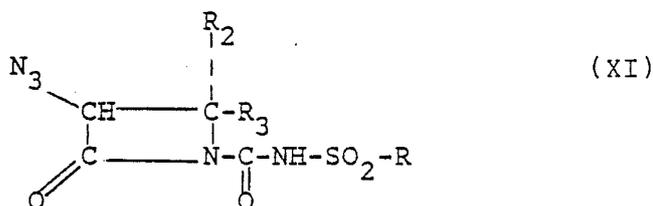


1 In der 1-Stellung einer Verbindung der allgemeinen Formel IX
kann unter Verwendung der vorstehend beschriebenen Verfahren
5 eine $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}$ -Aktivierungsgruppe eingeführt werden, um
die entsprechenden Produkte der allgemeinen Formel I zu er-
halten. Wenn die Acylseitenkette R_1 reaktive funktionelle
Gruppen, wie Aminogruppen, enthält, kann es notwendig sein,
zunächst diese funktionellen Gruppen zu schützen, dann die
10 Addition der Aktivierungsgruppe in der 1-Stellung durchzu-
führen und schließlich vom erhaltenen Produkt die Schutz-
gruppen zu entfernen.

Eine weitere Synthese zur Herstellung von Verbindungen der
allgemeinen Formel I umfaßt die Verwendung eines 3-Azido-2-
15 azetidinons der allgemeinen Formel X

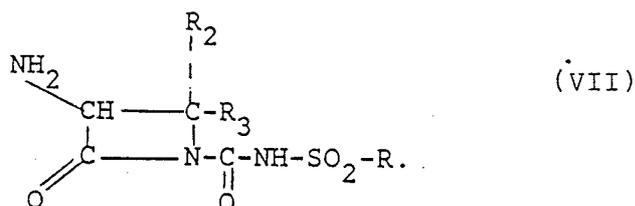


20 In der 1-Stellung der Verbindung der allgemeinen Formel X
kann unter Verwendung der vorstehend beschriebenen Verfahren
eine $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}$ -Aktivierungsgruppe eingeführt werden, um
25 die entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel XI



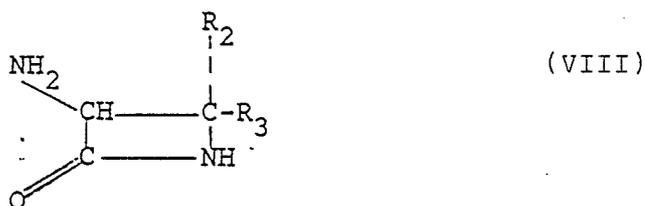
30 zu erhalten. Die Reduktion eines Zwischenprodukts der allge-
meinen Formel XI ergibt das entsprechende Zwischenprodukt
der allgemeinen Formel VII.

35



Die Reduktion kann durch katalytische Hydrierung, beispielsweise mit Palladium-auf-Aktivkohle oder Platinoxid, erfolgen oder durch Reduktionsmittel, wie Zink oder Triphenylphosphin. Wie vorstehend beschrieben, können aus diesen wichtigen Zwischenprodukten (Verbindungen der allgemeinen Formel VII) unter Verwendung üblicher Acylierungsverfahren die Produkte der allgemeinen Formel I erhalten werden.

15 In einer anderen Ausführungsform kann ein 3-Azido-2-azetidion der allgemeinen Formel X zum entsprechenden 3-Amino-2-azetidion der allgemeinen Formel VIII

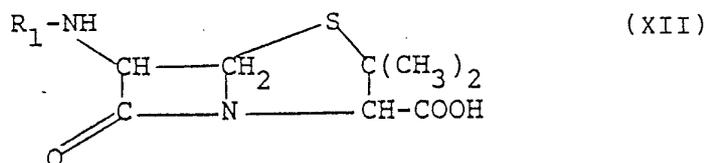


25 reduziert werden. Die Reduktion kann durch katalytische Hydrierung, beispielsweise mit Palladium-auf-Aktivkohle oder Platinoxid, erfolgen oder mit Reduktionsmitteln, wie Zink oder Triphenylphosphin. Ein 3-Amino-2-azetidion der allgemeinen Formel VIII kann, wie vorstehend beschrieben, (d.h. zunächst Acylierung und dann Behandlung, wie vorstehend beschrieben, zur Einführung einer

30 O
 $\text{-C-NH-SO}_2\text{-R}$ -Aktivierungsgruppe
in der 1-Stellung) zu den Produkten der allgemeinen Formel I umgesetzt werden.

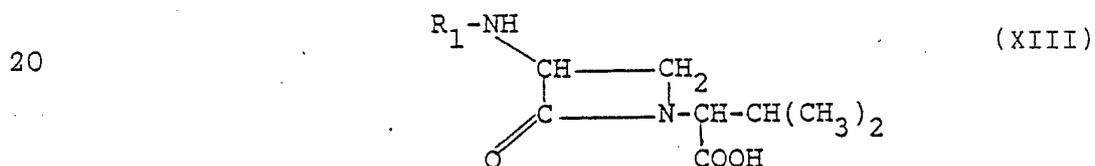
35 In einer weiteren Synthese zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_2 und R_3 jeweils Wasserstoffatome bedeuten, verwendet man eine 6-Acylaminopenicillansäure

1 der allgemeinen Formel XII



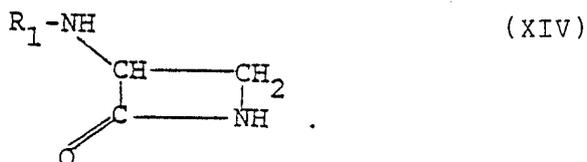
5
 10 oder ein Salz davon als Ausgangsstoff. Durch Anpassung von
 in der Literatur beschriebenen Verfahren erhält man aus der
 entsprechenden 6-Acylaminopenicillansäure der allgemeinen For-
 mel XII das 3-Acylamino-2-azetidion, vgl. Chem. Soc. Special
 Publication Nr. 28, (1977), S. 288, 'The Chemistry of
 Penicillins', Princeton University Press, S. 257, und
 Synthesis, 494 (1977).

15 Wie in der Literatur beschrieben, kann 6-Acylaminopenicillan-
 säure oder ein Salz davon durch Reduktion mit Raney-Nickel
 entschweifelt werden, wobei man eine Verbindung der allgemei-
 nen Formel XIII erhält.



20
 25 Die Umsetzung kann in Wasser unter Rückflußbedingungen durch-
 geführt werden.

Der Ersatz der Carboxylgruppe einer Verbindung der allgemei-
 nen Formel XIII durch eine Acetatgruppe und eine anschließen-
 de Hydrolyse ergeben das entsprechende 3-Acylamino-2-azetidi-
 30 non mit der allgemeinen Formel XIV.



35

Die Behandlung einer Verbindung der allgemeinen Formel XIII

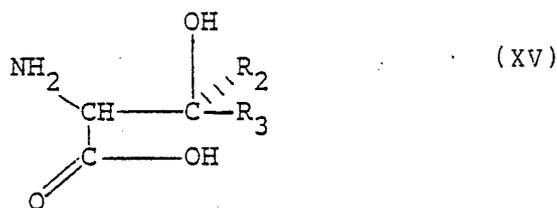
1 mit Kupfer-II-acetat und Bleitetraacetat in einem organischen
Lösungsmittel wie Acetonitril ersetzt die Carboxylgruppe
durch eine Acetatgruppe. Die Hydrolyse der erhaltenen Ver-
bindung kann mit Kaliumcarbonat in Gegenwart von Natriumbor-
5 hydrid erfolgen.

In der 1-Stellung einer Verbindung der allgemeinen Formel XIV

10 kann eine $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}$ -Aktivierungsgruppe gemäß den vorstehend
beschriebenen Verfahren eingeführt werden, wobei man Produkte
der allgemeinen Formel I erhält, in der R_2 und R_3 jeweils ein
Wasserstoffatom bedeuten.

15 Eine andere Ausführungsform der vorstehend beschriebenen
Synthesewege zur Herstellung einer Verbindung der all-
gemeinen Formel I, in der R_2 und R_3 jeweils Wasserstoffatome
bedeuten, besteht in der Entschwefelung von 6-Aminopenicillan-
säure, der Acylierung der erhaltenen Verbindung zu einer Ver-
bindung der allgemeinen Formel XIII und der weiteren Umset-
20 zung gemäß den vorstehend beschriebenen Verfahren zu einem
3-Acylamino-2-azetidinon der allgemeinen Formel XIV und an-
schließend einem Produkt der allgemeinen Formel I.

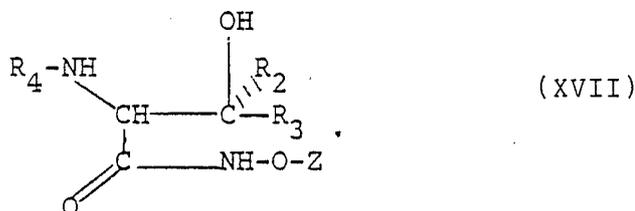
25 Die Azetidinone der allgemeinen Formel I können auch aus
Aminosäuren der allgemeinen Formel XV



30 hergestellt werden. Die Aminogruppe wird zunächst mit einer
Schutzgruppe R_4 wie tert.-Butoxycarbonyl geschützt. Die
Carboxylgruppe der geschützten Aminosäure wird dann mit einem
Amin der allgemeinen Formel XVI

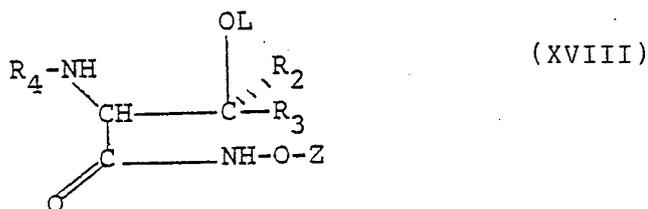


1 in Gegenwart eines Carbodiimids umgesetzt, wobei Z einen Al-
 kylrest, eine Benzylgruppe oder eine Triphenylmethylgruppe be-
 deutet, so daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel XVII
 erhält.

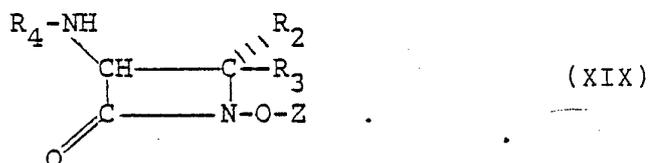


10 Die Hydroxylgruppe einer Verbindung der allgemeinen Formel
 XVII wird mit einem Reagens wie Methansulfonylchlorid oder
 Pyridin-SO₃-Komplex in eine Abgangsgruppe ("OL") umgewan-
 delt.

15 Die vollständig geschützte Verbindung der allgemeinen Formel
 XVIII



25 wird durch Behandlung mit einer Base wie Kaliumcarbonat
 cyclisiert. Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in einem orga-
 nischen Lösungsmittel oder einem Gemisch aus einem organischen
 Lösungsmittel und Wasser unter Rückflußbedingungen und führt
 zu einer Verbindung der allgemeinen Formel XIX.



35 In einer anderen Ausführungsform kann die Cyclisierung einer
 Verbindung der allgemeinen Formel XVII erfolgen, ohne daß zu-
 nächst die Hydroxylgruppe in eine Abgangsgruppe umgewandelt
 wird. Die Behandlung einer Verbindung der allgemeinen Formel
 XVII mit Triphenylphosphin und Diäthylazodicarboxylat ergibt
 eine Verbindung der allgemeinen Formel XIX.

1 Beispielhafte Verfahren zur Umwandlung einer Verbindung der
 allgemeinen Formel XVIII zu einer Verbindung der allgemeinen
 Formel XIX sind in J. Amer. Chem. Soc., 102 (1980), 7026,
 und in J. Org. Chem., 47 (1982), 5160, beschrieben.

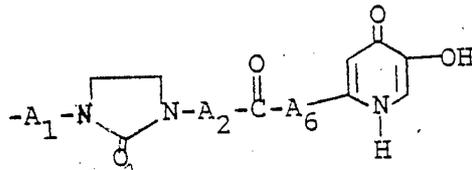
5 Beide vorstehend beschriebenen Verfahren zum Ringschluß einer
 Verbindung der allgemeinen Formel XVII führen zur Inversion
 der Stereochemie am Kohlenstoff, das die Reste R_2 und R_3
 trägt, wenn R_2 und R_3 nicht gleich sind.

10 Die Entfernung der Schutzgruppe von der 1-Stellung eines
 Azetidinons der allgemeinen Formel XIX kann durch Reduktion mit
 Natrium erfolgen, wenn Z ein Alkylrest ist, und führt zu einem
 Zwischenprodukt der allgemeinen Formel II, wobei mindestens
 15 einer der Reste R_2 und R_3 ein Wasserstoffatom ist. Wenn Z
 eine Benzylgruppe ist, führt die katalytische Hydrierung,
 beispielsweise mit Palladium-auf-Aktivkohle, zunächst zur
 entsprechenden N-Hydroxyverbindung, welche nach Behandlung
 mit Titantrichlorid ein Zwischenprodukt der allgemeinen For-
 20 mel II ergibt. Wenn Z eine Triphenylmethylgruppe ist, führt
 die Behandlung mit Ameisensäure oder 70prozentiger Essig-
 säure/Wasser zur entsprechenden N-Hydroxyverbindung.

25 In die 1-Stellung einer Verbindung der allgemeinen Formel II
 kann gemäß den vorstehend beschriebenen Verfahren eine

$\overset{\text{O}}{\parallel}$
 $-\text{C}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}$ -Aktivierungsgruppe eingeführt werden. Von der er-
 haltenen Verbindung können die Schutzgruppen abgespalten wer-
 den, und sie kann acyliert werden.

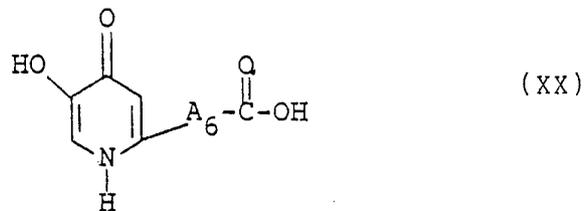
30 Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest



bedeutet

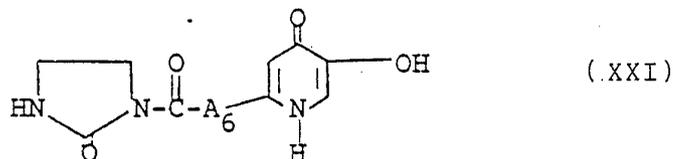
35 und A_1 und A_2 jeweils eine Einfachbindung darstellen, können

1 durch Umsetzung eines silylierten Derivats von 2-Imidazoli-
 2 dinon oder dem mit einer starkennicht-nucleophilen Base ge-
 3 bildeten Anion von 2-Imidazolidinon mit einem aktivierten, in
 4 geeigneter Weise geschützten Derivat einer Säure der allge-
 5 meinen Formel XX



10

hergestellt werden, wobei man nach der Entfernung der Schutz-
 gruppe die entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel
 XXI



15

erhält. Die Umsetzung kann in einem inerten organischen Lö-
 sungsmittel, wie Dimethylformamid, Acetonitril, Dichlor-
 methan oder Tetrahydrofuran, erfolgen. Die Säure der allge-
 20 meinen Formel XX kann mit Dicyclohexylcarbodiimid oder einer
 Kombination von Dicyclohexylcarbodiimid und Hydroxybenzo-
 triazol aktiviert werden. Ein aktiviertes und in geeigneter
 Weise geschütztes Derivat einer Verbindung der allgemeinen
 Formel XX kann auch das entsprechende Säurechlorid sein, das
 25 mit Reagenzien wie Phosphorpentachlorid, Thionylchlorid,
 Oxalylchlorid oder Triphenylphosphin-Tetrachlorkohlenstoff
 hergestellt wurde, oder ein gemischtes Anhydrid, das mit
 Reagenzien wie Diphenylphosphorylchlorid, Pivaloylchlorid
 oder Isobutylchloroformat hergestellt wurde.

30

Die Verbindung der allgemeinen Formel XX, in der A₆ eine Ein-
 fachbindung ist, kann gemäß den in der Literatur beschrie-
 benen Verfahren hergestellt werden, vgl. Helv. Chem. Acta,
 43 (1960), S. 469 und J. Med. Chem., 17 (1974), S. 1.

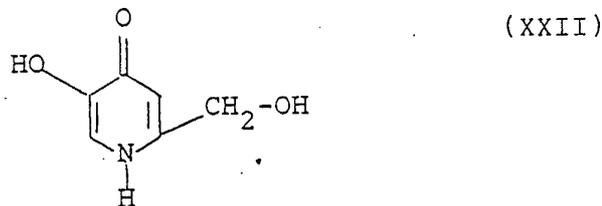
35

Die Verbindung der allgemeinen Formel XX, in der A₆ -CH=CH-

-26-

1 ist, kann durch Oxidation der in geeigneter Weise geschütz-

ten Verbindung der Formel XXII



zum entsprechenden, in geeigneter Weise geschützten Aldehyd

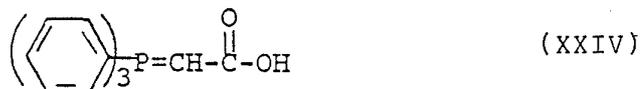
der Formel XXIII

10



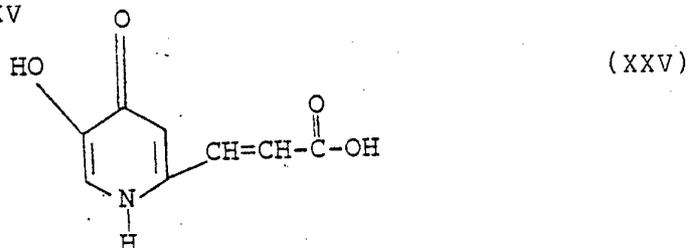
15 und durch Umsetzung des Aldehyds mit einem Carboxyl-geschütz-

ten Derivat der Formel XXIV



20 und Entfernung der Schutzgruppe hergestellt werden, wobei man

die Verbindung XXV



25

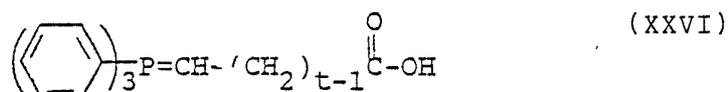
erhält. Die Verbindungen der allgemeinen Formel XX, in der

$A_6 - (CH_2)_t -$ bedeutet, wobei t den Wert 2, 3 oder 4 hat,

können durch Konjugation einer in geeigneter Weise geschütz-

30 ten Verbindung der Formel XXIII mit einem Wittig-Reagens der

allgemeinen Formel XXVI

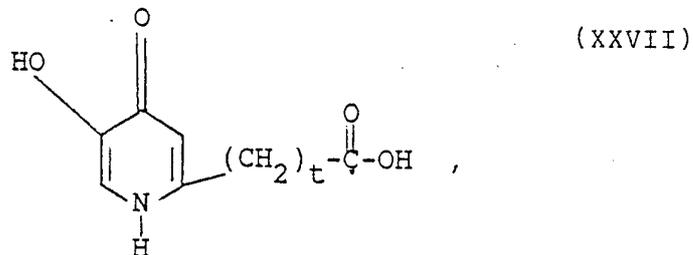


35

dessen Carboxylgruppe in geeigneter Weise geschützt ist,

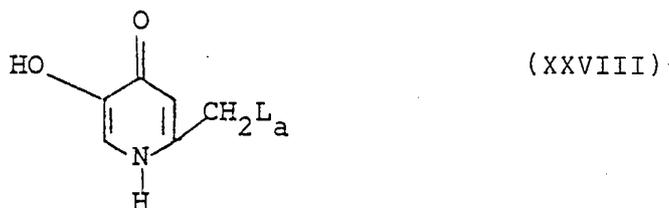
durch nachfolgende Hydrierung der erhaltenen exocyclischen

1 Doppelbindung und durch Entfernung der Schutzgruppen hergestellt werden, wobei man eine Verbindung der allgemeinen Formel XXVII



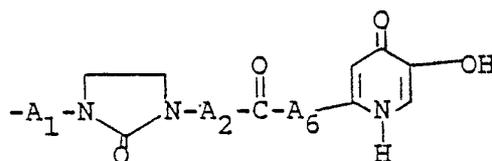
in der t den Wert 2, 3 oder 4 hat, erhält.

10 Die Verbindungen der allgemeinen Formel XX, in der A_6 $-(CH_2)_t-$ bedeutet und t den Wert 1 hat, können durch Umsetzung einer in geeigneter Weise geschützten Verbindung der allgemeinen Formel XXVIII



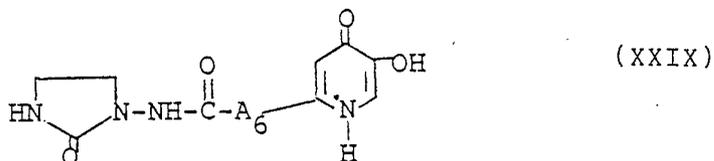
20 in der L_a eine Abgangsgruppe, wie Chlorid, Bromid, Methansulfonyloxy oder Toluolsulfonyloxy bedeutet, mit Cyanid und nachfolgender Hydrolyse und Entfernung der Schutzgruppe gebildet werden, wobei man die Verbindung der allgemeinen Formel XXVII erhält, in der t den Wert 1 hat. Eine Verbindung der allgemeinen Formel XXVIII kann aus einer Verbindung der Formel XXII, die in geeigneter Weise geschützt ist, durch übliche Verfahren, wie Umsetzung mit Thionylchlorid oder mit Methansulfonylchlorid/Triäthylamin hergestellt werden.

30 Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest



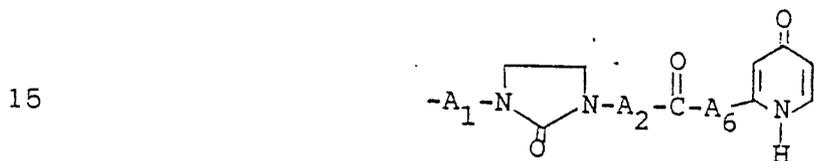
bedeutet, A_1 eine Einfachbindung darstellt und A_2 $-NH-$ ist,

1 kann durch Umsetzung eines aktivierten und gegebenenfalls ge-
geschützten Derivats einer Verbindung der allgemeinen Formel XX
mit 1-Amino-2-imidazolidinon hergestellt werden, wobei man
nach der Entfernung der Schutzgruppe die Verbindung der all-
gemeinen Formel XXIX

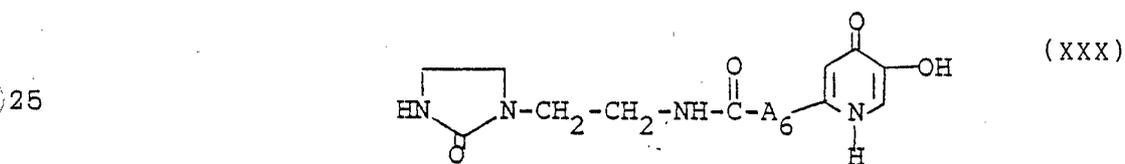


10 erhält.

Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest

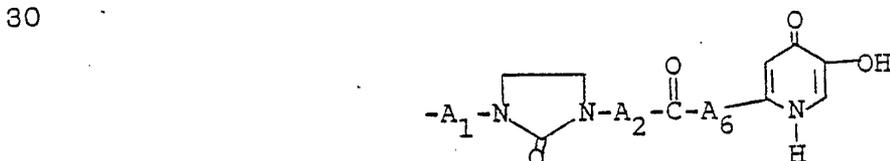


bedeutet, A_1 eine Einfachbindung darstellt und A_2 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$
bedeutet, können durch Umsetzung eines aktivierten und gege-
benenfalls geschützten Derivats einer Verbindung der allge-
meinen Formel XX mit 1-(2-Aminoäthyl)-2-imidazolidinon her-
gestellt werden, wobei man nach Entfernung der Schutzgruppe
eine Verbindung der allgemeinen Formel XXX



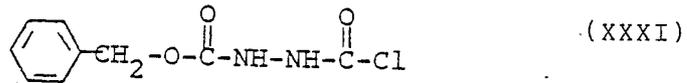
25 erhält.

Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest



bedeutet, A_1 eine Einfachbindung darstellt und A_2 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{NH}-$
ist, können durch Umsetzung der Verbindung der Formel XXXI

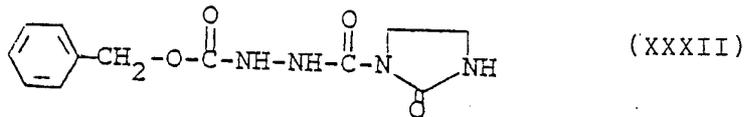
1



5

mit einer silylierten Form des 2-Imidazolidinons, dem mit einer starken nicht-nucleophilen Base gebildeten Anions von 2-Imidazolidinon oder mit 2-Imidazolidinon in Gegenwart einer organischen Base hergestellt werden, wobei man die Verbindung der Formel XXXII

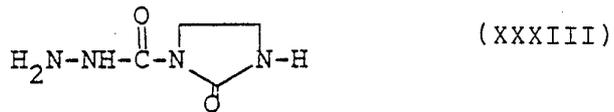
10



erhält.

15

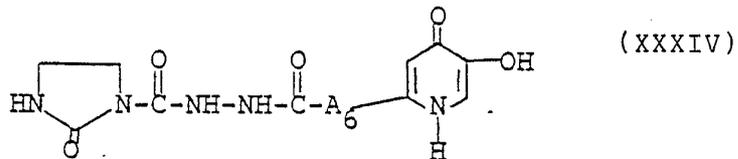
Die katalytische Hydrierung der Verbindung der Formel XXXII ergibt die Verbindung der Formel XXXIII



20

welche mit einem aktivierten und gegebenenfalls geschützten Derivat einer Verbindung der allgemeinen Formel XX gekuppelt werden kann, wobei man nach der Entfernung der Schutzgruppen eine Verbindung der allgemeinen Formel XXXIV

25

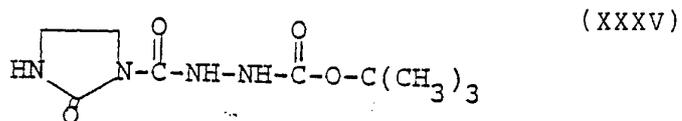


erhält.

30

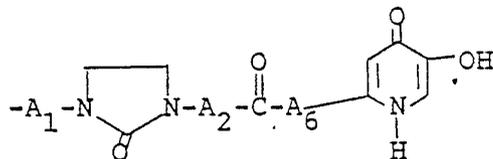
In einer anderen Ausführungsform kann die Verbindung der Formel XXXIII durch Umsetzung von 1-Chlorcarbonyl-2-imidazolidinon mit tert.-Butoxycarbonyl-geschütztem Hydrazin zur Verbindung der Formel XXXV

35

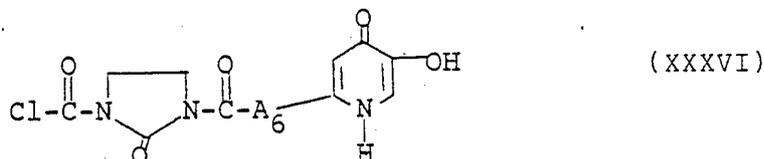


1 und anschließende Entfernung der Schutzgruppe von der Ver-
bindung der Formel XXXV hergestellt werden.

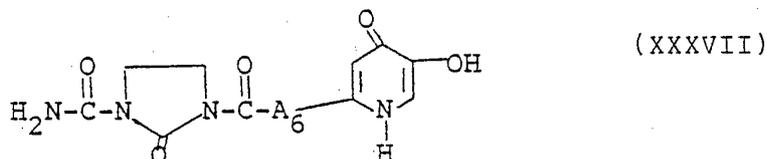
Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest



10 bedeutet, A_1 -NH-C(=O)- ist und A_2 eine Einfachbindung darstellt,
kann durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel
XXXVI



die in geeigneter Weise geschützt ist, mit Hexamethyldi-
silazan hergestellt werden, wobei man nach Hydrolyse und Ent-
fernung der Schutzgruppe eine Verbindung der allgemeinen
Formel XXXVII



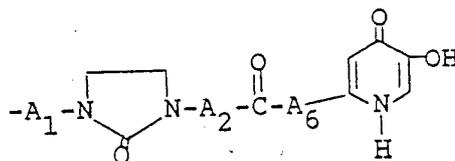
erhält.

25 Die in geeigneter Weise geschützten Verbindungen der allge-
meinen Formel XXXVI können durch Umsetzung einer silylier-
ten Form einer Verbindung der allgemeinen Formel XXI, die
gegebenenfalls geschützt ist, mit Phosgen hergestellt wer-
den.

30

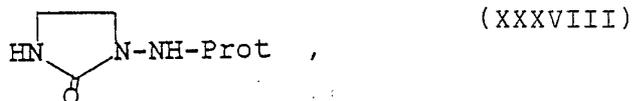
In einer anderen Ausführungsform kann eine Verbindung der
allgemeinen Formel XXXVII durch Umsetzung einer geschützten
Form einer Verbindung der allgemeinen Formel XXI mit Chlor-
sulfonylisocyanat und anschließender Hydrolyse des erhal-
35 tenen Zwischenprodukts und Abspaltung der Schutzgruppen her-
gestellt werden.

1 Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest

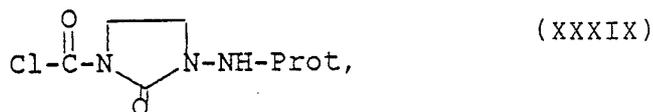


bedeutet, A_1 -NH-C(=O)- ist und A_2 -NH- bedeutet, können durch
Umsetzung einer silylierten Form der Verbindung der allge-
meinen Formel XXXVIII

10

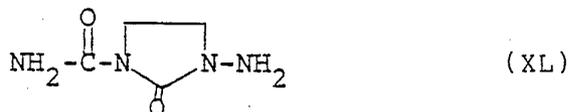


in der das Symbol Prot eine Aminoschutzgruppe, wie tert.-
Butoxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl bedeuten kann, mit
15 Phosgen hergestellt werden, wobei man eine Verbindung der
allgemeinen Formel XXXIX



20

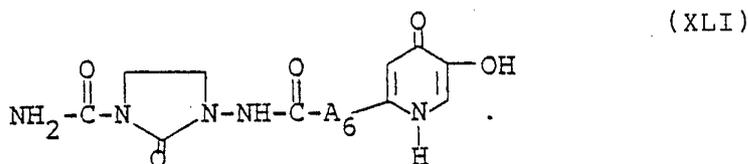
erhält, die mit Hexamethylsilazan umgesetzt werden kann, wo-
bei nach Entfernung der Schutzgruppe die Verbindung der For-
mel XL



25

erhält.

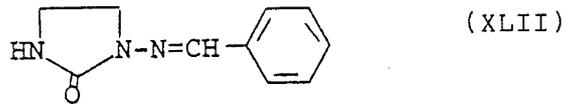
Die Umsetzung der Verbindung der Formel XL mit einer gege-
benenfalls geschützten, aktivierten Form einer Verbindung der
allgemeinen Formel XX ergibt nach Entfernung der Schutzgruppe
30 eine Verbindung der allgemeinen Formel XLI



35

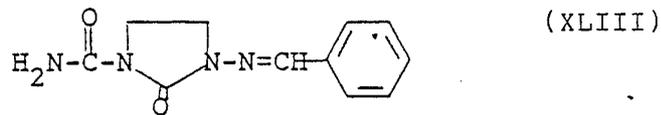
In einer anderen Ausführungsform kann eine Verbindung der
Formel XL durch Umsetzung der Verbindung der Formel XLII

1



5

mit Chlorsulfonylisocyanat hergestellt werden, wobei man nach Hydrolyse die Verbindung der Formel XLIII



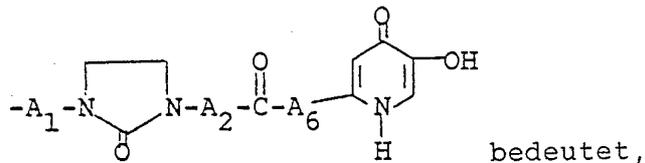
erhält.

10

Die Behandlung dieser Verbindung mit wäßriger Säure ergibt ein Salz der Verbindung der Formel XL.

15

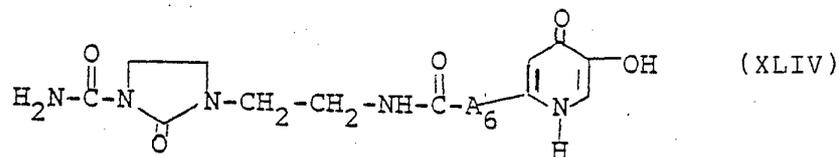
Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest



20

A_1 $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ ist und A_2 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ darstellt, kann durch Entfernung der Schutzgruppe von 1-(Aminocarbonyl)-3-[2-[[[(tert.-butoxy)-carbonyl]-amino]-äthyl]-2-imidazolidinon und Kupplung der erhaltenen Verbindung mit einer aktivierten Form einer Verbindung der allgemeinen Formel XX, die gegebenenfalls geschützt ist, hergestellt werden, wobei man nach Entfernung der Schutzgruppe eine Verbindung der allgemeinen Formel XLIV

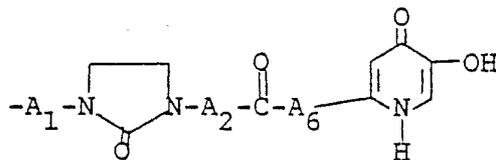
30



erhält.

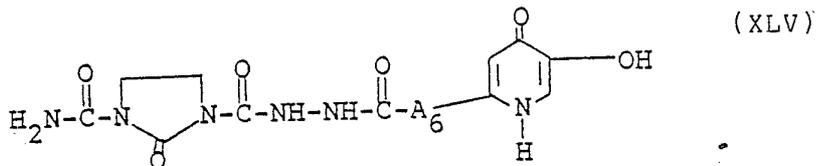
35

Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest



1 bedeutet, A₁ $\overset{\text{O}}{\parallel}$ -NH-C- ist und A₂ $\overset{\text{O}}{\parallel}$ -C-NH-NH- bedeutet, können
 durch Umsetzung einer silylierten Form einer Verbindung der
 allgemeinen Formel XXXIV, die gegebenenfalls geschützt ist,
 mit Phosgen und anschließend Hexamethyldisilazan erhalten
 5 werden, wobei man nach Hydrolyse und Entfernung der Schutz-
 gruppen eine Verbindung der allgemeinen Formel XLV

10



erhält.

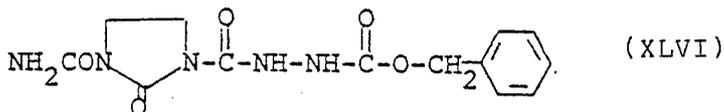
15

20

25

In einer anderen Ausführungsform kann eine Verbindung der
 allgemeinen Formel XLV durch Umsetzung einer geschützten Form
 einer Verbindung der allgemeinen Formel XXXIV mit Chlorsulfo-
 nylisocyanat und anschließender Hydrolyse des erhaltenen
 Zwischenprodukts und Abspaltung der Schutzgruppen hergestellt
 werden. In einer anderen Ausführungsform kann eine Verbin-
 dung der Formel XXXII mit Chlorsulfonylisocyanat und
 anschließender Hydrolyse des erhaltenen Zwischenprodukts um-
 gesetzt werden, wobei man die Verbindung der Formel XLVI

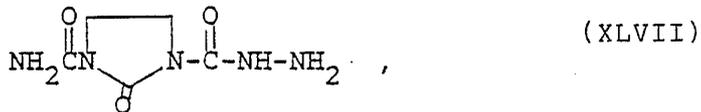
25



erhält.

30

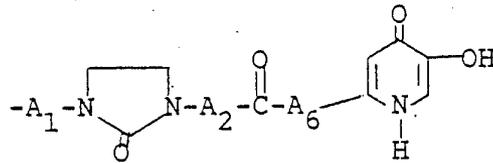
Die Entfernung der Schutzgruppe von der Verbindung der Formel
 XLVI durch Hydrogenolyse ergibt die Verbindung der Formel
 XLVII



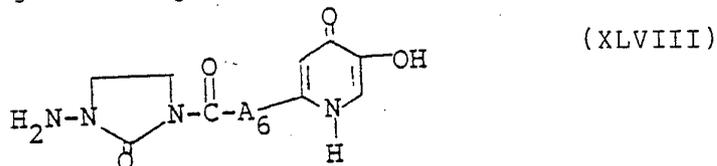
35

welche mit einem aktivierten und gegebenenfalls geschützten
 Derivat einer Verbindung der allgemeinen Formel XX gekuppelt
 werden kann, wobei man nach Entfernung der Schutzgruppe eine
 Verbindung der allgemeinen Formel XLV erhält.

Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest

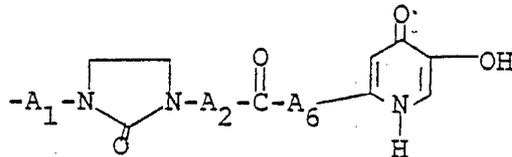


bedeutet, A_1 -NH- ist und A_2 eine Einfachbindung darstellt, können durch Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel XXXVIII an eine aktivierte Form einer Verbindung der allgemeinen Formel XX, die gegebenenfalls geschützt ist, und anschließende Abspaltung der Schutzgruppe hergestellt werden, wobei man eine Verbindung der allgemeinen Formel XLVIII

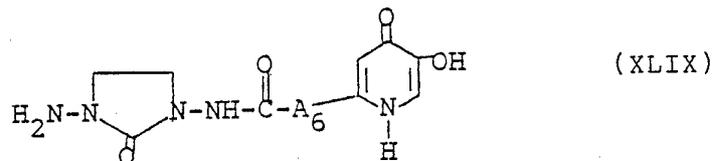


erhält.

Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest



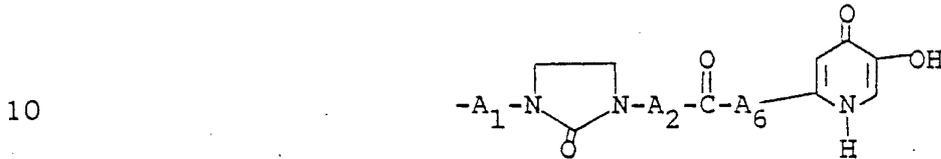
bedeutet, A_1 -NH- ist und A_2 -NH- darstellt, können durch Kupplung eines einfach geschützten (vorzugsweise mit tert.-Butoxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl) Derivats von 1,3-Diamino-2-imidazolidinon mit einer aktivierten Form einer Verbindung der allgemeinen Formel XX, die gegebenenfalls geschützt ist, und anschließender Entfernung der Schutzgruppen, hergestellt werden, wobei man die Verbindung der allgemeinen Formel XLIX



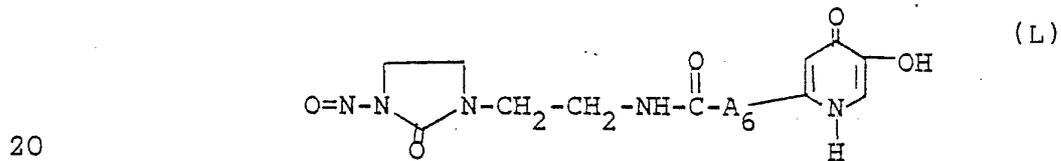
erhält.

1 In einer anderen Ausführungsform kann eine Verbindung der
 allgemeinen Formel XLIX durch Nitrosierung einer geschützten
 Form einer Verbindung der allgemeinen Formel XXIX und an-
 5 schließender Reduktion der Nitrosogruppe und Abspaltung der
 Schutzgruppen gebildet werden.

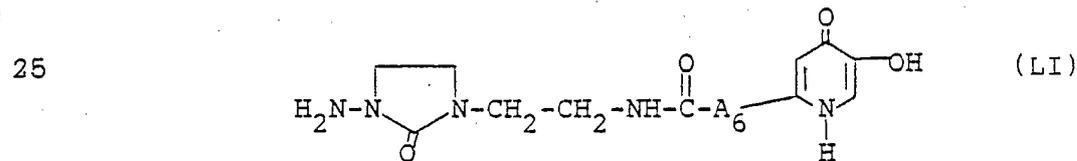
Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest



bedeutet, A₁ -NH- ist und A₂ -CH₂-CH₂-NH- darstellt, können
 durch Nitrosierung einer Verbindung der allgemeinen Formel
 XXX, die in geeigneter Weise geschützt ist, hergestellt wer-
 15 den, wobei man eine in geeigneter Weise geschützte Verbindung
 der allgemeinen Formel L

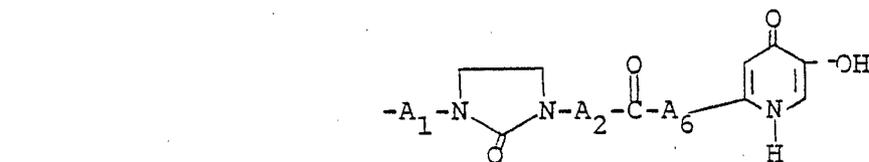


erhält und, wenn man diese Verbindung reduziert und die
 Schutzgruppen entfernt, eine Verbindung der allgemeinen For-
 mel LI



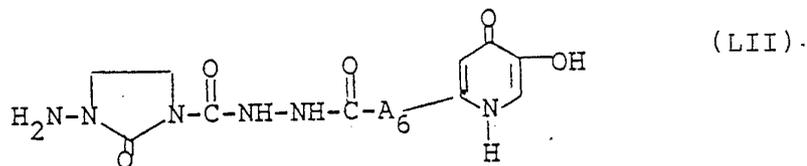
erhält.

30 Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest



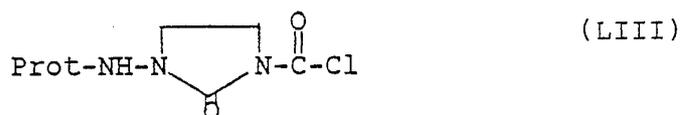
bedeutet, A₁ -NH- ist und A₂ $\overset{\text{O}}{\parallel}$ -C-NH-NH- darstellt, können

1 durch Nitrosierung, Reduktion und Entfernung der Schutz-
gruppen von einem geschützten Derivat einer Verbindung der
allgemeinen Formel XXXIV hergestellt werden. Die erhaltene
Verbindung weist die allgemeine Formel LII

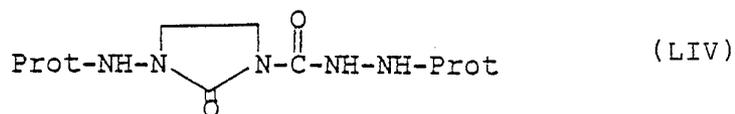


auf.

10 In einer anderen Ausführungsform kann eine Verbindung der
allgemeinen Formel LII durch Umsetzung einer Verbindung der
allgemeinen Formel XXXVIII mit Phosgen gebildet werden, wo-
bei man eine Verbindung der allgemeinen Formel LIII

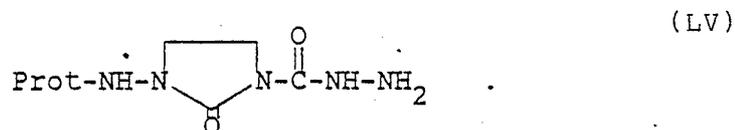


erhält, welche bei Umsetzung mit einem einfach geschützten
Hydrazin in Gegenwart einer Base die Verbindung der allge-
meinen Formel LIV



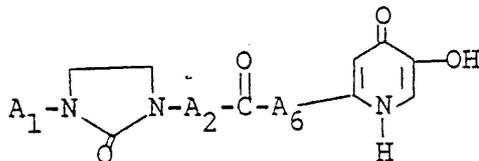
ergibt (die beiden Schutzgruppen müssen verschieden sein).

25 Die selektive Entfernung der Hydrazid-Schutzgruppe ergibt
eine Verbindung der allgemeinen Formel LV



Die Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel LV mit
einer aktivierten, gegebenenfalls geschützten Form einer Ver-
bindung der allgemeinen Formel XX und die anschließende Ent-
fernung der Schutzgruppen ergibt eine Verbindung der allge-
meinen Formel LIII.

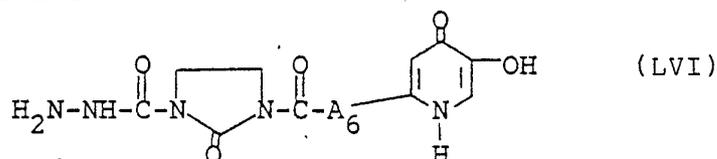
1 Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest



5

bedeutet, A_1 -NH-NH-C(=O)- ist und A_2 eine Einfachbindung dar-
stellt, können durch Umsetzung einer Verbindung der allge-
meinen Formel XXXVI (vorzugsweise ein geschütztes Derivat da-
von) mit Hydrazin (vorzugsweise in einfach geschützter Form)
10 in Gegenwart einer Base oder mit einer silylierten Form von
Hydrazin oder einfach geschütztem Hydrazin, hergestellt wer-
den, wobei man ein geschütztes Derivat der Verbindung der all-
gemeinen Formel LVI

15

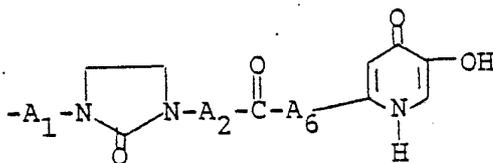


erhält, von dem nach üblichen Verfahren die Schutzgruppen ent-
20 fernt werden können.

In einer anderen Ausführungsform kann eine Verbindung
der Formel XXXV (entweder ein silyliertes Derivat da-
von oder ein durch Umsetzung mit einer starken Base gebilde-
tes Anion davon) mit einer aktivierten Form einer Verbindung
25 der allgemeinen Formel XX, die in geeigneter Weise geschützt
ist, umgesetzt werden und anschließend die Schutzgruppen ent-
fernt werden, wobei man eine Verbindung der allgemeinen For-
mel LVI erhält.

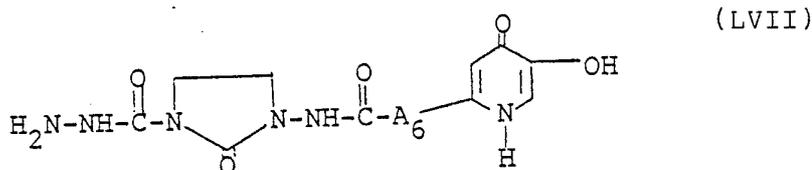
30

Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest



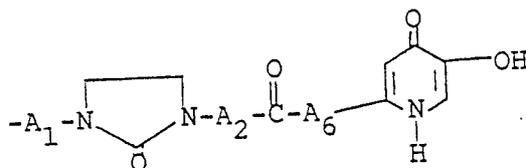
35

1 bedeutet, A_1 $-\text{NH}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ ist und A_2 $-\text{NH}-$ darstellt, können
durch selektive Entfernung der Nithydrazid-Schutzgruppen
einer Verbindung der allgemeinen Formel LIV und anschließen-
des Kuppeln mit einer aktivierten, gegebenenfalls geschützten
5 Verbindung der allgemeinen Formel XX und nachfolgender Ent-
fernung der Schutzgruppe gebildet werden, wobei man eine
Verbindung der allgemeinen Formel LVII

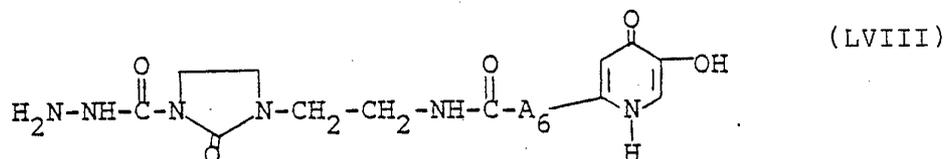


erhält.

Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest



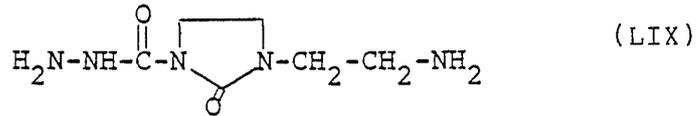
20 bedeutet, A_1 $-\text{NH}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ ist und A_2 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ darstellt,
können durch aufeinanderfolgende Umsetzung einer Verbindung
der allgemeinen Formel XXX oder eines geschützten Derivats
davon mit Phosgen und anschließend mit Hydrazin oder einem ein-
25 fach geschützten Derivat davon in Gegenwart eines Silylierungs-
mittels, wie -Methyl-N-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid her-
gestellt werden, wobei man nach Entfernung der Schutzgruppen
eine Verbindung der allgemeinen Formel LVIII



erhält.

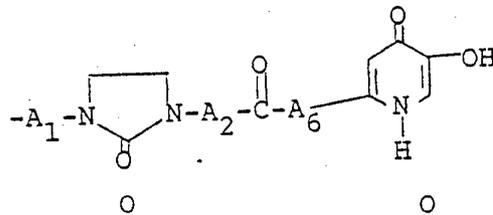
35 In einer anderen Ausführungsform kann ein aminogeschütztes
Derivat von 1-(2-Aminoäthyl)-2-imidazolidinon, das gegebenen-

1. falls silyliert ist, mit Phosgen umgesetzt werden und an-
schließend mit einem einfach geschützten Derivat von Hydrazin
in Gegenwart einer Base oder eines Silylierungsmittels, wie
N-Methyl-N-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid oder Bis-(tri-
5 methylsilyl)-acetamid zu einem geschützten Derivat der Ver-
bindung der Formel LIX

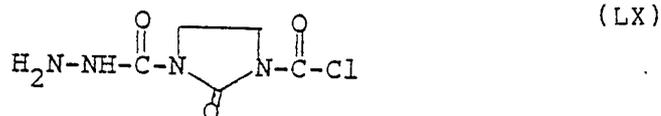


- 10 umgesetzt werden. Die Reste, die zum Schutz der endständigen
Aminogruppen in einer Verbindung der Formel LIX verwendet
werden, sollten so gewählt werden, daß die Schutzgruppe an
der Aminoäthylgruppe selektiv entfernt werden kann. Die nach Entfernen
der einen Schutzgruppe erhaltenen Verbindungen können mit einer
15 aktivierten Form einer Säure der allgemeinen Formel XX oder
einem geschützten Derivat davon gekuppelt werden, wobei man
nach Entfernung der Schutzgruppen eine Verbindung der allge-
meinen Formel LVIII erhält.

- 20 Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest



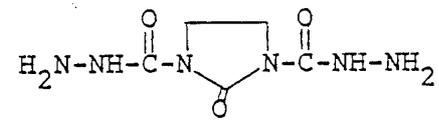
- 25 bedeutet, A_1 -NH-NH-C- ist und A_2 -C-NH-NH- darstellt, kön-
nen durch Umsetzung der Verbindung der Formel XXXII,
gegebenenfalls in Form des silylierten Derivats, mit
Phosgen hergestellt werden, wobei man ein geschütztes Deri-
30 vat der Verbindung der Formel LX



- 35 erhält, welches mit einem geschützten Derivat von Hydrazin
gekuppelt werden kann, wobei man ein geschütztes Derivat mit
der Formel LXI

1

(LXI)



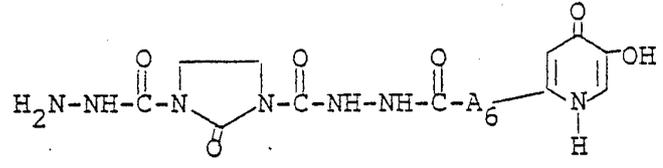
erhält.

5

Die Reste, die zum Schutz der endständigen Aminogruppen in einer Verbindung der allgemeinen Formel LXI verwendet werden, sollten so gewählt werden, daß eine der Schutzgruppen selektiv entfernt werden kann. Die nach Entfernen der einen Schutzgruppe erhaltene Verbindung kann mit einer gegebenenfalls geschützten, aktivierten Form einer Säure der allgemeinen Formel XX gekuppelt werden, wobei man nach Entfernung der Schutzgruppe eine Verbindung der allgemeinen Formel LXII

10

(LXII)

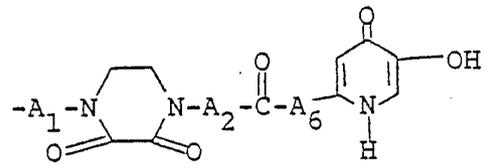


15

erhält.

20

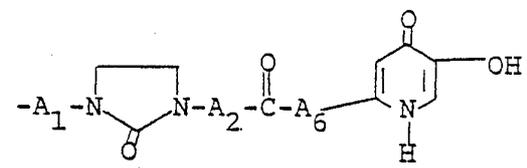
Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest



25

bedeutet, können gemäß dem vorstehend beschriebenen Verfahren für die Herstellung der Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest

30

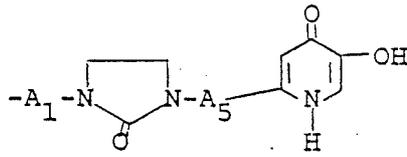


bedeutet, hergestellt werden, wobei aber die geeigneten 2,3-Piperazindion-Reaktanten die 2-Imidazolidinon-Reaktanten ersetzen.

35

Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest

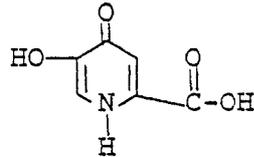
1



5

bedeutet, A₁ eine Einfachbindung ist und A₅ eine Einfachbindung darstellt, können unter Verwendung eines geeignet geschützten Derivats der Verbindung LXIII

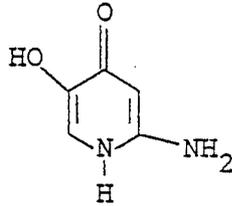
10



(LXIII)

hergestellt werden. Eine Verbindung der Formel LXIV

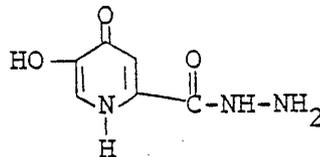
15



(LXIV)

kann durch Umwandlung einer geschützten Form der Verbindung der Formel LXV

20



(LXV)

25

zu einer geschützten Form der Verbindung der Formel LXIV gemäß dem Verfahren von K. Heyns et al., Chem. Ber., 87 (1954), S. 1440, hergestellt werden, gefolgt von der Entfernung der Schutzgruppe, wobei man die Verbindung der Formel LXIV per se erhält.

30

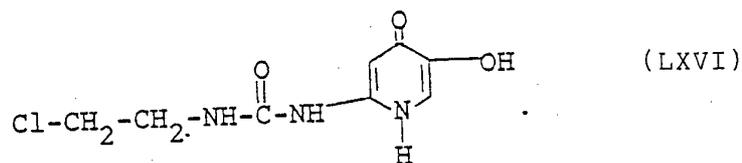
Eine Verbindung der Formel LXV kann aus einer geeignet geschützten Form einer Verbindung der Formel LXIII durch Umwandlung in einen Ester, wie Äthyl- oder Methyl-ester, Umsetzung mit Hydrazin und Entfernung der Schutzgruppen, hergestellt werden. In einer anderen Ausführungsform kann eine geeignet geschützte, aktivierte Form einer Verbindung der For-

35

1 mel LXIII mit einem einfach geschützten Hydrazin umgesetzt
werden, wobei man nach Entfernung der Schutzgruppen eine
Verbindung der Formel LXV erhält.

5 Die Umsetzung der Verbindung der Formel LXIV oder eines ge-
eignet geschützten Derivats davon mit 2-(Chloräthyl)-iso-
cyanat, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Triäthyl-
amin oder eines Silylierungsmittels, ergibt nach Entfernung
der Schutzgruppe die Verbindung der Formel LXVI.

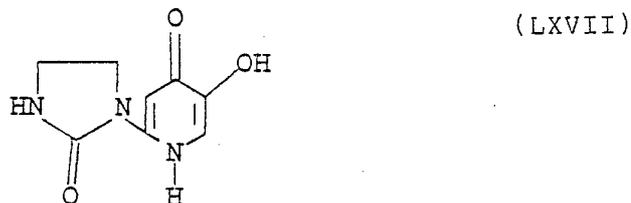
10



15

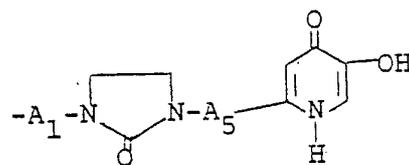
Die Behandlung der Verbindung der Formel LXVI oder eines ge-
eignet geschützten Derivats davon mit einer Base ergibt nach
Entfernung der Schutzgruppen die Verbindung der Formel LXVII.

20



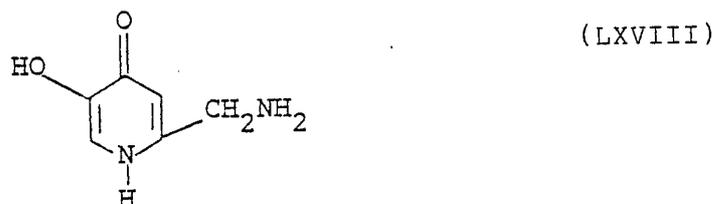
Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest

25



bedeutet, A₁ eine Einfachbindung ist und A₅ -CH₂- darstellt,
können durch Umsetzung der Verbindung der Formel LXVIII

30

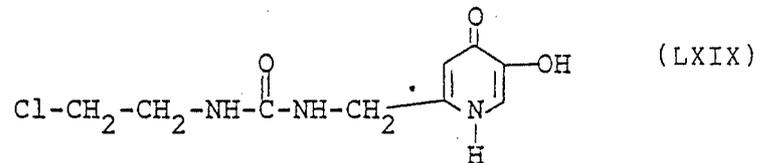


35

oder eines Derivats davon, in dem die Pyridongruppe in ge-

1 geeigneter Weise geschützt ist und die primäre Aminogruppe
 nicht geschützt ist, mit 2-(Chloräthyl)-isocyanat hergestellt
 werden, wobei man nach Entfernung der Schutzgruppen die Ver-
 bindung der Formel LXIX

5

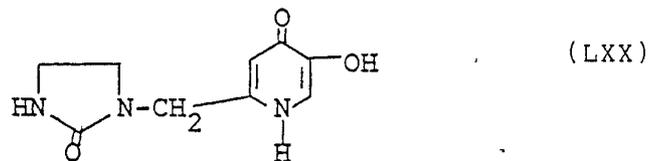


erhält.

10

Die Behandlung der Verbindung der Formel LXIX oder eines ge-
 eignet geschützten Derivats davon mit einer Base ergibt die
 Verbindung der Formel LXX.

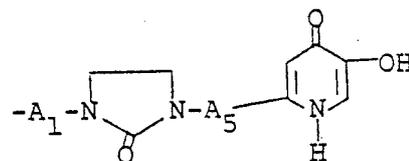
15



20 Eine Verbindung der Formel LXVIII kann aus einer geeignet ge-
 schützten Verbindung der allgemeinen Formel XXVIII durch Be-
 handlung mit Azid, Reduktion des Azids und Entfernung der
 Schutzgruppe hergestellt werden.

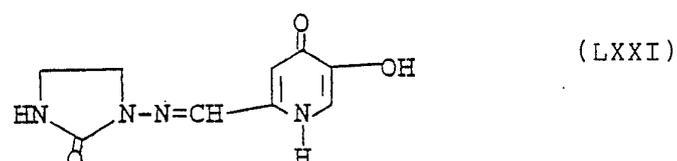
25

Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest



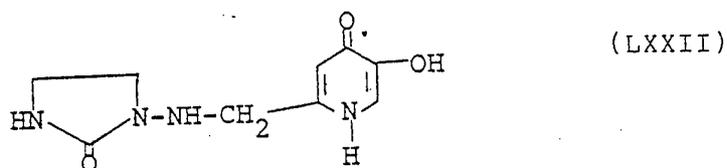
30 bedeutet, A_1 eine Einfachbindung ist und A_5 $-N=CH-$ oder
 $-NH-CH_2$ darstellt, können durch Kondensation von 1-Amino-2-
 imidazolidinon mit dem Aldehyd der Formel XXIII,
 der gegebenenfalls geschützt ist, hergestellt werden, wobei man
 nach Entfernung der Schutzgruppe die Verbindung der Formel
 LXXI

35



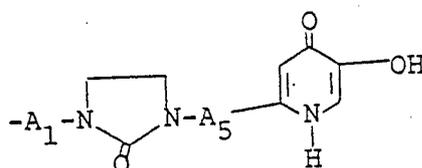
1 erhält.

Die Reduktion der Verbindung der Formel LXXI, die gegebenenfalls geschützt ist, durch katalytische Hydrierung mit Natriumcyanoborhydrid, ergibt die Verbindung der Formel LXXII.



10

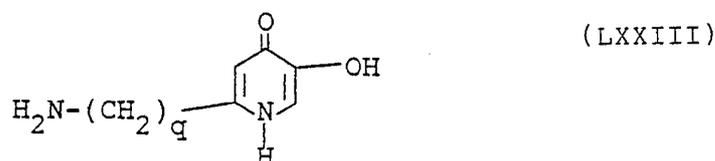
Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest



15

bedeutet, A_1 eine Einfachbindung ist und A_5 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_q$ darstellt, können durch Umsetzung von 1-Chlor-carbonyl-2-imidazolidinon mit einer Verbindung der allgemeinen Formel LXXIII

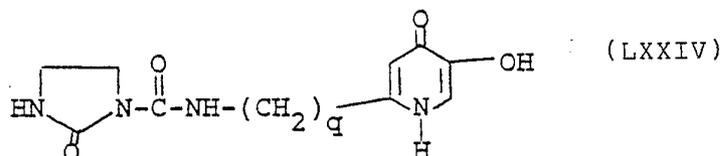
20



25

oder einem in geeigneter Weise geschützten Derivat davon in Gegenwart einer Base oder mit einem silylierten Derivat einer Verbindung der allgemeinen Formel LXXIII umgesetzt werden, wobei man nach Entfernung der Schutzgruppen die Verbindung der allgemeinen Formel LXXIV

30

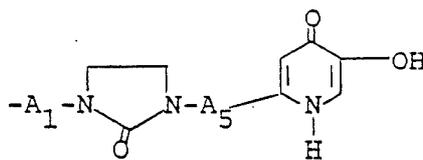


erhält.

35

Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest

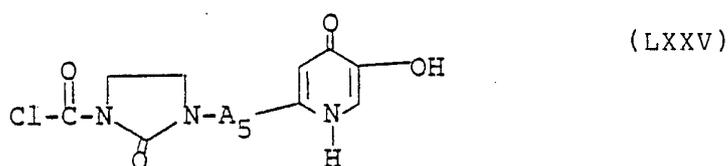
-45-



5

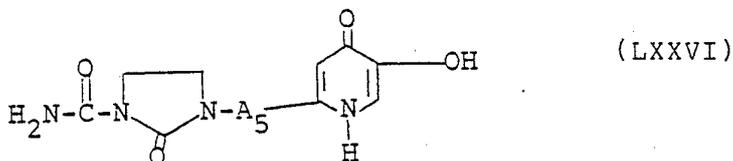
bedeutet und A_1 -NHC- ist, können durch Umsetzung eines in geeigneter Weise geschützten Derivats einer Verbindung der Formeln LXVII, LXX, LXXI, LXXII oder LXXIV mit Phosgen hergestellt werden, wobei man ein geschütztes Derivat der allgemeinen Formel LXXV

10



15

erhält, welches mit Hexamethylsilazan umgesetzt werden kann, wobei man nach Entfernung der Schutzgruppen und Hydrolyse eine Verbindung der allgemeinen Formel LXXVI

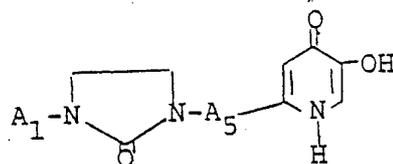


20

erhält.

25

In einer anderen Ausführungsform können Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest



30

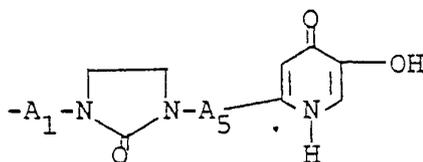
bedeutet und A_1 -NHC- ist, durch Umsetzung eines in geeigneter Weise geschützten Derivats einer Verbindung der Formeln LXVII, LXX, LXXI, LXXII oder LXXIV mit Chlorsulfonylisocyanat hergestellt werden, wobei man nach Hydrolyse und Entfernung der Schutzgruppe eine Verbindung der allgemeinen

35

1 Formel LXXVI erhält.

Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest

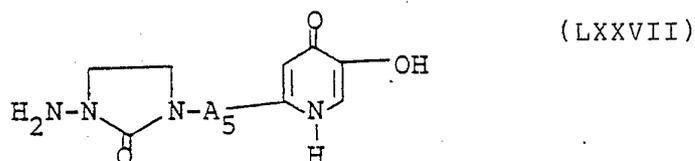
5



10

bedeutet und A_1 -NH- ist, können durch Nitrosierung eines in geeigneter Weise geschützten Derivats einer Verbindung der Formeln LXVII, LXX, LXXI, LXXII oder LXXIV mit beispielsweise salpetriger Säure, Reduktion der erhaltenen Verbindung mit beispielsweise Zink unter sauren Bedingungen, und Entfernung der Schutzgruppen hergestellt werden, wobei man eine Verbindung der allgemeinen Formel LXXVII

15



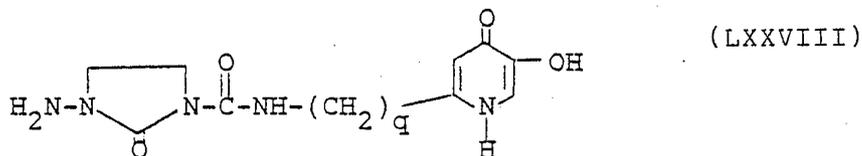
20

erhält. In einer anderen Ausführungsform können die Verbindungen der allgemeinen Formel LXXVII, in der A_5 $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-NH-(CH}_2\text{)}_q\text{-}$

25

bedeutet, durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel XXXIX mit einer gegebenenfalls geschützten Form einer Verbindung der allgemeinen Formel LXIV oder LXVIII in Gegenwart einer Base oder eines Silylierungsmittels hergestellt werden, wobei man nach Entfernung der Schutzgruppen die Verbindung der allgemeinen Formel LXXVIII

30



erhält.

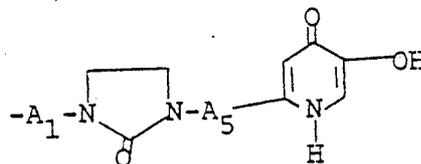
35

In einer anderen Ausführungsform können die Verbindungen

1 der allgemeinen Formeln LXXVII, in denen A_5 $-N=CH-$ oder
 -NH-CH₂- bedeutet, durch Umsetzung von einfach geschütztem
 1,3-Diamino-2-imidazolidinon mit einer Verbindung
 5 der Formel XXIII oder einem geschützten Derivat davon und
 anschließender Entfernung der Schutzgruppen zu dem Derivat
 der allgemeinen Formel LXXVII, in dem A_5 $-NH=CH-$ ist, her-
 gestellt werden. Die Reduktion dieses Derivats ergibt die
 Verbindung der allgemeinen Formel LXXVII, in der A_5 $-NH-CH_2-$
 ist.

10

Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest

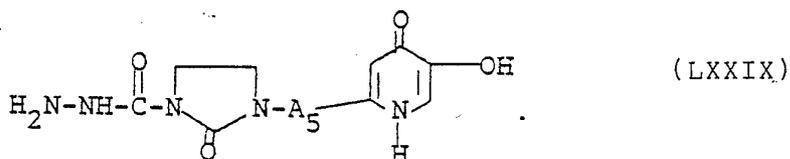


15

bedeutet und A_1 $-NH-NH-\overset{O}{\parallel}C-$ ist, können durch Umsetzung einer
 in geeigneter Weise geschützten Verbindung der allgemeinen
 Formel LXXV mit einem einfach geschützten Hydrazin in Gegen-
 20 wart einer Base oder eines Silylierungsmittels hergestellt
 werden.

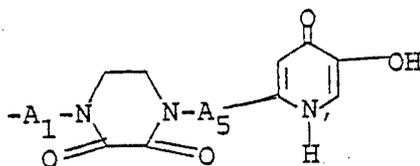
Die Produkte haben nach Entfernung der Schutzgruppen die all-
 gemeine Formel LXXIX

25



Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest

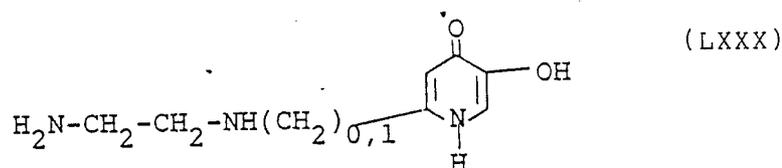
30



35

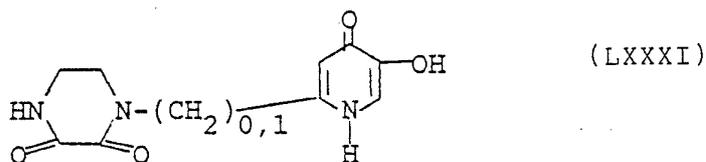
bedeutet, A_1 eine Einfachbindung ist und A_5 eine Einfachbin-
 dung oder $-CH_2-$ darstellt, können durch Umsetzung einer Ver-
 bindung der Formel LXIV oder LXVIII oder eines

1 in geeigneter Weise geschützten Derivats davon mit Aziridin
 oder einem aktivierten Aziridin, wobei zur Aktivierung Acyl-
 oder Sulfonylreste verwendet werden, hergestellt werden, wo-
 bei man nach der Entfernung der Schutzgruppen die Verbindung
 5 der Formel LXXX



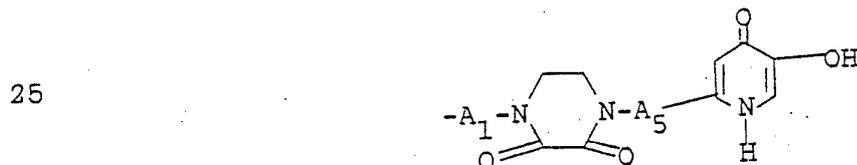
10 erhält.

Eine Verbindung der Formel LXXX oder ein in geeigneter Weise
 geschütztes Derivat davon kann durch Umsetzen mit einem Di-
 alkyloxalat und gegebenenfalls der Entfernung der Schutz-
 15 gruppen zu dem gewünschten Piperazindion mit der Formel LXXXI

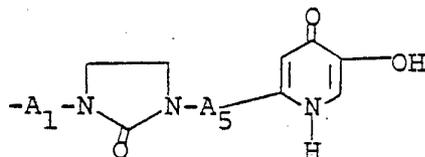


20 umgewandelt werden.

Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest



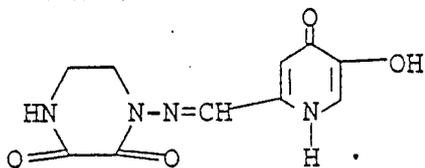
25 bedeutet, A₁ eine Einfachbindung ist und A₅ -N=CH- oder
 -NHCH₂- darstellt, können gemäß dem vorstehend für die Her-
 stellung der Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R
 30 den Rest



35 bedeutet, A₁ eine Einfachbindung ist und A₅ -N=CH- oder
 -NHCH₂- darstellt, beschriebenen Verfahren hergestellt werden,

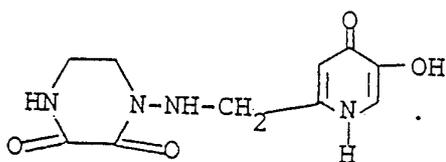
1 wobei aber 1-Amino-2,3-piperazindion das 1-Amino-2-imidazo-
lidinon ersetzt. Die erhaltenen Verbindungen haben die For-
meln LXXXII und LXXXIII.

5



(LXXXII)

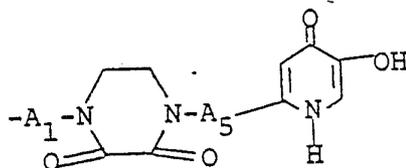
10



(LXXXIII)

Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest

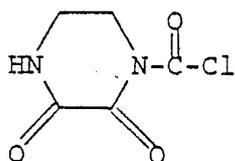
15



20

bedeutet, A_1 eine Einfachbindung ist und A_5 $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_q-$ darstellt, können durch Umsetzung eines gegebenenfalls ge-
schützten Derivats der Verbindung der Formel LXXXIV

25

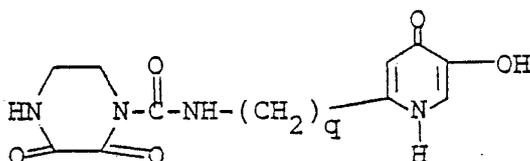


(LXXXIV)

30

mit einer Verbindung der Formel LXXXIII oder einem in geeig-
neter Weise geschützten Derivats davon in Gegenwart einer
Base oder eines Silylierungsmittels hergestellt werden. Vom
erhaltenen Zwischenprodukt können die Schutzgruppen entfernt
werden, wobei man eine Verbindung der allgemeinen Formel
LXXXV

35

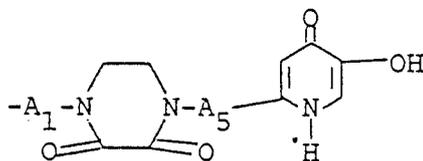


(LXXXV)

1 erhält.

Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest

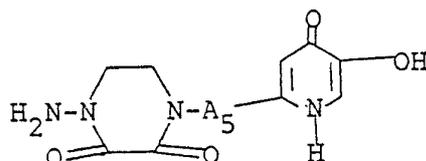
5



10

bedeutet und A_1 -NH- ist, können durch Nitrosierung eines geschützten Derivats einer Verbindung der allgemeinen Formeln LXXXI, LXXXII, LXXXIII oder LXXXV mit beispielsweise salpetriger Säure, Reduktion der erhaltenen Verbindung, beispielsweise mit Zink unter sauren Bedingungen, und durch Entfernung der Schutzgruppen hergestellt werden, wobei man eine Verbindung der allgemeinen Formel LXXXVI

15



(LXXXVI)

erhält.

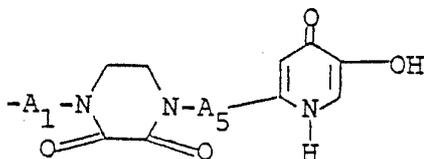
20

In einer anderen Ausführungsform können die Verbindungen der allgemeinen Formel LXXXVI, in der A_5 -N=CH- oder -NH-CH₂- bedeutet, durch Umsetzung von einfach geschütztem 1,4-Diamino-2,3-piperazindion mit einer Verbindung der Formel XXIII oder einem geschützten Derivat davon und durch Entfernung der Schutzgruppen vom Produkt hergestellt werden, wobei man eine Verbindung der allgemeinen Formel LXXXVI erhält, in der A_5 -NH-CH- bedeutet, welche dann zu einer Verbindung der allgemeinen Formel LXXXVI reduziert werden kann, in der A_5 -NH-CH₂- bedeutet. In einer anderen Ausführungsform kann die Reduktion von -N=CH- der Entfernung der Schutzgruppen vorausgehen.

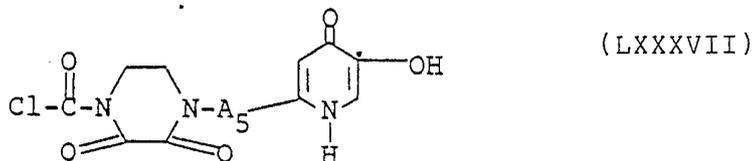
30

Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest

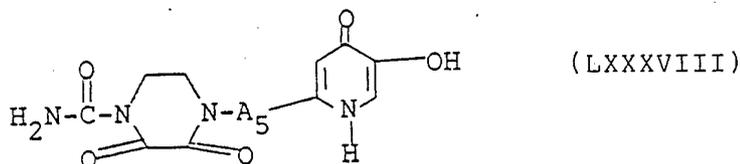
35



1 bedeutet und A_1 -NH-NH-C(=O)- bedeutet, können durch Umsetzung
 eines in geeigneter Weise geschützten Derivats einer Verbind-
 5 un- g der Formel LXXXI, LXXXII, LXXXIII oder LXXXV mit Phos-
 gen hergestellt werden, wobei man die Verbindung der allge-
 meinen Formel LXXXVII



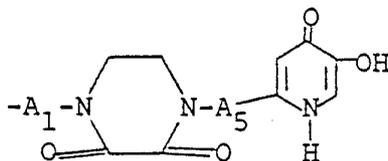
10 erhält, welche mit Hexamethyldisilazan umgesetzt werden kann,
 wobei man nach Entfernung der Schutzgruppen und Hydrolyse die
 Verbindung der allgemeinen Formel LXXXVIII



15

erhält.

20 In einer anderen Ausführungsform können die Nucleophile der
 allgemeinen Formel V, in der R den Rest

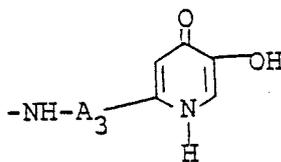


25

bedeutet und A_1 -NH-C(=O)- ist, durch Umsetzung eines in geeig-
 neter Weise geschützten Derivats einer Verbindung der For-
 mel LXXXI, LXXXII, LXXXIII oder LXXXV mit Chlorsulfonyliso-
 cyanat hergestellt werden, wobei man nach Hydrolyse und Ent-
 30 fernung der Schutzgruppen eine Verbindung der allgemeinen
 Formel LXXXVIII erhält.

Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest

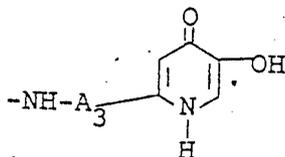
35



1 bedeutet und A_3 $-(CH_2)_p$ darstellt, wurden vorstehend be-
schrieben, vgl. die Formeln LXIV und LXVIII.

Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest

5

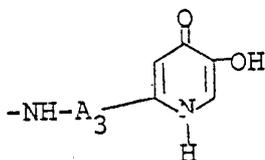


10

bedeutet und A_3 $-NH-\overset{O}{\parallel}C-NH-$ oder $-NH-\overset{O}{\parallel}C-NH-CH_2-$ bedeutet,
können durch Umsetzung einer Verbindung der Formel
XXXI mit einer gegebenenfalls geschützten Verbindung
der Formel LXIV oder LXVIII in Gegenwart einer Base oder
eines Silylierungsmittels und der anschließenden Entfernung
15 von Schutzgruppen hergestellt werden.

In einer anderen Ausführungsform können die Nucleophile der
allgemeinen Formel V, in der R den Rest

20

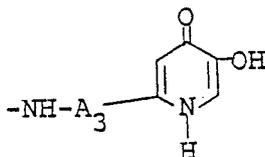


25

bedeutet und A_3 $-NH-\overset{O}{\parallel}C-NH-$ oder $-NH-\overset{O}{\parallel}C-NH-CH_2-$ darstellt,
aus einer in geeigneter Weise geschützten Form einer Ver-
bindung der Formel LXIV oder LXVIII durch Umsetzung
mit Phosgen und anschließender Behandlung mit einem ein-
fach geschützten Derivat von Hydrazin in Gegenwart einer Ba-
se oder eines Silylierungsmittels und Entfernung der Schutz-
30 gruppen hergestellt werden.

Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest

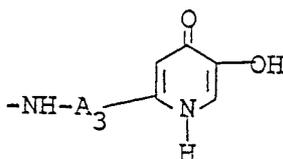
35



1 bedeutet und $A_3 -CH_2-\overset{O}{\parallel}C-NH-$ oder $-CH_2-CO-NH-CH_2-$ darstellt,
 können durch Kupplung eines aktivierten N-geschützten Glycin-
 derivats mit einer Verbindung der Formel LXIV oder LXVIII,
 die gegebenenfalls geschützt ist, und anschließender Entfer-
 5 nung der Schutzgruppen, hergestellt werden.

Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest

10



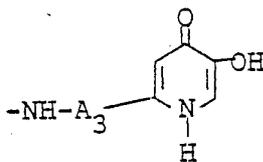
15

bedeutet und $A_3 -NH-CH_2-$ darstellt, können durch Umsetzung
 eines gegebenenfalls geschützten Derivats des Aldehyds der
 Formel XXIII mit Hydrazin oder einfach geschütztem Hydrazin
 und anschließender Reduktion der Kohlenstoff-Stickstoff-Dop-
 pelbindung und nachfolgender Entfernung der Schutzgruppen her-
 gestellt werden.

20

In einer anderen Ausführungsform kann ein einfach geschütz-
 tes Hydrazin an der freien Aminogruppe mit einer Verbindung
 der allgemeinen Formel XXVIII, die in geeigneter Weise ge-
 schützt ist, monoalkyliert werden und anschließend die Schutz-
 gruppen entfernt werden, wobei man ein Nucleophil der allge-
 meinen Formel V erhält, in der R den Rest

25

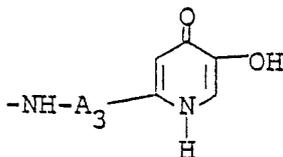


30

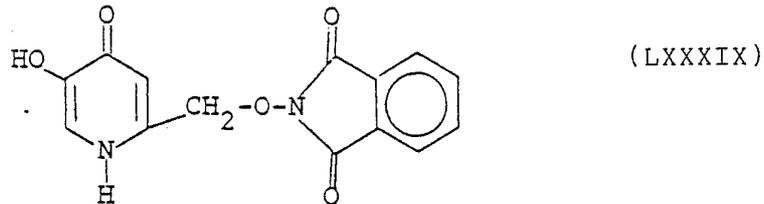
und $A_3 -NH-CH_2-$ darstellt.

Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest

35

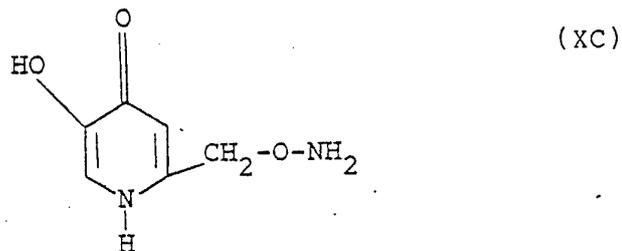


1 bedeutet und A_3 $-O-CH_2-$ darstellt, können durch Umsetzung
eines in geeigneter Weise geschützten Derivats der
Verbindung der Formel XXII mit N-Hydroxyphthalimid un-
5 ter Mitsunobu-Bedingungen (Gegenwart von Triphenylphosphin
und Diäthylazodicarboxylat) hergestellt werden, wobei man
ein geschütztes Derivat der Verbindung LXXXIX



10

erhält, von welcher die Schutzgruppen entfernt werden können,
wobei man die Verbindung XC



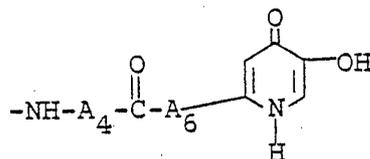
15

20 erhält.

In einer anderen Ausführungsform kann die Verbindung der
Formel XC durch Umsetzung einer Verbindung der Formel XXVIII,
die in geeigneter Weise geschützt ist, mit N-Hydroxyphthal-
imid in Gegenwart einer Base hergestellt werden.

25

Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest



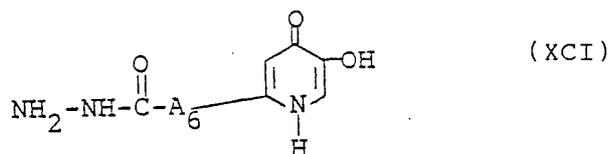
30

35

bedeutet und A_4 $-NH-$ darstellt, können durch Umsetzung eines
einfach geschützten Hydrazins mit einem aktivierten, gege-
benenfalls geschützten Derivat einer Säure der allgemeinen
Formel XX, hergestellt werden, wobei man nach Entfernung der
Schutzgruppen eine Verbindung der allgemeinen Formel XCI

-55-

1



5

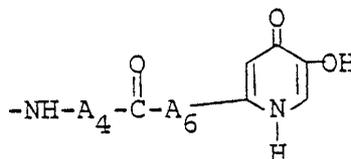
erhält.

10

In einer anderen Ausführungsform können die Verbindungen der allgemeinen Formel XCI durch Umsetzung eines Carbonsäureesters eines in geeigneter Weise geschützten Derivats einer Verbindung der allgemeinen Formel XX mit Hydrazin und anschließender Entfernung der Schutzgruppen hergestellt werden.

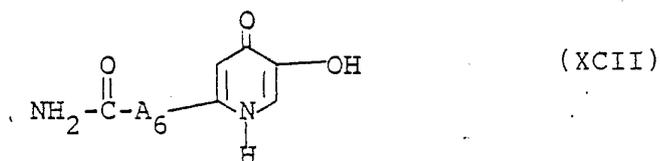
15

Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest



bedeutet und A_4 $-(CH_2)_p-$ darstellt, wobei $p \geq 0$ ist, können durch Umsetzung von Ammoniak oder Hexamethyldisilazan mit einem aktivierten, gegebenenfalls geschützten Derivat einer Säure der allgemeinen Formel XX, hergestellt werden, wobei man nach Entfernung der Schutzgruppen eine Verbindung der allgemeinen Formel XCII

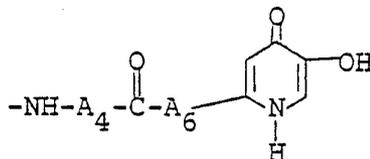
25



erhält.

30

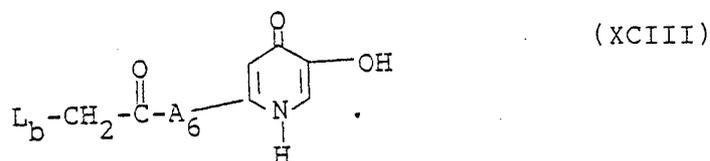
Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest



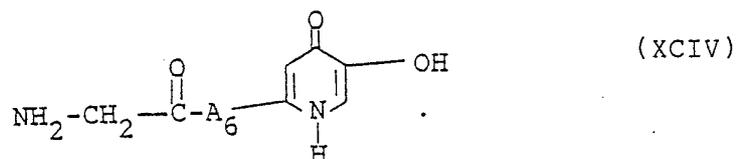
35

bedeutet und A_4 $-(CH_2)_p-$ darstellt, wobei $p \geq 1$ ist, können durch Behandlung eines in geeigneter Weise geschützten, aktivierten Derivats einer Verbindung der allgemeinen Formel XX

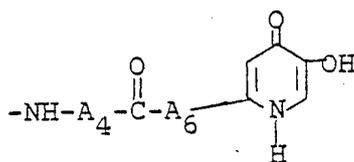
1 mit Diazomethan und anschließend mit Salzsäure hergestellt
 werden, wobei man ein geschütztes Derivat einer Verbindung
 der allgemeinen Formel XCIII



erhält, in der L_b Chlor bedeutet. Eine Verbindung der allge-
 meinen Formel XCIII, in der L_b Chlor bedeutet, kann dann mit
 10 einem Jodid- oder Bromidsalz, wie Natriumjodid oder Lithium-
 bromid, behandelt werden, wobei man ein geschütztes Derivat
 einer Verbindung der allgemeinen Formel XCIII, in der L_b
 Brom oder Jod ist, erhält. Der Ersatz der Abgangsgruppe L_b ,
 wobei L_b Chlor, Brom oder Jod ist, durch Azid und die an-
 15 schließende Reduktion und Entfernung der Schutzgruppe, er-
 gibt eine Verbindung der allgemeinen Formel XCIV



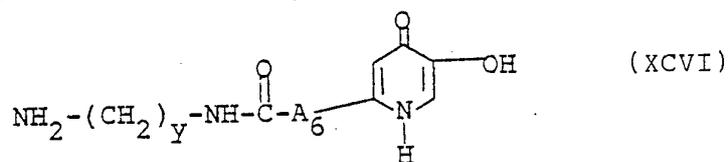
Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest



und A_4 $-(CH_2)_y-NH-$ darstellt, können durch Umsetzung einer
 gegebenenfalls einfach geschützten Verbindung der allgemeinen
 Formel XCV



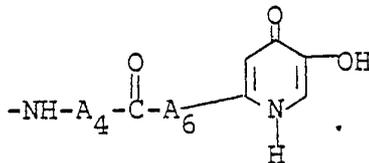
mit einem aktivierten, gegebenenfalls geschützten Derivat
 einer Säure der allgemeinen Formel XX, hergestellt werden,
 wobei man nach Entfernung der Schutzgruppen eine Verbindung
 der allgemeinen Formel XCVI



1 erhält.

Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest

5



10

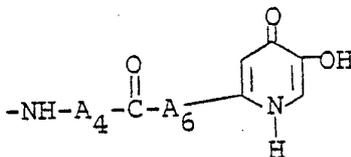
bedeutet und A_4 $\text{-NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{NH}-$ darstellt, können durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel XCI, die in geeigneter Weise geschützt ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XCVII

15

in Gegenwart eines Silylierungsmittels und anschließender Entfernung der Schutzgruppen, hergestellt werden.

Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest

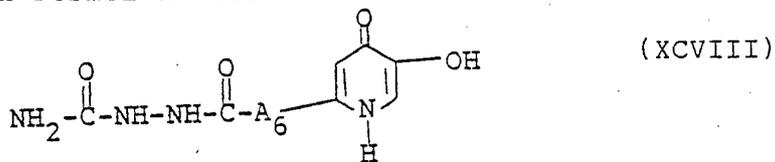
20



25

bedeutet und A_4 $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{NH}-$ darstellt, können durch Umsetzung von $\text{NH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{NH}_2$ in Gegenwart einer Base oder eines Silylierungsmittels mit einem aktivierten, gegebenenfalls geschützten Derivat der allgemeinen Formel XX, hergestellt werden, wobei man nach Entfernung der Schutzgruppen eine Verbindung der allgemeinen Formel XCVIII

30



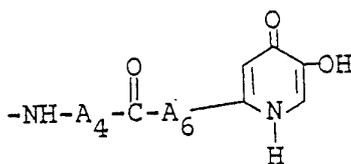
35

erhält.

Die Nucleophile der allgemeinen Formel V, in der R den Rest

-58-

1



5

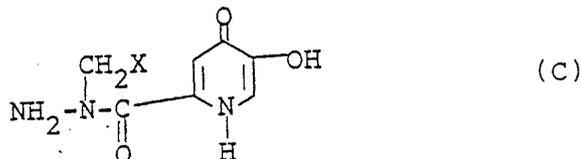
bedeutet und A_4 $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{X} \\ | \\ \text{N} \end{array}$ darstellt, können durch Umsetzung eines gegebenenfalls geschützten Hydrazinderivats der allgemeinen Formel XCIX



10

mit einem aktivierten, gegebenenfalls geschützten Derivat einer Säure der allgemeinen Formel XX, hergestellt werden, wobei man nach Entfernung der Schutzgruppen eine Verbindung der allgemeinen Formel C

15



erhält.

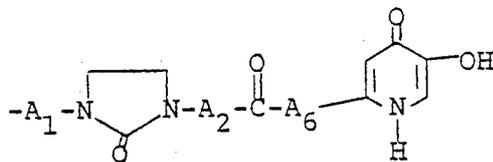
20

In einer anderen Ausführungsform können die Verbindungen der allgemeinen Formel C, in der X ein Wasserstoffatom bedeutet, durch Umsetzung von Methylhydrazin mit einem Carbonsäure-esterderivat der Säure der allgemeinen Formel XX oder einem in geeigneter Weise geschützten Derivat davon, hergestellt werden.

25

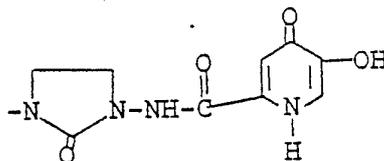
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R den Rest

30



bedeutet, sind bevorzugt. Am meisten bevorzugt sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R den Rest

35



1 darstellt. Ebenfalls bevorzugt sind die Verbindungen der allge-

meinen Formel I, in der R_1 den Rest $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{C}=\text{N}-\text{O}-\text{R}_1 \\ | \\ \text{R}_g \end{array}$ bedeutet

5 und R_g 2-Amino-4-thiazolyl darstellt und R_1 eine Methylgrup-
pe, Äthylgruppe, Carboxymethylgruppe, 1-Carboxy-1-methyl-

10 äthylgruppe, 1-Carboxy-1-äthylgruppe oder den Rest $\begin{array}{c} \text{CH}_2-(\text{CH}_2)_s \\ \diagdown \quad / \\ \text{C}-\text{COOH} \end{array}$
bedeutet, wobei s den Wert 1, 2 oder 3 hat. Die Ver-
wendung dieser bevorzugten R_1 -Acylreste ergibt ein Produkt,
das als syn- oder anti-Isomer oder als Gemisch der Isomeren
vorliegt. Das syn-Isomer weist eine größere Wirksamkeit als
das anti-Isomer auf.

15 Die Beispiele erläutern die Erfindung.

Ausführungsbeispiele:

Beispiel 1

20 Di-Natriumsalz der [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-
[[1-[[[3-[[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-
carbonyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-amino]-
carbonyl]-2-oxo-3-azetidinyll]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-
oxy]-2-methylpropionsäure

25.

A) 2-(Hydroxymethyl)-5-(phenylmethoxy)-4H-pyran-4-on

30 69 g (3 Mol) Natrium werden in 5 ml Methanol gelöst und
dann mit 425,3 g (3 Mol) 5-Hydroxy-2-(hydroxymethyl)-4H-
pyran-4-on versetzt. Das Gemisch wird bei 30°C gerührt, bis
eine klare Lösung erhalten wird. Das Gemisch wird dann mit
595 g (3,5 Mol) Benzylbromid versetzt und 1 Stunde unter
Rückfluß gerührt. Die sehr dunkle, warme Lösung wird in 15 ml
Eiswasser gegossen. Das Produkt kristallisiert sofort aus.

35 Die gesammelten Kristalle werden zunächst mit 8 Liter Wasser
und dann zweimal mit 2,5 Liter Äther gewaschen. Das Produkt

1 wird über Nacht stehengelassen und schließlich 16 Stunden
bei 50°C getrocknet. Die Ausbeute beträgt 646 g (92,6 %).

B) 4-oxo-5-(phenylmethoxy)-4H-pyran-2-carbonsäure

5 232 g (1 Mol) 2-(Hydroxymethyl)-5-(phenylmethoxy)-4H-pyran-
4-on werden in einen 10 Liter Rührkolben gefüllt, der 6,6 Li-
ter Aceton und 400 ml Wasser enthält. Die klare Lösung wird
in einem Eisbad auf +5°C gekühlt. Während die Temperatur auf
10 +5 bis +10°C gehalten wird, wird die Lösung tropfenweise in-
nerhalb 1 Stunde mit 640 ml Jones-Reagens (202 g CrO₃, 600 ml
Wasser, 174 ml H₂SO₄) versetzt. Es wird noch 2 Stunden ohne
Kühlung weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wird durch eine
15 Glasfritte filtriert und der dunkelgrüne Rückstand mit 500 ml
Aceton gewaschen. Das Filtrat wird eingedampft, bis das ge-
samte Aceton entfernt ist. Das wäßrige, teilweise kristalli-
ne Produkt, wird mit 1,2 Liter Methanol versetzt und das Ge-
misch dann auf seinen Siedepunkt erhitzt. Die erhaltene
dunkelgrüne klare Lösung wird in ein Eisbad gesetzt und das
20 Produkt auskristallisieren gelassen. Das kristalline Pro-
dukt wird abfiltriert und mit 500 ml eines kalten Lösungs-
mittelgemisches aus 250 ml Methanol und 250 ml Wasser gewa-
schen und schließlich getrocknet. Die Ausbeute beträgt 195 g
(79 %). Aus der Mutterlauge können weitere 5 % des Produkts
25 isoliert werden.

C) 1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-pyridincarbonsäure

30 300 g (1,22 Mol) 4-Oxo-5-(phenylmethoxy)-4H-pyran-2-carbon-
säure werden in einen Kolben gefüllt und vorsichtig unter
Rühren mit 5 Liter 33 % Na₄OH versetzt. Das Reaktionsgemisch
wird anschließend unter Rückfluß gerührt. Nach 3 Stunden
wird ein weiterer Liter 33 % NH₄OH langsam zugegeben. Es
wird weitere 2 Stunden unter Rückfluß gerührt. Die Reaktions-
35 lösung wird dann eingedampft, bis das Produkt auskristalli-
siert. Das Produkt wird wieder in den Reaktionskolben zurück-

1 gegeben und mit Wasser versetzt, bis eine klare Lösung er-
halten wird (etwa 5 Liter, pH 6,38). Diese Lösung wird hef-
tig gerührt und dabei konzentrierte Salzsäure tropfenweise
5 zugesetzt, bis ein pH-Wert von 3 erreicht wird. Das ausge-
fallene weiße Produkt wird abfiltriert, gründlich mit Was-
ser gewaschen und getrocknet. Die Ausbeute beträgt 273 g
(1,12 Mol, 91,8 %).

10 D) 1,4-Dihydro-4-oxo-N-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-5-phenyl-
methoxy)-2-pyridincarboxamid

12,26 g (0,05 Mol) 1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-
pyridincarbonsäure und 5,56 g (0,055 Mol) 1-Amino-2-imida-
zolidinon werden in 120 ml Dimethylformamid suspendiert. Die
15 Suspension wird mit 0,3 g Dimethylaminopyridin und 0,4 g
N-Hydroxybenzotriazol versetzt. Nach 30minütigem Rühren bei
Raumtemperatur wird das Gemisch tropfenweise mit einer Lö-
sung von 11,35 g (0,055 Mol) Dicyclohexylcarbodiimid in 50 ml
Dimethylformamid versetzt und das Gemisch dann über Nacht
20 bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Niederschlag
von Dicyclohexylharnstoff wird abfiltriert und das Filtrat
unter verminderten Druck eingedampft. Der sirupöse Rückstand
kristallisiert bei Behandlung mit wäßrigen Natriumhydrogen-
carbonatlösung aus, wobei man eine Ausbeute von 11,7 g der
25 Titelverbindung erhält, F. 158 bis 160°C. Zusätzliche 0,8 g
des Produktes mit einem F. von 162 bis 164°C kristallisieren
aus dem wäßrigen Filtrat aus.

30 E) 1,4-Dihydro-5-hydroxy-4-oxo-N-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-
2-pyridincarboxamid

Eine Suspension von 12 g (0,0365 Mol) 1,4-Dihydro-4-oxo-N-
(2-oxo-1-imidazolidinyl)-5-(phenylmethoxy)-2-pyridincarb-
oxamid in 150 ml Acetonitril wird mit 36,1 ml (0,146 Mol)
35 Bis-(Trimethylsilyl)-acetamid versetzt, wobei man eine leicht
trübe Lösung erhält. Nach dem Abfiltrieren werden 6 g 10%iges

1 Palladium-auf-Aktivkohle zugesetzt und Wasserstoff durch das
gerührte Reaktionsgemisch geleitet. Nach 60minütiger Hydrie-
5 rung wird der Katalysator abfiltriert und die Lösung mit 15 ml
Methanol und 2 ml Essigsäure versetzt. Es wird über Nacht wei-
ter gerührt, wobei die Titelverbindung in einer Ausbeute von
6,6 g und einem F. von 270 bis 275°C auskristallisiert.

F) (3S)-[1-[[[3-[[[1,4-Dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-
10 carbonyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-amino]-
carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]l]-carbaminsäurephenylester

Eine Suspension von 13,8 g (S)-2-[[[Phenylmethoxy)-carbonyl]-
15 amino]-2-azetidinon in 500 ml Essigsäureäthylester wird mit
5,63 ml (0,0626 Mol) Chlorsulfonylisocyanat versetzt. Das Ge-
misch wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, wobei eine
Lösung von (S)-1-[[[Chlorsulfonyl)-amino]-carbonyl]-3-[[[phe-
nylmethoxy)-carbonyl]-amino]-2-azetidinon gebildet wird. Die
Lösung wird auf 0°C abgekühlt und bei dieser Temperatur lang-
sam mit einer Lösung von silyliertem 1,4-Dihydro-5-hydroxy-
20 4-oxo-N-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-2-pyridincarboxamid ver-
setzt. Dieses wurde durch Zugabe von 46,4 ml (0,25 Mol) N-
Methyl-N-(trimethylsilyl)-trifluorazetamid zu einer Suspen-
sion von 14,9 g (0,0626 Mol) 1,4-Dihydro-5-hydroxy-4-oxo-N-
(2-oxo-1-imidazolidinyl)-2-pyridincarboxamid in 500 ml Essig-
25 säureäthylester und 30minütiges Rühren erhalten. Anschließend
wird das Gemisch mit 150 ml Dichlormethan versetzt und über
Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die klare Lösung wird mit
26,2 ml (0,188 Mol) Triäthylamin und anschließend mit 300 g
Eis und 200 ml Wasser versetzt. Der pH-Wert liegt bei 6,5.
30 Nach 1 1/2-stündigem Rühren werden die zwei Phasen getrennt
und die wäßrige Phase mit dreimal 200 ml Portionen Essigsäu-
reäthylester gewaschen. Nach Entfernung des verbliebenen Es-
sigsäureäthylesters unter vermindertem Druck wird der pH-
Wert der wäßrigen Phase durch langsame Zugabe von 2N Salz-
35 säure (47 ml) unter Kühlung auf 2 eingestellt. Die Kristalle
werden abfiltriert, in 200 ml Essigsäureäthylester suspendiert

1 und 1 Stunde gerührt. Dann werden die Kristalle abfiltriert,
zweimal mit 30 ml Essigsäureäthylester und zweimal mit 50 ml
Petroläther gewaschen und unter vermindertem Druck getrock-
net. Es werden 28,6 g der Titelverbindung mit einem F. von
5 190 bis 200°C (Zers.) erhalten.

G) (3S)-3-Amino-N-[[3-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-
pyridinyl)-carbonyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-
sulfonyl]-2-oxo-1-azetidincarboxamin-trifluoracetatsalz
10 (1:2)

Ein Gemisch aus 15 ml Trifluoressigsäure und 3,5 ml Thio-
anisol wird bei Raumtemperatur mit 4 g (0,00713 Mol) (3S)-
[1-[[[[3-[[[(1,4-Dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbo-
15 nyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-amino]-carbo-
nyl]-2-oxo-3-azetidiny]l]-carbaminsäurephenylmethylester ver-
setzt und auf 10°C abgekühlt. Die klare Lösung wird über
Nacht bei 10°C gerührt. Nach dem Abdampfen unter vermindertem
Druck bei Raumtemperatur wird der sirupöse Rückstand mit
20 Äther behandelt, so daß man die Titelverbindung als gelbli-
chen Feststoff erhält. Die Ausbeute ist praktisch quantitativ.

H) [3S(Z)]-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-[[[(1,4-di-
hydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-amino]-2-
25 oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-
azetidiny]l]-amino]-2-oxo-äthyliden]-amino]-oxy]-2-methyl-
propionsäurediphenylmethylester

Eine Lösung von 3,08 g (0,007 Mol) (Z)-2-Amino- α -[[2-(di-
30 phenylmethoxy)-1,1-dimethyl-2-oxoäthoxy]-imino]-4-thiazol-
essigsäure in 70 ml Dimethylformamid wird mit 2,9 ml (0,021
Mol) Triäthylamin versetzt und nach Abkühlung auf -30°C un-
ter Stickstoff mit 1,55 ml (0,07 Mol) Diphenylchlor-
phosphat. Das Gemisch wird 1 Stunde bei -30°C gerührt.
35 Dann werden 1,95 ml (0,014 Mol) Triäthylamin zugegeben und
anschließend 0,007 Mol (3S)-3-Amino-N-[[3-[[[(1,4-dihydro-5-

1 hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-amino]-2-oxo-1-imidazo-
lidinyl]-sulfonyl]-2-oxo-1-azetidincarboxamid-trifluor-
acetat-(1:2)-Salz. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei
-10°C und 1 Stunde bei 0°C gerührt. Dann wird das Lösungs-
5 mittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Behandlung des
Rückstands mit Wasser und Essigsäureäthylester ergibt ein un-
lösliches Produkt, welches sich nach Behandlung mit Äther
verfestigt. Die Ausbeute der rohen Verbindung beträgt 8,0 g.

10 I) Di-Natriumsalz der [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-
2-[[1-[[[[3-[[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-
carbonyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-amino]-
carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]l]-amino]-2-oxo-äthyliden]-
amino]-oxy]-2-methylpropionsäure

15 8 g roher [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-
[[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-amino]-
2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-
azetidiny]l]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-methyl-
20 propionsäurediphenylmethylester werden in 15 ml Anisol su-
spendiert. Nach Abkühlung auf -10°C wird die Suspension
tropfenweise mit 80 ml Trifluoressigsäure versetzt und das
Gemisch dann 1 Stunde bei -10°C gerührt. Nach Zugabe von
Äther bei 0° fällt das Trifluoracetatsalz der freien Säure
25 des Produktes aus (4,1 g der rohen Verbindung). Die rohe
Verbindung wird in Wasser suspendiert und der pH-Wert durch
Zugabe von Natriumdicarbonatlösung auf 5,5 eingestellt. Die
erhaltene Lösung wird gefriergetrocknet. Das rohe Natrium-
salz wird dann durch Chromatographie an HP-20 (ein makro-
30 retikuläres Styrol-Divinylbenzol-Copolymerisat-Harz, Mitsu-
bishi Chemical Industries, Ltd.) gereinigt. Das Produkt wird
mit Wasser eluiert, man erhält 0,52 g des Produktes.

NMR (DMSO_{d6}): δ = 1.35 (s, 3H); 1.40 (s, 3H), 3.37
(dd, 1H); 3.47 (t, 2H); 3.81 (t, 2H + dd, 1H);
35 5.05 (m, 1H); 6.75 (s, 1H); 7.27 (s, 1H); 7.72 (s,
1H); 11.52 (breites s, 1H).

B e i s p i e l 2

1 Di-Natriumsalz der [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-
 [[1-[[[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-
 5 hydrazino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]-
 amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-methylpropionsäure

A) 1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-pyridincarbonsäure-
 2-[(1,1-dimethyläthoxy)-carbonyl]-hydrazid

10 61,3 g (0,25 Mol) 1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-
 pyridincarbonsäure werden in 500 ml Dimethylformamid bei Raum-
 temperatur suspendiert und anschließend mit 39,65 g (0,3 Mol)
 N-(tert.-Butoxycarbonyl)-hydrazin, 1,5 g Dimethylaminopyridin
 und 2,0 g N-Hydroxybenzotriazol versetzt. Das Gemisch wird
 15 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Gemisch
 tropfenweise unter Rühren innerhalb von 30 Minuten mit 57,7 g
 (0,28 Mol) in 100 ml Dimethylformamid gelöstem Dicyclohexyl-
 carbodiimid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur ge-
 rührt. Der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff wird abfiltriert
 20 und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Der si-
 rupöse Rückstand kristallisiert nach Behandlung mit verdünnter
 Natriumbicarbonatlösung aus. Das getrocknete Rohprodukt
 wird aus 2 Liter Essigsäureäthylester umkristallisiert. Die
 Ausbeute der Titelverbindung beträgt 69,5 g, F. 173 bis 175°C.
 25 Weitere 3,2 g mit einem F. von 160 bis 165°C werden nach Ein-
 dampfen der Mutterlauge erhalten.

B) 1,4-Dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridincarbonsäure-hydrazid

30 370 ml Trifluoressigsäure werden bei 0°C mit 69 g (0,191 Mol)
 1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-pyridincarbonsäure-2-
 [(1,1-dimethyläthoxy)-carbonyl]-hydrazid versetzt. Das Ge-
 misch wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann ein-
 gedampft. Der sirupöse Rückstand wird mit Äther behandelt.
 35 Es werden 68,2 g des rohen 1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmeth-
 oxy)-2-pyridincarbonsäure-hydrazid-trifluoracetat-(1:2)-Sal-
 zes als Feststoff erhalten.

1 Der Niederschlag kristallisiert nach 1-stündigem Rühren aus.
Die Ausbeute der Titelverbindung beträgt 6,6 g.

5 Nach Eindampfen der Essigsäureäthylester-Phase und Behandlung mit Petroläther erhält man weitere 1,4 g der Titelverbindung.

10 D) (3S)-3-Amino-N-[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-hydrazino]-sulfonyl]-2-oxo-1-azetidincarboxamid-trifluoacetat-(1:2)-Salz

15 Ein gerührtes Gemisch von 22 ml Trifluoressigsäure und 5,3 ml Thioanisol wird bei Raumtemperatur mit 6,6 g (0,0133 Mol) (3S)-[1-[[[[[1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-pyridinyl]-carbonyl]-hydrazino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]-carbaminsäurephenylmethylester versetzt und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Trifluoressigsäure wird unter vermindertem Druck entfernt und der sirupöse Rückstand wird mit Äther behandelt. Es wird die
20 Titelverbindung in quantitativer Ausbeute erhalten.

25 E) [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-hydrazino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-methylpropionsäurediphenylmethylester

30 Eine Lösung von 5,84 g (0,0133 Mol) (Z)-2-Amino- α -[[2-(diphenylmethoxy)-1,1-dimethyl-2-oxoäthoxy]-imino]-4-thiazol-essigsäure in 135 ml Dimethylformamid wird mit 5,6 ml Triäthylamin und nach Kühlung auf -30°C mit 3,57 g (0,0133 Mol) Diphenylchlorphosphat versetzt. Das Gemisch wird 1 Stunde bei -30°C gerührt, mit 3,72 ml Triäthylamin versetzt und anschließend mit 0,0133 Mol (3S)-3-Amino-N-[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-hydrazino]-sulfonyl]-
35 2-oxo-1-azetidincarboxamid-trifluoacetat-(1:2)-Salz..

1 Das rohe 1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-pyridincarbonsäure-hydrazid-trifluoracetat-(1:2)-Salz wird in 52 ml Acetonitril gelöst und unter Köhlen 1 Stunde gerührt. Die Kristalle werden abfiltriert und wieder in 600 ml Acetonitril
 5 suspendiert. Die Suspension wird mit 135 ml Bis-(Trimethylsilyl)-acetamid und anschließend mit 28 g 10%igem Palladiumauf-Aktivkohle versetzt. Anschließend wird Wasserstoff durch die gerührte Lösung geleitet. Die Hydrierung ist nach 90 Minuten beendet. Nach dem Abfiltrieren werden 70 ml Methanol
 10 und 2 ml Essigsäure zugegeben. Es wird über Nacht gerührt, die dabei gebildeten Kristalle werden abfiltriert. Man erhält 19,4 g der Titelverbindung mit einem F. von 290 bis 340°C (Zers.).

15 C) (3S)-[1-[[[[[1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-pyridinyl]-carbonyl]-hydrazino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidinyll-carbaminsäurephenylmethylester

20 Eine Suspension von 5,19 g (0,0236 Mol) (S)-3-[[[(Phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-2-azetidinon in 160 ml Essigsäureäthylester wird unter Rühren bei Raumtemperatur mit 2,05 g (0,0236 Mol) Chlorsulfonylisocyanat versetzt. Das Gemisch wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, wobei eine Lösung
 25 von (S)-1-[[[(Chlorsulfonyl)-amino]-carbonyl]-3-[[[(phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-2-azetidinon gebildet wird. Die Lösung wird auf 0°C abgekühlt und mit 80 ml Dichlormethan, 9,9 ml (0,0707 Mol) Triäthylamin und einer Lösung von silyliertem 1,4-Dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridincarbonsäurehydrazid versetzt. Letzteres wurde aus einer Suspension von
 30 3,99 g (0,0236 Mol) 1,4-Dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridincarbonsäure-hydrazid in 50 ml Essigsäureäthylester und 8,75 ml N-Methyl-N-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid (0,0472 Mol) erhalten. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Eiswasser versetzt, und es wird weitere
 35 30 Minuten gerührt. Die wäßrige Phase wird Essigsäureäthylester überschichtet und auf einen pH-Wert von 2,5 angesäuert.

1 Das Gemisch wird 2 Stunden bei -10°C gerührt und 1 Stunde bei
0 $^{\circ}\text{C}$. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt
und der sirupöse Rückstand mit 150 ml Essigsäureäthylester
5 und 70 ml Eiswasser, das durch Zugabe von 2N Salzsäure auf
einen pH-Wert von 1,5 bis 2 eingestellt war, behandelt. Der
unlösliche Anteil wird entfernt und mit Äther digeriert, wo-
bei 5,3 g des Rohproduktes erhalten werden.

10 F) Di-Natriumsalz der $[3\text{S}(\text{Z})]$ -2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-
2-[[1-[[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-
carbonyl]-hydrazino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-
azetidiny]l]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-methyl-
propionsäure

15 5,3 g (0,0069 Mol) $[3\text{S}(\text{Z})]$ -2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-
[[1-[[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbo-
nyl]-hydrazino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidi-
nyl]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-methylpropion-
säure werden in 10,6 ml Anisol suspendiert. Die Suspension
20 wird auf -10°C abgekühlt und unter Rühren mit 53 ml Trifluor-
essigsäure versetzt. Das Gemisch wird bei dieser Temperatur
1 Stunde gerührt und dann bei -10°C mit 200 ml Äther ver-
setzt, um das Trifluoracetatsalz der freien Säure der Titel-
verbindung auszufällen. Die Ausbeute beträgt 7,3 g.

25 Das Rohprodukt wird in einem Gemisch aus 100 ml Wasser und
50 ml Aceton gelöst. Der pH-Wert wird auf 5 bis 5,5 einge-
stellt und das Aceton unter vermindertem Druck entfernt. Die
verbleibende wäßrige Lösung wird lyophilisiert. Es werden
30 8,1 g des Rohproduktes erhalten, das durch Chromatographie
an HP-20 gereinigt wird, wobei mit Wasser eluiert wird. Die
Chromatographie ergibt 1,05 g des Produktes.

NMR (DMSO-d_6): $\delta = 1.40$ (s, 3H); 1.42 (s, 3H); 3.25
(dd, 1H); 3.70 (dd, 1H); 5.10 (m, 1H); 6.75 (s,
35 1H); 7.40 (s, 1H); 7.80 (s, 1H); 11.32 (breites s,
1H).

Beispiel 3

1 Di-Natriumsalz der [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-
[[1-[[[3-[[[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbo-
nyl]-amino]-2-oxo-1-imidizolidinyl]-sulfonyl]-amino]-carbo-
5 nyl]-2-oxo-3-azetidiny]l]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-
2-essigsäure

A) [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[3-[[[1,4-
dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-amino]-2-
10 oxo-1-imidizolidinyl]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-
azetidiny]l]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-essig-
säure-diphenylmethylester

Eine Lösung von 2,06 g (0,005 Mol) (Z)-2-Amino- α -[[2-(di-
15 phenylmethoxy)-2-oxoäthoxy]-imino]-4-thiazolessigsäure in
100 ml Dimethylformamid wird mit 2,1 ml (0,015 Mol) Triäthyl-
amin versetzt. Das Gemisch wird auf -30°C abgekühlt und un-
ter Rühren mit 1,1 ml (0,005 Mol) Diphenylchlorphosphat ver-
setzt. Nach 1-stündigem Rühren bei -30°C werden zusätzlich
20 1,4 ml (0,1 Mol) Triäthylamin bei -30°C zugegeben und an-
schließend 2,7 g (3S)-3-Amino-N-[[3-[[[1,4-dihydro-5-hydroxy-
4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-
sulfonyl]-2-oxo-1-azetidincarboxamid-trifluoracetat-(1:2)-
Salz.

25 Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei -10°C und 1 Stunde
bei 0°C gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem
Druck abgedampft. Der ölige Rückstand wird in Wasser suspen-
diert und der pH-Wert der Suspension durch Zugabe von 2N
30 Salzsäure auf 2 eingestellt. Die Suspension wird 30 Minuten
bei Raumtemperatur gerührt, abfiltriert, der Feststoff wie-
der in Wasser suspendiert und erneut abfiltriert. Nach dem
Trocknen unter vermindertem Druck über Phosphorpentoxid wer-
den 5,0 g des Rohproduktes erhalten. Das Material wird in
35 den nächsten Schritt ohne weitere Reinigung eingesetzt.

1 B) Di-Natriumsalz der [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-
 [[1-[[[[3-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-
 carbonyl]-amino]-2-oxo-1-imidizolidinyl]-sulfonyl]-amino]-
 carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]l]-amino]-2-oxoäthyliden]-ami-
 5 no]-oxy]-2-essigsäure

5,0 g roher [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-
 [[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-amino]-
 2-oxo-1-imidizolidinyl]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-
 10 azetidiny]l]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-essigsäure-
 diphenylmethylester werden bei -10°C in einem Gemisch aus
 10 ml Anisol und 50 ml Trifluoressigsäure suspendiert. Das
 Reaktionsgemisch wird 1 Stunde bei -10°C gerührt und anschlie-
 Bend vorsichtig mit 100 ml Äther versetzt, um das rohe Tri-
 15 fluoracetatsalz der Titelverbindung auszufällen. Die Aus-
 beute beträgt 3,7 g. Die rohe Verbindung wird in einem Ge-
 misch aus 30 ml Wasser und 60 ml Aceton gelöst und der pH-
 Wert des Gemisches durch Zugabe von 0,1N Natronlauge auf
 5 bis 5,5 eingestellt. Das Aceton wird abgedampft und die
 20 wäßrige Phase lyophilisiert, wobei 3,9 g des Rohproduktes
 erhalten werden. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie
 an HP-20 gereinigt. Das Produkt wird mit Wasser eluiert, es
 werden Fraktionen von je 10 ml gesammelt. Die das Produkt
 enthaltenden Fraktionen werden lyophilisiert. Es wird eine
 25 Ausbeute von 0,6 g des Materials erhalten, welches an HP-20
 rechromatographiert wird. Es werden 0,25 g feines Produkt er-
 halten.

Beispiel 4

30 [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[[(1,4-di-
 hydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-methyl]-amino]-sulfonyl]-
 amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]l]-amino]-2-oxoäthyliden]-
 amino]-oxy]-2-methylpropionsäure

35 A) 2-(Hydroxymethyl)-5-(phenylmethoxy)-4-(1H)-pyridinon

1 Ein Gemisch aus 9,65 g (41,59 mMol) 2-(Hydroxymethyl)-5-(phenylmethoxy)-4H-pyran-4-on, 95 ml konzentriertem Ammoniak und 20 ml Äthanol wird über Nacht unter Rückfluß erwärmt. Anschließend werden zusätzliche 75 ml Ammoniumhydroxid zugegeben und das Gemisch 2 Stunden unter Rückfluß erwärmt und dann
5 gekühlt. Der erhaltene braune Feststoff wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen, bis die Waschflüssigkeiten neutral sind. Das Rohprodukt wird in Methanol suspendiert, filtriert, mit Äthanol und Hexan gewaschen und unter vermindertem Druck
10 getrocknet. Die Ausbeute der Titelverbindung beträgt 7,1 g.

B) 2-(Chlormethyl)-5-(phenylmethoxy)-4-(1H)-pyridinonmonohydrochlorid

15 Eine Suspension von 3 g (12,99 mMol) 2-(Hydroxymethyl)-5-(phenylmethoxy)-4-(1H)-pyridinon in 15 ml Chloroform wird unter Argon auf 0° abgekühlt und mit 6,1 ml (83,62 mMol) Thionylchlorid behandelt. Innerhalb weniger Minuten erhält man eine homogene Lösung. Nach zusätzlichem 5-minütigem Rühren
20 fällt ein cremefarbener Feststoff aus. Das Kühlbad wird entfernt und das Gemisch 45 Minuten unter Rückfluß erwärmt. Das Gemisch wird auf 0° abgekühlt und der weiße Niederschlag abfiltriert, mit Chloroform und Hexan gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet. Die Ausbeute der Titelverbindung
25 beträgt 3,65 g.

C) 2-(Azidomethyl)-5-(phenylmethoxy)-4-(1H)-pyridinon

30 Ein Gemisch aus 3,50 g (12,54 mMol) 2-(Chlormethyl)-5-(phenylmethoxy)-4-(1H)-pyridinonmonohydrochlorid, 4,08 g (62,7 mMol) Natriumazid und 2,19 ml (12,54 mMol) Diisopropyläthylamin in 70 ml Dimethylformamid wird unter Argon 3 1/2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird zusätzlich mit
35 4,08 g Natriumazid versetzt und dann 2 Stunden auf 45 bis 50°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch in 500 ml Wasser gegossen, wobei ein unlöslicher weißer Fest-

1 stoff gebildet wird. Der pH-Wert des Überstandes wird mit
verdünnter Salzsäure von 8,5 auf 7,5 erniedrigt und der weiße
Feststoff dann filtriert. Nach dem Waschen mit Wasser, Aceton
und Hexan wird der Feststoff unter vermindertem Druck ge-
5 trocknet. Die Ausbeute der Titelverbindung beträgt 2,81 g.

D) 2-(Aminomethyl)-4-(phenylmethoxy)-4-(1H)-pyridinon

Ein Gemisch aus 2,03 g (7,93 mMol) 2-(Azidomethyl)-5-(phe-
10 nylmethoxy)-4-(1H)-pyridinon und 200 mg Platinoxid in 100 ml
Dimethylformamid wird unter einer Stickstoffatmosphäre 6 Stun-
den bei Raumtemperatur gerührt. Der Katalysator wird abfil-
triert und die Lösung unter vermindertem Druck konzentriert.
Es werden 1,5 g (82 % Ausbeute) der Titelverbindung als
15 graues Pulver erhalten.

E) (3S)-[1-[[[[[[1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-pyri-
diny]l]-methyl]-amino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-
azetidiny]l]-carbaminsäure-phenylmethylester

20 Eine gerührte Suspension von 2,330 g (10,13 mMol) 2-(Amino-
methyl)-5-(phenylmethoxy)-4-(1H)-pyridinon in 60 ml Essig-
säureäthylester wird mit 3,76 ml (20,26 mMol) N-Methyl-N-
(trimethylsilyl)-trifluoracetamid versetzt. Die erhaltene Lö-
25 sung wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann auf
0°C abgekühlt. Parallel dazu wird eine gerührte Suspension
von 2,228 g (10,13 mMol) (S)-3-[[[(Phenylmethoxy)-carbonyl]-
amino]-2-azetidinon in 60 ml Essigsäureäthylester mit 882 µ-
Liter (10,13 mMol) Chlorsulfonylisocyanat versetzt. Die er-
30 haltene Lösung wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt,
auf 0° abgekühlt und schließlich mit 4,23 ml (30,30 mMol)
Triäthylamin und anschließend mit der Lösung des vorstehend
beschriebenen silylierten 2-(Aminomethyl)-5-(phenylmethoxy)-
4-(1H)-pyridinon versetzt. Das Gemisch wird 2 Tage bei Raum-
35 temperatur gerührt.

1 Das Gemisch wird unter vermindertem Druck konzentriert, der
Rückstand in CH₃CN-Wasser (40 : 60) gelöst und der pH-Wert
auf 2,9 vermindert, wobei sich ein dickes Öl abtrennt. Nach
dem Abkühlen auf 5°C verfestigt sich das Öl. Der Feststoff
5 wird abgetrennt, viermal mit Wasser gewaschen und unter ver-
mindertem Druck getrocknet. Es werden 3,4 g Rohprodukt er-
halten. Das Rohprodukt wird in einem minimalen Volumen Di-
methylformamid gelöst und auf eine Säule (1 Liter) HP-20
10 Harz aufgetragen. Die Säule wird schrittweise mit einem Ace-
ton-Wassergradienten eluiert. Der gewünschte Stoff wird bei
etwa 65 % Aceton eluiert. Die entsprechenden Fraktionen wer-
den gesammelt und lyophilisiert. Es werden 2,69 g der Titel-
verbindung erhalten.

15 F) [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[[1,4-di-
hydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-methyl]-amino]-sulfo-
nyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]-amino]-2-oxo-
äthyliden]-amino]-oxy]-2-methylpropionsäure-diphenylme-
thylester (als ein Gemisch von Monokalium- und Monotri-
20 äthylammoniumsalz)

Ein Gemisch aus 912 mg (1,64 mMol) (3S)-[1-[[[[[1,4-Dihydro-
4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-pyridinyl]-methyl]-amino]-sulfonyl]-
25 amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]-carbaminsäure-phenyl-
methylester, 625 mg (3,28 mMol) p-Toluolsulfonsäuremonohydrat
und 190 mg 10%igem Palladium-auf-Aktivkohle in 16 ml Dimethyl-
formamid wird in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt, bis
3,28 mMol (73 ml) Wasserstoff verbraucht sind (ca. 3 Stunden).

30 Eine gerührte Lösung von 846 mg (1,804 mMol) (Z)-2-Amino- -
[[2-(diphenylmethoxy)-1,1-dimethyl-2-oxoäthoxy]-imino]-4-
thiazoleessigsäure in 16 ml Dimethylformamid werden bei -20°C
mit 374 µLiter (1,804 mMol) Diphenylchlorphosphat und an-
schließend mit 450 µLiter (3,28 mMol) Triäthylamin versetzt.
35 Die Lösung wird 1 Stunde bei -20°C gerührt und dann das vor-
stehend beschriebene Gemisch von hydriertem (3S)-[1-[[[[[1,4-

1 Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-pyridinyl]-methyl]-amino]-
sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]-carbaminsäure-
phenylmethylester zugegeben. Das erhaltene Gemisch wird 1
Stunde bei -20°C und dann bei 5°C über Nacht gerührt. Der Ka-
5 talyator wird abfiltriert, die flüchtigen Stoffe unter ver-
mindertem Druck entfernt und das zurückbleibende Öl in einem
kleinen Volumen Aceton/Wasser (75 bis 25, pH 5,2) gelöst und
tropfenweise zu einer gerührten Suspension von 20 ml Dowex
10 50x2-400 (K⁺) (Styrol-Divinylbenzol-Copolymergel mit -SO₃-
Gruppen) in Aceton/Wasser (35 : 65) zugegeben. Nach 40 Mi-
nuten wird das Gemisch filtriert und das Filtrat lyophilisi-
siert. Es werden 2,1 g eines Feststoffes erhalten. Der Fest-
stoff wird in einer kleinen Menge Acetonitril/Wasser (40 bis
15 60, pH 5,6) gelöst und auf eine Säule (800 ml) von HP-20
Harz aufgetragen. Die Säule wird schrittweise mit einem
Acetonitril/Wassergradienten eluiert. Die gewünschte Ver-
bindung wird bei etwa 30 % Acetonitril eluiert. Die entspre-
chenden Fraktionen werden gesammelt und lyophilisiert. Es
werden 254 mg der nicht reinen Titelverbindung erhalten.

20 G) [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazoly]-2-[[1-[[[[[[[1,4-di-
hydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-methyl]-amino]-sulfo-
nyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]-amino]-2-oxo-
äthyliden]-amino]-oxy]-2-methylpropionsäure

25 Eine gerührte Suspension von 131 mg des Gemisches aus Mono-
kalium- und Monotriäthylammoniumsalz des obigen nicht reinen
[3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazoly]-2-[[1-[[[[[[[1,4-dihydro-
5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-methyl]-amino]-sulfonyl]-amino]-
30 carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-
oxy]-2-methylpropionsäure-diphenylmethylesters in 3 ml Di-
chlormethan und 0,3 ml Anisol wird bei 0°C mit 4,7 ml Tri-
fluoressigsäure tropfenweise versetzt. Nach 45-minütigem
Rühren bei 5°C werden 2 ml Toluol zugegeben und die flüchtigen
35 Stoffe unter vermindertem Druck entfernt. Das zurück-
bleibende Öl wird dreimal mit 4 ml Hexan gewaschen und mit

1 10 ml Äther zu einem Feststoff digeriert. Der Feststoff wird
einmal mit Äther (10 ml) gewaschen und unter vermindertem
Druck getrocknet. Die vorstehende Umsetzung und Aufarbeitung
wird mit 166 mg [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[1-
5 [[[[[[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-methyl]-amino]-
sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]-amino]-2-oxo-
äthyliden]-amino]-oxy-2-methylpropionsäure-diphenylmethyl-
ester (Gemisch aus dem Monokalium- und Monotriäthylaminsalz)
wiederholt. Die Rohprodukte werden vereinigt, in 2 ml CH₃CN-
10 Wasser (40 : 60, pH 2,5) gelöst und an einer Säule (200 ml) von HP-20
Harz chromatographiert, wobei ein Acetonitril/Wassergradient ver-
wendet wird. Der gewünschte Stoff wird bei einem Verhältnis CH₃CN
zu Wasser von 20 : 80 eluiert. Die entsprechenden Fraktionen
werden vereinigt und lyophilisiert. Es werden 103 mg [3(Z)]-
15 2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[[[1,4-dihydro-5-hy-
droxy-4-oxo-2-pyridinyl)-methyl]-amino]-sulfonyl]-amino]-
carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-
oxy]-2-methylpropionsäure als weißer Feststoff erhalten.

20

Beispiel 5

25

Di-Natriumsalz der [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-
[[1-[[[[2-[[2-[[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-
carbonyl]-hydrazino]-carbonyl]-hydrazino]-sulfonyl]-amino]-
carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]
oxy]-2-methylpropionsäure

A) 1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-pyridincarbonsäure-
2-[[[4-methoxyphenyl)-methoxy]-carbonyl]-hydrazid

30

Eine gerührte Suspension von 4,90 g (0,020 Mol) 1,4-Dihydro-
4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-pyridincarbonsäure, 4,50 g (0,022
Mol) 4-Methoxybenzylcarbazat, 0,12 g (1,0 mMol) 4-Dimethyl-
aminopyridin und 0,155 g (1,0 mMol) 1-Hydroxybenzotriazol-
hydrat in 25 ml wasserfreiem Dimethylformamid wird bei Raum-
35 temperatur mit einer Lösung von 4,45 g (0,022 Mol) Dicyclo-
hexylcarbodiimid in 25 ml wasserfreiem Dimethylformamid ver-

1 versetzt und über Nacht weitergerührt. Der Niederschlag wird
abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck einge-
dampft. Der Rückstand wird fest, wenn mit Äther und wäßriger
Natriumhydrogencarbonatlösung gerührt wird. Der Feststoff
5 wird gesammelt, mit Wasser gewaschen und schließlich unter
vermindertem Druck getrocknet. Die rohe Verbindung (8,14 g)
wird in einem Soxhlet-Apparat mit 800 ml CHCl_3 7 Stunden
lang extrahiert. 5,70 g (67 %) reines 1,4-Dihydro-4-oxo-5-
(phenylmethoxy)-2-pyridincarbonsäure-2-[[[4-methoxyphenyl)-
10 methoxy]-carbonyl]-hydrazid kristallisieren direkt aus dem
kalten CHCl_3 -Extrakt aus. Zusätzliche 1,5 g (18 %) der nicht
sauberen Titelverbindung können durch Eindampfen der CHCl_3 -
Lösung unter vermindertem Druck erhalten werden. F. 174,5
bis 178°C.

15

B) 1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-pyridincarbonsäure-
hydrazid-trifluoracetat-(1:2)-Salz

20

Eine eiskalte Suspension von 3,71 g (8,76 mMol) 1,4-Dihydro-
4-oxo-5-(phenylmethoxy)-1-pyridincarbonsäure-2-[[[4-methoxy-
phenyl)-methoxy]-carbonyl]-hydrazid in 15 ml wasserfreiem
Dichlormethan wird mit einer Lösung von -10°C von 3,81 ml
(35,04 mMol) Anisol in 38 ml Trifluoressigsäure versetzt.
Nach 20-minütigem Rühren bei 0°C wird die Lösung unter ver-
25 mindertem Druck eingedampft. Es wird die Titelverbindung als
Feststoff erhalten. Dieser wird mit einigen ml wasserfreiem
Äther gerührt, durch Absaugen gesammelt und unter vermin-
dertem Druck getrocknet. Die Ausbeute beträgt 3,25 g (99 %),
F. 173 bis 175°C (Zers.).

30

C) 1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-pyridincarbonsäure-
hydrazid

35

Eine Suspension von 3,19 g (8,55 mMol) 1,4-Dihydro-4-oxo-5-
(phenylmethoxy)-2-pyridincarbonsäure-hydrazid-trifluoracetat-
(1:2)-Salz in 35 ml wasserfreiem Acetonitril wird mit 3,84 ml

1 (19,64 mmol) N-Methyl-N-(Trimethylsilyl)-trifluoracetamid
 versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur weiter gerührt.
 Nach dem Eindampfen unter vermindertem Druck wird der Rück-
 stand in Äther aufgenommen und tropfenweise mit 1 ml Methanol
 5 versetzt. Der Niederschlag wird durch Absaugen gesammelt, mit
 Äther und Petroläther gewaschen und unter vermindertem Druck
 getrocknet. Es werden 2,05 g (92 %) der Titelverbindung mit
 einem F. von 204 bis 208°C (Zers.) erhalten.

10 D) 1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-pyridincarbonsäure-
 2-[[[2-(phenylmethoxy)-carbonyl]-hydrazino]-carbonyl]-
 hydrazid

Unter Kühlung wird eine Suspension von 5,19 g (0,02 Mol) 1,4-
 15 Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-pyridincarbonsäurehydrazid
 in 20 ml wasserfreiem Acetonitril mit 11,69 ml (0,060 Mol)
 N-Methyl-N-trimethylsilyltrifluoracetamid versetzt und 30 Mi-
 nuten bei Raumtemperatur weitergerührt. Die klare Lösung wird
 unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand in
 20 30 ml wasserfreiem Dichlormethan wieder gelöst. Diese Lösung
 wird tropfenweise zu einer gerührten Lösung von 4,57 g

(0,020 Mol) $\text{PhCH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}(\text{NHNHCOCl})$ (J. Gante, Chem. Ber. 97 (1964),
 2551) in 60 ml Dichlormethan bei 0 bis 5°C gegeben. Nach
 25 2 1/2-stündigem Rühren bei dieser Temperatur wird die Lösung
 unter vermindertem Druck eingedampft und der feste Schaum in
 20 ml Methanol wieder gelöst. Eindampfen unter vermindertem
 Druck ergibt die Titelverbindung als festen Schaum, der nach
 Rühren mit wasserfreiem Äther kristallin wird. Die Ausbeute
 30 beträgt 8,87 g (98 %), F. >120°C (Zers.).

E) 1,4-Dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridincarbonsäure-2-
 (hydrazinocarbonyl)-hydraziddihydrochlorid

35 Eine Lösung von 4,02 g (8,9 mmol) 1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phe-
 nylmethoxy)-2-pyridincarbonsäure-2-[[[2-(phenylmethoxy)-
 carbonyl]-hydrazino]-carbonyl]-hydrazid in 50 ml Methanol,

1 welches 2,94 ml (35,6 mMol) konzentrierte Salzsäure enthält,
wird in Gegenwart von 0,4 g Palladium (10 %)-auf-Kohlenstoff
10 Minuten hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und
das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert.
5 Die Titelverbindung bleibt als Feststoff (2,58 g) zurück,
welcher mit einigen ml wasserfreiem Äther gerührt wird, durch
Absaugen gesammelt und unter vermindertem Druck getrocknet
wird. Die Ausbeute beträgt 2,47 g (92 %), F. 235 bis 236°C
(Zers.).

10

F) (3S)-[1-[[[[2-[2-[(1,4-Dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridi-
nyl)-carbonyl]-hydrazino]-carbonyl]-hydrazino]-sulfonyl]-
amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]-carbaminsäurephenyl-
methylester

15

Eine Suspension aus 1,5 g (5,0 mMol) 1,4-Dihydro-5-hydroxy-
4-oxo-2-pyridincarbonsäure-2(hydrazinocarbonyl)-hydrazid-
dihydrochlorid in 20 ml wasserfreiem Acetonitril wird mit
4,86 ml (25,0 mMol) N-Methyl-N-trimethylsilyltrifluoracet-
amid versetzt. Nach 45-minütigem Rühren bei Raumtemperatur
20 wird die klare Lösung unter vermindertem Druck eingedampft
und der Rückstand in 20 ml wasserfreiem Essigsäureäthylester
gelöst (Lösung A).

25

Eine Suspension von 1,10 g (5,0 mMol) (S)-3-[[[(Phenylmeth-
oxy)-carbonyl]-amino]-2-azetidinon in 40 ml wasserfreiem Es-
sigsäureäthylester wird mit 0,45 ml (5,0 mMol) Chlorsulfonyl-
isocyanat unter Rühren versetzt. Das Gemisch wird 1 Stunde
bei Raumtemperatur gerührt und dann auf 0°C abgekühlt. Nach
30 Zugabe von 10 ml wasserfreiem Dichlormethan und 2,09 ml
(15,0 mMol) Triäthylamin wird Lösung A bei 0°C unter Rühren
zugegeben. Nach Rühren über Nacht bei 0°C wird das Reaktions-
gemisch in Eiswasser gegossen und die organische Schicht ab-
getrennt. Nach dem Ansäuern der wäßrigen Phase auf einen pH-
35 Wert von 2 durch Zugabe von 1N Salzsäure wird die Titelver-
bindung als klebriger Niederschlag erhalten, der durch Ab-

1 saugen gesammelt wird, mit Wasser gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet wird. Die Ausbeute beträgt 1,76 g (64 %).

5 G) (3S)-3-Amino-N-[[2-[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-hydrazino]-carbonyl]-hydrazino]-sulfonyl]-2-oxo-1-azetidincarboxamid-trifluoracetat-(1:2)-Salz

10 Ein Gemisch von 5,13 ml Trifluoressigsäure und 1,21 ml Thioanisol wird bei 0°C mit 1,73 g (3,1 mMol) (3S)-[1-[[[[2-[[2-[(1,4-Dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-hydrazino]-carbonyl]-hydrazino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidinyll]-carbaminsäurephenylmethylester versetzt. Nach
15 Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird die Lösung unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand mit wasserfreiem Dichlormethan gerührt. Der Niederschlag wird durch Absaugen gesammelt, mit Dichlormethan gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet. Die Ausbeute der Titelverbindung beträgt 1,78 g (88 %).
20

H) [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[2-[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-hydrazino]-carbonyl]-hydrazino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidinyll]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-methylpropionsäurediphenylmethylester
25

Bei -30°C wird eine Lösung von 1,10 g (2,5 mMol) (Z)-2-Amino- α -[[[2-diphenylmethoxy)-1,1-dimethyl-2-oxoäthoxy]-imino]-
30 4-thiazolesigsäure in 22 ml wasserfreiem Dimethylformamid mit 1,05 ml (7,5 mMol) Triäthylamin und 0,53 ml (2,5 mMol) Diphenylchlorphosphat versetzt. Nach 1-stündigem Rühren bei -30°C werden 1,05 ml (7,5 mMol) Triäthylamin zugegeben und anschließend 1,62 g (2,5 mMol) (3S)-3-Amino-N-[[2-[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-hydrazino]-
35 carbonyl]-hydrazino]-sulfonyl]-2-oxo-1-azetidincarboxamid-

1 trifluoracetat-(1:2)-Salz. Das Gemisch wird 2 Stunden bei
-10°C und 1 Stunde bei 0°C gerührt. Das Lösungsmittel wird
unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in eini-
gen ml Essigsäureäthylester und Eiswasser aufgenommen. Der
5 pH-Wert des Gemisches wird mit verdünnter Salzsäure auf 2
eingestellt. Die unlöslichen Stoffe werden durch Absaugen ge-
sammelt und mit einigen ml Essigsäureäthylester gerührt, bis
sie kristallin werden. Die Ausbeute nach dem Trocknen unter
vermindertem Druck beträgt 1,72 g (82 %) der Titelverbindung.

10

I) Di-Natriumsalz der [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-
2-[[1-[[[2-[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-
carbonyl]-hydrazino]-carbonyl]-hydrazino]-sulfonyl]-ami-
no]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]l]-amino]-2-oxoäthyliden]-
15 amino]-oxy]-2-methylpropionsäure

15

Eine Suspension von 1,68 g (2,0 mmol) rohem [3S(Z)]-2-[[[1-
(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[2-[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-
4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-hydrazino]-carbonyl]-hydrazino]-
20 sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]l]-amino]-2-oxo-
äthyliden]-amino]-oxy]-2-methylpropionsäurediphenylmethyl-
ester in 3 ml wasserfreiem Dichlormethan wird mit 2,0 ml
Anisol und anschließend mit 20 ml Trifluoressigsäure bei
-10°C versetzt. Nach 10-minütigem Rühren bei 0°C wird das
25 Lösungsmittel unter vermindertem Druck bei 0 bis 5°C entfernt.
Der Rückstand wird in Eiswasser und Äther aufgenommen und
der pH-Wert durch Zugabe von 1%iger verdünnter Natronlauge
auf 6,0 eingestellt. Die organische Phase und das unlösliche
Material (0,38 g) werden getrennt und die wäßrige Phase ge-
30 frieretrocknet (2,66 g). Der Rückstand von der Lyophilisa-
tion wird an XAD-2-Harz (makroretikuläres Styrol-Divinyl-
benzol-Copolymer) gereinigt, wobei mit Wasser eluiert wird.
Nach dem Lyophilisieren werden 0,25 g (17 %) der Titelver-
bindung als farbloses Pulver mit einem F. von >213°C (Zers.)
35 erhalten.

1. Beispiel 6

Di-Natriumsalz der [3S-[3 α (Z),4 β]]-2-[[[1-(2-Amino-4-thia-
 zolyl)-2-[[1-[[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-
 carbonyl]-hydrazino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-4-methyl-2-
 5. oxo-3-azetidinyll]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-me-
 thylpropionsäure

A) (3S-trans)-[1-[[[2-[[1,4-Dihydro-4-oxo-5-hydroxy-2-pyri-
 dinyll]-carbonyl]-hydrazino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-4-
 10 methyl-2-oxo-3-azetidinyll]-carbaminsäurephenylmethylester

Eine Suspension von 2,34 g (3S-trans)-(4-Methyl-2-oxo-3-
 azetidinyll)-carbaminsäurephenylmethylester in 50 ml wasser-
 freiem Essigsäureäthylester wird mit 1,41 g Chlorsulfonyl-
 15 siocyanat versetzt. Nach 1-stündigem Rühren bei Raumtempera-
 tur bildet sich eine klare Lösung (Lösung A).

Eine Suspension von 1,70 g 1,4-Dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-
 pyridincarbonsäurehydrazid in 50 ml wasserfreiem Essigsäure-
 20 äthylester wird mit 6 g N-Methyl-N-(trimethylsilyl)-trifluor-
 acetamid versetzt. Nach 1-stündigem Rühren bei 50°C wird eine
 klare Lösung erhalten (Lösung B).

Nach dem Abkühlen auf -10°C wird Lösung A mit Lösung B ver-
 25 setzt und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.
 Nach dem Abkühlen auf -15°C werden 3 g Triäthylamin zuge-
 setzt und anschließend 150 ml Eiswasser. Nach 1-stündigem
 Rühren beim 0°C wird die organische Phase mit 50 ml Wasser
 gewaschen. Der pH-Wert der vereinigten Wasserphasen wird mit
 30 1N HCl auf 2 eingestellt und diese werden dreimal mit 100 ml
 Essigsäureäthylester extrahiert. Die vereinigten organischen
 Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft.
 Es werden 3,64 g der Titelverbindung erhalten.

B) (3S-trans)-3-Amino-N-[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-
 35 pyridinyl)-carbonyl]-hydrazino]-sulfonyl]-4-methyl-2-oxo-

1 1-azetidincarboxamidtrifluoracetat-(1:2)-Salz

3,5 g (3S-trans)-[1-[[[2-[1,4-dihydro-4-oxo-5-hydroxy-2-
 5 hydridinyl]-carbonyl]-hydrazino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-
 4-methyl-2-oxo-3-azetidiny]l]-carbaminsäurephenylmethylester
 in 20 ml Thioanisol werden bei Raumtemperatur mit 50 ml Tri-
 fluoressigsäure versetzt und das Reaktionsgemisch dann 13
 Stunden gerührt. Nach Zugabe von 100 ml Äther werden 3,2 g
 eines rohen Niederschlags erhalten. Dieser Niederschlag wird
 10 dann 1 Stunde in 50 ml Isopropanol-Methylenchlorid (1:1)
 gerührt. Es werden 2,21 g der Titelverbindung erhalten.

c) [3S-[3 α (Z),4B]]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazoly]l)-2-[[1-[[[2-
 15 [(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-
 hydrazino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-4-methyl-2-oxo-3-
 azetidiny]l]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-methyl-
 propionsäurediphenylmethylester

Eine Lösung von 1,8 g (Z)-2-Amino- α -[[[(diphenylmethoxy)-1,1-
 20 dimethyl-2-oxoäthoxy]-imino]-4-thiazolessigsäure und 1,2 g
 Triäthylamin in 30 ml Dimethylformamid wird bei -30°C mit
 2,1 g Diphenylchlorphosphat versetzt. Nach 45-minütigem Rüh-
 ren bei -30°C werden 1,95 g (3S-trans)-3-Amino-N-[[2-[(1,4-
 25 dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-hydrazino]-
 sulfonyl]-4-methyl-2-oxo-1-azetidincarboxamid-trifluoracetat-
 (1:2)-Salz in 10 ml Dimethylformamid zugegeben und anschlie-
 ßend 0,8 g Triäthylamin. Nach 2-stündigem Rühren bei -10°C
 und 1-stündigem Rühren bei 0°C wird das Dimethylformamid un-
 30 ter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit
 250 ml Essigsäuremethylester und 400 ml Eiswasser gerührt.
 Der pH-Wert der Wasserphase wird mit 2N HCl auf 1,5 einge-
 stellt und diese wird zweimal mit 200 ml Portionen Essig-
 säureäthylester extrahiert. Die organische Phase wird über
 Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es werden 1,3 g
 35 der rohen Titelverbindung erhalten.

1 D) Di-Natriumsalz der [3S-[3 α (Z),4 β]]-2-[[[1-(2-amino-4-
thiazolyl)-2-[[1-[[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-
pyridinyl)-carbonyl]-hydrazino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-
4-methyl-2-oxo-3-azetidiny]]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-
5 oxy]-2-methylpropionsäure

Eine Lösung von 1,2 g [3S-[3 α (Z),4 β]]-2-[[[1-(2-amino-4-
thiazolyl)-2-[[1-[[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyri-
10 diny]]-carbonyl]-hydrazino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-4-me-
thyl-2-oxo-3-azetidiny]]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-
2-methylpropionsäurediphenylmethylester in einem Gemisch aus
10 ml Methylenchlorid und 15 ml Anisol wird mit 30 ml Tri-
fluoressigsäure bei -5°C versetzt. Nach 30-minütigem Rühren
werden 100 ml Äther zugegeben. Es werden 0,8 g eines Nieder-
15 schlags erhalten. Dieser Niederschlag wird in 20 ml Wasser
suspendiert und der pH-Wert mit Natriumhydrogencarbonat auf
6,5 eingestellt. Die klare Lösung wird dann an XAD-2 chroma-
tographiert, wobei mit Wasser eluiert wird. Es werden 0,28 g
der reinen Titelverbindung erhalten.

20

Beispiel 7

Di-Natriumsalz der [3S(Z)]-1-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-
[[1-[[[3-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbo-
25 nyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-amino]-carbo-
nyl]-2-oxo-3-azetidiny]]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-
cyclopentancarbonsäure

A) [3S(Z)]-1-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[3-[(1,4-
dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-amino]-2-
30 oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-
azetidiny]]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-cyclo-
pentancarbonsäurediphenylmethylester

Eine Suspension von 3,9 g (8,3 mMol) (Z)-2-Amino- α -[[[1-
35 (diphenylmethoxy)-carbonyl]-cyclopentyl]-oxy]-imino]-4-thia-
zolessigsäure in 100 ml wasserfreiem Acetonitril wird mit

1 3,5 ml (25 mMol) Triäthylamin versetzt, wobei eine klare Lösung erhalten wird. Nach dem Abkühlen auf -30°C werden 1,8 ml (8,3 mMol) Diphenylchlorphosphat zugegeben und das Gemisch 1 Stunde bei -30°C gerührt (Lösung A).

5 Zur gleichen Zeit werden 4,5 g (8,3 mMol) (3S)-3-Amino-N-
 10. [[3-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2'-pyridinyl)-carbonyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-2-oxo-1-azetidincarboxamid-trifluoracetat-(1:2)-Salz in 100 ml wasserfreiem Essigsäureäthylester suspendiert. Anschließend wird die Suspension mit 7,2 ml Bis-(Trimethylsilyl)-acetamid bei Raumtemperatur versetzt, wobei man nach 5 Minuten eine klare Lösung erhält. Nach 1-stündigem Rühren wird die Lösung auf 0°C abgekühlt (Lösung B).

15 Lösung A wird bei -30°C innerhalb von 10 Minuten tropfenweise unter Rühren mit Lösung B versetzt. Das Gemisch wird 1 Stunde bei -10°C und 1,5 Stunden bei 0°C gerührt. Die flüchtigen Stoffe werden abgedampft und der Rückstand mit Wasser digeriert. Der Rückstand verfestigt sich und die Feststoffe werden gesammelt und wieder in Wasser bei einem pH-Wert bei etwa 2 resuspendiert. Nach 30-minütigem Rühren wird der Feststoff gesammelt und getrocknet. Es werden 12,0 g der rohen Titelverbindung erhalten.

25 B) Di-Natriumsalz der [3S(Z)]-1-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[3-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidinyll]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-cyclopentancarbonsäure

35 12 g roher [3S(Z)]-1-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[3-[[1-[[[3-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidinyll]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-cyclopentancarbonsäurediphenylmethylester werden in 20 ml

1 Anisol suspendiert und nach Kühlung auf -10°C mit 100 ml
Trifluoressigsäure versetzt. Das Gemisch wird 1 Stunde bei
-10°C gerührt und anschließend bei -10°C mit 300 ml Äther ver-
5 setzt, wobei ein Niederschlag ausfällt. Nach 1-stündigem Rüh-
ren wird der Niederschlag abfiltriert. Es werden 5,7 g erhal-
ten. Diese Verbindung wird in einem Gemisch von 30 ml Wasser
und 60 ml Aceton gelöst und der pH-Wert der Lösung durch Zu-
gabe von 0,1N NaOH bei 0° unter Rühren auf 5,5 eingestellt.
Das Aceton wird unter vermindertem Druck abgedampft und die
10 wäßrige Lösung gefriergetrocknet. Es werden 5,7 g eines fe-
sten Rückstandes erhalten. Dieser Rückstand wird an HP-20
chromatographiert, wobei mit Wasser eluiert wird. Es werden
1,69 g (27 %) der reinen Titelverbindung erhalten.

15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-d}_6 + \text{CF}_3\text{COOH}$): $\delta = 1.67$ (s, 4H); 2.07
(2, 4H); 3.65 (t, 2H); 3.75 (dd, 1H); 3.97 (dd,
1H); 4.07 (t, 2H); 5.07 (dd, 1H); 7.00 (s, 1H);
7.67 (s, 1H); 8.07 (s, 1H); ppm.

20 B e i s p i e l 8

Di-Natriumsalz der $[\text{3S(Z)}]-2-[[[1-(2\text{-Amino-4-thiazoly})-2-$
[[1-[[[[3-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-methyl]-
2-oxo-1-imdiazolidinyl]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-
25 azetidiny]l]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-methyl-
propionsäure

A) 2-(Azidomethyl)-5-(phenylmethoxy)-1-(phenylmethyl)-4-(1H)-
pyridinon

30 Eine Suspension von 2,0 g (6 mMol) 2-(Chlormethyl)-5-(phenyl-
methoxy)-1-(phenylmethyl)-4-(1H)-pyridinon in 20 ml Acetoni-
tril wird mit 3,9 g (60 mMol) Natriumazid und 0,1 g [18]-Krone-
6 versetzt. Das Gemisch wird 4 Stunden unter Rückfluß er-
wärmt. Die Salze werden durch Absaugen abfiltriert und das
35 Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand
wird durch Säulenchromatographie an Silikagel mit Äthylacetat/

-86-

1 Methanol 8 : 2 gereinigt. Es werden 1,86 g der Titelverbin-
dung mit einem F. von 120°C erhalten.

5 B) 2-(Aminomethyl)-5-(phenylmethoxy)-1-(phenylmethyl)-4-
(1H)-pyridinon

1,0 g (2,89 mmol) 2-(Azidomethyl)-5-(phenylmethoxy)-1-(phe-
nylmethyl)-4-(1H)-pyridinon werden in 50 ml Methanol gelöst
und mit 0,10 g Platinoxid versetzt. Anschließend wird 30 Mi-
10 nuten lang Wasserstoff durch das Gemisch geleitet und der
Katalysator dann durch Absaugen über Hyflo abfiltriert. Das
Filtrat wird unter vermindertem Druck eingedampft und der
ölige Rückstand mit Äther digeriert. Es werden 0,89 g der
kristallinen Titelverbindung mit einem F. von 207°C erhalten.

15 C) 2-[[[[[(2-Chloräthyl)-amino]-carbonyl]-amino]-methyl]-5-
(phenylmethoxy)-2-(phenylmethyl)-4-(1H)-pyridinon

Eine Suspension von 48,0 g (0,15 Mol) 2-(Aminomethyl)-5-
20 (phenylmethoxy)-1-(phenylmethyl)-4-(1H)-pyridinon in 1,5 Li-
ter Essigsäureäthylester wird mit 12,8 ml (0,15 Mol) 2-Chlor-
äthylisocyanat versetzt. Das Gemisch wird über Nacht bei
Raumtemperatur gerührt und das Produkt durch Absaugen abfil-
triert. Es wird mit Essigsäureäthylester gewaschen und dann
25 unter vermindertem Druck getrocknet. Es werden 59,6 g der
Titelverbindung mit einem F. von 130°C erhalten.

30 D) 2-[(2-Oxo-1-imidazolidinyl)-methyl]-5-(phenylmethoxy)-1-
(phenylmethyl)-4-(1H)-pyridinon

Ein Gemisch von 60,8 g (0,13 Mol) 2-[[[[[(2-Chloräthyl)-ami-
no]-carbonyl]-amino]-methyl]-5-(phenylmethoxy)-2-(phenyl-
methyl)-4-(1H)-pyridinon und 1,3 Liter Äthanol wird tropfen-
weise mit einer Lösung von 7,29 g (0,13 Mol) Kaliumhydroxid
35 in 500 ml Äthanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter
Rückfluß 3 Stunden lang erwärmt und das Lösungsmittel dann

1 unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wird
durch Säulenchromatographie an Silikagel gereinigt, wobei
ein Gemisch aus Essigsäureäthylester und Methanol (7 : 3)
als Elutionsmittel verwendet wird. Es werden 23,1 g des Pro-
5 duktes erhalten, welches durch Umkristallisieren aus Aceto-
nitril weiter gereinigt wird. Es werden 17,0 g der Titelver-
bindung mit einem F. von 190°C (Zers.) erhalten.

10 E) 5-Hydroxy-2-[(2-oxo-1-imidazolidinyl)-methyl]-4-(1H)-
pyridinon-p-toluolsulfonsäuresalz

Eine Lösung von 4,98 g (12,8 mMol) 2-[(2-Oxo-1-imidazolidinyl)-
methyl]-5-(phenylmethoxy)-1-(phenylmethyl)-4-(1H)-pyridinon
in 90 ml Dimethylformamid wird mit 4,86 g (25,6 mMol) p-To-
15 luolsulfonsäuremonohydrat und 1,0 g Palladium-auf-Aktivkohle
versetzt. Anschließend wird 30 Minuten lang Wasserstoff
durch das Gemisch geleitet. Der Katalysator wird durch Ab-
saugen abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck
eingedampft. Der Rückstand wird mit Dichlormethan und Äther
20 digeriert. Das Produkt wird durch Absaugen abfiltriert. Es
werden 4,12 g der Titelverbindung mit einem F. von 195°C er-
halten.

25 F) 5-Hydroxy-2-[(2-oxo-1-imidazolidinyl)-methyl]-4-(1H)-
pyridinon

4,0 g (10,5 mMol) 5-Hydroxy-2-[(2-oxo-1-imidazolidinyl)-
methyl]-4-(1H)-pyridinon-p-toluolsulfonsäuresalz werden in
50 ml Wasser gelöst und der pH-Wert der Lösung durch Zugabe
30 von 2N Natronlauge auf 6,5 eingestellt. Der Niederschlag
wird durch Absaugen abfiltriert, mit Wasser gewaschen und
unter vermindertem Druck getrocknet. Es werden 1,5 g der Ti-
telverbindung mit einem F. von 280°C (Zers.) erhalten.

35

1 G) (S)-[1-[[[3-[(1,4-Dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-methyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]l]-carbaminsäurephenylmethylester

5 1,10 g (5 mMol) (S)-3-[[[(Phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-2-azetidion werden in 20 ml wasserfreiem Essigsäuremethylester gelöst und mit 0,44 ml (5 mMol) Chlorsulfonylisocyanat versetzt. Das Gemisch wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt (Lösung A).

10

Eine Suspension von 1,04 g (5 mMol) 5-Hydroxy-2-[(2-oxo-1-imidazolidinyl)-methyl]-4-(1H)-pyridinon in 10 ml wasserfreiem Essigsäureäthylester wird mit 3,70 ml (20 mMol) N-Methyl-N-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid versetzt und das Gemisch auf 60°C erwärmt. Die erhaltene klare Lösung wird unter vermindertem Druck bei 60°C eingedampft und der Rückstand in 10 ml wasserfreiem Essigsäureäthylester gelöst (Lösung B).

15

Lösung A wird mit Lösung B versetzt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand mit Äther digeriert. Es werden 2,91 g der Titelverbindung mit einem F. von 180°C (Zers.) erhalten.

20

25 H) (S)-3-Amino-N-[[3-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-methyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-2-oxo-1-azetidincarboxamid-trifluoracetat-Salz

25

Ein Gemisch von 0,5 ml Thioanisol und 2 ml Trifluoressigsäure wird mit 0,5 g (0,93 mMol) (S)-[1-[[[3-[(1,4-Dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-methyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]l]-carbaminsäurephenylmethylester versetzt. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird mit Äther digeriert, durch Absaugen abfiltriert und unter vermindertem Druck getrocknet.

30

35

1 Es werden 0,40 g der Titelverbindung mit einem F. von 155°C erhalten.

5 I) [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[3-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-methyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-methylpropionsäurediphenylmethylester

10 Eine Suspension von 0,41 g (0,93 mMol) (Z)-2-Amino- α -[[2-(diphenylmethoxy)-1,1-dimethyl-2-oxoäthoxy]-imino]-4-thiazol-essigsäure in 20 ml wasserfreiem Acetonitril wird mit 0,39 ml (2,8 mMol) Triäthylamin versetzt. Das Gemisch wird auf -30°C abgekühlt und tropfenweise mit 0,19 ml (0,93 mMol) Diphenylchlorphosphat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde
15 bei -30°C gerührt (Lösung A).

0,48 g (0,93 mMol) (S)-3-Amino-N-[[3-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-methyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-2-oxo-1-azetidincarboxamid-trifluoracetat-Salz werden in 20 ml
20 wasserfreiem Acetonitril suspendiert und mit 0,78 ml (3,2 mMol) Bis-Trimethylsilylacetamid versetzt. Die Suspension wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann zu der Lösung A gegeben.

25 Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde bei -10°C gerührt und anschließend 1,5 Stunden bei 0°C. Die erhaltene klare Lösung wird unter vermindertem Druck eingedampft. Der ölige Rückstand wird mit 50 ml Wasser versetzt. Der pH-Wert des Gemisches wird durch Zugabe von 2N Salzsäure auf 2 eingestellt
30 und das Dinatriumsalz der [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[3-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-methyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-
35 methylpropionsäure kristallisiert aus. Das Produkt wird durch Absaugen abfiltriert, mit Wasser gewaschen und unter vermin-

1 dertem Druck getrocknet. Es werden 0,7 g der Titelverbindung erhalten.

5 J) Di-Natriumsalz der [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-methyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]l]-amino]-2-oxo-äthyliden]-amino]-oxy]-2-methylpropionsäure

10 0,7 g (0,85 mmol) [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-methyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]l]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-methylpropionsäure-diphenylmethylester werden in 1,4 ml Anisol suspendiert und auf -10°C abgekühlt. Die Suspension wird mit
15 Trifluoressigsäure versetzt und die Lösung dann 1 Stunde bei -10°C gerührt. Die Lösung wird mit 100 ml Äther versetzt und der Niederschlag durch Absaugen abfiltriert, mit Äther gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet.

20 Das Trifluoressigsäuresalz wird in einem Gemisch aus Methanol und Wasser gelöst und der pH-Wert der Lösung durch Zugabe von 2N Natronlauge auf 6,5 eingestellt. Das Methanol wird unter vermindertem Druck entfernt und die wäßrige Lösung gefriergetrocknet. Es werden 0,5 g der Titelverbindung erhalten.
25 Diese wird durch MPLC gereinigt. F. 250°C (Zers.).

Beispiel 9

30 Di-Natriumsalz der [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[4-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-methyl]-2,3-dioxo-1-piperazinyl]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]l]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-methylpropionsäure

35 A) 2-(Chlormethyl)-5-(phenylmethoxy)-1-(phenylmethyl)-4-(1H)-pyridinonhydrochlorid

1 Eine Suspension von 3,21 g (10 mMol) 2-(Hydroxymethyl)-5-
(phenylmethoxy)-1-phenylmethyl)-4-(1H)-pyridinon in 20 ml
Chloroform wird auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit
4,65 ml (64 mMol) Thionylchlorid versetzt. Das Gemisch wird
5 10 Minuten bei 0°C gerührt und dann 1 Stunde unter Rückfluß
erwärmt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck ab-
gedampft und der Rückstand mit Petroläther gewaschen und un-
ter vermindertem Druck getrocknet. Es werden 3,66 g der Ti-
telverbindung mit einem F. von 85°C (Zers.) erhalten.

10

B) 2-(Chlormethyl)-5-(phenylmethoxy)-1-(phenylmethyl)-4-
(1H)-pyridinon ,

3,5 g (9,3 mMol) 2-(Chlormethyl)-5-(phenylmethoxy)-1-(phe-
nylmethyl)-4-(1H)-pyridinonhydrochlorid werden in einem Ge-
misch aus Wasser/Essigsäureäthylester gelöst und die Schich-
ten getrennt. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser
gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermin-
dertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird mit Petroläther
digeriert, durch Absaugen abfiltriert und unter vermindertem
20 Druck getrocknet. Es werden 2,27 g der Titelverbindung mit
einem F. von 115 bis 120°C (Zers.) erhalten.

25

C) N-(Triphenylmethyl)-piperazin-2,3-dion
Ein Gemisch aus 11,4 g (100 mMol) 2,3-Piperazindion, 55,7 g
(270 mMol) Bistrimethylsilylacetamid und 150 ml Acetonitril
wird unter Rückfluß 1 Stunde erwärmt. Innerhalb von 30 Minu-
ten wird das Gemisch tropfenweise mit 22,2 g (80 mMol) Tri-
phenylmethylchlorid versetzt und anschließend 2 Stunden un-
ter Rückfluß erwärmt. Nach dem Rühren über Nacht bei Raum-
temperatur wird die klare Lösung mit 21,6 ml Wasser versetzt.
Der erhaltene Niederschlag (3,13 g) wird abfiltriert und das
Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand
30 wird mit Wasser digeriert und getrocknet. Es werden 25,5 g
35 der rohen Titelverbindung erhalten, die aus Äthanol umkri-

1 stallisiert wird. Die Ausbeute des reinen Produktes mit einem
F. von 230 bis 235°C beträgt 12,19 g.

5 D) 1-[[[1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-1-(phenylmethyl)-
2-pyridinyl]-methyl]-4-(triphenylmethyl)-2,3-piperazin-
dion

10 Eine Lösung von 4,19 g (11,77 mMol) N-(Triphenylmethyl)-
piperazin-2,3-dion in 95 ml wasserfreiem Dimethylformamid
wird mit 0,35 g (11,77 mMol) Natriumhydrid (80%iges Öl) ver-
setzt. Nachdem die Wasserstoffentwicklung aufgehört hat, wird
die dicke Suspension mit 4,0 g (11,77 mMol) 2-(Chlormethyl)-
15 5-(phenylmethoxy)-1-(phenylmethyl)-4-(1H)-pyridinon in 25 ml
wasserfreiem Dimethylformamid versetzt, wobei eine klare Lö-
sung entsteht. Nach 1-stündigem Rühren bei Raumtemperatur
beginnt ein Niederschlag auszufallen. Nach 2 Stunden werden
die Kristalle abfiltriert, gewaschen und unter vermindertem
Druck getrocknet. Es werden 5,13 g der Titelverbindung mit
einem F. von 165 bis 168°C erhalten.

20 E) 1-[[[1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-1-(phenylmethyl)-
2-pyridinyl]-methyl]-2,3-piperazindion

25 Eine Lösung von 8,77 g (13,23 mMol) 1-[[[1,4-Dihydro-4-oxo-
5-(phenylmethoxy)-1-(phenylmethyl)-2-pyridinyl]-methyl]-4-
(triphenylmethyl)-2,3-piperazindion in 65 ml Dichlormethan
wird tropfenweise bei Raumtemperatur mit 65 ml Ameisensäure
versetzt. Nach 3-tägigem Rühren werden die flüchtigen Stoffe
unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand
30 zweimal mit Äther digeriert. Es werden 5,24 g 1-[[[1,4-Di-
hydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-1-(phenylmethyl)-2-pyridinyl]-
methyl]-2,3-piperazindion mit einem F. von 260 bis 265°C er-
halten.

35 F) (S)-[1-[[[[4-[[1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-1-
(phenylmethyl)-2-pyridinyl]-methyl]-2,3-dioxo-1-piperazi-

1 nyl]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidinyll]-
 carbaminsäurephenylmethylester

5 Eine Lösung von 0,44 g (2,0 mMol) (S)-3-[[[(Phenylmethoxy)-
 carbonyl]-amino]-2-azetidinon in 25 ml wasserfreiem Essig-
 säureäthylester wird mit 0,28 g (2,0 mMol) Chlorsulfonyl-
 isocyanat versetzt und die Lösung 30 Minuten bei Raumtempe-
 10 ratur gerührt. Die Lösung wird mit 12 ml Dichlormethan,
 0,61 g (6 mMol) Triäthylamin und einem vorher 3 Stunden ge-
 rührtem Gemisch aus 0,83 g (2,0 mMol) 1-[[[1,4-Dihydro-4-oxo-
 5-(phenylmethoxy)-1-(phenylmethyl)-2-pyridinyl]-methyl]-
 2,3-piperazindion und 1,59 g (8,0 mMol) N-Methyl-N-(Tri-
 methylsilyl)-trifluoracetamid in 25 ml wasserfreiem Essig-
 säureäthylester versetzt. Nach 3-tägigem Rühren bei Raum-
 15 temperatur wird das Gemisch mit Eiswasser versetzt und der
 pH-Wert mit Salzsäure auf 1 eingestellt. Der unlösliche Rück-
 stand wird abfiltriert und unter vermindertem Druck getrock-
 net. Es werden 1,15 g der Titelverbindung mit 72 % Reinheit
 erhalten.

20

G) (S)-3-Amino-N-[[[4-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyri-
 dinyll)-methyl]-2,3-dioxo-1-piperazinyl]-sulfonyl]-2-oxo-
 1-azetidincarboxamid-4-methylbenzolsulfonsäure-Salz

25

Eine Lösung von 0,98 g (1,32 mMol) (S)-[1-[[[[[4-[[[1,4-Di-
 hydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-1-(phenylmethyl)-2-pyridinyl]-
 methyl]-2,3-dioxo-1-piperazinyl]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-
 2-oxo-3-azetidinyll]-carbaminsäurephenylmethylester in 20 ml
 Dimethylformamid wird mit 0,5 g (2,64 mMol) p-Toluolsulfon-
 säure und 0,5 g Palladium-auf-Aktivkohle (10 %) versetzt.
 30 Dann wird 1 Stunde lang Wasserstoff durch das Gemisch ge-
 leitet. Der Katalysator wird abfiltriert, das Lösungsmittel
 unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit
 Dichlormethan digeriert. Es werden nach dem Trocknen 0,82 g
 35 der Titelverbindung mit einem F. von 160 bis 185°C (Zers.)
 erhalten.

1 H) [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[4-[(1,4-
dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-methyl]-2,3-dioxo-
1-piperazinyl]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azeti-
diny]l]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-methylpropion-
5 säurediphenylmethylester

Eine Lösung von 0,57 g (1,3 mMol) (Z)-2-Amino- α -[[2-(di-
phenylmethoxy)-1,1-dimethyl-2-oxoäthoxy]-imino]-4-thiazol-
essigsäure in 30 ml Dimethylformamid wird bei -30°C mit
10 0,39 g (3,9 mMol) Triäthylamin und 0,31 g (1,3 mMol) Tri-
phenylchlorphosphat versetzt. Nach 1-stündigem Rühren werden
0,39 g (3,9 mMol) Triäthylamin und 0,98 g (1,3 mMol) (S)-3-
Amino-N-[[[4-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-me-
thyl]-2,3-dioxo-1-piperazinyl]-sulfonyl]-2-oxo-1-azetidin-
15 carboxamin-4-methylbenzolsulfonsäure-Salz zugegeben. Das Ge-
misch wird 2 Stunden bei -10°C und 1,5 Stunden bei 0°C ge-
rührt. Dann wird es mit Wasser und Essigsäureäthylester ver-
setzt und der pH-Wert mit 3N Salzsäure auf 1 eingestellt.
Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Essigsäureäthylester
20 gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet. Es wer-
den 0,86 g der Titelverbindung mit einem F. von 130 bis 190°C
(Zers.) erhalten.

I) Di-Natriumsalz der [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-
25 2-[[1-[[[[4-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-
methyl]-2,3-dioxo-1-piperazinyl]-sulfonyl]-amino]-carbo-
nyl]-2-oxo-3-azetidiny]l]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-
oxy]-2-methylpropionsäure

30 Eine Suspension von 0,8 g (0,94 mMol) [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Ami-
no-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[4-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-
2-pyridinyl)-methyl]-2,3-dioxo-1-piperazinyl]-sulfonyl]-ami-
no]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]l]-amino]-2-oxoäthyliden]-
amino]-oxy]-2-methylpropionsäurediphenylmethylester in 1,4 ml
35 Anisol wird bei -10°C mit 7 ml Trifluoressigsäure versetzt.
Nach 1-stündigem Rühren werden 30 ml Äther zugegeben und der

1 erhaltene Niederschlag wird abfiltriert und unter verminder-
 tem Druck getrocknet. Dieses Trifluoressigsäuresalz wird in
 Wasser suspendiert und der pH-Wert der Lösung mit 2N Natron-
 5 lauge auf 6,5 eingestellt. Die Lösung wird gefriergetrocknet.
 Es werden 0,66 g des Rohproduktes erhalten, welches zusammen
 mit einer zweiten Probe, die in gleicher Weise hergestellt
 wurde, (insgesamt 1,55 g) an einem makroretikulären Styrol-
 Divinylbenzol-Copolymer unter MPLC-Bedingungen chromatogra-
 10 phiert wird. Es werden 0,34 g der Titelverbindung erhalten.
 Eine zweite Säulenchromatographie an makroretikulärem Styrol-
 Divinylbenzol-Copolymer ergibt 0,18 g der Titelverbindung mit
 einem F. von 242 bis 270°C.

B e i s p i e l 1 0

15 Di-Natriumsalz der $[3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[3-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-methyl-]]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidinyll]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-methylpropionsäure$

20 A) 4,5-Bis-(Phenylmethoxy)-2-pyridincarbonsäurephenylmethyl-
 ester

25 Eine Suspension von 29,4 g (120 mMol) O-Benzylcomenaminsäure
 in 350 ml Dimethylformamid wird mit 21,5 g (156 mMol) Kalium-
 carbonat versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt.
 Das Gemisch wird mit 31 ml (264 mMol) Benzylbromid versetzt
 und unter Rühren 25 Stunden auf 100°C erhitzt. Nach dem Ab-
 30 kühlen auf Raumtemperatur wird das Dimethylformamid unter
 vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Essig-
 säureäthylester digeriert unter kurzzeitigem Erhitzen auf
 60°C. 40 g der anorganischen Salze werden abfiltriert und
 das Filtrat auf etwa 75 ml konzentriert. Das Konzentrat wird
 an Silikagel chromatographiert, wobei Äthylacetat/Petrol-
 35 äther 90 : 10 als Elutionsmittel verwendet wird. Es werden
 35,5 g der Titelverbindung mit einem F. von 116,7°C erhalten.

1 B) 4,5-Bis-(Phenylmethoxy)-2-pyridinmethanol

Eine Suspension von 95 mg (25 mMol) Lithiumaluminiumhydrid
in 10 ml Äther und 10 ml Tetrahydrofuran wird mit 1,06 g
5 (25 mMol) 4,5-Bis-(Phenylmethoxy)-2-pyridincarbonsäurephe-
nylmethylester in 3 Portionen bei 0°C versetzt. Nach 20-mi-
nütigem Rühren bei 0°C wird die Suspension mit 0,2 ml ge-
sättigter Natriumbicarbonatlösung, 0,2 ml 10%iger Kalium-
hydroxidlösung und zusätzlich mit gesättigter Natriumhydro-
10 gencarbonatlösung versetzt, bis der anorganische Nieder-
schlag ausflockt. Die klare organische Phase wird abgegossen
und unter vermindertem Druck eingedampft. Es wird ein Öl er-
halten, welches langsam auskristallisiert. Die Ausbeute be-
trägt 0,6 g, F. 96,6°C.

15

C) 4,5-Bis(Phenylmethoxy)-2-pyridincarboxaldehyd

Eine Lösung von 0,54 g (1,7 mMol) 4,5-Bis(Phenylmethoxy)-
2-pyridinmethanol in 15 ml Aceton wird mit 1,5 mg (17 mMol)
20 Mangandioxid versetzt und das Gemisch über Nacht bei Raum-
temperatur gerührt. Das Gemisch wird dann über eine Silika-
gelsäule (70 bis 250 mesh, 60 bis 200 µ) filtriert und der
Aldehyd mit Aceton eluiert. Das Eluat wird eingedampft und
der Rückstand mit Petroläther digeriert. Es werden 0,3 g
25 der Titelverbindung mit einem F. von 104,3°C erhalten.

D) 1,4-Dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridincarboxaldehyd

Eine Lösung von 1,9 g (6,0 mMol) 4,5-Bis-(Phenylmethoxy)-
30 2-pyridincarboxaldehyd in 25 ml wasserfreiem Dimethylformamid
wird mit 0,2 g Palladium-auf-Aktivkohle-Katalysator ver-
setzt und Wasserstoff 3 Stunden lang durch das Gemisch ge-
leitet. Der Katalysator wird abfiltriert, das Lösungsmittel
unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit
35 Äther digeriert. Es werden 0,64 g der Titelverbindung mit
einem F. von 174 bis 177°C (Zers.) erhalten.

1 E) Di-Natriumsalz der [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-
2-[[1-[[[3-[[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-
methylen]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-amino]-
5 carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]l]-amino]-2-oxoäthyliden]-ami-
no]-oxy-]-2-methylpropionsäure

Eine Lösung von 0,64 g (1,1 mMol) [3S(Z)]-2-[[[2-[[1-[[[3-
Amino-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-
10 oxo-3-azetidiny]l]-amino]-1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-oxoäthyliden]-
amino]-oxy-]-2-propionsäure in 15 ml wasserfreiem Di-
methylformamid wird mit 0,18 g (1,3 mMol) 1,4-Dihydro-5-
hydroxy-4-oxo-2-pyridincarboxaldehyd versetzt. Nach 4,5-
stündigem Rühren werden zusätzliche 0,02 g (0,14 mMol) der
15 obigen Verbindung zugesetzt. Nach Rühren über Nacht bei Raum-
temperatur wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck
abgedampft und der Rückstand in 30 ml Wasser aufgenommen,
filtriert und die Lösung gefriergetrocknet. Das Rohprodukt
(0,82 g) wird in 5 ml Wasser gelöst und an makroretikulärem
20 Styrol-Divinylbenzol-Copolymer-Harz chromatographiert, wo-
bei Wasser als Elutionsmittel verwendet wird. Es werden
0,22 g des reinen Produkts mit einem F. von 248°C (Zers.)
erhalten.

Beispiel 11

25 Di-Natriumsalz der [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-
[[1-[[[4-[[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbo-
nyl]-amino]-2,3-dioxo-1-piperazinyl]-sulfonyl]-amino]-carbo-
nyl]-2-oxo-3-azetidiny]l]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-
2-methylpropionsäure

30 A) 4,5-Bis-(Phenylmethoxy)-2-pyridincarbonsäure

Eine Lösung von 11,8 g (28 mMol) 4,5-Bis-(Phenylmethoxy)-
2-pyridincarbonsäurephenylmethylester in 115 ml Tetrahydro-
35 furan wird mit 16 ml Wasser und 35 ml 1N Kalilauge versetzt.
Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur werden 115 ml Was-

1 ser zugefügt und der pH-Wert der Lösung mit 1N Salzsäure
auf 2,5 eingestellt. Die Säure wird abfiltriert, mit Wasser
gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet. Es wer-
den 8,6 g der Titelverbindung mit einem F. von 203,6°C erhal-
5 ten.

B) N-(2,3-Dioxo-1-piperazinyl)-4,5-bis-(phenylmethoxy)-2-
pyridincarboxamid

10 Eine Suspension von 7,1 g (21,17 mMol) 4,5-Bis-(Phenylmeth-
oxy)-2-pyridincarbonsäure, 0,29 g (2,12 mMol) Hydroxybenzo-
triazol und 2,73 g (21,17 mMol) N-Aminopiperazin-2,3-dion
in 140 ml wasserfreiem Dimethylformamid wird nach 15-minüti-
gem Rühren mit 4,8 g (23,3 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid ver-
15 setzt. Nach 21-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird der
Cyclohexylharnstoff (4,0 g) abfiltriert und das Lösungsmit-
tel unter vermindertem Druck abgedampft. Der feste Rückstand
wird 40 Minuten lang mit 240 ml Tetrahydrofuran digeriert,
filtriert, mit Tetrahydrofuran gewaschen und unter verminder-
20 tem Druck getrocknet. Es werden 7,76 g der Titelverbindung
mit einem F. von 231,1°C erhalten.

C) (S)-[1-[[[[4-[[[4,5-Bis-(phenylmethoxy)-2-pyridinyl]-
25 carbonyl]-amino]-2,3-dioxo-1-piperazinyl]-sulfonyl]-ami-
no]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidinyll]-carbaminsäurephenyl-
methylester

Eine Suspension von 2,02 g (9,18 mMol) (S)-3-[[[(Phenyl-
30 methoxy)-carbonyl]-amino]-2-azetidinon in 130 ml Essigsäure-
äthylester wird mit 1,43 g (10 mMol) Chlorsulfonylisocyanat
und nach 1-stündigem Rühren bei 0°C mit 2,79 g (27,54 mMol)
Triäthylamin versetzt. Dieses Gemisch wird mit einer vorher
1,5 Stunden gerührten Lösung von 4,10 g (9,18 mMol) N-(2,3-
Dioxo-1-piperazinyl)-4,5-bis-(phenylmethoxy)-2-pyridincarb-
35 oxamid und 5,4 g (27,54 mMol) N-Methyl-N-(trimethylsilyl)-
trifluoracetamid in 150 ml Essigsäureäthylester versetzt.

1 Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird die Lösung mit
220 ml Eiswasser versetzt und der pH-Wert mit 3N Salzsäure
von 10,3 auf 2 eingestellt. Wenn die abgetrennte organische
5 Phase mit Kochsalzlösung behandelt wird, fällt die Titel-
verbindung aus. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Was-
ser gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet. Es
werden 5,35 g erhalten. 2,5 g dieses Produktes werden 1
Stunde lang mit einem Gemisch aus 25 ml Wasser und 37,5 ml
Aceton bei einem pH-Wert von 6,3 digeriert. Es werden 2,12 g
10 der Titelverbindung erhalten.

D) (S)-N-[4-[[[(3-Amino-2-oxo-1-azetidiny]l)-carbonyl]-amino]-
sulfonyl]-2,3-dioxo-1-piperazinyl]-1,4-dihydro-5-hydroxy-
4-oxo-2-pyridincarboxamid

15 Eine Lösung von 1,54 g (2 mMol) (S)-[1-[[[[4-[[[4,5-Bis-
(phenylmethoxy)-2-pyridinyl]-carbonyl]-amino]-2,3-dioxo-1-
piperazinyl]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]l]-
20 carbaminsäurephenylmethylester in 30 ml Dimethylformamid
wird mit 0,77 g Palladium-auf-Aktivkohle versetzt und das
Gemisch 45 Minuten hydriert. Der Katalysator wird über Hyflo
abfiltriert und die erhaltene Lösung, ohne die Titelverbin-
dung zu isolieren, in den nächsten Schritt eingesetzt.

25 E) [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[4-[[[(1,4-
dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-amino]-
2,3-dioxo-1-piperazinyl]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-
oxo-3-azetidiny]l]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-
methylpropionsäure-diphenylmethylester

30 Eine Lösung von 0,88 g (2,0 mMol) (Z)-2-Amino- α -[[2-(di-
phenylmethoxy)-1,1-dimethyl-2-oxoäthoxy]-imino]-4-thiazol-
essigsäure in 20 ml Dimethylformamid wird mit 0,60 g
(6,0 mMol) Triäthylamin und bei -30°C unter Stickstoff mit
35 0,54 g (2,0 mMol) Triphenylchlorphosphat versetzt. Nach 1-
stündigem Rühren bei -30°C wird das Gemisch tropfenweise mit

1 0,20 g (2 mMol) Triäthylamin und der Dimethylformamid-Lösung
 von (S)-N-[4-[[[(3-Amino-2-oxo-1-azetidiny]l)-carbonyl]-amino]-
 sulfonyl]-2,3-dioxo-1-piperazinyl]-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-
 5 oxo-2-pyridincarboxamid versetzt. Das Gemisch wird 2 Stunden
 bei -10°C und 17 Stunden bei 0°C gerührt. Das Lösungsmittel
 wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rück-
 stand in 40 ml Essigsäureäthylester und 20 ml Eiswasser aus-
 geschüttelt. Wenn der pH-Wert der Lösung mit verdünnter Salz-
 säure auf 1,5 eingestellt wird, trennt sich ein Öl ab, wel-
 10 ches vom Lösungsmittel getrennt wird und unter vermindertem
 Druck getrocknet wird. Es werden 1,35 g der Titelverbindung
 erhalten.

15 F) Di-Natriumsalz der [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazoly]l)-
 2-[[1-[[[[4-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-
 carbonyl]-amino]-2,3-dioxo-1-piperazinyl]-sulfonyl]-ami-
 no]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]l]-amino]-2-oxoäthyliden]-
 amino]-oxy]-2-methylpropionsäure

20 Ein Gemisch von 2,6 ml Anisol und 13 ml Trifluoressigsäure
 wird mit 1,3 g (1,48 mMol) [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thia-
 zoly]l)-2-[[1-[[[[4-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridi-
 nyl)-carbonyl]-amino]-2,3-dioxo-1-piperazinyl]-sulfonyl]-
 amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]l]-amino]-2-oxoäthyliden]-
 25 amino]-oxy]-2-methylpropionsäurediphenylmethylester bei
 -10°C versetzt und das Gemisch 2 Stunden bei 0°C gerührt.
 Die flüchtigen Stoffe werden unter vermindertem Druck ab-
 destilliert und der Rückstand mit Äther digeriert. Es wer-
 den nach dem Trocknen 1,06 g des Trifluoressigsäuresalzes
 30 erhalten. Das Trifluoressigsäuresalz wird in 20 ml Wasser
 suspendiert und der pH-Wert der Suspension mit 1N Natron-
 lauge auf 6,5 eingestellt. Die gefriergetrocknete Lösung
 ergibt 1,10 g des Rohproduktes. Dieses wird an makroretiku-
 lärem Styrol-Divinylbenzol-Copolymer unter MPLC-Bedingungen
 35 chromatographiert, wobei Wasser als Elutionsmittel dient.
 Die Ausbeute beträgt 0,48 g. Das Produkt wird noch zweimal

1 mit anderen Proben, die in gleicher Weise hergestellt wurden,
 2 chromatographiert. Die zweite Säulenchromatographie
 3 erfolgt an makroretikulärem Styrol-Divinylbenzol-Copolymer,
 4 die dritte an Organogen. Jedesmal wird Wasser als Lösungsmittel
 5 verwendet. Die Endausbeute beträgt 0,10 g, F. >300°C.

B e i s p i e l 1 2

10 $[3S(Z)]-3-[[2\text{-Amino-4-thiazolyl}]-[(2\text{-fluoräthoxy})\text{-imino}]\text{-acetyl}]\text{-amino}]-N-[[3-[[[1,4\text{-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl}]\text{-carbonyl}]\text{-amino}]-2\text{-oxo-1-imidazolidinyl}]\text{-sulfonyl}]-2\text{-oxo-1-azetidincarboxamidäthyl}]\text{diisopropylamin-Salz}$

15 Eine Lösung von 0,33 g (1,4 mMol) (Z)-2-Amino- α -[(2-fluoräthoxy)-imino]-4-thiazolesigsäure in 5 ml wasserfreiem Dimethylformamid wird mit 0,19 g (1,4 mMol) N-Hydroxybenzotriazol und 0,18 g (1,4 mMol) N-Äthyl-diisopropylamin versetzt. Die Lösung wird bei 0°C mit 0,29 g (1,4 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und das Gemisch 1 Stunde gerührt. Anschließend wird es mit einer Lösung von 0,87 g
 20 (1,6 mMol) (3S)-3-Amino-N-[[3-[[[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl]-carbonyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-2-oxo-1-azetidincarboxamid-trifluoacetat-(1:2)-Salz (siehe Beispiel 1 G) und 0,41 g (3,2 mMol) N-Äthyl-diisopropylamin in 3 ml wasserfreiem Dimethylformamid versetzt und 2 Stunden bei 0°C gerührt. Das Gemisch wird weitere
 25 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Dicyclohexylharnstoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Der ölige Rückstand wird mit Wasser digeriert, bis das Produkt vollständig auskristallisiert ist. Der Feststoff (0,82 g) wird filtriert und das
 30 Filtrat auf pH 6,1 eingestellt und gefriergetrocknet. Der Feststoff wird in 40 ml Wasser suspendiert und der pH-Wert der Suspension mit 0,25N Natronlauge auf 6,0 eingestellt. Das unlösliche Material wird abfiltriert und das Filtrat
 35 gefriergetrocknet. 2 Portionen des gefriergetrockneten Produktes werden vereinigt (etwa 0,6 g) und an makroretikulärem

1 Styrol-Divinylbenzol-Copolymer chromatographiert, wobei
Wasser und Wasser/Acetonitril 95 : 5 als Elutionsmittel
dienen. Nach dem Gefriertrocknen ergeben die entsprechenden
Fraktionen 0,22 g der Titelverbindung mit einem F. von 163
5 bis 165°C.

Beispiel 13

Tri-Natriumsalz der [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-
[[1-[[[2-(carboxymethyl)-2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-
10 2-pyridinyl)-carbonyl]-hydrazino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-
2-oxo-3-azetidiny]l]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-
methylpropionsäure

A) N,O-Dibenzyl-comenamylchlorid-hydrochlorid

15

Eine Suspension von 16,77 g (50,0 mMol) N,O-Dibenzylcomen-
aminsäure in 360 ml wasserfreiem Dichlormethan wird bei 0
bis 5°C portionsweise mit 11,45 g (55,0 mMol) Phosphorpenta-
chlorid versetzt. Nach 1-stündigem Rühren bei Raumtempera-
20 tur wird der Niederschlag durch Absaugen gesammelt, mit 20 ml
wasserfreiem Dichlormethan gewaschen und unter vermindertem
Druck getrocknet. Es werden 15,02 g der Titelverbindung mit
einem F. von 126 bis 127°C (Zers.) erhalten.

25 B) [2-[(Phenylmethoxy)-carbonyl]-hydrazino]-essigsäure-1,1-
dimethyläthylester

Eine gerührte Lösung von 6,65 g (0,040 Mol) N-[(Phenylmeth-
oxy)-carbonyl]-hydrazin in 40 ml Dimethylformamid wird mit
30 einer Lösung von 8,58 g (0,044 Mol) tert.-Butylbromacetat
in 20 ml Dimethylformamid und einer Lösung von 8,2 ml
(0,048 Mol) N,N-Diisopropyläthylamin in 8 ml Dimethyl-
formamid versetzt. Das Gemisch wird einen Tag lang bei Raum-
temperatur gerührt und das Lösungsmittel dann unter vermin-
35 dertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in Äther und
Wasser aufgenommen. Die organische Schicht wird dreimal mit

1 Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter
vermindertem Druck eingedampft. Es bleibt ein Öl (10,6 g)
zurück, das durch Säulenchromatographie an Silikagel gerei-
nigt wird, wobei Essigsäureäthylester/Toluol (1 : 1) als
5 Elutionsmittel verwendet wird. Die entsprechenden Fraktionen
werden unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand
mit Petroläther gerührt. Es werden 6,0 g der Titelverbindung
mit einem F. von 61 bis 62°C erhalten.

10 C) [1-[[1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-pyridinyl]-
carbonyl]-2-[(phenylmethoxy)-carbonyl]-hydrazino]-essig-
säure-1,1-dimethyläthylester

Eine Lösung von 11,2 g (40,0 mMol) [2-[(Phenylmethoxy)-
15 carbonyl]-hydrazino]-essigsäure-1,1-dimethyläthylester in
60 ml wasserfreiem Acetonitril wird mit 15,6 ml (80,0 mMol)
N-Methyl-N-trimethylsilyltrifluoracetamid versetzt. Nach
30-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird die klare Lösung
unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand in
20 45 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst. Diese Lösung wird
bei Raumtemperatur zu einer Suspension von 15,61 g N,O-Di-
benzylcomenamylchlorid-hydrochlorid in 60 ml wasserfreiem
Dichlormethan gegeben. Nach Rühren über Nacht wird das Reak-
tionsgemisch unter vermindertem Druck eingedampft. Es bleibt
25 ein Rückstand, der mit 10 ml Methanol gerührt wird, unter
vermindertem Druck eingedampft wird und dann an Silikagel
chromatographiert wird, wobei Essigsäureäthylester und Essig-
säureäthylester/Methanol (10 : 1) als Elutionsmittel ver-
wendet werden. Nach dem Eindampfen unter vermindertem Druck
30 ergeben die entsprechenden Fraktionen einen festen Schaum,
der bei Rühren mit Äther kristallin wird. Die Ausbeute be-
trägt 12,7 g, F. 177 bis 178°C (Zers.).

35 D) [1-[(1,4-Dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-
hydrazino]-essigsäure-1,1-dimethyläthylester

1 Eine Suspension von 7,17 g (12,0 mMol) [1-[[1,4-Dihydro-4-
oxo-5-(phenylmethoxy)-2-pyridinyl]-carbonyl]-2-[(phenyl-
methoxy)-carbonyl]-hydrazino]-essigsäure-1,1-dimethyläthyl-
5 ester in 400 ml Methanol wird in Gegenwart von 1,6 g Pal-
ladium-auf-Aktivkohle (10 %) 40 Minuten lang hydriert. Der
Katalysator und das ausgefallene Produkt werden abfiltriert
und gründlich mit 300 ml wasserfreiem Dimethylformamid ge-
waschen, um das ausgefällte Produkt zu lösen. Aus den ver-
einigten Filtraten werden die Lösungsmittel unter vermin-
10 dertem Druck entfernt. Es bleibt ein Rückstand, der unter
Rühren mit Äther auskristallisiert (1,68 g, F. 221°C, Zers.)
Die Umkristallisation aus Methanol ergibt die reine Verbin-
dung in einer Ausbeute von 1,26 g, F. 225°C, Sinterpunkt
229°C (Zers.).

15

E) (3S)-[1-[(1,4-Dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-car-
bonyl]-2-[[[2-oxo-3-[[[(phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-
1-azetidiny]l]-carbonyl]-amino]-sulfonyl]-hydrazino]-essig-
säure-1,1-dimethyläthylester

20

Eine Suspension von 3,2 g (11,0 mMol) [1-[(1,4-Dihydro-5-
hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-hydrazino]-essigsäure-
1,1-dimethyläthylester in 120 ml wasserfreiem Essigsäure-
äthylester wird mit 9,0 ml (46,2 mMol) N-Methyl-N-trimethyl-
25 silyltrifluoracetamid versetzt. Es wird 1 Stunde bei Raum-
temperatur gerührt, wobei eine klare Lösung entsteht (Lö-
sung A).

30

Eine Suspension von 2,42 g (11,0 mMol) (S)-3-[[[(Phenylmeth-
oxy)-carbonyl]-amino]-2-azetidinon in 80 ml wasserfreiem
Essigsäureäthylester wird mit 0,99 ml (11,0 mMol) Chlor-
sulfonylisocyanat unter Rühren versetzt. Das Gemisch wird
1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann auf 0°C abge-
kühlt. Die Lösung A wird bei 0° hinzugefügt und über Nacht
35 bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach der Zugabe von 4 ml
Triäthylamin wird das Gemisch unter vermindertem Druck ein-

1 gedampft. Der Rückstand wird in 10 ml Methanol/Wasser (4 : 1)
 2 gelöst. Die Lösung wird in ein Gemisch von 30 ml Methanol/
 3 Wasser gegossen, wobei der pH-Wert bei 2 gehalten wird. Es
 4 verbleibt ein Rückstand (10,25 g), der bei Rühren mit eini-
 5 gen ml Wasser und Methanol kristallin wird. Der Niederschlag
 6 wird durch aufeinanderfolgendes Waschen unter Rühren mit
 7 Isopropanol/Wasser (4 : 1), Methanol, Methanol/Äther (1 : 1)
 8 und Äther gereinigt. Die Ausbeute nach dem Trocknen unter
 9 vermindertem Druck beträgt 2,39 g.

10

F) (S)-3-Amino-1-[[[2-(carboxymethyl)-2-[(1,4-dihydro-5-
 hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-hydrazino]-sulfonyl]-
 amino]-carbonyl]-2-azetidinon-trifluoracetat-Salz

15

Ein Gemisch aus 7,0 ml Trifluoressigsäure und 1,66 ml Thio-
 anisol wird bei 0°C mit 2,39 g (3,9 mMol) (3S)-[1-[(1,4-Di-
 hydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-2-[[[2-oxo-3-
 [(phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-1-azetidiny]-carbonyl]-
 amino]-sulfonyl]-hydrazino]-essigsäure-1,1-dimethyläthyl-
 20 ester versetzt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur
 wird die Lösung unter vermindertem Druck eingedampft. Der
 Rückstand wird nacheinander unter Rühren mit Essigsäureäthyl-
 ester, Essigsäureäthylester/Petroläther (1 : 1), Petroläther
 und Dichlormethan gewaschen und dann unter vermindertem Druck
 25 getrocknet. Das rohe Salz wird ohne weitere Reinigung in
 den nächsten Schritt eingesetzt. Die Ausbeute beträgt 2,15 g.

25

30

G) [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[2-(carboxy-
 methyl)-2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-
 carbonyl]-hydrazino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-
 azetidiny]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-methyl-
 propionsäurediphenylmethylester

35

Ein -30°C kaltes Gemisch aus 1,42 g (3,24 mMol) (Z)-2-Ami-
 no- α -[[2-(diphenylmethoxy)-1,1-dimethyl-2-oxoäthoxy]-imino]-
 4-thiazol-essigsäure und 1,81 ml (12,96 mMol) Triäthylamin

1 in 30 ml wasserfreiem Acetonitril wird mit 0,70 ml (3,24 mMol) Diphenylchlorphosphat versetzt (Lösung A).

5 Eine Suspension von 2,13 g (etwa 3,3 mMol) rohem (S)-3-Amino-1-[[[[2-(carboxymethyl)-2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-hydrazino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-azetidinon-trifluoracetat-Salz in 30 ml wasserfreiem Essigsäureäthylester wird bei Raumtemperatur mit 3,27 ml (12,96 mMol) Bistrimethylsilylacetamid versetzt. Nach 1-
 10 stündigem Rühren wird die klare Lösung abgekühlt und in die -30°C kalte Lösung A gegeben. Das Gemisch wird 1 Stunde bei -10°C und 1 1/2 Stunden bei 0°C gerührt und anschließend unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird mit einigen ml Wasser gerührt und der pH-Wert der Lösung durch
 15 Zugabe von verdünnter Salzsäure auf 2 eingestellt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, wieder in Wasser/Aceton bei pH 5,5 bis 6,0 durch Zugabe von verdünnter Natronlauge gelöst und durch MPLC an einem makroretikulärem Styrol-Divinylbenzol-Copolymer gereinigt, wobei mit
 20 einem Wasser-Methanol-Gradienten (0 bis 100%) eluiert wird. Das Gefriertrocknen der entsprechenden Fraktionen ergibt 270 mg der gereinigten Produkte. Eine Suspension des Salzes in einigen ml kaltem Wasser wird mit verdünnter Salzsäure auf pH 2 angesäuert, um die freie Säure auszufällen. Diese
 25 wird durch Absaugen gesammelt und unter vermindertem Druck getrocknet. Es werden 0,19 g mit einem F. von > 180°C (Zers.) erhalten.

30 H) [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[2-carboxymethyl)-2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-hydrazino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidinyll]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-methylpropionsäure-trifluoressigsäure-Salz

35 Eine -10°C kalte gerührte Lösung von 0,62 ml (8,0 mMol) Trifluoressigsäure und 0,087 ml (0,8 mMol) Thioanisol wird

1 langsam mit 0,17 g (0,2 mMol) [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-
thiazolyl)-2-[[1-[[[2-(carboxymethyl)-2-[(1,4-dihydro-5-
hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-hydrazino]-sulfonyl]-
amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]l]-amino]-2-oxo-äthyliden]-
5 amino]-oxy]-2-methylpropionsäurediphenylmethylester ver-
setzt. Es wird noch weitere 15 Minuten bei 0°C gerührt. Die-
Suspension wird unter vermindertem Druck bei -5°C eingedampft
und der Rückstand mit wasserfreiem Äther gerührt. Der Rück-
stand wird durch Absaugen gesammelt, mit wasserfreiem Was-
10 ser gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet. Es
werden 0,14 g mit einem F. von >230°C (Zers.) erhalten.

15 I) Tri-Natriumsalz der [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-
2-[[1-[[[2-(carboxymethyl)-2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-
oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-hydrazino]-sulfonyl]-amino]-car-
bonyl]-2-oxo-3-azetidiny]l]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-
oxy]-2-methylpropionsäure

20 115 mg (0,146 mMol) des [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-
2-[[1-[[[2-(carboxymethyl)-2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-
2-pyridinyl)-carbonyl]-hydrazino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-
2-oxo-3-azetidiny]l]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-
methylpropionsäure-trifluoressigsäure-Salzes werden in
25 1,5 ml Wasser suspendiert und der pH-Wert der Suspension
durch tropfenweise Zugabe von verdünnter Natronlauge auf
5,5 eingestellt. Die Lösung wird nacheinander über 2 Säulen
aus makroretikulärem Styrol-Divinylbenzol-Copolymer (0,05
bis 0,1 mm) und quervernetztem Dextrangel (25 bis 100 µm)
gegeben und mit Wasser eluiert. Die entsprechenden Fraktio-
30 nen werden vereinigt und lyophilisiert. Es werden 100 mg
der Titelverbindung erhalten.

Beispiel 14

35 Di-Natriumsalz der [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-
[[1-[[[3-[[[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-
acetyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-amino]-

carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-methylpropionsäure

5 A) 2-(Cyanomethyl)-5-(phenylmethoxy)-1-(phenylmethyl)-4-(1H)-pyridinon

10 Eine Suspension von 2,0 g (6 mMol) 2-(Chlormethyl)-5-(phenylmethoxy)-1-(phenylmethyl)-4-(1H)-pyridinon in 20 ml Acetonitril wird mit 3,9 g (60 mMol) Kaliumcyanid und 0,1 g [18]-Krone-6 versetzt. Das Gemisch wird 2,5 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Die Salze werden durch Absaugen abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Silikagel gereinigt, wobei Essigsäureäthylester/Methanol 15 (8 : 2) als Elutionsmittel verwendet wird. Die Ausbeute der Titelverbindung beträgt 0,55 g, F. 175 bis 180°C.

20 B) 1,4-Dihydro-5-hydroxy-4-oxo-1-(phenylmethyl)-2-pyridin-essigsäure

25 Ein Gemisch aus 2,45 g (7,16 mMol) 2-(Cyanomethyl)-5-(phenylmethoxy)-1-(phenylmethyl)-4-(1H)-pyridinon und 40 ml konzentrierter Salzsäure (37 %) wird 4 Stunden bei 70°C gerührt und dann unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in 15 ml eiskaltem Wasser suspendiert und der pH-Wert der Suspension durch Zugabe von 5N Natronlauge auf 2,0 eingestellt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Eiswasser und Äther gewaschen und unter vermindertem Druck 30 getrocknet (1,71 g). Die rohe Säure wird in 20 ml 0,5N Natronlauge gelöst, durch Ansäuern mit 2N Salzsäure auf pH 1,8 wieder ausgefällt, durch Absaugen gesammelt und mit Eiswasser gewaschen. Die Ausbeute beträgt 1,52 g, F. 231 bis 35 235°C.

1 C) 1,4-Dihydro-5-hydroxy-4-oxo-N-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-
1-(phenylmethyl)-2-pyridinacetamid

5 Eine Suspension von 9,29 g (35,83 mMol) 1,4-Dihydro-5-hydroxy-
4-oxo-1-(phenylmethyl)-2-pyridinessigsäure, 0,28 g (1,79 m-
Mol) N-Hydroxybenzotriazol, 0,22 g (1,79 mMol) N-Dimethyl-
aminopyridin, 3,62 g (35,83 mMol) N-Aminoimidazolidinon und
8,13 g (39,41 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid in 115 ml was-
10 serfreiem Dimethylformamid wird mit 4,99 ml (35,83 mMol)
Triäthylamin versetzt. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur
gerührt. Der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff wird abfil-
triert, mit Dimethylformamid gewaschen und das Filtrat unter
vermindertem Druck eingedampft. Es verbleibt ein Rückstand,
15 der kristallin wird, wenn er mit 110 ml Dichlormethan ge-
rührt wird. Der Niederschlag wird durch Absaugen gesammelt
und unter vermindertem Druck getrocknet. Eine Suspension
dieses Rohproduktes in 65 ml wasserfreiem Acetonitril wird
mit 14,0 ml (71,6 mMol) N-Methyl-N-trimethylsilyltrifluor-
20 acetamid versetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei Raumtempera-
tur wird der nicht gelöste Dicyclohexylharnstoff abfiltriert
und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Der
ölige Rückstand wird in 70 ml Methanol 15 Minuten lang ge-
kocht und dann abgekühlt. Der Niederschlag wird durch Ab-
saugen gesammelt, nacheinander mit Methanol, Methanol/Äther
25 (1 : 1) und Äther gewaschen und unter vermindertem Druck ge-
trocknet. Die Ausbeute beträgt 8,7 g, Sinterpunkt 242°C,
F. 260 bis 265°C (Zers.).

30 D) Natriumsalz des (S)-[1-[[[[3-[[[1,4-Dihydro-5-hydroxy-4-
oxo-1-(phenylmethyl)-2-pyridinyl]-acetyl]-amino]-2-oxo-
1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-
azetidiny]l]-carbaminsäurephenylmethylester

35 Eine Suspension von 3,42 g (10,0 mMol) 1,4-Dihydro-5-hydroxy-
4-oxo-N-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-1-(phenylmethyl)-2-pyridin-
acetamid in 50 ml wasserfreiem Essigsäureäthylester wird mit

- 1 5,86 ml (30,0 mMol) N-Methyl-N-trimethylsilyltrifluoracidamid versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt (Lösung A).
- 5 Eine Lösung von 2,20 g (10,0 mMol) (S)-3-[[[(Phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-2-azetidinon in 50 ml wasserfreiem Essigsäureäthylester wird unter Rühren mit 0,90 ml (10,0 mMol) Chlorsulfonylisocyanat versetzt und das Gemisch 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird es auf 0°C abgekühlt und die Lösung A unter Rühren bei 0°C hinzugegeben.
- 10 Nach dem Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird das Gemisch unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand in einigen ml Methanol und Wasser aufgenommen. Der pH-Wert der Lösung wird durch Zugabe von verdünnter Natronlauge auf 5,5 eingestellt und die filtrierte Lösung wird gefriergetrocknet. Es wird eine MPLC an einem makroretikulären Styrol-Divinylbenzol-Copolymer durchgeführt, wobei mit Wasser/Aceton (8 : 1) eluiert wird. Anschließend werden die entsprechenden reinen Fraktionen gefriergetrocknet. Es werden 0,40 g der Titelverbindung erhalten. Die nicht reinen Fraktionen werden einer zweiten MPLC unterworfen, wobei dieselben Bedingungen eingehalten werden. Die Ausbeute beträgt 0,60 g.
- 15
- 20
- 25 E) (S)-N-[3-[[[(3-Amino-2-oxo-1-azetidinyll)-carbonyl]-amino]-sulfonyl]-2-oxo-1-imidazolidinyll]-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinacetamid-trifluoracetat-Salz
- Eine Lösung von 0,90 g (1,3 mMol) des Natriumsalzes des
- 30 (S)-[1-[[[[3-[[[1,4-Dihydro-5-hydroxy-4-oxo-1-(phenylmethyl)-2-pyridinyll]-acetyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyll]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidinyll]-carbaminsäurephenylmethylesters in 13 ml wasserfreiem Dimethylformamid, welches 0,50 ml (6,5 mMol) Trifluoressigsäure enthält, wird
- 35 in Gegenwart von 0,15 g Palladium-auf-Kohlenstoff (10 %) 20 Minuten lang hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert

1 und mit einigen ml Dimethylformamid gewaschen. Das Filtrat
wird unter vermindertem Druck eingedampft. Es verbleibt ein
ölicher Rückstand, der kristallin wird, wenn er mit einigen
ml Essigsäureäthylester gerührt wird. Die Ausbeute beträgt
5 0,675 g, F. >150°C (Zers.)

Einfaches Rühren dieser rohen Titelverbindung in wasser-
freiem Essigsäureäthylester für 1 Stunde und anschließende
Filtration, Waschen mit Essigsäureäthylester und Trocknen
10 unter vermindertem Druck verbessert die Reinheit. Die Aus-
beute beträgt 80 %, F. > 165°C (Zers.).

F) [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[3-[(1,4-
dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-acetyl]-amino]-2-oxo-
15 1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-
azetidiny]l]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-methyl-
propionsäurediphenylmethylester

Eine Suspension von 0,75 g (1,35 mMol) (S)-N-[3-[[[(3-Amino-
20 2-oxo-1-azetidiny]l)-carbonyl]-amino]-sulfonyl]-2-oxo-1-imida-
zolidinyl]-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinacetamid-
trifluoracetat-Salz in 12 ml wasserfreiem Essigsäureäthyl-
ester wird mit 1,1 ml (4,45 mMol) Bistrimethylsilylacetyl-
amid versetzt. Nach 1-stündigem Rühren bei Raumtemperatur
25 wird die klare Lösung unter vermindertem Druck eingedampft
und der ölige Rückstand in 12 ml wasserfreiem Essigsäure-
äthylester gelöst (Lösung A).

Eine -30°C kalte Suspension von 0,60 g (1,35 mMol) (Z)-2-
30 Amino- α -[[2-(diphenylmethoxy)-1,1-dimethyl-2-oxoäthoxy]-
imino]-4-thiazolessigsäure in 12 ml wasserfreiem Acetonitril
wird mit 0,57 ml (5,4 mMol) Triäthylamin und anschließend mit
0,29 ml (1,35 mMol) Diphenylchlorphosphat versetzt.
Es wird 1 Stunde bei -30°C und eine weitere Stunde bei 0°C
35 gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck
entfernt und der Rückstand durch Rühren mit einigen ml Was-

1 ser bei 0°C ausgefällt. Der Niederschlag wird durch Absaugen
 gesammelt, mit kaltem Wasser gewaschen, in Wasser vom pH-
 Wert 2 durch Zugabe einiger Tropfen verdünnter Salzsäure
 suspendiert, abfiltriert, nacheinander mit Wasser, Methanol
 5 und Äther gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet.
 Die Ausbeute beträgt 1,07 g, F.>180°C (Zers.). Dieses Roh-
 produkt wird in den nächsten Schritt ohne weitere Reinigung
 eingesetzt.

10 G) Di-Natriumsalz des [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-
 2-[[[1-[[[3-[[[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-
 acetyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-amino]-
 carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]l]-amino]-2-oxoäthyliden]-
 amino]-oxy]-2-methylpropionsäure

15 Eine -10°C kalte Lösung von 2,0 ml Anisol in 10 ml Tri-
 fluoressigsäure wird mit 1,01 g (1,17 mmol) rohem [3S(Z)]-
 2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[[1-[[[3-[[[1,4-dihydro-5-
 hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-acetyl]-amino]-2-oxo-1-imidazo-
 lidinyl]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]l]-
 amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-methylpropionsäure-
 20 diphenylmethylester versetzt. Nach 20-minütigem Rühren bei
 -10°C wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck bei
 +10°C abgedampft. Der Rückstand wird mit einigen ml Di-
 25 chlormethan gerührt, abfiltriert und nocheinmal mit einigen
 ml Dichlormethan gerührt. Der Rückstand wird durch Absaugen
 gesammelt, mit Hexan gewaschen und unter vermindertem Druck
 getrocknet. Das Rohprodukt (1,06 g) wird in einigen ml Was-
 ser/Acetonitril suspendiert und dann durch Einstellung des
 30 pH-Wertes auf 6,0 durch Zugabe von 1N Natronlauge gelöst.
 Nach dem Konzentrieren unter vermindertem Druck wird die
 wäßrige Lösung durch MPLC an makroretikulärem Styrol-Divinyl-
 benzol-Copolymer chromatographiert, wobei mit Wasser eluiert
 wird. Die entsprechenden Fraktionen werden vereinigt und ge-
 35 friergetrocknet. Die Ausbeute beträgt 0,10 g, F. >255°C.

1

Beispiel 15

5

Di-Natriumsalz der [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-[[3-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-1-oxo-2-propenyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]l]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-methylpropionsäure

10

A) 2-((1-Hydroxy-1-methoxy-)-methyl)-5-(phenylmethoxy)-4-(1H)-pyridinon

15

9,0 g 2-(Hydroxymethyl)-5-(phenylmethoxy)-4-(1H)-pyridinon und 26 g Mangandioxid (aktiviert) werden in 100 ml Methanol über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es fallen Kristalle des Produktes aus. Nach 10-minütigem Kochen des Reaktionsgemisches und einer heißen Filtration durch Hyflo wird der Filterkuchen zweimal mit 50 ml kochendem Methanol gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden eingedampft und der Rückstand mit 50 ml Essigsäureäthylester gerührt. Es fallen weiße Kristalle des Produktes aus. Die Ausbeute beträgt 9,7 g, F. 156°C (Zers.).

20

B) 3-[1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-pyridinyl]-2-propensäureäthylester

25

0,5 g p-Toluolsulfonsäure, 6,26 g 2-(1-Hydroxy-1-methoxymethyl)-5-(phenylmethoxy)-4-(1H)-pyridinon und 8,35 g Carbäthoxymethylentriphenylphosphoran werden 3 Stunden in 100 ml Dioxan bei 70°C gerührt. Es bildet sich eine klare dunkelfarbige Lösung. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck verbleibt ein öliger Rückstand der Titelverbindung und Triphenylphosphinoxid. Der Rückstand wird in 30 ml Isopropanol gelöst, worauf Kristalle des Produktes auszufallen beginnen. Die Lösung wird über Nacht im Kühlschrank stehengelassen. Die Kristalle werden dann abfiltriert, mit Äther gewaschen und aus Isopropanol umkristallisiert. Die Ausbeute beträgt 5,72 g, F. 188°C.

35

1 C) 3-[1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-pyridinyl]-2-propensäure

5 1,5 g 3-[1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-pyridinyl]-2-propensäureäthylester und 0,29 g Kaliumhydroxid werden in 30 ml Äthanol 2 Stunden bei 50°C gerührt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand in 100 ml Wasser gelöst und filtriert. Das Filtrat wird mit 2N Salzsäure versetzt, bis der pH-Wert 5 erreicht. Die Kristalle der Titelverbindung
10 fallen aus der Lösung aus. Sie werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet. Die Ausbeute beträgt 1,14 g, F. 236°C.

15 D) 3-[1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-pyridinyl]-N-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-2-propenamid

10,85 g 3-[1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-pyridinyl]-2-propensäure, 1 g N-Hydroxybenzotriazol, 0,01 g N,N-Dimethylaminopyridin und 8,24 g Dicyclohexylcarbodiimid werden
20 30 Minuten in 100 ml Dimethylformamid gerührt. Nach dem Abkühlen auf 0°C werden 4 g N-Aminoimidazolidinon zugegeben und 1 Stunde bei 0°C und 10 Stunden bei Raumtemperatur weiter gerührt. Die erhaltene Suspension wird auf 60°C erwärmt und filtriert. Sie wird wieder in 50 ml Dimethylformamid suspendiert, auf 60°C erwärmt und erneut filtriert.
25 Die vereinigten Filtrate werden bei 40°C (Ölvakuum) eingedampft. Der ölige Rückstand wird mit 50 ml Wasser, das 2 g Natriumhydrogencarbonat enthält, gerührt. Nach dem Abfiltrieren wird der Feststoff mit Wasser, Aceton und Äther gewaschen.
30 Nach dem Trocknen werden 12,3 g des Feststoffes erhalten. Er wird zusammen mit 8 g p-Toluolsulfonsäure in 100 ml Dichlormethan 1 Stunde gerührt. Die Filtration ergibt 12,98 g eines weißen Feststoffes. Diese Verbindung wird in Wasser suspendiert. Die Umkristallisation aus Wasser/Dimethylformamid ergibt
35 8,49 g der Titelverbindung mit einem F. von 271°C.

1. E) (3S)-[1-[[[3-[3-[1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-pyridinyl]-1-oxo-2-propenyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]-carbaminsäurephenylmethylester

5

3,55 g 3-[1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-pyridinyl]-N-2-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-2-propenamid werden in 100 ml Essigsäureäthylester suspendiert und mit 6,3 g N-Methyl-N-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid versetzt. Nach 1-stündigem Rühren erhält man eine klare Lösung. Die Lösung wird dann innerhalb von 10 Minuten zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 3,3 g (S)-1-[[[(Chlorsulfonyl)-amino]-carbonyl]-3-[[[(phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-2-azetidinon in 50 ml Essigsäureäthylester gegeben. Nach Rühren über Nacht wird das Lösungsmittel abgedampft und der ölige Rückstand 1 Stunde mit 50 ml Isopropanol gerührt. Der erhaltene Niederschlag wird abfiltriert und mit Isopropanol und Äther gewaschen. Die Ausbeute beträgt 5,91 g.

- 20 F) (3S)-3-Amino-N-[[3-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-1-oxo-2-propenyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-1-azetidincarboxamid-trifluoracetat-Salz

25 6,8 g (3S)-[1-[[[3-[3-[1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-pyridinyl]-1-oxo-2-propenyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-2-azetidiny]-carbaminsäurephenylmethylester werden über Nacht bei Raumtemperatur in 60 ml Trifluoressigsäure/Thioanisol (3 : 1) gerührt. Nach dem Eindampfen der erhaltenen Lösung auf ein Drittel ihres Volumens werden 50 ml Isopropanol und 10 ml Äther zugegeben. Das (3S)-3-Amino-N-[[3-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-1-oxo-2-propenyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-1-azetidincarboxamid-trifluoracetat-Salz fällt als weißer Niederschlag aus. Es wird mehrere Male mit Äther gewaschen und getrocknet. Die Ausbeute beträgt 4,30 g.

35

-116-

1 G) Di-Natriumsalz der [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-
2-[[[1-[[[3-[[3-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-
1-oxo-2-propenyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfo-
5 nyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]l]-amino]-2-oxo-
äthyliden]-amino]-oxy]-2-methylpropionsäure

2,2 g (Z)-2-Amino- α -[[2-(diphenylmethoxy)-1,1-dimethyl-2-
oxoäthoxy]-imino]-4-thiazolessigsäure und 1,5 g Triäthyl-
amin werden in 150 ml Acetonitril gelöst. Die Lösung wird
10 bei -30°C tropfenweise mit 1,4 g Diphenylchlorphosphat ver-
setzt und das Gemisch dann 1 Stunde gerührt. 3,3 g (3S)-3-
Amino-N-[[3-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-1-oxo-2-propenyl]-
amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-
1-azetidincarboxamid-2,0-trifluoracetat-Salz werden in 100 ml
15 Essigsäureäthylester suspendiert und mit 6 ml N-Methyl-N-
(trimethylsilyl)-trifluoracetamid behandelt und anschlie-
Bend 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird
bei -30°C innerhalb von 15 Minuten tropfenweise zu der ak-
tivierten Säure gegeben. Es wird dann 1 Stunde bei -10°C
20 und 30 Minuten bei 0°C gerührt. Das Lösungsmittel wird un-
ter vermindertem Druck abgedampft und das verbleibende Öl
mit Eiswasser bei pH 2 (2N Phosphorsäure) gerührt. Das Eis-
wasser wird verworfen und der Rückstand erneut mit Eiswas-
ser gewaschen und dann in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst.
25 Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und das Fil-
trat dann eingedampft. Der Diphenylmethylester der Titel-
verbindung wird als fester Schaum in einer Ausbeute von
1,81 g isoliert.

30 1,5 g des Produktes werden in 30 ml Trifluoressigsäure/Ani-
sol bei 0°C 30 Minuten lang gerührt. Nach der Zugabe von
100 ml Äther werden 1,7 g des Trifluoressigsäuresalzes der
Titelverbindung durch Filtration isoliert. Dieses wird in
10 ml Wasser gelöst und mit Natriumhydrogencarbonatlösung
35 versetzt, bis der pH-Wert 5,5 erreicht. Die filtrierte Lö-
sung wird an makroretikulärem Styrol-Divinylbenzol-Copolymer

1. (400 g) chromatographiert, wobei Wasser als Elutionsmittel verwendet wird. Die entsprechenden Fraktionen enthalten 0,64 g des Produktes. Eine Bioautographie ergibt eine geringe Menge eines bioaktiven Nebenproduktes. Das Produkt wird einer zweiten Säulenchromatographie an Merck Lobar C mit Wasser als Elutionsmittel unterworfen. Die entsprechenden Fraktionen enthalten 0,17 g der Titelverbindung.

B e i s p i e l 1 6

10 Di-Natriumsalz der [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[2-[3-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-1-oxo-2-propenyl]-hydrazino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]l]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-methylpropionsäure

15

A) 3-[1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-pyridinyl]-2-propensäure-2-[(1,1-dimethyläthoxy)-carbonyl]-hydrazid

20

1,36 g 3-[1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-pyridinyl]-2-propensäure, 0,75 g N-Hydroxybenzotriazol, 0,01 g N,N-Dimethylaminopyridin und 1,06 g Dicyclohexylcarbodiimid werden in 20 ml Dimethylformamid bei 0°C 20 Minuten gerührt. Dann werden 0,66 g N-(tert.-Butoxycarbonyl)-hydrazin zugegeben. Nach Rühren über Nacht wird der entstandene Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat mit 10 ml Dimethylformamid gewaschen. Das Filtrat wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand in 30 ml Wasser suspendiert. Anschließend wird 1 g Natriumhydrogencarbonat zugesetzt und nach dem Rühren wird die Titelverbindung abfiltriert. Die Umkristallisation aus Dimethylformamid/Wasser ergibt weiße Kristalle in einer Ausbeute von 1,47 g mit einem F. von 141°C.

25

30

35

B) 3-[1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-pyridinyl]-2-propensäurehydrazid

1 3,86 g 3-[1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-pyridinyl]-
2-propensäure-2-[[[1,1-dimethyläthoxy)-carbonyl]-hydrazid
werden bei 0 bis 5°C in 30 ml Trifluoressigsäure eine halbe
5 Stunde gerührt. Das Trifluoressigsäuresalz der Titelver-
bindung fällt nach Zugabe von 50 ml Diäthyläther aus. Das
Salz wird in 30 ml Wasser suspendiert, mit 2 g Natrium-
hydrogencarbonat 20 Minuten gerührt und dann die Titelver-
bindung abfiltriert. Sie wird mit Wasser gewaschen und ge-
trocknet, wobei man ein beigefarbenes Pulver in einer Aus-
10 beute von 2,75 g erhält.

C) (3S)-1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-pyridin-
carbonsäure-2-[[[[2-oxo-3-[[[phenylmethoxy)-carbonyl]-
amino]-1-azetidiny]l]-carbonyl]-amino]-sulfonyl]-hydrazid

15

2,86 g 3-[1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-pyridi-
nyl]-2-propensäurehydrazid und 8,1 g N-Methyl-N-(trimethyl-
silyl)-trifluoracetamid werden 1 Stunde in 50 ml Essig-
säureäthylester gerührt. Die erhaltene klare Lösung wird
20 innerhalb von 10 Minuten bei 0°C mit einer Lösung von 3,27g
(S)-1-[[[(Chlorsulfonyl)-amino]-carbonyl]-3-[[[phenylmethoxy)-
carbonyl]-amino]-2-azetidinon versetzt. Nach Rühren über
Nacht wird das Lösungsmittel eingedampft und der Rückstand
mit 50 ml Isopropanol und einem Tropfen Säure gerührt. Die
25 Titelverbindung wird abfiltriert und mit Isopropanol und
Äther gewaschen. Die Ausbeute beträgt 5,42 g.

D) (3S)-3-[1,4-Dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl]-2-
propensäure-2-[[[[3-amino-2-oxo-1-azetidiny]l)-carbonyl]-
30 amino]-sulfonyl]-hydrazid-trifluoracetat-Salz

30

5,2 g (3S)-1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-pyri-
dincarbonsäure-2-[[[[2-oxo-3-[[[phenylmethoxy)-carbonyl]-
amino]-1-azetidiny]l]-carbonyl]-amino]-sulfonyl]-hydrazid
35 werden in 50 ml Trifluoressigsäure/Thioanisol (3 : 1) bei
Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die klare Lösung wird

1 mit einem Gemisch von 100 ml Äther/Isopropanol (8 : 2)
 versetzt. Der erhaltene Niederschlag wird abfiltriert und
 mit Äther gewaschen. Die Ausbeute beträgt nach dem Trock-
 nen 4,01 g.

5

E) Di-Natriumsalz der [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-
 2-[[[1-[[[2-[3-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-
 1-oxo-2-propenyl]-hydrazino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-
 2-oxo-3-azetidiny]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-
 2-methylpropionsäure

10

1,5 g (Z)-2-Amino- α -[[2-(diphenylmethoxy)-1,1-dimethyl-
 2-oxoäthoxy]-imino]-4-thiazolessigsäure und 1 g Triäthyl-
 amin werden in 100 ml Acetonitril gelöst. Die Lösung wird
 15 bei -30°C tropfenweise mit 1 g Diphenylchlorphosphat ver-
 setzt und das Gemisch dann 1 Stunde gerührt.

20

2,0 g (3S)-3-[1,4-Dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl]-2-
 propensäure-2-[[[(3-amino-2-oxo-1-aztidinyl)-carbonyl]-
 amino]-sulfonyl]-hydrazid-trifluoracetat-Salz und 5,5 ml
 N-Methyl-N-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid werden in
 50 ml Essigsäureäthylester bei Raumtemperatur 1 Stunde ge-
 rührt. Die erhaltene klare Lösung wird abgekühlt und bei
 -30°C tropfenweise zu der aktivierten Säure gegeben. Das
 25 Gemisch wird 1 Stunde bei -30°C, 30 Minuten bei -10°C und
 1 Stunde bei 0°C gerührt. Die Lösungsmittel werden dann un-
 ter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand mit
 50 ml Isopropanol gerührt. Der entstandene Feststoff wird
 abfiltriert und mit 100 ml Eiswasser 20 Minuten bei pH 2
 30 (Phosphorsäure) gerührt. Nach dem Filtrieren erhält man
 den Diphenylmethylester der Titelverbindung, der dreimal
 mit 50 ml Portionen Eiswasser gewaschen wird und getrock-
 net wird (1,78 g). 1,5 g des Esters werden mit 50 ml Tri-
 fluoressigsäure/Anisol (4 : 1) 30 Minuten lang bei 0°C
 35 gerührt. Nach Zugabe von 150 ml Äther wird das Trifluor-
 essigsäuresalz der freien Säure der Titelverbindung ab-

1 filtriert (1,65 g).

1 g dieses Produktes wird in 5 ml Wasser suspendiert und
 der pH-Wert mit Natriumhydrogencarbonat auf 6,0 eingestellt.
 5 Die klare Lösung wird dann an 400 g makroretikulärem Sty-
 rol-Divinylbenzol-Copolymer mit Wasser als Elutionsmittel
 chromatographiert. Es werden 413 g der Titelverbindung er-
 halten. 400 mg des Produktes werden an Merck Lobar C mit
 Wasser als Elutionsmittel rechromatographiert. Die Aus-
 10 beute beträgt 160 mg.

B e i s p i e l 1 7

Di-Natriumsalz der [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-
 [[1-[[[[[2-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-
 15 carbonyl]-amino]-äthyl]-amino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-
 2-oxo-3-azetidinyll]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-
 methylpropionsäure

A) N-(4-Methoxybenzyl)-O-benzylcomenaminsäure

20 10 g O-Benzylcomensäure und 10 ml 4-Methoxybenzylamin in
 60 ml Wasser werden 4 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Das
 Reaktionsgemisch wird mit 2N Salzsäure bei Raumtemperatur
 auf pH 2 eingestellt. Es werden 15 g Kristalle erhalten.
 25 Die Umkristallisation aus Dioxan ergibt 12,3 g der Titel-
 verbindung mit einem F. von 175°C.

B) 1,4-Dihydro-1-[(4-methoxyphenyl)-methyl]-4-oxo-5-(phe-
 nylmethoxy)-N-[2-[(phenylmethyl)-amino]-äthyl]-2-pyridin-
 30 carboxamid

3,69 g N-[(4-Methoxyphenyl)-methyl]-O-benzyl-comenamini-
 säure, 1,50 g N-Hydroxybenzotriazol und 2,05 g Dicyclo-
 hexylcarbodiimid werden 1 Stunde bei Raumtemperatur in
 50 ml Dioxan gerührt. Eine Lösung von 1,35 g N-Benzyläthy-
 35 lendiamin in 5 ml Dioxan wird tropfenweise zugegeben. Nach

1 Rühren über Nacht wird der entstandene Dicyclohexylharn-
stoff abfiltriert und das Dioxan aus dem Filtrat abgedampft.
Der ölige Rückstand wird in 50 ml Dichlormethan gelöst und
mit zwei 50 ml Portionen von 10%igem Natriumhydrogencarbo-
5 nat extrahiert und anschließend mit Wasser gewaschen. Nach
dem Trocknen der Dichlormethanlösung über Natriumsulfat
wird die Lösung eingedampft. Der zurückbleibende Fest-
stoff wird aus Äthanol umkristallisiert. Es werden 4,2 g
Kristalle der Titelverbindung mit einem F. von 112°C er-
10 halten.

C) N-(2-Aminoäthyl)-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridin-
carboxamid-p-toluolsulfonat-Salz

15 9,95 g 1,4-Dihydro-1-[(4-methoxyphenyl)-methyl]-4-oxo-5-
(phenylmethoxy)-N-[2-[(phenylmethyl)-amino]-äthyl]-2-
pyridincarboxamid und 7,7 g p-Toluolsulfonsäure in 100 ml
Methanol werden mit 3 g Palladium-auf-Aktivkohle (10 %)
behandelt und Wasserstoff 6 Stunden lang bei 45 bis 50°C
20 durch das Reaktionsgemisch geleitet. Anschließend wird
Argon 10 Minuten lang durch das Reaktionsgemisch gelei-
tet. Das Gemisch wird filtriert und das Filtrat einge-
dampft. Es werden beigefarbene Kristalle der Titelverbin-
dung erhalten, die zunächst mit 20 ml kaltem Methanol und
25 dann mit 50 ml Äther gewaschen werden. Die Ausbeute be-
trägt 10,5 g, F. 271°C.

D) N-(2-Aminoäthyl)-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridin-
carboxamin-dihydrochlorid

30 5,42 g N-(2-Aminoäthyl)-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-
pyridincarboxamid-p-toluolsulfonsäuresalz werden in 50 ml
Ameisensäure gelöst und anschließend 7,5 ml Ameisensäure/
Chlorwasserstoffgas (2,2 Äquivalente Chlorwasserstoff) und
35 150 ml Äther zugegeben. Es werden weiße Kristalle erhalten. Nach
dem Abfiltrieren und Waschen mit 200 ml Äther werden 2,60 g

1 der Titelverbindung mit einem F. von 287°C erhalten.

5 E) (3S)-[1-[[[[[2-[[[(1,4-Dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-amino]-äthyl]-amino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]-carbaminsäurephenylmethylester

10 4,38 g (S)-3-[[[(Phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-2-azetidinon werden in 50 ml Essigsäureäthylester suspendiert und bei Raumtemperatur mit 2,83 g Chlorsulfonylisocyanat versetzt. Nach 30-minütigem Rühren wird eine klare Lösung erhalten.

15 5,40 g N-(2-Aminoäthyl)-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridincarboxamid-dihydrochlorid in 50 ml Acetonitril werden zusammen mit 24 g (6 Äquivalente) N-Methyl-N-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid bei 50°C 1 Stunde gerührt. Die flüchtigen Stoffe werden unter vermindertem Druck abgedampft. Der verbleibende ölige Rückstand wird mit 50 ml
20 Essigsäureäthylester versetzt.

25 Die wie vorstehend hergestellten Lösungen werden auf 0°C abgekühlt und die zweite Lösung unter Rühren zur ersten Lösung gegeben. Nach Rühren über Nacht werden 200 ml Isopropanol unter Rühren bei 0°C zugegeben. Es wird die Titelverbindung in Form von beigefarbenen Kristallen in einer Ausbeute von 8,77 g mit einem F. von 145°C erhalten.

30 F) (3S)-N-[[[[[(3-Amino-2-oxo-1-azetidiny)-carbonyl]-amino]-sulfonyl]-amino]-äthyl]-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridincarboxamid-2,0-trifluoracetat-Salz

35 2 g (3S)-[1-[[[[[2-[[[(1,4-Dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-amino]-äthyl]-amino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]-carbaminsäurephenylmethylester werden in 20 ml Thioanisol/40 ml Trifluoressigsäure bei 0°C

1 12 Stunden gerührt. Nach Zugabe von 100 ml Äther werden
 feine weiße Kristalle der Titelverbindung abfiltriert. Sie
 werden mit 50 ml Isopropanol und 100 ml Äther gewaschen.
 Es werden 2,12 g der Titelverbindung mit einem F. von 136°C
 5 (Zers.) erhalten.

G) [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[[2-
 [[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-
 amino]-äthyl]-amino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-
 10 azetidinyll]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-methyl-
 propionsäurediphenylmethylester:

4,40 g (Z)-2-Amino- α -[[2-(diphenylmethoxy)-1,1-dimethyl-2-
 oxoäthoxy]-imino]-4-thiazolessigsäure und 3 g Triäthylamin
 15 werden in 150 ml Acetonitril gelöst. Die Lösung wird bei
 -30°C tropfenweise mit 2,8 g Diphenylchlorphosphat ver-
 setzt und das Gemisch dann 1 Stunde gerührt.

6,13 g (3S)-N-[[[[[(3-Amino-2-oxo-1-azetidinyll)-carbonyl]-
 amino]-sulfonyl]-amino]-äthyl]-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-
 20 oxo-2-pyridincarboxamid-2.0-trifluoracetat-Salz und 17 g
 N-Methyl-N-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid werden 2
 Stunden in 100 ml Essigsäureäthylester gerührt. Das Lö-
 sungsmittel der klaren Lösung wird unter vermindertem Druck
 25 abdestilliert und der verbleibende ölige Rückstand 2 Stun-
 den bei 30°C eingedampft (Ölvakuum < 0,01 mm). Der Rück-
 stand wird wiederum in 100 ml Essigsäureäthylester gelöst
 und bei -30°C innerhalb von 30 Minuten tropfenweise zu der
 30 aktivierten Säure gegeben. Das Gemisch wird 1 Stunde bei
 -10°C und 1 Stunde bei 0°C gerührt. Das Lösungsmittel wird
 abgedampft und der verbleibende ölige Rückstand mit Eis-
 wasser bei pH 3 (2N Phosphorsäure) gerührt. Das Eiswasser
 wird verworfen und der Rückstand erneut mit Eiswasser ge-
 waschen und getrocknet. Es werden 7,8 g beigefarbene Kri-
 35 stalle erhalten.

- 1 H) Di-Natriumsalz der [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-
 [[1-[[[[[2-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-
 carbonyl]-amino]-äthyl]-amino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-
 2-oxo-3-azetidiny]l]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-
 5 2-methylpropionsäure

3 g [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[[2-[[[(1,4-
 dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-amino]-äthyl]-
 aminin]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]l]-amino]-
 10 2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-methylpropionsäurediphenyl-
 methylester werden 30 Minuten lange in 30 ml Trifluoressig-
 säure/Anisol gerührt. Das Trifluoressigsäuresalz der freien
 Säure wird nach Ausfällen mit Äther isoliert. 7,9 g dieses
 Produktes werden in 20 ml Wasser suspendiert und der pH-
 15 Wert der Suspension mit Natriumhydrogencarbonat auf 6,0 ein-
 gestellt. Nach halbstündigem Rühren wird die Suspension
 filtriert und die Lösung an makroretikulärem Styrol-Divinyl-
 benzol-Copolymer mit Wasser als Elutionsmittel chromatogra-
 phiert. Die Ausbeute beträgt 0,24 g. Dieses Produkt wird er-
 20 neut an einer Merck Lobar C-Säule chromatographiert. Die
 Ausbeute beträgt 0,078 g, F. 275°C (Zers.).

Beispiel 18

Di-Natriumsalz der [2S[2 α ,3 β (Z)]]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazo-
 25 ly]l)-2-[[1-[[[[[3-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridi-
 nyl)-carbonyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-
 amino]-carbonyl]-2-methyl-4-oxo-3-azetidiny]l]-amino]-2-oxo-
 äthyliden]-amino]oxy]-2-methylpropionsäure

30 A) (2S-trans)-[1-[[[[[3-[[[1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-
 2-pyridinyl]-carbonyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-
 sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-methyl-4-oxo-3-azetidiny]l]-
 carbaminsäurephenylmethylester

35 2,35 g (3S-trans)-(4-Methyl-2-oxo-3-azetidiny]l)-carbaminsäure-
 phenylmethylester und 1,41 g Chlorsulfonylisocyanat werden

-125-

1 1 Stunde bei 0° bis 5°C in 50 ml Essigsäureäthylester ge-
 rührt. Es wird eine klare Lösung erhalten (Lösung A). 3,28 g
 1,4-Dihydro-4-oxo-N-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-5-(phenylmeth-
 oxy)-2-pyridincarboxamid und 6 g N-Methyl-N-(trimethylsilyl)-
 5 trifluoracetamid werden 1 Stunde bei 40°C in 50 ml Essigsäu-
 reäthylester gerührt (Lösung B).

Die gekühlte (0°C) Lösung A wird innerhalb von 30 Minuten
 unter Rühren mit Lösung B versetzt. Nach Rühren über Nacht
 10 wird das Lösungsmittel abgedampft und der ölige Rückstand
 mit 50 ml Isopropanol und 1 Tropfen Essigsäure gerührt. Die
 Titelverbindung wird als beigefarbener Niederschlag mit
 einem F. von 163° (Zers.) in einer Ausbeute von 4,3 g er-
 halten..

15 B) (2S-trans)-N-[3-[[[(3-Amino-2-methyl-4-oxo-1-azetidiny-
 l)-carbonyl]-amino]-sulfonyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-1,4-
 dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridincarboxamid-di-p-toluol-
 sulfonat

20 5,9 g (2S-trans)-[1-[[[[3-[[[1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenyl-
 methoxy)-2-pyridinyl]-carbonyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidi-
 nyl]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-methyl-4-oxo-3-azetidi-
 25 nyl]-carbaminsäurephenylmethylester in 50 ml Dimethylform-
 amid und 3,8 g hydratisierte p-Toluolsulfonsäure und 2,5 g
 Palladium-auf-Aktivkohle (10 %) werden bei Raumtemperatur
 1 Stunde hydriert. Nach dem Filtrieren über Hyflo wird das
 Dimethylformamid unter vermindertem Druck abdestilliert.
 Der ölige Rückstand wird mit 100 ml Dichlormethan gerührt.
 30 5,8 g der Titelverbindung fallen sofort als weiße Kristalle
 aus.

C) Di-Natriumsalz der [2S-[2 α ,3 β (Z)]]-2-[[[1-(2-Amino-4-
 thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-[[[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-
 35 pyridinyl)-carbonyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfo-
 nyl]-amino]-carbonyl]-2-methyl-4-oxo-3-azetidiny-
 l]-amino]-oxy]-2-methylpropionsäure

-126-

1 4,40 g (Z)-2-Amino- α -[[2-(diphenylmethoxy)-1,1-dimethyl-2-
 oxoäthoxy]-imino]-4-thiazoleessigsäure und 3,0 g Triäthyl-
 amin werden in 150 ml Acetonitril gelöst. Die Lösung wird
 bei -30°C tropfenweise mit 2,8 g Diphenylchlorphosphat ver-
 5 setzt und 1 Stunde gerührt.

7,90 g (2S-trans)-N-[3-[[[(3-Amino-2-methyl-4-oxo-1-azeti-
 dinyl)-carbonyl]-amino]-sulfonyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-
 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridincarboxamid-di-p-toluol-
 10 sulfonat und 2,02 g Triäthylamin werden 5 Minuten bei -20°C
 in 50 ml Dimethylformamid gerührt.

Die wie vorstehend beschrieben hergestellte Suspension und
 Lösung werden bei -30°C vereinigt und 1 Stunde bei -30°C,
 15 1 Stunde bei -10°C und über Nacht bei 0° bis 10°C gerührt.
 Die Lösungsmittel werden dann unter vermindertem Druck ab-
 destilliert und der Rückstand mit 100 ml Eiswasser bei pH 3
 (Phosphorsäure) gerührt. Der Diphenylmethylester der Ti-
 telverbindung wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen.
 20 Die Ausbeute an einem beigefarbenen Pulver beträgt 6,13 g.

2 g des Esters werden 30 Minuten bei 0°C in 30 ml Trifluor-
 essigsäure/Anisol (4 : 1) gerührt. Nach Zugabe von 100 ml
 Äther fällt das Trifluoressigsäuresalz der freien Säure aus.
 25 Es wird in 10 ml Wasser suspendiert und der pH-Wert der
 Suspension auf 6,0 eingestellt. Nach dem Abfiltrieren wird
 das Filtrat über eine makroretikuläre Styrol-Divinylbenzol-
 Copolymer-Säule mit Wasser als Elutionsmittel gegeben. Die
 Ausbeute beträgt 0,48 g.

30 Eine zweite Säulenchromatographie an Merck Lobar C mit Was-
 ser als Elutionsmittel ergibt 0,17 g der Titelverbindung.

B e i s p i e l 1 9

35 Kaliumsalz des [3S(Z)]-2-Amino-N-[1-[[[[3-[[[(1,4-dihydro-5-
 hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-amino]-2-oxo-1-imidazo-

1 lidinyl]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny] - α -
(methoxyimino)-4-thiazolacetamids

5 Eine Suspension von 0,6 g (Z)-2-Amino- -(methoxyimino)-4-
thiazolessigsäure (0,003 Mol) wird bei Raumtemperatur mit
2,14 ml (0,009 Mol) Tributylamin versetzt. Die Suspension
wird auf -30°C abgekühlt und bei dieser Temperatur 0,66 ml
(0,003 Mol) Diphenylchlorphosphat zugegeben. Das Reaktions-
gemisch wird 1 Stunde bei -30°C gerührt (Gemisch A).

10

Eine Suspension von 1,62 g (0,003 Mol) (3S)-3-Amino-N-[[3-
[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-ami-
no]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-2-oxo-1-azetidincarbox-
amid in 20 ml Essigsäureäthylester wird bei Raumtemperatur
15 mit 2,6 ml Bis-Trimethylsilylacetamid versetzt. Es bildet
sich eine klare bräunliche Lösung, die 1 Stunde bei Raum-
temperatur gerührt wird und dann auf 0°C abgekühlt wird
(Lösung B).

20

Lösung B wird tropfenweise unter Rühren zum Gemisch A gege-
ben, wobei die Temperatur auf -30°C gehalten wird (etwa
10 Minuten). Das Gemisch wird bei -10°C 1 Stunde und bei
0°C weitere 1 1/2 Stunden gerührt und dann unter verminder-
tem Druck eingedampft. Der sirupöse Rückstand wird in 50 ml
25 Aceton gelöst. Die Lösung wird mit 6 ml 1M Kaliumäthylhexa-
noat versetzt, um 3,0 g des Rohproduktes auszufällen. Die
Zugabe von Äther zum Filtrat ergibt weitere 0,2 g des Roh-
produktes. Die Chromatographie des Rohproduktes an makro-
retikulärem Styrol-Divinylbenzol-Copolymer ergibt 1,85 g
30 der Titelverbindung.

Beispiel 20

35 [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazoly]l)-2-[[1-[[[3-[[[(1,4-
dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-amino]-2-oxo-
1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azeti-
diny]l]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-methylpropion-
säure

-128-

1 2,2 g des Dinatriumsalzes der [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazoly1)-2-[[[1-[[[[3-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny1]-amino]-2-oxo-äthyliden]-amino]-oxy]-2-methylpropionsäure (siehe Beispiel 1) werden in 20 ml Aceton/Wasser (1 : 1) gelöst und der pH-Wert der Lösung mit 2N Salzsäure auf 2 eingestellt. Die Chromatographie am makroretikulärem Styrol-Divinylbenzol-Copolymer ergibt 0,7 g der Titelverbindung.

10

B e i s p i e l 2 1

Natriumsalz des [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazoly1)-2-[[[1-[[[[3-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny1]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-N-hydroxy-2-methylpropanamids

15

4,72 g (Z)-2-Amino- α -[[[1,1-dimethyl-2-oxo-2-[(triphenylmethoxy)-amino]-äthoxy]-imino]-4-thiazolessigsäure werden in 65 ml Acetonitril suspendiert und bei -30°C mit 3,72 ml Triäthylamin versetzt. Nach 10-minütigem Rühren werden 1,97 ml Diphenylchlorphosphat zugegeben. Anschließend wird noch weitere 90 Minuten gerührt (Lösung A).

20

8,9 ml (3S)-3-Amino-N-[[[3-[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]-2-oxo-1-azetidincarboxamid werden in 70 ml Acetonitril suspendiert und mit 7,7 ml Bis-Trimethylsilylacetamid versetzt. Nach 1-stündigem Rühren bei -10°C und 1 1/2 Stunden bei 0°C wird eine klare Lösung erhalten. Das Lösungsmittel und der entstandene Trifluoressigsäuretrimethylsilyl-ester werden unter vermindertem Druck eingedampft und das zurückbleibende Öl in 70 ml Essigsäureäthylester gelöst (Lösung B).

25

30

35

Die gerührte Lösung B wird innerhalb von 30 Minuten bei -20°C

1 mit Lösung A versetzt. Nach 1 1/2-stündigem Rühren bei -10°C und 1-stündigem Rühren bei 0°C ist die Umsetzung beendet.

5 Die Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck abdestilliert und der ölige Rückstand mit 300 ml Eiswasser gerührt, dessen pH-Wert mit 10%igen Phosphorsäure auf 4,0 eingestellt worden war. Die gebildete Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und über Nacht unter vermindertem Druck getrocknet. Die Ausbeute beträgt 9 g Rohprodukt.

10 4,5 g des Rohproduktes werden mit 45 ml Ameisensäure (98 %) und 4,5 ml Dichlormethan 1 Stunde bei 0°C gerührt. Durch Ausfällen mit Diäthyläther werden 2,3 g der Titelverbindung erhalten.

15 B e i s p i e l 2 2

20 Di-Natriumsalz der [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[2-[[3-[[[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl]-carbonyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-carbonyl]-hydrazino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-methylpropionsäure

A) 2-[[[(Phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-2-imidazolidinon

25 26 g (0,257 Mol) 1-Amino-2-imidazolidinon werden in 200 ml Wasser gelöst und die Lösung dann mit 200 ml Essigsäure-äthylester überschichtet. Anschließend wird die Lösung mit 43,8 g (0,257 Mol) Chloroform/Benzylester unter Rühren versetzt, wobei der pH-Wert der Lösung durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung auf 8,5 bis 9 gehalten wird. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird die Titelverbindung abfiltriert, zunächst mit Wasser und dann mit Essigsäureäthylester gewaschen. Die Ausbeute beträgt 46,7 g, F. 140 bis 144°C.

35

1 B) 1-[[[(Phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-3-(chlorcarbonyl)-
2-imidazolidinon

5 Eine Suspension von 69,9 g (0,297 Mol) 2-[[[(Phenylmethoxy)-
carbonyl]-amino]-2-imidazolidinon in 1 Liter Dichlormethan
wird mit einer Lösung von 35 g Phosgen in 200 ml Dichlor-
methan versetzt. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtempe-
ratur gerührt, wobei eine klare Lösung entsteht. Das Lösungs-
mittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der siru-
10 pöse Rückstand mit Äther digeriert. Die Ausbeute beträgt
76,0 g, F. 102 bis 105°C.

C) 3-[[[(Phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidin-
carbonsäure-2-[[1,1-dimethyläthoxy)-carbonyl]-hydrazid

15 1,5 Liter Essigsäureäthylester werden bei Raumtemperatur
mit 76 g (0,255 Mol) 1-[[[(Phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-
3-(chlorcarbonyl)-2-imidazolidinon versetzt. Nach dem Ab-
kühlen auf 0° bis 5°C wird eine Lösung von 39,6 g (0,9 Mol)
20 N-(tert.-Butoxycarbonyl)-hydrazid und 41,8 ml (0,3 Mol)
Triäthylamin in 150 ml Essigsäureäthylester innerhalb von
30 Minuten zugegeben. Das Gemisch wird über Nacht gerührt.
Der Niederschlag wird abfiltriert, getrocknet, mit 800 ml
Wasser zur Entfernung von Triäthylaminhydrochlorid gerührt,
25 filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Aus-
beute beträgt 71,2 g, F. 195 bis 198°C.

D) 2-[[3-[[[1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-pyridinyl]-
carbonyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-carbonyl]-hy-
30 drazincarbonsäure-1,1-dimethyläthylester

31,5 g (0,08 Mol) 3-[[[(Phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-2-
oxo-1-imidazolidincarbonsäure-2-[[1,1-dimethyläthoxy)-carbo-
nyl]-hydrazid werden in 400 ml Dimethylformamid gelöst. An-
35 schließend wird die Lösung mit 16 g Palladium-auf-Aktiv-
kohle (10 %) versetzt und Wasserstoff durch das gerührte

1 Reaktionsgemisch geleitet. Nach 1 Stunde wird der Kataly-
sator abfiltriert. Das Filtrat wird mit 19,62 g (0,08 Mol)
O-Benzylcomenaminsäure, 0,48 g Dimethylaminopyridin und
5 0,64 g N-Hydroxybenzotriazol versetzt. Das Gemisch wird 1
Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann mit einer Lösung
von 18,13 g (0,088 Mol) Dicyclohexylcarbodiimid bei Raum-
temperatur versetzt. Anschließend wird das Gemisch über Nacht
gerührt. Der Niederschlag von Dicyclohexylharnstoff wird ab-
10 filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck einge-
dampft. Der Rückstand wird mit Wasser, dem zur Einstellung
des pH-Wertes auf 7,5 Natriumhydrogencarbonat zugesetzt war,
digeriert. Der Niederschlag wird filtriert. Es werden 36 g
der Titelverbindung erhalten.

15 E) 3-[[[1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-pyridinyl]-
carbonyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidincarbonsäurehydrazid

300 ml Trifluoressigsäure werden bei -10°C unter Rühren mit
36 g 2-[[[3-[[[1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-pyridi-
20 nyl]-carbonyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-carbonyl]-
hydrazincarbonsäure versetzt. Das Gemisch wird 1 Stunde bei
0°C gerührt und die Trifluoressigsäure unter vermindertem
Druck entfernt. Der Rückstand wird mit Äther digeriert, es
werden 41 g des Trifluoracetatsalzes der Titelverbindung er-
25 halten. Das Trifluoracetatsalz wird unter Kühlen in Wasser
suspendiert und der pH-Wert der Suspension durch Zugabe von
2N Natronlauge auf 7 eingestellt. Der Niederschlag wird ab-
filtriert. Es werden 21,9 g der Titelverbindung erhalten.

30 F) 3-[[[1,4-Dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl]-carbonyl]-
amino]-2-oxo-1-imidazolidincarbonsäurehydrazid

21,9 g 3-[[[1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-2-pyridinyl]-
carbonyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidincarbonsäurehydrazid
35 werden in 250 ml Acetonitril suspendiert. Die Suspension
wird mit 75 ml Bis-Trimethylsilylacetamid versetzt und das

1 Gemisch gerührt, bis eine Lösung vorliegt. Die Lösung wird
mit 10 g Palladium-auf-Aktivkohle (10 %) versetzt und Was-
serstoff durch das heftig gerührte Gemisch geleitet. Die
Debenzylierung ist nach 1 Stunde beendet. Nach dem Abfil-
5 trieren wird der Niederschlag der Titelverbindung mit 15 ml
Methanol und 10 Tropfen Essigsäure versetzt. Die Ausbeute be-
trägt 10,8 g. Dieses Rohprodukt wird mit 150 ml Äthanol ge-
rührt, wobei 8,8 g der Titelverbindung mit einem F. von
< 205°C (Zers.) gebildet werden.

10

G) (S)-[1-[[[2-[[3-[[1,4-Dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridi-
nyl)-carbonyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-carbonyl]-
hydrazino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidinyll]-
carbaminsäurephenylmethylester

15

Eine Suspension von 5,9 g (0,02 Mol) rohem 3-[[[1,4-Dihydro-
5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-amino]-2-oxo-1-imi-
dazolidincarbonsäurehydrazid wird mit 14,9 ml (0,08 Mol)
N-Methyl-N-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid versetzt und
20 das Gemisch bei 50°C gerührt, bis eine Lösung entsteht (Lö-
sung A).

25

Eine Suspension von 4,4 g (S)-3-[[[Phenylmethoxy)-carbonyl]-
amino]-1-azetidinon (0,02 Mol) in 160 ml Essigsäuremethyl-
ester wird mit 1,76 ml Chlorsulfonylisocyanat bei Raum-
temperatur versetzt. Das Gemisch wird 1 Stunde gerührt (Lö-
sung B).

30

Lösung B wird unter Eiskühlung mit Lösung A versetzt. Nach
1-stündigem Rühren wird das Gemisch mit 2,8 ml (0,02 Mol)
Triäthylamin versetzt und dann über Nacht bei Raumtempera-
tur gerührt. Es werden noch einmal 2,8 ml (0,02 Mol) Tri-
äthylamin dazugegeben und anschließend Eiswasser. Das Ge-
misch wird 1 Stunde heftig gerührt und die Schichten dann
35 getrennt. Die wäßrige Phase wird auf pH 3 angesäuert und
der Niederschlag abfiltriert. Die Ausbeute an der rohen

1. Titelverbindung beträgt 5,3 g.

Das Rohprodukt wird in Aceton/Wasser gelöst und der pH-Wert der Lösung durch Zugabe von 2N Natronlauge auf 6,5 eingestellt. Nach der Entfernung des Acetons unter vermindertem Druck wird die wäßrige Lösung filtriert und lyophilisiert. Es werden 5,5 g des rohen Natriumsalzes der Titelverbindung erhalten. Die Chromatographie des rohen Natriumsalzes an makroretikulärem Styrol-Divinylbenzol-Copolymer ergibt 0,64 g reines Produkts. Dieses wird in Wasser gelöst und mit 2N Salzsäure angesäuert, wobei die Titelverbindung in einer Ausbeute von 0,5 g ausfällt.

H) (S)-N-[3-[2-[[[(3-Amino-2-oxo-1-azetidiny]l)-carbonyl]-amino]-sulfonyl]-hydrazino]-carbonyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridincarboxamid

Ein Gemisch aus 0,5 ml Thioanisol und 2 ml Trifluoressigsäure wird mit 0,5 g (S)-[1-[[[[2-[[3-[[[1,4-Dihydro-5-hydroxy-4-oxo-pyridinyl]-carbonyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-carbonyl]-hydrazino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]l]-carbaminsäurephenylmethylester versetzt. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird mit Essigsäureäthylester digeriert. Es wird die Titelverbindung in quantitativer Ausbeute erhalten.

I) [3S(Z)]-2-[[[1-[2-Amino-4-thiazoly]l]-2-[[1-[[[2-[[3-[[[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl]-carbonyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-carbonyl]-hydrazino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]l]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-methylpropionsäurediphenylmethylester

Eine Lösung von 0,35 g (0,0008 Mol) (Z)-2-Amino- α -[[2-(diphenylmethoxy)-1,1-dimehtyl-2-oxoäthoxy]-imino]-4-thiazol-

1. essigsäure in 10 ml Acetonitril wird mit 0,34 ml Triäthylamin versetzt. Das Gemisch wird auf -30°C abgekühlt und mit 0,17 ml Diphenylchlorphosphat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde bei -30°C gerührt (Lösung A).

5

Eine Suspension von 0,008 Mol (S)-N-[3-[[2-[[[(3-Amino-2-oxo-1-azetidiny]l)-carbonyl]-amino]-sulfonyl]-hydrazino]-carbonyl]-2-oxo-1-imidazolidiny]l]-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-pyridin-carboxamid in 6 ml Essigsäureäthylester wird mit 0,7 ml Bis-Trimethylsilylacetamid versetzt (Lösung B).

10

Lösung A wird bei -30°C mit Lösung B versetzt. Das Gemisch wird 2 Stunden bei -10°C und 1 Stunde bei 0°C gerührt und dann unter vermindertem Druck eingedampft. Nach Behandlung des Rückstands mit Wasser werden 0,7 g der Titelverbindung mit einem F. von 155°C (Zers.) erhalten.

15

J) Di-Natriumsalz der [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazoly]l)-2-[[1-[[[[2-[[3-[[[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridiny]l)-carbonyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidiny]l]-carbonyl]-hydrazino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]l]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-methylpropionsäure

20

Eine Suspension von 0,7 g (0,00077 Mol) [3S(Z)]-2-[[[1-[2-Amino-4-thiazoly]l]-2-[[1-[[[[2-[[3-[[[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridiny]l)-carbonyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidiny]l]-carbonyl]-hydrazino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]l]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-methylpropionsäurediphenylmethylester in 1 ml Anisol wird mit 6 ml Trifluoressigsäure bei -10°C versetzt. Das Gemisch wird 1 Stunde bei -10°C gehalten und anschließend bei -10°C mit Äther versetzt. Dabei fällt das Trifluoracetat der freien Säure des Ausgangsstoffes in einer Ausbeute von 0,5 g aus.

25

30

35 Der Niederschlag wird unter Kühlung in Wasser suspendiert und der pH-Wert der Suspension durch Zugabe von 2N Natron-

-136-

1 wird bei Raumtemperatur mit einer Gesamtmenge von 1,85 ml
 (0,01 Mol) N-Methyl-N-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid ver-
 setzt. Das Gemisch wird 4 Stunden bei 60°C gerührt (Susten-
 sion A).

5

1,1 g (0,005 Mol) (S)-3-[[[(Phenylmethoxy)-]carbonyl]-amino]-
 2-azetidinon werden bei Raumtemperatur in 40 ml Essigsäure-
 äthylester suspendiert und mit 0,5 ml Chlorsulfonyliso-
 cyanat versetzt. Das Gemisch wird 1 Stunde bei Raumtempera-
 10 tur gerührt, wobei sich eine Lösung bildet (Lösung B).

Lösung B wird unter Eiskühlung mit 1,2 ml Triäthylamin und
 anschließend mit 20 ml Dichlormethan und Suspension A ver-
 setzt. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur ge-
 15 rührt. Die leicht trübe Lösung wird mit 30 ml Dichlormethan
 und 20 ml Wasser versetzt und das Gemisch dann 1 Stunde bei
 Raumtemperatur gerührt.

Der pH-Wert der wäßrigen Phase beträgt 6,5 bis 7. Sie wird
 20 mit 60 ml Essigsäureäthylester versetzt, die organische Pha-
 se abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit einem Ge-
 misch aus Dichlormethan/Essigsäureäthylester (1 : 3) ge-
 waschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Ma-
 gnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Es werden 4,5 g
 25 eines Sirups erhalten, welcher beim Stehen über das Wochen-
 ende auskristallisiert. Nach der Behandlung mit Äther wer-
 den 2,6 g der Titelverbindung erhalten.

C) 1,4-Dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridincarbonsäure-2-
 30 [[[(3-amino-2-oxo-1-azetidiny]l)-carbonyl]-amino]-sulfo-
 nyl]-1-methylhydrazid-trifluoracetat-Salz

Eine Lösung von 2 g (S)-1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-
 1-(Phenylmethyl)-2-pyridincarbonsäure-1-methyl-2-[[[[2-oxo-
 35 3-[[[(phenylmethoxy)-]carbonyl]-amino]-1-azetidiny]l]-carbonyl]-
 amino]-sulfonyl]-hydrazid in 60 ml Dimethylformamid wird mit

1 1,1 ml Trifluoressigsäure und anschließend mit 1 g Palla-
dium-auf-Aktivkohle (10 %) versetzt. Nach dem Spülen mit
Stickstoff wird 60 Minuten lang unter Rühren Wasserstoff
5 durch die Lösung geleitet. Der Katalysator wird abfiltriert
und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Der
Rückstand wird mit Äther digeriert, wobei 1,1 g der Titel-
verbindung in einer Ausbeute von 86,6 % erhalten werden.

10 D) [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[2-[(1,4-
dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]-2-methyl-
hydrazino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidyl]-
amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-methylpropionsäure-
diphenylmethylester

15 Eine Suspension von 0,88 g (0,002 Mol) (Z)-2-Amino- α -[[2-
(diphenylmethoxy)-1,1-dimethyl-2-oxoäthoxy]-imino]-4-thia-
zolessigsäure in 30 ml Acetonitril wird mit 0,7 ml (0,005
Mol) Triäthylamin und anschließend bei -30°C mit 0,44 ml
20 (0,002 Mol) Diphenylchlorphosphat versetzt. Das Gemisch
wird 1 Stunde bei -30°C gerührt (Lösung A).

Eine Suspension von 1,2 g (0,002 Mol) 1,4-Dihydro-5-hydroxy-
4-oxo-2-pyridincarbonsäure-2-[[[(3-amino-2-oxo-1-azetidyl)-
carbonyl]-amino]-sulfonyl]-1-methylhydrazid-trifluoracetat-
25 Salz in 30 ml Essigsäureäthylester wird mit 2 ml (etwa
0,008 Mol) Bis-Trimethylsilylacetamid bei Raumtemperatur
versetzt, wobei sich nach 30 Minuten eine klare Lösung bil-
det (Lösung B).

30 Lösung A wird innerhalb von 10 Minuten bei -30°C tropfen-
weise mit Lösung B versetzt. Die Temperatur wird 1 Stunde
lang bei -10°C und eine weitere Stunde bei 0°C gehalten.
Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand mit Was-
ser behandelt. Es werden nach dem Filtrieren und Trocknen
35 2,4 g der rohen Titelverbindung erhalten.

1 E) Di-Natriumsalz der [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-
 2-[[[1-[[[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-
 carbonyl]-2-methylhydrazino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-
 2-oxo-3-azetidinyll]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-
 5 2-methylpropionsäure

Ein Gemisch von 20 ml Trifluoressigsäure und 4 ml Anisol
 wird bei -10°C mit 2,4 g des rohen [3S(Z)]-2-[[[1-(2-Amino-
 4-thiazolyl)-2-[[[1-[[[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-
 10 pyridinyl)-carbonyl]-2-methylhydrazino]-sulfonyl]-amino]-
 carbonyl]-2-oxo-3-azetidinyll]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-
 oxy]-2-methylpropionsäurediphenylmethylester versetzt. Das
 Gemisch wird 1 Stunde bei -10°C gerührt und das Reaktions-
 produkt dann durch Zugabe von Äther bei -10°C ausgefällt.
 15 Die Ausbeute beträgt 1,12 g des rohen Trifluoracetats der
 Titelverbindung.

Durch Zugabe von 2N Natronlauge zu einer Suspension in Ace-
 ton/Wasser wird das Rohprodukt in das Natriumsalz umgewan-
 20 delt und lyophilisiert. Das Natriumsalz wird durch Chromato-
 graphie an makroretikulärem Styrol-Divinylbenzol-Copolymer
 gereinigt, wobei mit Wasser eluiert wird. Die Ausbeute be-
 trägt 0,25 g.

25 B e i s p i e l 2 4

(3S)-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[[1-[[[[[(1,4-dihydro-
 5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-methyl]-amino]-sulfonyl]-amino]-
 carbonyl]-2-oxo-3-azetidinyll]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-
 oxy]-2-methylpropionsäure

30

A) 2-(Hydroxymethyl)-5-(phenylmethoxy)-4H-pyran-4-on

Eine Suspension von 56,8 g (0,4 Mol) 5-Hydroxy-2-(hydroxy-
 methyl)-4H-pyran-4-on in 400 ml Methanol wird mit 16 g
 35 (0,4 Mol) Natriumhydroxid in 200 ml warmem Methanol und an-
 schließend mit 50,6 g (46 ml, 0,4 Mol) Benzylchlorid behan-

1 delt. Das Gemisch wird 3 1/2 Stunden unter Rückfluß erwärmt,
abgekühlt und in 1 Liter Wasser gegossen. Der erhaltene Fest-
stoff wird abfiltriert und mit etwa 1,5 Liter Wasser, 200 ml
Äthanol und 400 ml Hexan gewaschen. Nach dem Trocknen unter
5 einem hohen Vakuum beträgt das Gewicht des Produktes 55,7 g.

B) 1,4-Dihydro-2-(hydroxymethyl)-5-(phenylmethoxy)-4-pyridi-
non

10 Ein Gemisch aus 9,65 g (41,59 mMol) 2-Hydroxymethyl-5-(phe-
nylmethoxy)-4H-pyran-4-on, 95 ml konzentriertem Ammoniak
und 20 ml Äthanol wird unter Rückfluß über Nacht erwärmt.
Es werden nocheinmal 75 ml Ammoniumhydroxid zugegeben und
das Gemisch dann 2 Stunden unter Rückfluß erwärmt und abge-
15 kühlt. Der erhaltene braune Feststoff wird filtriert und mit
Wasser gewaschen, bis die Waschflüssigkeit neutral ist. Das
Rohprodukt wird in Äthanol suspendiert, filtriert, mit
Äthanol und Hexan gewaschen und unter vermindertem Druck ge-
trocknet. Die Ausbeute der Titelverbindung beträgt 7,61 g.

20 C) 1-(Chlormethyl)-1,4-dihydro-5-(phenylmethoxy)-4-pyridinon-
hydrochlorid

Eine Suspension von 3 g (12,99 mMol) 1,4-Dihydro-2-(hydroxy-
25 methyl)-5-(phenylmethoxy)-4-pyridinon in 15 ml Chloroform
wird unter Argon auf 0°C abgekühlt und mit 6,1 ml (83,62
mMol) Thionylchlorid behandelt. Nach einigen Minuten bildet
sich eine homogene Lösung. Nach weiterem 5-minütigen Rühren
fällt ein cremefarbener Feststoff aus. Das Kühlbad wird ent-
30 fernt und das Gemisch unter Rückfluß 45 Minuten erwärmt. Das
Gemisch wird auf 0°C abgekühlt und das weiße suspendierte
Produkt filtriert, mit Chloroform und Hexan gewaschen und
unter vermindertem Druck getrocknet. Die Ausbeute der Titel-
verbindung beträgt 3,65 g.

35

-140-

1 D) 2-(Azidomethyl)-1,4-dihydro-5-(phenoxyethyl)-4-pyridinon

Ein Gemisch aus 3,59 g (12,54 mMol) 1-(Chlormethyl)-1,4-dihydro-5-(phenylmethoxy)-4-pyridinonhydrochlorid, 4,08 g
5 (62,7 mMol) Natriumazid und 2,19 ml (12,54 mMol) Diisopropyläthylamin in 60 ml Dimethylformamid wird bei Raumtemperatur 3 1/2 Tage unter Argon gerührt. Es werden noch-
einmal 4,08 g Natriumazid zugegeben und das Gemisch dann
10 das Reaktionsgemisch in 500 ml Wasser gegossen, wobei ein unlöslicher weißer Feststoff ausfällt. Der pH-Wert des Überstandes wird mit verdünnter Salzsäure von 8,5 auf 7,5 erniedrigt und der weiße Feststoff dann filtriert. Nach dem Waschen mit Wasser, Aceton und Hexan wird der Feststoff unter vermindertem Druck getrocknet. Die Ausbeute der Titelverbindung beträgt 2,81 g.

E) 2-(Aminomethyl)-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-pyridin

20 Eine Suspension von 2,030 g (7,93 mMol) 2-(Azidomethyl)-1,4-dihydro-5-(phenoxyethyl)-4-pyridinon und 200 ml Platinoxid wird in 100 ml Dimethylformamid 6 Stunden bei Raumtemperatur in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung unter vermindertem
25 Druck konzentriert. Es werden 1,5 g der Titelverbindung als graues Pulver erhalten.

F) (3S)-1-[[[[[(1,4-Dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-methyl]-amino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-
30 [[(phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-azetidin

Eine gerührte Suspension von 2,330 g (10,13 mMol) 2-(Aminomethyl)-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-pyridin in 60 ml Essigsäure-äthylester wird mit 3,76 ml (20,26 mMol) N-Methyl-N-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid versetzt. Die erhaltene Lösung wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann auf

1 0°C abgekühlt. Gleichzeitig wird eine gerührte Suspension
von 2,228 g (10,13 mMol) (S)-3-[[[(Phenylmethoxy)-carbonyl]-
amino]-2-azetidinon in 60 ml Essigsäureäthylester mit
882 µLiter (10,13 mMol) Chlorsulfonylisocyanat versetzt.
5 Die erhaltene Lösung wird 30 Minuten bei Raumtemperatur ge-
rührt und dann auf 0°C abgekühlt und mit 4,23 ml (30,39 mMol)
Triäthylamin und einer Lösung des vorstehend beschriebenen
silyliertem 2-(Aminomethyl)-4-oxo-5-(phenylmethoxy)-pyri-
dins versetzt. Das Gemisch wird 2 Tage bei Raumtemperatur
10 gerührt.

Das Gemisch wird unter vermindertem Druck konzentriert und
der Rückstand in Acetonitril/Wasser (40 : 60) gelöst. Der
pH-Wert der Lösung wird auf 2,9 eingestellt, wobei sich ein
15 dickes Öl abtrennt. Nach dem Kühlen auf 5°C verfestigt sich
das Öl. Der Feststoff wird abgetrennt, viermal mit Wasser
gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet. Es werden
3,4 g der rohen Titelverbindung erhalten. Das Rohprodukt
wird in einem kleinen Volumen Dimethylformamid gelöst und
20 auf eine Säule (1 Liter) von makroretikulärem Styrol-Di-
vinylbenzol-Copolymer aufgetragen. Die Säule wird mit einem
stufenweisen Gradienten von Aceton/Wasser eluiert. Der ge-
wünschte Stoff wird bei etwa 65 % Aceton eluiert. Die ent-
sprechenden Fraktionen werden vereinigt und lyophilisiert.
25 Es werden 2,69 g der Titelverbindung erhalten.

G) (3S)-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[[1,4-di-
hydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-methyl]-amino]-sulfo-
nyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]-amino]-2-oxo-
30 äthyliden]-amino]-oxy]-2-methylpropionsäurediphenylmethyl-
ester

912 mg (1,64 mMol) (3S)-1-[[[[[1,4-Dihydro-5-hydroxy-4-
oxo-2-pyridinyl)-methyl]-amino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-
2-oxo-3-[[[(phenylmethoxy)-carbonyl]-amino]-azetidin, 625 mg
35 (3,28 mMol) p-Toluolsulfonsäuremonohydrat und 190 mg 10%iges

1 Palladium-auf-Aktivkohle in 16 ml Dimethylformamid werden in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt, bis 3,28 mMol (73 ml) Wasserstoff verbraucht sind (etwa 3 Stunden).

5 Eine gerührte Lösung von 846 mg (1,804 mMol) (Z)-2-Amino- α -[[2-(diphenylmethoxy)-1,1-dimethyl-2-oxoäthoxy]-imino]-4-thiazolesigsäure in 16 ml Dimethylformamid bei -20°C wird mit 374 μ Liter (1,804 mMol) Diphenylchlorphosphat und 450 μ Liter (3,28 mMol) Triäthylamin versetzt.

10 Die Lösung wird 1 Stunde bei -20°C gerührt und dann mit dem vorstehendbeschriebenen Gemisch der hydrierten Verbindung versetzt. Anschließend werden 921 μ Liter (6,6 mMol) Triäthylamin zugegeben. Das erhaltene Gemisch wird 1 Stunde
 15 bei -20°C und dann über Nacht bei 5°C gerührt. Der Katalysator wird abfiltriert, die flüchtigen Stoffe unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene Öl in einem geringen Volumen Aceton/Wasser (75 : 25, pH 5,2) gelöst und tropfenweise zu einer gerührten Suspension von 20 ml Dowex
 20 50x2-400 (K⁺) in Aceton/Wasser (35 : 65) gegeben. Nach 40 Minuten wird das Gemisch filtriert und das Filtrat lyophilisiert, wobei man 2,1 g eines Feststoffes erhält. Der Feststoff wird in einer geringen Menge Acetonitril/Wasser (40 : 60, pH 5,6) gelöst und auf eine Säule (800 ml) von
 25 makroretikulärem Styrol-Divinylbenzol-Copolymer aufgetragen. Die Elution erfolgt stufenweise mit einem Acetonitril/Wassergradienten. Das gewünschte Produkt wird bei etwa 30 % Acetonitril eluiert. Die entsprechenden Fraktionen werden vereinigt und lyophilisiert, wobei man die Titelverbindung
 30 erhält.

H) (3S)-2-[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-methyl]-amino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-methylpropionsäure
 35

1 Eine gerührte Suspension von 131 mg (0,113 mMol) (3S)-2-
[[[1-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[[1,4-dihydro-5-
hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-methyl]-amino]-sulfonyl]-amino]-
5 carbonyl]-2-oxo-3-azetidiny]l]-amino]-2-oxoäthyliden]-ami-
no]-oxy]-2-methylpropionsäurediphenylmethylester in 3 ml
Dichlormethan und 0,3 ml Anisol wird bei 0°C tropfenweise
mit 4,7 ml Trifluoressigsäure versetzt. Nach 45-minütigem
Rühren bei 5°C werden 2 ml Toluol zugegeben und die flüch-
tigen Stoffe dann unter vermindertem Druck entfernt. Das
10 erhaltene Öl wird dreimal mit 4 ml Hexan gewaschen und der
Feststoff dann mit 10 ml Äther digeriert. Der Feststoff
wird einmal mit 10 ml Äther gewaschen und dann unter ver-
mindertem Druck getrocknet. Die vorstehende Umsetzung und
Aufarbeitung werden mit 0,166 mMol (3S)-2-[[[1-(2-Amino-4-
15 thiazolyl)-2-[[1-[[[[[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyri-
dinyl)-methyl]-amino]-sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-
azetidiny]l]-amino]-2-oxoäthyliden]-amino]-oxy]-2-methyl-
propionsäurediphenylester wiederholt. Die rohen Feststoffe
werden vereinigt, in 2 ml Acetonitril/Wasser (40 : 60, pH
20 2,5) gelöst und an einer Säule (200 ml) von makroretikulärem
Styrol-Divinylbenzol-Copolymer chromatographiert. Zur Elu-
tion wird ein Acetonitril/Wassergradient verwendet. Das ge-
wünschte Produkt wird bei Acetonitril/Wasser (20 : 80)
25 eluiert. Die entsprechenden Fraktionen werden vereinigt und
lyophilisiert. Es werden 103 mg der Titelverbindung als wei-
ßer Feststoff mit einem F. von 180°C (Zers.) erhalten.

30

35

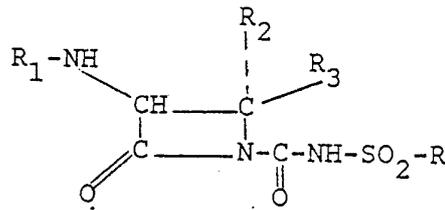
1

5

Erfindungsanspruch:

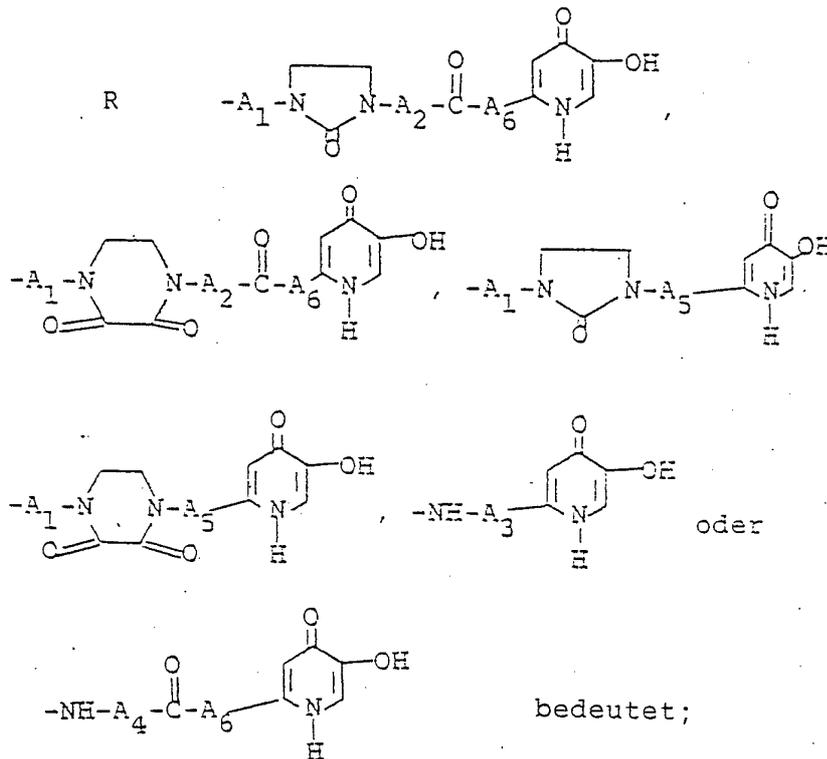
1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I

10



oder pharmakologisch verträglicher Salzedavon, in denen

15



20

25

30

R₁ einen von einer Carbonsäure stammenden Acylrest darstellt;
 R₂ und R₃ die gleiche oder verschiedene Bedeutung haben und
 jeweils ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest, einen Alke-
 nylrest, einen Alkinylrest, einen Cycloalkylrest, eine

35

1 Phenylgruppe, eine substituierte Phenylgruppe oder einen 4-,
5-, 6- oder 7-gliedrigen Heterozyklus (nachstehend mit R_x be-
zeichnet) darstellen, oder einer der Reste R_2 und R_3 ein
5 Wasserstoffatom ist und der andere einen Azido-, Halomethyl-,
Dihalomethyl-, Trihalomethyl-, Alkoxy-carbonyl-, 2-Phenyl-
äthenyl-, 2-Phenyläthynyl-, Carboxyl-, $-CH_2X_1-$ (wobei X_1 einen
Azido-, Amino-, Hydroxyl-, Carboxyl-, Alkoxy-carbonyl-, Alkano-
ylamino-, Phenylcarbonylamino-, (substituierten Phenyl)-car-
bonylamino-, Alkylsulfonyloxy-, Phenylsulfonyloxy-, (substi-
10 tuierten Phenyl)-sulfonyloxy-, Phenyl-, substituierten Phe-

nyl-, Cyano-, $-A-\overset{O}{\parallel}C-NX_6X_7-$, $-S-X_2$ oder einen $-O-X_2-$ -Rest be-
deutet (wobei A , X_2 , X_6 und X_7 wie nachstehend beschrieben
definiert sind), einen $-S-X_2-$ oder $-O-X_2-$ -Rest (wobei X_2
15 einen Alkyl-, substituierten Alkyl-, Phenyl-, substituier-
ten Phenyl-, Phenylalkyl-, substituierten Phenylalkyl-,
Alkanoyl-, Phenylalkanoyl-, substituierten Phenylalkanoyl-,
Phenylcarbonyl-, substituierten Phenylcarbonyl- oder einen

20 Heteroarylcarbonyl-Rest bedeutet), einen $-O-\overset{X_3}{\underset{X_5}{\parallel}}C-X_4$ oder
 $-S-\overset{X_3}{\underset{X_5}{\parallel}}C-X_4$ -Rest (wobei einer der Reste X_3 und X_4 ein Wasser-
stoffatom und der andere ein Wasserstoffatom oder ein Alkyl-
25 rest ist, oder X_3 und X_4 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an
das sie gebunden sind, einen Cycloalkylrest bedeuten, und X_5
einen Formyl-, Alkanoyl-, Phenylcarbonyl-, substituierten
Phenylcarbonyl-, Phenylalkylcarbonyl-, substituierten Phenyl-
alkylcarbonyl-, Carboxyl-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-,
30 substituierten Aminocarbonyl- oder Cyano-Rest bedeutet),

oder einen $-A-\overset{O}{\parallel}C-NX_6X_7-$ -Rest bedeutet, (wobei A eine $-CH=CH-$,
 $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-$, $-(CH_2)_mNH-$ oder $-CH_2-S-CH_2-$ -Gruppe be-
deutet, m den Wert 0, 1 oder 2 hat und X_6 und X_7 gleich
35 oder verschieden sind und jeweils ein Wasserstoff-
atom, einen Alkylrest, eine Phenylgruppe oder eine substi-
tuierte Phenylgruppe bedeuten oder X_6 ein Wasserstoffatom
und X_7 eine Aminogruppe, substituierte Aminogruppe, einen
Alkanoylaminorest oder einen Alkoxyrest bedeutet oder X_6 und

1 X_7 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen Heterozyklus bedeuten);

5 A_1 eine Einfachbindung, $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$, $-\text{NH}-$ oder $-\text{NH}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ darstellt;

A_2 eine Einfachbindung, $-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{NH}-$ oder $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{NH}-$ bedeutet;

A_3 $-(\text{CH}_2)_p-$ ist, wobei p den Wert 0 oder 1 hat, oder

10 $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$

$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$ oder $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-$ bedeutet;

15 A_4 $-\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_p-$, $-(\text{CH}_2)_y-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{NH}-$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{NH}-$
 CH_2X
 CH_2X

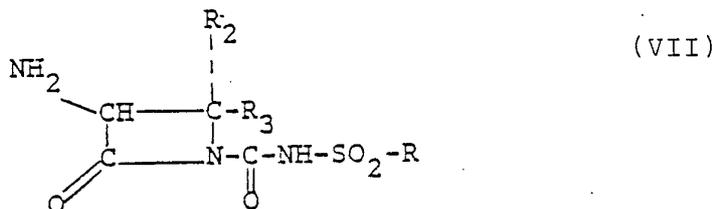
oder $\text{N}-$ darstellt, wobei X ein Wasserstoffatom, eine Carboxylgruppe oder eine Carbamoylgruppe bedeutet, p den Wert 0 oder 1, und y den Wert 2, 3 oder 4 aufweist;

20 A_5 eine Einfachbindung, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{N}=\text{CH}-$ oder

$-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$ darstellt, wobei q den Wert 0 oder 1 hat; und

A_6 eine Einfachbindung, $-\text{CH}=\text{CH}-$ oder $-(\text{CH}_2)_t-$ bedeutet, wobei t den Wert 1, 2, 3 oder 4 aufweist, gekennzeichnet dadurch, daß man

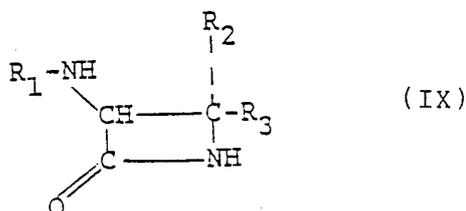
25 (1) eine Verbindung der allgemeinen Formel VII



30 mit einem von einer R_1 -Carbonsäure stammenden R_1 -Acylrest acyliert, oder

(2) eine $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2\text{R}$ -Aktivierungsgruppe in eine Verbindung der allgemeinen Formel IX

35



einführt.