



(12) Ausschließungspatent

Teilweise bestätigt gemäß § 18 Absatz 1
Patentgesetz

(19) DD (11) 106 045 B3

5(51) C 07 D 499/66⁴

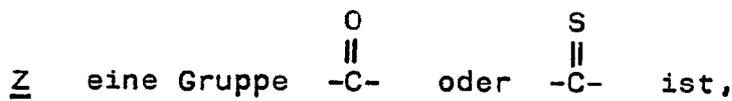
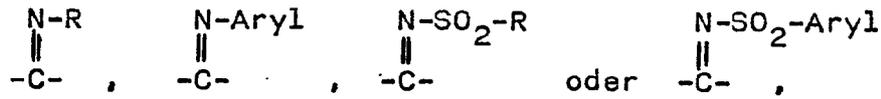
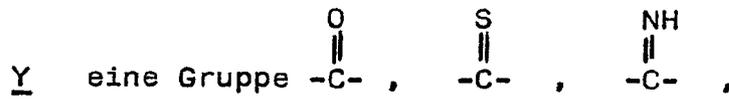
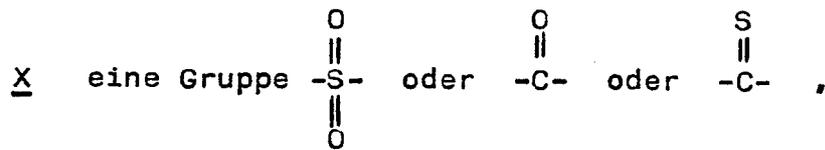
PATENTAMT der DDR

(21)	AP C 07 D / 166 351 2	(22)	19.10.72	(45)	08.08.90
(31)	P2152968.0	(32)	23.10.71	(44)	20.05.74
				(33)	DE

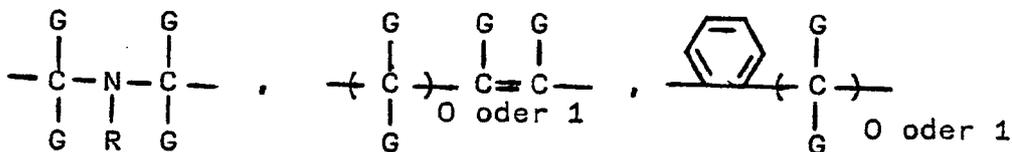
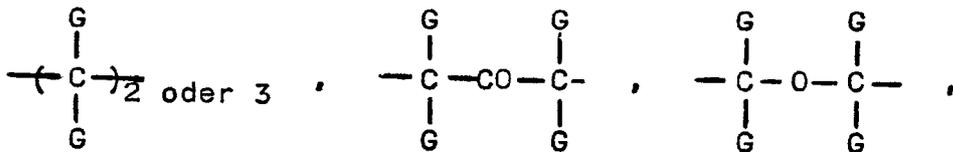
- (71) siehe (73)
 (72) König, Hans-Bodo, Dr.; Schröck, Wilfried, Dr.; Metzger, Karl-Georg, Dr., DE
 (73) Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen 0-509, DE
 (74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung neuer Penicilline

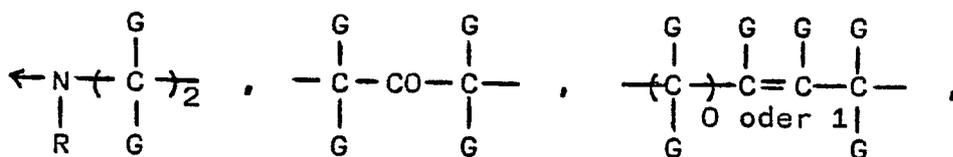
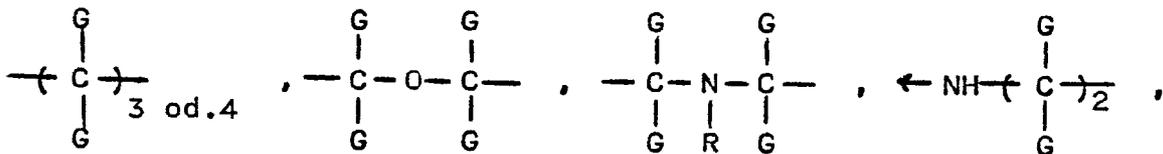
(57) Die Erfindung betrifft ein von Thiodipropionsäuredinitril, Chlorwasserstoff und längerkettigen Alkoholen ausgehendes Verfahren zur Herstellung von Thiodipropionsäureestern, die als Antioxydanzien vorrangig zur Stabilisierung von Polyolefinen eingesetzt werden. Ziel- und Aufgabenstellung der Erfindung ist es, durch katalytische Zusätze geeigneter Stoffe sowie Veränderungen in der Reaktionsführung die dem Stand der Technik anhaftenden Mängel, die sich insbesondere aus dem Bemühen um eine technologisch einfache Synthese hellfarbiger Thiodipropionsäureester durch Fahren bei niedrigen Reaktionstemperaturen sowie durch Verwendung eines inerten Lösungsmittels und eines hohen Überschusses an Chlorwasserstoff ergeben, zu beseitigen bzw. weitestgehend abzustellen. Erfindungsgemäß sind hellfarbige Thiodipropionsäureester in hoher Raum-Zeit-Ausbeute unter vorteilhaften Arbeitsschutz- und Brandschutzbedingungen sowie bei hoher Materialökonomie und geringer Abwasserlast bei Temperaturen zwischen 30 °C und 120 °C herstellbar, wenn die Umsetzung von Thiodipropionsäuredinitril mit Chlorwasserstoff und Alkoholen in Gegenwart von Zinn oder seinen zweiwertigen Salzen, vorzugsweise Zinn-(II)-chlorid, und einer organischen Säure mit einer Dissoziationskonstante $K_c^{25} > 8 \cdot 10^{-5}$, vorzugsweise Thioglycolsäure, in Abwesenheit von Lösungsmitteln erfolgt.

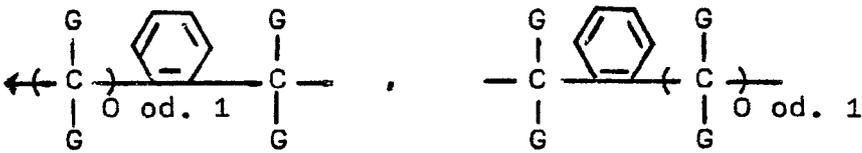


Q₁ eine Gruppe



Q₂ eine Gruppe

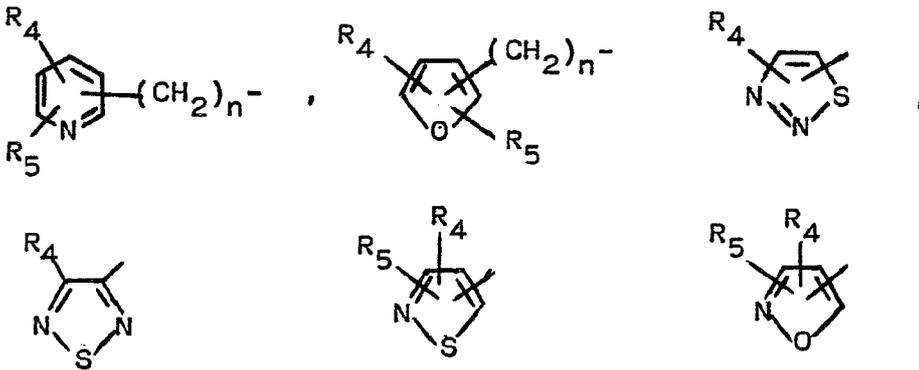




darstellt,

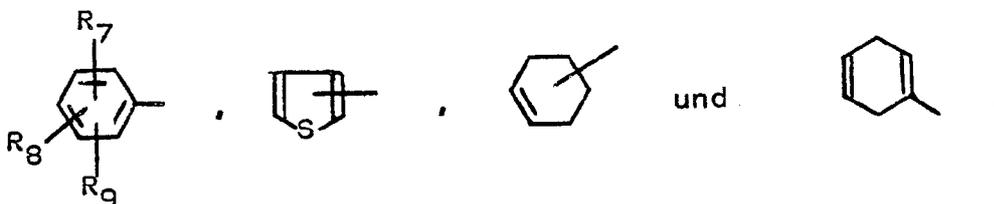
worin R einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 5 C-Atomen

- R₁** Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen und Cycloalkenyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, Vinyl, Arylvinyl, Mono-, Di- und Trihalogenniedrigalkyl, H₂N-, R-NH-, (R)₂>N-, Aryl-NH-, Arylniedrigalkylamino, Alkoxy^{x)} mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aralkoxy^{x)} mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen Cycloalkoxy^{x)} mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, Aryloxy^{x)}, eine Gruppe R-O-V-, R-S-V-, N≡C-V-, R-O-CO-V-, H₂N-CO-V-, R-NH-CO-V-, (R)₂=N-CO-V-,



bedeutet,

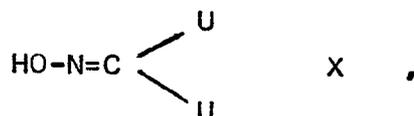
- x): nur wenn X₂ gleichzeitig nicht -SO₂- ist.
V einen bivalenten organischen Rest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,
n eine ganze Zahl von 0 bis einschließlich 2,
R₂ und **R₃** jeweils Wasserstoff, Alkyl und Alkenyl mit je bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Vinyl, Allyl, Propenyl, Cycloalkyl und Cycloalkenyl mit je bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Mono-, Di- und Trihalogenniedrigalkyl, oder Aryl bedeutet,
R₄, **R₅** und **R₆** jeweils Wasserstoff, Nitro, Nitril, (R)₂>N-, (R)₂>N-CO-, R-CO-NH-, R-O-CO-, R-CO-O-, R, R-O-, H₂N-SO₂-, Chlor, Brom, Jod, Fluor oder Trifluormethyl, und
G Wasserstoff oder R bedeutet, der Pfeil in dem divalenten Zwischenstück zum Ausdruck bringen soll, daß die durch die beiden freien Valenzen dieses Zwischenstückes hervorgerufene Verknüpfung zweier Atome nicht beliebig, sondern in der durch den Pfeil gekennzeichneten Weise erfolgen soll,
B eine Gruppe der Formel



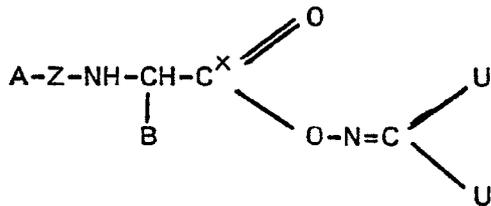
- R₇**, **R₈** und **R₉** Wasserstoff, Halogen, R, R-O-, R-S-, R-SO-, R-SO₂-, Nitro, (R)₂>N-,

R-CO-NH-, HO, R-CO-O- bedeutet, wobei R die oben angegebene Bedeutung hat und ihre nichttoxischen, pharmazeutisch verträglichen Salze, wobei die Penicilline der allgemeinen Formel I und ihre nichttoxischen, pharmazeutisch verträglichen Salze bezüglich des Chiralitätszentrums C^x in den beiden möglichen R- und S-Konfigurationen und als Gemische der daraus resultierenden Diastereomeren vorliegen, können, dadurch gekennzeichnet, daß daß man 6-Aminopenicillansäure (Formel II) mit an der Carboxylgruppe veränderten Carbonsäuren der allgemeinen Formel V, worin A, Z, B und C^x die oben angegebenen Bedeutungen haben, in wasserfreien oder wasserhaltigen Lösungsmitteln in Gegenwart einer Base bei einer Temperatur im Bereich von etwa -70 bis +50 °C, vorzugsweise bei -50 bis 0 °C, zur Umsetzung bringt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Umsetzung von 6-Aminopenicillansäure in einem wasserhaltigen Lösungsmittel mit den an der Carboxylgruppe veränderten Carbonsäuren V in einem pH-Bereich von etwa 2-9, vorzugsweise in den pH-Bereichen von etwa 2-3 oder 6,5-8,5 ausführt.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man bei der Herstellung der an der Carboxylgruppe veränderten Carbonsäuren V diese Carbonsäuren, ihre Salze der allgemeinen Formel Va, worin A, Z, B und C^x die oben angegebenen Bedeutungen haben und Meⁿ⁽⁺⁾ für ein Kation der Alkali oder Erdalkalimetalle, oder für ein Kation des Elements Aluminium steht und n jeweils eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist, als Ausgangsverbindungen verwendet.
4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Carbonsäuren der allgemeinen Formel V oder ihre Salze Va, dadurch in an der Carboxylgruppe veränderte Carbonsäuren der allgemeinen Formel V überführt, daß man sie mit etwa einem Moläquivalent der Verbindungen der allgemeinen Formeln VI, VII, VIII oder IX, worin R die oben angegebene Bedeutung hat, R₁₃ entweder dieselbe Bedeutung wie R hat, oder Phenyl bedeutet, R₁₄ einen divalenten organischen Rest -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅- oder -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- darstellt und W Halogen ist, Verbindungen V oder Va in einem wasserhaltigen oder wasserfreien organischen Lösungsmittel, in Gegenwart oder in Abwesenheit einer Base bei -70 °C bis +30 °C, vorzugsweise bei -50 °C bis 0 °C zur Umsetzung bringt.
5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Umsetzung der Carbonsäuren der allgemeinen Formel V, ihrer Salze Va mit den Verbindungen der allgemeinen Formeln VI, VII, VIII oder IX in Gegenwart von etwa einem Moläquivalent der N-Hydroxyverbindungen der allgemeinen bzw. speziellen Formeln X, Xa oder Xb worin U der Rest -C≡N und/oder -COO Niedrigalkyl darstellt, vornimmt.
6. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Carbonsäuren der allgemeinen Formel V, ihre Salze Va dadurch in an der Carboxylgruppe veränderte Carbonsäuren der allgemeinen Formel V überführt, daß man sie mit etwa einem Moläquivalent der Verbindungen der allgemeinen Formeln XI oder XIa oder einem halben bis einem Moläquivalent der Verbindungen der allgemeinen Formeln XII oder XIIa, worin W, R₁₃ und R₁₄ die oben angegebene Bedeutung haben, im Falle der Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formeln XI oder XIa in Gegenwart von etwa einem Moläquivalent, im Falle der Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formeln XII oder XIIa in Gegenwart von einem halben bis einem Moläquivalent der N-Hydroxyverbindungen X, Xa oder Xb, Verbindungen V oder Va in einem wasserhaltigen oder wasserfreien organischen Lösungsmittel, in Gegenwart oder in Abwesenheit einer Base bei -70 °C bis +30 °C, vorzugsweise bei -50 °C bis 0 °C zur Umsetzung bringt.
7. Verfahren nach Anspruch 1, 2, 4 und 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine am Chiralitätszentrum C^x vorhandene optische Aktivität dadurch vor einer möglichen Racemisierung bewahrt, daß man bei der Überführung der Carbonsäuren V, oder ihrer Salze Va, in die an der Carboxylgruppe veränderten Carbonsäuren V keine oder relativ schwache organische Basen, beispielsweise N-Methylmorpholin, N-Aethylmorpholin, N,N-Dimethylanilin, Pyridin oder anorganische Basen oder Puffergemische verwendet.
8. Verfahren nach Anspruch 1 und 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Carbonsäuren der allgemeinen Formel V dadurch in an der Carboxylgruppe veränderte Carbonsäuren überführt, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel X



worin U die oben angegebene Bedeutung hat in einem wasserfreien, indifferenten organischen Lösungsmittel in Gegenwart von mindestens einem Moläquivalent einer organischen Base, die als Säureakzeptor dient, bei Temperaturen von etwa -40°C bis $+25^{\circ}\text{C}$ mit einem Moläquivalent Thionylchlorid unter Bildung von einem Moläquivalent Basehydrochlorid in nicht bekannte Zwischenverbindungen überführt und diese ohne Isolierung in Gegenwart eines weiteren Moläquivalentes einer Base mit einem Moläquivalent der Carbonsäuren der allgemeinen Formel V oder ohne Zusatz einer Base oder mit bis zu einem Moläquivalent einer Base mit einem Moläquivalent der Verbindungen der allgemeinen Formel Va bei einer Temperatur von etwa -40°C bis $+30^{\circ}\text{C}$ zur Umsetzung bringt, wobei die an der Carboxylgruppe veränderten Carbonsäuren V der allgemeinen Formel XIII:



XIII

in der A, Z, B, C^x und U die oben angegebene Bedeutung haben, erhalten werden.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Carbonsäuren der allgemeinen Formel V dadurch in an der Carboxylgruppe veränderte Carbonsäuren der allgemeinen Formel XIII überführt, daß man sie in Gegenwart von etwa einem Moläquivalent der Verbindungen der allgemeinen Formel X mit etwa einem Moläquivalent eines Carbodiimids in einem Verdünnungsmittel zur Umsetzung bringt.

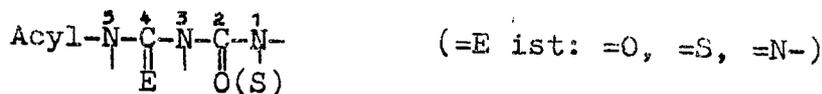
Hierzu 25 Seiten Zeichnungen

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung neuer Penicilline, die als Arzneimittel in der Humanmedizin, als therapeutische Mittel bei Geflügel- und Säugetieren, Futtermittelzusätze und als wachstumsfördernde Mittel bei Tieren Verwendung finden. Die neuen synthetischen Verbindungen sind als therapeutische Mittel bei Geflügel und Säugetieren sowie beim Menschen bei der Behandlung von durch Gram-positive und Gram-negative Bakterien und insbesondere von durch Bakterien aus der Gruppe der Enterobakterien und Pseudomonaden verursachten Infektionskrankheiten wertvoll. Sie sind oral und parenteral anwendbar.

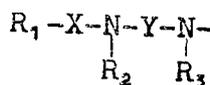
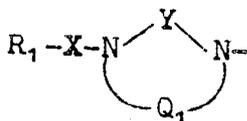
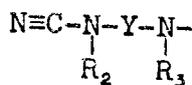
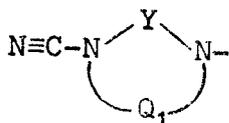
Antibakterielle Mittel, wie Ampicillin (USA-Patentschrift 2985 648) haben sich bei der Therapie von Infektionen durch Gram-positive und Gram-negative Bakterien als sehr wirksam erwiesen. Sie vermögen jedoch nicht, Infektionen, die zum Beispiel durch Bakterien der Gruppe Klebsiella Aerobacter oder durch indolpositive Proteus-Stämme verursacht werden, zu bekämpfen.

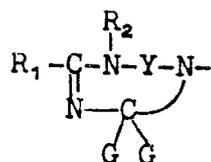
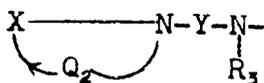
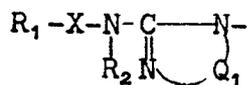
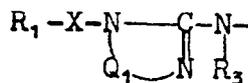
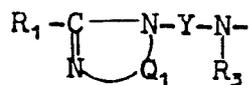
Carbenicillin (USA-Patentschriften 3 142 673 und 3 282 926) ist beim Menschen bei Infektionen durch Klebsiella-Aerobacter nur wirksam, wenn es in anhaltend hoher Dosierung, wie man sie nur durch Infusion erreicht, gegeben wird.

Die vorliegende Erfindung betrifft Methylpenicilline, die in der Methylgruppe durch einen Rest B und einen Acyl-Biureido-Rest substituiert sind, dessen Carbonylfunktion in der Acylgruppe durch eine $-\text{SO}_2$ -Gruppe ersetzt sein kann:



6-(α -Biureido)-acetamido-penicillansäuren sind in der USA-Patentschrift 3 483 188 und der deutschen Offenlegungsschrift Nr. 1 959 920 beschrieben, jedoch haben alle in diesen Patenten beschriebenen und beanspruchten 6-(α -Biureido)-acetamido-penicillansäuren keinen Arylrest an dem in der 5Stellung befindlichen Stickstoffatom des Biureidorestes. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I (Formeln siehe Seite I bis IX), worin A eine Gruppe





darstellt,

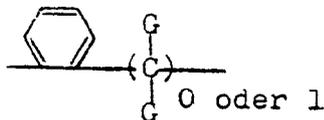
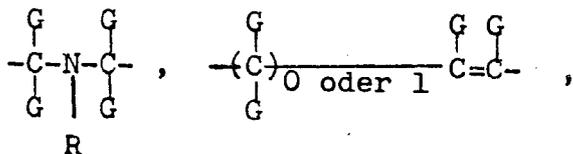
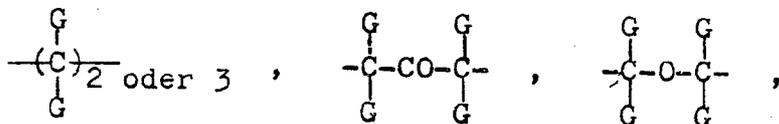
X eine Gruppe $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ -\text{S}- \\ | \\ \text{O} \end{matrix}$ oder $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{matrix}$ oder $\begin{matrix} \text{S} \\ || \\ -\text{C}- \end{matrix}$,

Y eine Gruppe $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{matrix}$, $\begin{matrix} \text{S} \\ || \\ -\text{C}- \end{matrix}$, $\begin{matrix} \text{NH} \\ || \\ -\text{C}- \end{matrix}$,

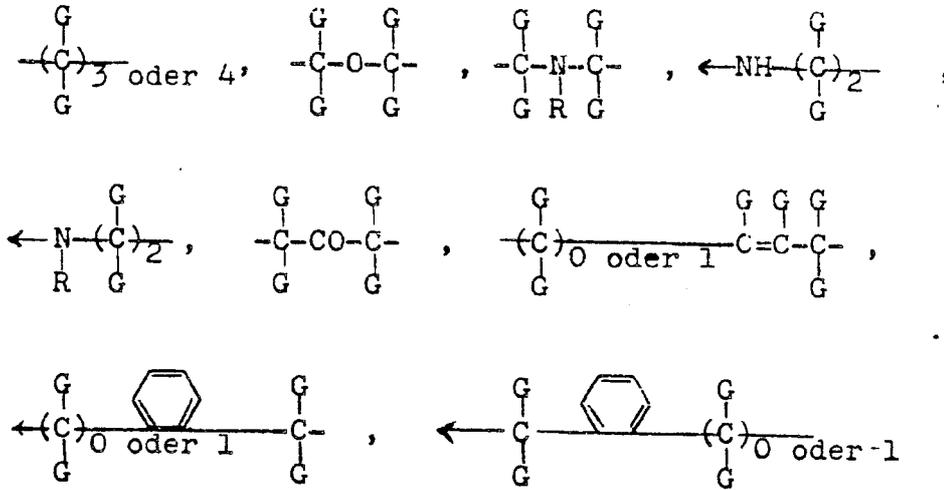
$\begin{matrix} \text{N-R} \\ || \\ -\text{C}- \end{matrix}$, $\begin{matrix} \text{N-Aryl} \\ || \\ -\text{C}- \end{matrix}$, $\begin{matrix} \text{N-SO}_2\text{-R} \\ || \\ -\text{C}- \end{matrix}$ oder $\begin{matrix} \text{N-SO}_2\text{-Aryl} \\ || \\ -\text{C}- \end{matrix}$

Z eine Gruppe $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{matrix}$ oder $\begin{matrix} \text{S} \\ || \\ -\text{C}- \end{matrix}$ ist,

Q₁ eine Gruppe



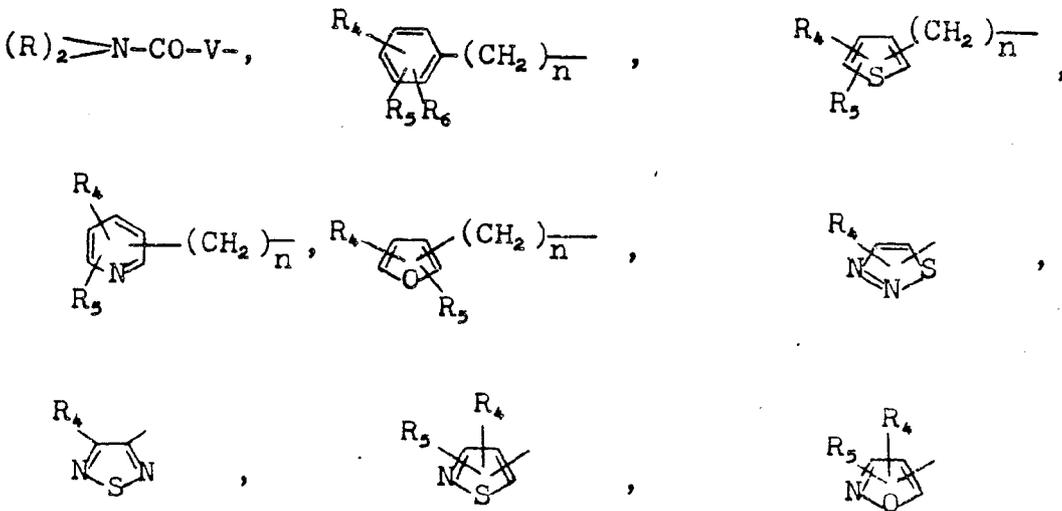
und
 Q_2 eine Gruppe



darstellt,

worin R einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 5 C-Atomen
 R_1 Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen und Cycloalkenyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, Vinyl, Arylvinyl, Mono-, Di- und Trihalogenniedrigalkyl, H_2N- , $R-NH-$,

$(R)_2 \triangleright N-$, Aryl-NH-, Arylniedrigalkylamino, Alkoxy^{+) mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aralkoxy^{+) mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkoxy^{+) mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, Aryloxy^{+) eine Gruppe $R-O-V-$, $R-S-V-$, $N \equiv C-V-$, $R-O-CO-V-$, $H_2N-CO-V-$, $R-NH-CO-V-$,}}}}



bedeutet,

^{+) nur, wenn X_2 gleichzeitig nicht $-SO_2-$ ist.}

V einen bivalenten organischen Rest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

n eine ganze Zahl von 0 bis einschließlich 2,

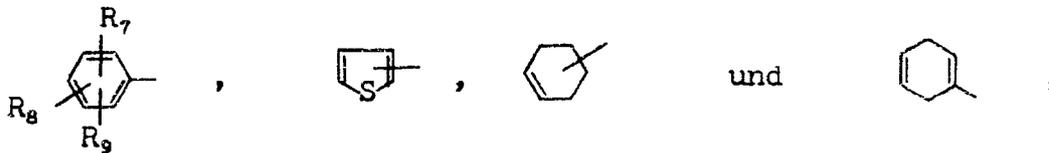
R_2 und R_3 jeweils Wasserstoff, Alkyl und Alkenyl mit je bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Vinyl, Allyl, Propenyl, Cycloalkyl und Cycloalkenyl mit je bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Mono-, Di- und Trihalogenniedrigalkyl oder Aryl bedeutet,

R_4, R_5 und R_6 jeweils Wasserstoff, Nitro, Nitril

$(R)_2 \triangleright N-$, $(R)_2 \triangleright N-CO-$, $R-CO-NH-$, $R-O-CO-$, $R-CO-O-$, $R-$, $R-O-$, H_2N-SO_2- , Chlor, Brom, Jod, Fluor oder Trifluormethyl, und

G Wasserstoff oder R bedeutet, der Pfeil in dem divalenten Zwischenstück

zum Ausdruck bringen soll, daß die durch die beiden freien Valenzen dieses Zwischenstücks hervorgerufene Verknüpfung zweier Atome nicht beliebig, sondern in der durch den Pfeil gekennzeichneten Weise erfolgen soll, B eine Gruppe der Formel



R_7 , R_8 und R_9 Wasserstoff, Halogen, R-, R-O-, R-S-, R-SO-, R-SO₂-, Nitro,

(R)₂N-, R-CO-NH-, HO, R-CO-O- bedeutet, wobei R die oben angegebene Bedeutung hat und ihre nichttoxischen, pharmazeutisch verträglichen Salze.

Die Penicilline der allgemeinen Formel I und ihre nichttoxischen, pharmazeutisch verträglichen Salze können bezüglich des Chiralitätszentrums C* in den beiden möglichen R- und S-Konfigurationen und als Gemische der daraus resultierenden Diastereomeren vorliegen.

Erfindungsgemäß wurden nun Verfahren zur Herstellung der Penicilline der Formel I dadurch geschaffen, daß man 6-Aminopenicillansäure (Formel II), mit an der Carboxylgruppe in besonderer Weise veränderten Carbonsäuren der allgemeinen Formel V (Erläuterungen siehe weiter unten),

worin A, Z, B und C* die oben angegebenen Bedeutungen haben, in wasserfreien oder wasserhaltigen Lösungsmitteln in Gegenwart einer Base bei einer Temperatur im Bereich von etwa -70°C bis +50°C, vorzugsweise bei -50°C bis 0°C zur Umsetzung bringt.

Handelt es sich um die Umsetzung der 6-Aminopenicillansäure mit den an der Carboxylgruppe veränderten Carbonsäuren V, so kann diese Reaktion in wasserhaltigen Lösungsmitteln in einem pH-Bereich von etwa 2-9, vorzugsweise bei pH 2-3 oder 6,5-8,5 ausgeführt werden.

Bei der Umwandlung der Carbonsäuren V in die an der Carboxylgruppe veränderten Carbonsäuren V kann man auch die Salze der allgemeinen Formel Va,

worin A, Z, B und C* die oben angegebene Bedeutung haben und Meⁿ⁽⁺⁾ für ein Kation der Alkali oder Erdalkalimetalle, oder für ein Kation des Elements Aluminium steht und n jeweils eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist, als Ausgangsverbindungen verwenden. Man kann nun die Carbonsäuren der allgemeinen Formel V oder ihre Salze Va dadurch in die an der Carboxylgruppe veränderten Carbonsäuren V überführen, daß man sie mit etwa einem Moläquivalent der Verbindungen der allgemeinen Formeln VI, VII, VIII oder IX

worin R die oben angegebene Bedeutung hat, R₁₃ entweder dieselbe Bedeutung wie R hat, oder Phenyl bedeutet, R₁₄ einen divalenten organischen Rest -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅- oder -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- darstellt und W Halogen ist, in Gegenwart oder in Abwesenheit einer Base bei -70°C bis +30°C, vorzugsweise bei -50°C bis 0°C zur Umsetzung bringt. Hierbei und für die nachfolgende Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formeln II, III oder IV kann es von Vorteil sein, wenn man diese Umsetzung in Gegenwart von etwa einem Moläquivalent der N-Hydroxyverbindungen der allgemeinen bzw. speziellen Formeln X, Xa oder Xb:

worin U den Rest -C≡N und/oder -COO-Niedrigalkyl darstellt, ablaufen läßt.

Andererseits lassen sich die Carbonsäuren der allgemeinen Formel V oder ihre Salze Va dadurch in die an der Carboxylgruppe veränderten Carbonsäuren V überführen, daß man sie mit etwa einem Moläquivalent der Verbindungen der allgemeinen Formeln XI oder XIa oder einem halben bis einem Moläquivalent der Verbindungen der allgemeinen Formeln XII oder XIIa, worin W, R₁₃ und R₁₄ die oben angegebene Bedeutung haben, in Gegenwart von einem Moläquivalent (bezogen auf die Carbonsäuren der allgemeinen Formel V) der N-Hydroxyverbindungen X, Xa oder Xb, Verbindungen V oder Va in einem wasserhaltigen oder wasserfreien organischen Lösungsmittel in Gegenwart oder in Abwesenheit einer Base bei -70°C bis +30°C, vorzugsweise bei -50°C bis 0°C zur Umsetzung bringt.

Für den Fall, daß am Chiralitätszentrum C* optische Aktivität vorhanden ist, kann man einer möglichen Racemisierung an dieser Stelle dadurch vorbeugen, daß man bei der Überführung der Carbonsäuren V, oder ihrer Salze Va in die an der Carboxylgruppe veränderten Carbonsäuren V keine oder relativ schwache organische Basen, beispielsweise N-Methylmorpholin, N-Aethylmorpholin, N,N-Dimethylanilin, Pyridin oder anorganische Basen oder Puffergemische verwendet. Ferner kann man die Carbonsäuren der allgemeinen Formel V dadurch in an der Carboxylgruppe veränderte Carbonsäuren überführen, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel X,

worin U die oben angegebene Bedeutung hat, in einem wasserfreien, indifferenten organischen Lösungsmittel in Gegenwart von mindestens einem Moläquivalent einer organischen Base, die als Säurefänger dient, bei Temperaturen von etwa -40°C bis +25°C mit einem Moläquivalent Thionylchlorid unter Bildung von einem Moläquivalent Basehydrochlorid in nicht bekannte Zwischenverbindungen überführt und diese ohne Isolierung in Gegenwart eines weiteren Moläquivalentes einer Base mit einem Moläquivalent der Carbonsäuren der allgemeinen Formel V oder einem Moläquivalent der Verbindungen der allgemeinen Formeln Va, wobei entweder keine Base oder bis zu einem Moläquivalent einer Base zugesetzt wird, bei einer Temperatur von etwa -40°C bis +30°C zur Umsetzung bringt. Dabei werden die an der Carboxylgruppe veränderten Carbonsäuren (V) der allgemeinen Formel XIII erhalten.

Hierin haben A, Z, B, C* und U die oben angegebene Bedeutung.

Darüber hinaus kann man die Carbonsäuren der allgemeinen Formel V dadurch in an der Carboxylgruppe veränderte Carbonsäuren der allgemeinen Formel XIII überführen, daß man sie in Gegenwart von etwa einem Moläquivalent der Verbindungen der allgemeinen Formel X mit etwa einem Moläquivalent eines Carbodiimids in einem Verdünnungsmittel zur Umsetzung bringt.

Bei der erfindungsgemäßen Umsetzung der 6-Aminopenicillansäure mit den an der Carboxylgruppe veränderten Carbonsäuren V wird die 6-Aminopenicillansäure vorzugsweise als Lösung ihres Salzes mit einer Säure oder einer Base eingesetzt. Als Lösungsmittel eignen sich dafür beispielsweise Wasser oder Mischungen aus Wasser und mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Acetonitril, Isopropanol, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Geeignete Säuren sind beispielsweise Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure. Um die 6-Aminopenicillansäure in das in einem der oben genannten Lösungsmittel gelöste Salz einer Base zu überführen, kann man als dafür geeignete Basen, beispielsweise anorganische Basen wie Natriumcarbonat, Natriumhydroxyd, Natriumbicarbonat, die entsprechenden Kalium- und Calciumverbindungen, Calciumoxid, Magnesiumoxid, Magnesiumcarbonat oder Puffergemische, sowie organische Basen wie N-Methylmorpholin, N-Äthylpiperidin, N,N-Dimethylanilin, Pyridin, Triäthylamin verwenden. Für eine Lösung der 6-Aminopenicillansäure in einem wasserfreien Milieu eignet sich besonders als Lösungsmittel Chloroform oder Dichlormethan und für die Salzbildung als Base beispielsweise Triäthylamin, Diäthylamin, N-Äthylpiperidin, N-Äthylmorpholin und Pyridin. Die Salze der 6-Aminopenicillansäure müssen bei der erfindungsgemäßen Umsetzung mit den an der Carboxylgruppe veränderten Carbonsäuren V nicht vollständig gelöst sein. Sie können auch zum Teil als Suspension vorliegen. Vorzugsweise geeignete Lösungsmittel für die Reaktion zwischen den Silylverbindungen der 6-Aminopenicillansäure der allgemeinen Formeln III oder IV und den an der Carboxylgruppe veränderten Carbonsäuren V sind solche, die gegenüber an Stickstoff und Sauerstoff sitzenden Silanylresten indifferent sind. Dazu gehören vorzugsweise alle die organischen Lösungsmittel, die keine N-H- und O-H-Gruppen enthalten, also beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan, Diäthyläther, Acetonitril, Benzol, Tetrachlormethan, Chloroform, Dichlormethan, Dimethylformamid oder Aceton. Wenn bei dieser erfindungsgemäßen Reaktion zwischen den Silylderivaten III oder IV der 6-Aminopenicillansäure und den an der Carboxylgruppe veränderten Carbonsäuren V Basen zugesetzt werden, müssen es vorzugsweise solche sein, die keine N-H- und O-H-Gruppen enthalten.

Im allgemeinen wird die erfindungsgemäße Reaktion zwischen den an der Carboxylgruppe veränderten Carbonsäuren V und der 6-Aminopenicillansäure oder ihren Silylverbindungen III oder IV so ausgeführt, daß von den Reaktionspartnern äquimolekulare Mengen eingesetzt werden. Es kann jedoch zweckmäßig sein, einen der beiden Reaktionspartner im Überschuß zu verwenden, um sich die Reinigung oder Reindarstellung des gewünschten Penicillins zu erleichtern und die Ausbeute zu erhöhen. So kann man beispielsweise die 6-Aminopenicillansäure oder die Verbindungen der allgemeinen Formeln III oder IV mit einem Überschuß von 0,1 bis etwa 0,4 Moläquivalent einsetzen und dadurch eine bessere Ausnutzung der an der Carboxylgruppe veränderten Carbonsäuren der allgemeinen Formel V erreichen. Bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches und Isolierung des Penicillins läßt sich eventuell vorhandene 6-Aminopenicillansäure wegen ihrer guten Löslichkeit in wäßrigen Mineralsäuren leicht entfernen. Etwa vorhandene Carbonsäure (siehe Formel V) läßt sich dagegen schwieriger von dem gebildeten Penicillin trennen.

Die Menge der bei der erfindungsgemäßen Umsetzung der an der Carboxylgruppe veränderten Carbonsäuren der allgemeinen Formel V mit der 6-Aminopenicillansäure bzw. den Verbindungen der allgemeinen Formeln III und IV zugesetzten Basen ist beispielsweise durch die gewünschte Einhaltung eines bestimmten pH festgelegt. Wo eine pH-Messung und Einstellung nicht erfolgt oder wegen des Fehlens von ausreichenden Mengen Wasser im Verdünnungsmittel nicht möglich oder sinnvoll ist, werden im Falle der Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel III oder IV, falls überhaupt eine Base zugesetzt wird, bis zu etwa 2,0 Moläquivalente Base, im Falle der Verwendung von 6-Aminopenicillansäure und eines wasserfreien Reaktionsmediums etwa 1,5 bis 2,5 Moläquivalente Base zugesetzt. Auch die Menge der bei dieser erfindungsgemäßen Reaktion zugesetzten Säure ist beispielsweise durch die gewünschte Einhaltung eines bestimmten pH oder pH-Bereichs festgelegt. Im allgemeinen ist es vorteilhaft, die erfindungsgemäße Reaktion zwischen den an der Carboxylgruppe veränderten Carbonsäuren V und der 6-Aminopenicillansäure oder ihren Silylderivaten III oder IV bei möglichst tiefen Temperaturen auszuführen. Dadurch können reinere Produkte erhalten werden, die Ausbeuten verbessert werden und eine am Chiralitätszentrum C* vorhandene optische Aktivität vor Racemisierung geschützt werden. Jedoch, nicht nur die eventuell bei tieferen Temperaturen zu geringe Löslichkeit der Reaktionspartner oder ein eventuell beginnendes Kristallisieren des Lösungsmittels setzt hier Grenzen.

Durch übermäßig erniedrigte Reaktionstemperaturen wird andererseits die Reaktionsgeschwindigkeit eventuell so stark vermindert, daß sogar Ausbeuteminderungen eintreten können. Die in den Beispielen angegebenen Temperaturen können, wie bei den meisten chemischen Reaktionen, unterschritten, aber auch überschritten werden. Geht man jedoch beträchtlich über die dort angegebenen Werte hinaus, ist mit Nebenreaktionen zu rechnen, die die Ausbeute mindern und die Reinheit der Produkte nachteilig beeinflussen. Bei der erfindungsgemäßen Herstellung der an der Carboxylgruppe veränderten Carbonsäuren V aus den Carbonsäuren V oder ihren Salzen Va und den Verbindungen der allgemeinen Formeln VI, VII, VIII oder IX werden vorzugsweise wasserfreie, indifferente Lösungsmittel oder Mischungen dieser Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Dichlormethan, Chloroform, Äther, Benzol, Aceton, Acetonitril, Dimethylformamid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid verwendet. Nicht zu große Mengen von Wasser oder von Alkoholen wie Isopropanol oder tert.-Butanol können aber zugegen sein. Geht man bei dieser erfindungsgemäßen Reaktion jedoch von den Silylverbindungen Vb und Vc aus, kommen vorzugsweise nur solche organischen Lösungsmittel in Frage, die keine N-H- oder O-H-Gruppen enthalten, beispielsweise Dichlormethan, Chloroform, Tetrahydrofuran, Dioxan, Diäthyläther, Acetonitril, Benzol, Aceton oder Dimethylformamid. Wenn bei der erfindungsgemäßen Reaktion zwischen den Carbonsäuren V, ihren Salzen Va oder ihren Silylverbindungen Vb oder Vc mit den Verbindungen der allgemeinen Formeln VI, VII, VIII oder IX Basen zugesetzt werden, so sind hierfür praktisch alle Basen geeignet, sofern sie gegenüber acylierenden Mitteln genügend indifferent sind und sofern sie, im Falle der Verwendung der Silylverbindungen Vb oder Vc, keine O-H-Gruppen, vorzugsweise keine O-H- und N-H-Gruppen enthalten. Die Reaktionspartner bei der erfindungsgemäßen Reaktion zwischen den Carbonsäuren der allgemeinen Formel V, ihren Salzen Va oder ihren Silylverbindungen Vb oder Vc und den Verbindungen der allgemeinen Formeln VI, VII, VIII oder IX werden vorzugsweise in äquimolekularen Mengen miteinander umgesetzt. Es kann jedoch auf die Reinheit der Produkte oder die Ausbeute einen vorteilhaften Einfluß haben, wenn man einen der beiden Reaktionspartner in mehr oder weniger großem Überschuß verwendet.

Bei der Überführung der Carbonsäuren der allgemeinen Formel V in die an der Carboxylgruppe veränderten Formen, ist es dann zweckmäßig, bei möglichst niederen Temperaturen zu arbeiten, wenn man eine an dem Chiralitätszentrum C* vorhandene optische Aktivität vor einer Racemisierung bewahren soll. Temperaturen von etwa -40°C bis -70°C werden dabei bevorzugt. Aus den gleichen Gründen ist es vorteilhaft, wenn man die Reaktionszeit für die Überführung der Carbonsäuren der allgemeinen Formel V in die an der Carboxylgruppe veränderten Formen möglichst kurz hält. Es kann zweckmäßig sein, Umwandlungszeiten von etwa einer Minute oder wenigen Minuten einzuhalten. Die erfindungsgemäße Umsetzung der Carbonsäuren der allgemeinen Formel V, ihrer Salze Va oder ihrer Silylverbindungen Vb oder Vc mit den Verbindungen der allgemeinen Formeln VI, VII, VIII oder IX in Gegenwart der N-Hydroxyverbindungen X, Xa oder Xb und die erfindungsgemäße Umsetzung der Verbindungen V, Va, Vb oder Vc mit den Verbindungen der allgemeinen Formeln XI, XIa, XII oder XIIa, die nur in Gegenwart der N-Hydroxyverbindungen X, Xa oder Xb durchgeführt wird, kann man genauso ausführen, wie die zuvor erläuterte Umsetzung der Carbonsäuren V, ihrer Salze Va oder ihrer Silylivate Vb oder Vc mit den Verbindungen VI, VII, VIII oder IX, nur daß etwa ein Moläquivalent der genannten N-Hydroxyverbindungen pro Mol der Verbindungen V, Va, Vb oder Vc zugesetzt wird. Bei der erfindungsgemäßen Herstellung der an der Carboxylgruppe veränderten Carbonsäuren V der allgemeinen Formel XIII geht man von den Verbindungen der allgemeinen Formel X aus, die in Lösungsmitteln wie Aceton, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dichlormethan, Chloroform, Benzol, Essigsäureäthylester, Diäthyläther oder Dimethylformamid, in Gegenwart von einem Moläquivalent einer Base, wie Triäthylamin, Pyridin, Chinolin, N-Methylmorpholin, N,N-Dimethylanilin bei Temperaturen von -40°C bis $+25^{\circ}\text{C}$ mit einem Moläquivalent Thionylchlorid in eine nicht bekannte Zwischenverbindung übergeführt werden und ohne Isolierung in Gegenwart eines weiteren Moläquivalents derselben Basen und in den gleichen Lösungsmitteln mit einem Moläquivalent der Carbonsäuren V, oder ohne weiteren Zusatz der Basen oder mit bis zu einem Moläquivalent der Basen mit einem Moläquivalent der Salze Va oder der Silylverbindungen Vb oder Vc bei einer Temperatur von -40°C bis $+30^{\circ}\text{C}$ umgesetzt werden. Die Verbindungen der allgemeinen Formel XIII kann man dann, gegebenenfalls nach Entfernen des bei der Reaktion entstandenen und ausgeschiedenen Basehydrochlorids durch Abdampfen des Lösungsmittels isolieren und gegebenenfalls durch Kristallisieren aus indifferenten Lösungsmitteln, oder, falls die Substanz nicht kristallin ist, durch kurzes Waschen einer beispielsweise ätherischen oder benzolischen Lösung mit einer wäßrigen Natriumbicarbonatlösung bei möglichst tiefer Temperatur reinigen.

Die Herstellung der an der Carboxylgruppe veränderten Carbonsäuren der allgemeinen Formel XIII kann aber auch so erfolgen, daß man die Carbonsäuren der allgemeinen Formel V in Gegenwart der Verbindungen der allgemeinen Formel X mit einem Carbodiimid, beispielsweise Dicyclohexylcarbodiimid, Diisopropylcarbodiimid oder N-Äthyl-N'-3-dimethylaminopropylcarbodiimid in einem wasserhaltigen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, welches beispielsweise Aceton, Tetrahydrofuran, Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, tert.-Butanol, Isopropanol oder Ameisensäuremethylester enthalten kann, oder in einem wasserfreien Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, welches über die genannten Lösungsmittel hinaus auch Dichlormethan, Chloroform, Essigsäureäthylester, Äther, Benzol, Toluol oder Tetrachlormethan enthalten kann, in an sich bekannter Weise zur Umsetzung bringt.

Die Aufarbeitung der Reaktionsansätze zur Herstellung der erfindungsgemäßen Penicilline und ihrer Salze erfolgt durchweg in der bei den Penicillinen allgemein bekannten Art und Weise.

Die bei der vorliegenden Erfindung als Ausgangsmaterial verwendete 6-Aminopenicillansäure wurde nach bekannten Verfahren durch Spaltung von Penicillin-G, entweder durch fermentative Prozesse oder durch eine chemische Spaltung (vgl. Niederl. Pat. Nr. 67/13809 und Deutsche Offenlegungsschrift Nr. 2062925) gewonnen. Die Carbonsäuren der allgemeinen Formel V wurden aus den Aminosäuren der allgemeinen Formel XIV durch Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formeln XV, XVI, XVII, XVIII oder XIX, worin A, B, Q₁, Q₂, R₁, R₂, X, Y, Z, C' und W die oben angegebene Bedeutung haben, gewonnen.

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formeln XV, XVI, XVII, XVIII und XIX ist jeweils in den einzelnen Beispielen beschrieben.

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formeln VI, VII und IX ist in der Literatur beschrieben (vgl. J. med. Chem. 9 [1966] S. 980; Ber. 96 [1963] S. 2681; Tetrahedron 17 [1962] S. 114). Eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII wurde aus N,N'-Dimethyläthylendiamin nach Überführung in die N,N'-Bis-trimethylsilylverbindung, deren Umsetzung mit Phosgen zum entsprechenden cyclischen Harnstoff und dessen Reaktion mit Phosgen erhalten.

Verbindungen der allgemeinen Formel XI und XIa wurden in der für das Dimethylformamid beschriebenen Weise (vgl. Helv. 42 1653 [1959]) aus den entsprechenden Formamiden hergestellt. Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formeln XII und XIIa ist in der Literatur beschrieben (vgl. Angew. Chem. 83 [1971] S. 614).

Die erfindungsgemäßen Penicilline lassen sich auch aus den Carbonsäuren der allgemeinen Formel V, ihren Salzen der allgemeinen Formel Va oder ihren Silylverbindungen Vb und Vc und 6-Aminopenicillansäure bzw. den silylierten 6-Aminopenicillansäuren (siehe die allgemeinen Formeln III und IV) nach den üblichen Methoden der Peptidchemie (vgl. E. Schröder, K. Lübke, The Peptides, Methods of Peptide Synthesis, Vol I, S. 76-128), allerdings nur in weniger vorteilhafter Weise gewinnen.

Zu den oben erwähnten nichttoxischen, pharmazeutisch verträglichen Salzen gehören Salze der sauren Carboxylgruppe, wie Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium, Aluminium und Ammoniumsalze und nichttoxische substituierte Ammoniumsalze mit Aminen wie Di- und Triniedrigalkylaminen, Procain, Dibenzylamin, N,N'-Dibenzyläthylendiamin, N-Benzyl-β-phenyläthylamin, N-Methyl- und N-Äthylmorpholin, I-Ephanamin, Dehydroabietylamin, N,N'-Bis-dehydroabietyläthylendiamin, N-Niedrigalkylpiperidin und andere Amine, die zur Bildung von Salzen von Penicillinen verwendet worden sind.

Mit dem Ausdruck „Niedrigalkyl“ sei in der vorliegenden Erfindung sowohl eine geradkettige als auch eine verzweigte Alkylgruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen verstanden. Im Zusammenhang mit anderen Gruppen, wie in „Niedrigalkylamino“ bezieht sich der Ausdruck „niedrigalkyl-“ nur auf den Alkylteil der betreffenden Gruppe. Die chemotherapeutische Wirksamkeit der neuen Penicilline wurde in vivo und in vitro geprüft. Die Bestimmung der In-vitro-Hemmwerte (MHK)* erfolgte in flüssigem Medium im Röhrchen-Reihenverdünnungstest, wobei die Ablesung nach 24stündiger Bebrütung bei 37°C erfolgte. Die MHK ist

* Minimale Hemmkonzentration

durch das trübungsfreie Röhrchen in der Verdünnungsreihe angegeben. Als Nährmedium wurde ein Vollmedium folgender Zusammensetzung benutzt:

Lab Lemco (OXOID)	10g
Pepton (DIFCO)	10g
NaCl	3g
D-(+)-Dextrose (MERCK)	10g
Puffer pH7,4	1000ml

Das Wirkungsspektrum umfaßt sowohl Gram-negative als auch Gram-positive Bakterien. Der besondere Vorteil der erfindungsgemäßen Penicilline liegt darin, daß sie sowohl in vitro als auch im Tierversuch gegen Ampicillin- und Carbenicillin-resistente Bakterien der Gruppe Klebsiella-Aerobacter, gegen Ampicillin- und Carbenicillin-resistente indolpositive Proteus- und Providencia-Bakterien, Ampicillin- und Carbenicillin-resistente Escherichia-coli-Stämme, gegen Carbenicillin-resistente Pseudomonas-aeruginosa- und Serratia-marcescens-Bakterien wirksam sind.

Die allgemein ausgezeichnete Wirkung wird sowohl bei einmaliger als auch bei mehrmaliger Gabe erreicht. Die erfindungsgemäßen Penicilline sind stabil gegen Magensäure. Einige der neuen Penicilline sind ausgezeichnet verträglich, was besonders deutlich gemacht wird durch die extrem hohe Dosis, die in diesen Fällen bei Mäusen bei intravenöser Gabe in die Schwanzvene komplikationslos vertragen wird.

Die Tabelle gibt die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK-Werte) in E/ml einiger Penicilline der vorliegenden Erfindung gegen eine Reihe von Bakterienarten an (Tabelle siehe Seite X). Aus der Tabelle geht weiterhin die Überlegenheit vieler der erfindungsgemäßen Penicilline gegenüber dem Handelspenicillin Ampicillin in ihrer Wirksamkeit gegen viele Gram-negative Bakterien hervor. Die den Penicillinen hier zugeordneten Nummern entsprechen den Nummern der Beispiele, in denen die Darstellung des jeweiligen Penicillins beschrieben ist.

Die verfahrensgemäßen Penicilline können alleine oder in Kombination mit einer pharmazeutisch unbedenklichen Trägersubstanz nach üblicher pharmazeutischer Verfahrensweise formuliert und verabreicht werden. Für die orale Verabreichung können sie in Form von Tabletten, die zum Beispiel zusätzlich Stärke, Milchzucker, gewisse Typen von Tonerde usw. enthalten können oder in Form von Kapseln, Tropfen oder Granulaten, alleine oder zusammen mit denselben oder äquivalenten Zusätzen gegeben werden. Sie können außerdem oral in Form von Säften oder Suspensionen, die für solche Zwecke übliche Geschmackskorrigentien oder Farbstoffe enthalten können, gegeben werden.

Ferner können die verfahrensgemäßen Penicilline durch parenterale Applikation, z. B. intamuskulär, subcutan oder intravenös eventuell als Dauertropfinfusion, verabreicht werden.

Im Falle der parenteralen Verabreichung geschieht dieses am besten als sterile Lösung, die noch andere Lösungsbestandteile wie Natriumchlorid oder Glucose enthalten kann, um die Lösung isotonisch zu machen. Um solche Lösungen zu bereiten, kann man zweckmäßigerweise diese Penicilline in Form von Trockenampullen verwenden. Bei oraler und parenteraler Verabreichung ist eine Dosierung von 25000 bis 1 Mill. E/kg Körpergewicht/Tag zweckmäßig.^{*)}

Man kann sie als Einzelgabe, oder als Dauertropfinfusion oder auch verteilt auf mehrere Dosen geben. Für eine lokale Behandlung kann man die verfahrensgemäßen Penicilline als Salben oder Puder zubereiten und anwenden.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern, ohne sie zu begrenzen.

Der β -Lactamgehalt der Penicilline wurde jodometrisch bestimmt. Alle hier beschriebenen Substanzen zeigten ein ihrer Konstitution entsprechendes IR-Spektrum. Die Aufnahme der NMR-Spektren der Penicilline erfolgte in CD_3OD -Lösung; die bei den Beispielen angegebenen Signale entsprechen der τ -Scala; sie stimmen mit der jeweiligen Konstitution überein. Bei der Berechnung der Analysenwerte wurde der Wassergehalt der Penicilline berücksichtigt.

Experimenteller Teil

Beispiel 1

A.) D- α [(3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin-Natrium (siehe Formel 1). 6,8 Gew.-Tle. D- α [(3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylessigsäure wurden in 40 Vol.-Tln. Methylenchlorid unter Zusatz von etwas Tetrahydrofuran in Lösung gebracht, auf $-40^\circ C$ gekühlt und unter heftigem Rühren mit 2,0 Gew.-Tln. N-Methylmorpholin versetzt. Anschließend gab man in einem Guß die ebenfalls $-40^\circ C$ kalte Lösung von 3,75 Gew.-Tln. Tetramethylchlorformamidiniumchlorid in 15 Vol.-Tln. Methylenchlorid unter heftigem Rühren zu, rührte 5 Minuten bei $-40^\circ C$ und vereinigte dann mit der $0^\circ C$ kalten und auf pH 2,5 gehaltenen Lösung von 4,7 Gew.-Tln. 6-Aminopenicillansäure in 30 Vol.-Tln. 80%igem wäßrigem Tetrahydrofuran. Durch Zugabe von weiterem N-Methylmorpholin hielt man den pH-Wert des Gemisches bei 2,5 aufrecht. Es wurden 30 Minuten ohne Kühlung gerührt, wobei man weiterhin den pH bei 2,5 hielt. Anschließend wurden 40 Vol.-Tln. Wasser zugegeben, dann der pH-Wert auf 7 eingestellt, Methylenchlorid und Tetrahydrofuran am Rotationsverdampfer abgezogen, die Lösung einmal mit 50 Vol.-Tln. Essigester extrahiert und die wäßrige Phase mit frischem Essigester überschichtet. Unter Rühren und Eiskühlung säuerte man mit verdünnter Salzsäure auf pH = 1,5 an, trennte den Essigester ab, extrahierte die wäßrige Phase noch 2x mit Essigester, wusch die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und trocknete über $MgSO_4$. Anschließend wurde filtriert, mit 20 Vol.-Tln. einer molaren Lösung von Natrium-2-äthylhexanoat in methanolhaltigem Äther versetzt, nahezu zur Trockne im Vakuum eingedampft, der Rückstand in der eben nötigen Menge Methanol gelöst und das Natriumsalz des Penicillins durch Zugabe der 10fachen Menge absoluten Äthers unter Schütteln ausgefällt. Man saugte ab, wusch gründlich mit absolutem Äther aus und trocknete über P_2O_5 im Vakuumexsiccator.

Ausbeute:	84%
β -Lactamgehalt:	74%
berechnet:	C43,4H4,8N11,3S10,4
gefunden:	C43,4H5,4N11,3S10,3
IR-Banden bei	3325, 3055, 3025, 2965, 2924, 2865, 1771, 1738, 1679, 1610, 1529, 1398 und 1171 cm^{-1} .
NMR-Signale bei $\tau =$	2,3-2,8 (5H), 4,4 (1H), 4,5 (2H), 5,8 (1H), 6,15 (4H), 8,4 (3H) und 8,5 ppm (3H).

^{*)} E = Einheiten; 1 Mol eines Penicillins hat $5,9514 \times 10^6$ E.

B. 1. D- α -[(3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure (siehe Formel 2).
16,6 Gew.-Tle. (D-)-C-Phenylglycin wurden in 150 Vol.-Tln. 50%igem wäßrigem Dioxan unter Zusatz der ausreichenden Menge 2n Natronlauge in Lösung gebracht. Die Lösung wurde nun durch Zugabe von 2n Salzsäure auf pH = 7,5 zurückgestellt, wobei sich die Aminosäure in feinverteilter Form teilweise wieder ausschied. Nun fügte man unter Eiskühlung portionsweise 1-Chlorcarbonyl-3-methylsulfonyl-imidazolidin-(2) zu und hielt durch gleichzeitig erfolgende Zugabe von 2n Natronlauge den pH von 7,5 aufrecht. Man rührte ohne Kühlung so lange nach, bis der pH-Wert auch ohne Natronlaugezugabe bei 7,5 konstant blieb (etwa 10 Minuten). Anschließend wurde mit 50 Vol.-Tln. Wasser versetzt, am Rotationsverdampfer auf die Hälfte des ursprünglichen Volumens eingengt und einmal mit 50 Vol.-Tln. Essigester extrahiert, nachdem von unumgesetzten C-Phenylglycin filtriert worden war. Anschließend säuerte man auf pH = 2 an, extrahierte mehrfach mit Essigester, wusch die vereinigten Essigesterphasen mit Wasser, trocknete über MgSO₄, filtrierte, dampfte zur Trockne ein und kristallisierte aus Aceto/Nitromethan um. Fp. = 250°C

Ausbeute: 56%
berechnet: C_{45,7}H_{4,4}N_{12,3}S_{9,4}
gefunden: C_{45,7}H_{4,5}N_{12,3}S_{9,2}
IR-Banden bei 3345, 3600, -2300, 1731, 1652, 1538, 1210 und 1168 cm⁻¹ (in Nujol).
NMR-Signale bei τ = 1,2 (1H), 2,55 (5H), 4,6 (1H), 6,2 (4H) und 6,6 ppm (3H).

2.) D,L- α -[(3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-chlor-phenylelessigsäure (siehe Formel 3).
Diese Carbonsäure wurde in der im Beispiel 1 B1 beschriebenen Weise aus 5,8 Gew.-Tln. 4-Chlor-C-phenylglycin und 6,8 Gew.-Tln. 1-Chlorcarbonyl-3-methylsulfonylimidazolidin (2) hergestellt.

Fp = 190°C
Ausbeute: 88%
berechnet: C_{41,6}H_{3,7}Cl_{1,9}N_{11,2}S_{8,5}
gefunden: C_{40,8}H_{3,7}Cl_{1,9}N_{11,1}S_{8,9}
IR-Banden bei 3700-2200, 3310, 1730, 1654, 1540 und 1168 cm⁻¹ (in Nujol).
NMR-Signale bei τ = 1,1 (1H), 2,55 (4H), 4,5 (1H), 6,1 (4H) und 6,65 ppm (3H)

3.) D,L- α -[(3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]- α -thienyl-(2)-essigsäure (siehe Formel 4).
Diese Carbonsäure wurde in der im Beispiel 1 B1 beschriebenen Weise aus 5,5 Gew.-Tln. α -Thienyl-(2)-glycin und 6,8 Gew.-Tln. 1-Chlorcarbonyl-3-methylsulfonyl-imidazolidin(2) hergestellt.

Ausbeute: 88%
Fp. etwa 110°C, Rohprodukt
berechnet: C_{38,0}H_{3,8}N_{12,1}S_{18,4}
gefunden: C_{38,2}H_{4,8}N_{10,8}S_{17,0}
IR-Banden bei 3600-2200, 3315, 1740, 1725, 1664, 1525 und 1170 cm⁻¹ (in Nujol).
NMR-Signale bei τ = 1,2 (1H), 2,4-3,1 (3H), 4,2 (1H), 6,07 (4H) und 6,67 ppm (3H).

4.) L- α -[(3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure (siehe Formel 5).
Diese Carbonsäure wurde in der im Beispiel 1 B1 beschriebenen Weise aus 5,3 Gew.-Tln. (L+)-C-Phenylglycin und 6,8 Gew.-Tln. 1-Chlorcarbonyl-3-methylsulfonyl-imidazolidin(2) hergestellt.

Fp. = 245°C
berechnet: C_{45,7}H_{4,4}N_{12,3}S_{9,4}
gefunden: C_{44,9}H_{4,5}N_{11,9}S_{9,4}

IR- und NMR-Spektren sind identisch mit denen des Produktes von Beispiel 1, B1.

5.) D,L- α -[(3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-2,6-dichlorphenylelessigsäure (siehe Formel 6).
Diese Carbonsäure wurde in der im Beispiel 1 B1 beschriebenen Weise aus 7,7 Gew.-Tln. 2,6-Dichlor-C-phenylglycin und 6,8 Gew.-Tln. 1-Chlorcarbonyl-3-methylsulfonyl-imidazolidin(2) hergestellt.

Fp. > 260°C
Ausbeute: 69%
IR-Banden bei 3400-2200, 3290, 1742, 1714, 1646, 1580, 1522, 1260, 1170, 1130, 783 und 763 cm⁻¹. (in Nujol)
NMR-Signale bei τ = 0,9 (1H), 2,4-2,65 (3H), 3,4 (1H), 5,8-6,2 (4H) und 6,65 ppm (3H).

6.) L- α -[(3-Acetyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure (siehe Formel 7).
Diese Carbonsäure wurde in der im Beispiel 1, B1. beschriebenen Weise aus 5,0 Gew.-Tln. (L+)-C-Phenylglycin und 5,7 Gew.-Tln. 1-Chlorcarbonyl-3-acetyl-imidazolidin(2) hergestellt.

Fp. = 214°C
Ausbeute: 69%
berechnet: C_{55,0}H_{4,9}N_{13,8}
gefunden: C_(53,5)H_{5,2}N_{13,7}

IR-Banden bei 3650-2250, 3300, 1735, 1665 und 1252 cm⁻¹ (in Nujol).
NMR-Signale bei τ = 1,0 (1H), 2,3-2,8 (5H), 4,5 (1H), 6,2 (4H) und 7,6 ppm (3H).

7.) D,L- α -[(3-Acetyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-chlor-phenylelessigsäure (siehe Formel 8).
Diese Carbonsäure wurde in der im Beispiel 1 B1 beschriebenen Weise aus 6,2 Gew.-Tln. D,L-4-Chlor-C-phenyl-glycin und 5,7 Gew.-Tln. 1-Chlorcarbonyl-3-acetyl-imidazolidin(2) hergestellt.

Fp. 194°C
Ausbeute: 53%
berechnet: C_{49,5}H_{4,1}Cl_{10,4}N_{12,4}
gefunden: C_{49,6}H_{4,6}Cl_{9,4}N_{12,2}

IR-Banden bei 3700–2300, 3290, 1725, 1685, 1648 und 1252 cm⁻¹ (in Nujol).

NMR-Signale bei τ = 0,9 (1H), 2,55 (4H), 4,45 (1H), 6,2 (4H) und 7,55 ppm (3H).

8.) D,L- α -[(3-Acetyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-methylphenylessigsäure (siehe Formel 9).

Diese Carbonsäure wurde in der im Beispiel 1 B 1 beschriebenen Weise aus 5,4 Gew.-Tln. 4-Methyl-C-phenylglycin und 5,7 Gew.-Tln. 1-Chlorcarbonyl-3-acetyl-imidazolidon(2) hergestellt.

Ausbeute: 42%

IR-Banden bei 3600–2200, 3310, 1738, 1712, 1678, 1666 und 1256 cm⁻¹ (in Nujol).

NMR-Signale bei τ = 1,0 (1H), 2,6 (2H), 2,8 (2H), 4,5 (1H),
(in Aceton-d₆) 6,2 (4H), 7,6 (3H) und 7,7 ppm (3H).

9.) D,L- α -[(3-Acetyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]- α -thienyl-(2)-essigsäure (siehe Formel 10).

Diese Carbonsäure wurde in der im Beispiel 1 B 1 beschriebenen Weise aus 8,6 Gew.-Tln. Thienyl-(2)-essigsäure und 9,5 Gew.-Tln. 1-Chlorcarbonyl-3-acetyl-imidazolidon(2) hergestellt.

Fp. 197°C

Ausbeute: 62%

berechnet: C46,3 H4,2 N13,5 S10,3

gefunden: C47,1 H4,4 N13,8 S9,7

IR-Banden bei 3280, 3080, 3450–2300, 1728, 1680, 1652, 1522, 1260 und 705 cm⁻¹ (in Nujol).

NMR-Signale bei τ = 1,1 (1H), 2,5–3,2 (3H), 4,2 (1H), 6,2 (4H) und 7,6 ppm (3H).

10.) D,L- α -[(3-Acetyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-2,6-dichlor-phenylessigsäure (siehe Formel 11).

Diese Carbonsäure wurde in der im Beispiel 1 B 1 beschriebenen Weise aus 6,7 Gew.-Tln. 2,6-Dichlor-C-phenyl-glycin und 5,3 Gew.-Tln. 1-Chlorcarbonyl-3-acetyl-imidazolidon(2) hergestellt.

Fp. = 250°C

Ausbeute: 74%

berechnet: C44,9 H3,5 Cl19,0 N11,2

gefunden: C45,2 H3,7 Cl18,5 N11,4

IR-Banden bei 3600–2200, 3302, 1735, 1682, 1625, 1520 und 1255 cm⁻¹ (in Nujol).

NMR-Signale bei τ = 0,7 (1H), 2,3–2,7 (3H), 3,4 (1H), 6,2 (4H) und 7,6 ppm (3H).

C.) 1-Chlorcarbonyl-3-Methylsulfonyl-imidazolidon(2) (siehe Formel 12).

16,4 Gew.-Tle. 1-Methylsulfonyl-imidazolidon(2) wurden in Dioxan 3 Tage mit 27 Gew.-Tln. Trimethylchlorsilan und 20 Gew.-Tln. Triäthylamin gekocht. Man filtrierte vom ausgefallenen Triäthylaminhydrochlorid, versetzte mit 11 Gew.-Tln. Phosgen und ließ über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Anschließend wurde zur Trockne eingedampft und aus siedendem Aceton umkristallisiert.

Fp. = 178°C

Ausbeute: 70%

berechnet: C26,5 H3,1 Cl15,7 N12,4 S14,1

gefunden: C27,2 H3,4 Cl15,3 N12,0 S14,1

NMR-Signale bei τ = 5,6–6,2 (4H), und 6,6 ppm (3H).

IR-Banden bei 3010, 1807, 1721, 1360, 1165, 984 und 742 cm⁻¹.

Das gleiche Produkt läßt sich auch gut aus 1-Methylsulfonylimidazolidon(2) und überschüssigem Phosgen in Methylenchlorid in Gegenwart von Pyridin herstellen.

D.) N-Methylsulfonyl-imidazolidon-2 (siehe Formel 13).

Vorschrift 1.

Zur Suspension von 43 Gew.-Tln. Imidazolidon-2 in 400 Vol.-Tln. trockenem Tetrahydrofuran tropfte man bei Raumtemperatur 63 Gew.-Tln. Methansulfochlorid, rührte 1 Std. bei 30–40°C und erhitze dann 1 Std. am Rückfluß. Anschließend destillierte man das Lösungsmittel i. Vak. ab und hielt 1 Std. bei 60°C an der Ölpumpe. Der Rückstand wurde aus warmem Aceton umkristallisiert.

Fp. = 193°C

Ausbeute: 25%

berechnet: C29,3 H4,9 N17,1 S19,5

gefunden: C29,0 H5,0 N17,2 S19,6

IR-Banden bei 3250, 3115, 1715, 1350 und 1160 cm⁻¹.

NMR-Signale bei τ = 2,4 (1H), 6,2 (2H), 6,5 (2H) und 6,8 ppm (3H).

Vorschrift 2.

Zur Suspension von 43 Gew.-Tln. Imidazolidon-2 in 300 Vol.-Tln. trockenem Tetrahydrofuran tropfte man im Verlauf von 30 Minuten unter Rühren 80 Gew.-Tln. Methansulfochlorid und anschließend 56 Gew.-Tln. Triäthylamin, so daß die Innentemperatur bei 35–40°C lag. Man rührte 2 Stunden bei 45°C nach, zog dann im Vakuum das Lösungsmittel ab, extrahierte den verbleibenden Rückstand 2× mit je 150 Vol.-Tln. Chloroform und kristallisierte die verbleibenden Kristalle aus Methanol um. Ausbeute: 49%. Das Produkt stimmt nach Fp und IR-Spektrum mit dem oben beschriebenen N-Methylsulfonylimidazolidon-2 überein.

Beispiel 2

D,L- α -[(3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-chlor-benzylpenicillin-Natrium (siehe Formel 14).

Dieses Penicillin wurde in der im Beispiel 1 A beschriebenen Weise aus 7,5 Gew.-Tln. D,L- α -[(3-Methylsulfonylimidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-chlorphenylessigsäure, 3,75 Gew.-Tln. Tetramethylchlorformamidiniumchlorid und 4,7 Gew.-Tln. 6-Aminopenicillansäure hergestellt. Statt N-Methylmorpholin wurden 2,02 Gew.-Tle. Triäthylamin verwendet.

Ausbeute: 65 %
 β -Lactamgehalt: 62 %

Das Produkt enthielt auf Grund des NMR-Spektrums noch 24% Methylsulfonylimidazolidonyl-carbonylaminochlorphenylelessigsäure, die sich jedoch durch fraktioniertes Ansäuern der wäßrigen Lösung des Penicillin-Natriumsalzes entfernen läßt. IR-Banden bei 3310, 1760, 1722, 1670, 1605 und 1170 cm^{-1} (in Nujol).

NMR-Signale bei $\tau = 2,53$ (2H), 2,67 (2H), 4,4 (1H), 4,5 (2H), (in Methanol d_4) 5,8 (1H), 6,1 (4H), 6,65 (3H), 8,3–8,5 ppm (6H).

Beispiel 3

D,L- α -[(3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]- α -thienyl-(2)-methylpenicillin-Natrium (siehe Formel 15). Dieses Penicillin wurde in der im Beispiel 1 A beschriebenen Weise aus 7,0 Gew.Tln. D,L- α -[(3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]- α -thienyl-(2)-essigsäure, 3,75 Gew.Tln. Tetramethylchlorformamidiniumchlorid und 4,8 Gew.Tln.

6-Aminopenicillansäure hergestellt.

Ausbeute: 38 %
 β -Lactamgehalt: 68 %

IR-Banden bei 3310, 1758, 1722, 1650, 1605 und 1170 cm^{-1} .

NMR-Signale bei $\tau = 2,5-3,1$ (3H), 4,1–4,6 (3H), 5,8 (1H), 6,1 (4H), 6,7 (3H) und 8,25–8,5 ppm (6H).

Das Rohprodukt enthielt nach etwa 30% Natrium-D,L- α -[(3-methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]- α -thienyl-(2)-acetat, das sich aber durch fraktioniertes Ansäuern der wäßrigen Lösung entfernen läßt.

Beispiel 4

L- α -[(3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin-Natrium (siehe Formel 16).

Dieses Penicillin wurde in der im Beispiel 1 A beschriebenen Weise aus 6,8 Gew.Tln. L- α -[(3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure, 3,75 Gew.Tln. Tetramethylchlorformamidiniumchlorid und 4,7 Gew.Tln. 6-Aminopenicillansäure hergestellt.

Ausbeute: 72 %
 β -Lactamgehalt: 66 %
 berechnet: C44,1 H4,7 N11,5 S10,6
 gefunden: C43,5 H5,5 N11,5 S10,1

Bei der Berechnung der Analysenwerte wurde ein Wassergehalt von 3% und ein Gehalt an Natrium-2-äthylhexanoat von 2% berücksichtigt.

IR-Banden bei 3310, 1760, 1722, 1665, 1602 und 1168 cm^{-1}

NMR-Signale bei $\tau = 2,6$ (5H), 4,35–4,8 (3H), 5,8 (1H), 6,2 (4H), 6,7 (3H) und 8,4 ppm (6H).

Beispiel 5

D,L- α -[(3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-2,6-dichlor-benzylpenicillin-Natrium (siehe Formel 17).

Dieses Penicillin wurde in der im Beispiel 1 A beschriebenen Weise aus 7,0 Gew.Tln. D,L- α -[(3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-2,6-dichlorphenylelessigsäure, 3,2 Gew.Tln. Tetramethylchlorformamidiniumchlorid und 4,3 Gew.Tln. 6-Aminopenicillansäure hergestellt.

Die Umsetzung der substituierten Phenylelessigsäure mit dem Tetramethylchlorformamidiniumchlorid wurde jedoch nicht, wie in Beispiel 1 A, bei -40°C sondern bei -20°C vorgenommen.

Ausbeute: 77 %
 β -Lactamgehalt: 61,5 %
 berechnet: C38,5 H4,0 Cl12,2 N10,0 S8,7
 gefunden: C36,0 H4,0 Cl12,6 N10,5 S9,3

IR-Banden bei 3310, 1764, 1720, 1678, 1607, 1512, 1255 und 1167 cm^{-1}

(in Nujol)

NMR-Signale bei $\tau = 2,5-2,9$ (3H), 3,8 (1H), 4,45 (2H), 5,8 (1H) 6,15 (4H), 6,7 (3H) und 8,3–8,6 ppm (6H).

Bei der Berechnung der Analysenwerte wurde ein Gehalt von 62% Penicillin, 30% α -[(3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-2,6-dichlor-phenylelessigsäure-Natrium, 4,0% Natrium-2-äthylhexanoat und 3,6% Wasser zu Grunde gelegt.

Diese Gehalte ergeben sich aus dem NMR-Spektrum des Rohproduktes. Durch fraktioniertes Ansäuern der wäßrigen Lösung des Rohproduktes läßt sich das Penicillin in reiner Form gewinnen.

Beispiel 6

A) L- α -[(3-Acetyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin-Natrium (siehe Formel 18).

Dieses Penicillin wurde in der im Beispiel 1 A beschriebenen Weise aus 5,0 Gew.Tln. L- α -[(3-Acetyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure, 3,1 Gew.Tln. Tetramethylchlorformamidiniumchlorid und 4,3 Gew.Tln.

6-Aminopenicillansäure hergestellt.

Ausbeute: 74 %
 β -Lactamgehalt: 75 %

IR-Banden bei 3305, 1765, 1730, 1675, 1605, 1520 und 1258 cm^{-1} .

(in Nujol)

NMR-Signale bei $\tau = 2,4-2,8$ (5H), 4,5–4,8 (3H), 5,8 (1H), 6,22 (4H), 7,5 (3H) und 8,4 ppm (6H).

B) 3-Acetyl-imidazolidin-2-on-1-carbonylchlorid (siehe Formel 19).

20 Gew.Tle. N-Acetyl-imidazolidin-2 wurden im Gemisch mit 25 Gew.Tln. Triäthylamin und 150 Vol.Tln. trockenem Benzol vorgelegt und im Verlauf von 30 Minuten unter Rühren bei Raumtemperatur mit 27 Gew.Tln. Trimethylchlorosilan in 40 Vol.Tln. Benzol tropfenweise versetzt. Unter Feuchtigkeitsausschluß kochte man anschließend 18 Stunden am Rückfluß, filtrierte nach dem Abkühlen vom ausgefallenen Triäthylaminhydrochlorid (22 Gew.Tle. = 100%), das sorgfältig mit trockenem Benzol ausgewaschen wurde. Die so erhaltene Benzollösung wurde bei 5°C mit der Lösung von 17 Gew.Tln. Phosgen in 50 Vol.Tln. Benzol versetzt und über Nacht bei 5°C stehengelassen. Anschließend zog man das Lösungsmittel im Vakuum ab und

trocknete den Rückstand an der Ölpumpe. Es wurde aus Aceton/Pentangemisch umkristallisiert.

Fp. =	104°C
Ausbeute:	81 %
berechnet:	C 37,7 H 3,7 Cl 18,6 N 14,7
gefunden:	C 39,3 H 4,3 Cl 17,7 N 14,7
IR-Banden bei	1798, 1740, 1690 und 1660 cm ⁻¹ .
NMR-Signale bei τ =	5,65–6,3 (4 H) und 7,45 ppm (3 H).

Das Produkt enthielt nach dem NMR-Spektrum noch 5–10% N-Acetyl-imidazolol, was jedoch bei der Umsetzung mit C-Phenylglycin und anderen Aminosäuren (wie in Beispiel 1, B6.) nicht stört.

C) N-Acetyl-imidazolol-2 (siehe Formel 20).

Zur Suspension von 25,8 Gew.Tln. Imidazolol-2 in 350 Vol.Tln. trockenem Tetrahydrofuran tropfte man im Verlauf von 60 Minuten bei 0°C 23,6 Gew.Tle. Acetylchlorid in 100 Vol.Tln. Tetrahydrofuran. Es wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend eine Zeitlang trockene Luft durch die Lösung geblasen, dann das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus siedendem Nitromethan umkristallisiert.

Fp.	188°C
Ausbeute:	52 %
berechnet:	C 46,9 H 6,9 N 21,9
gefunden:	C 47,0 H 6,2 N 22,5
IR-Banden bei	3230, 1730 und 1640 cm ⁻¹ .
NMR-Signale bei τ =	6,2 (2H), 6,5 (2H) und 7,6 ppm (3H).

Beispiel 7

D,L-α-[(3-Acetyl-imidazolol-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-chlorbenzylpenicillin-Natrium (siehe Formel 21).

Dieses Penicillin wurde in der im Beispiel 1 A beschriebenen Weise aus 4,0 Gew.Tln. D,L-α-[(3-Acetyl-imidazolol-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-chlorphenylessigsäure, 2,2 Gew.Tln. Tetramethylchlorformamidiniumchlorid und 3,25 Gew.Tln. 6-Aminopenicillansäure hergestellt.

Ausbeute:	76 %
β-Lactamgehalt:	89 %
IR-Banden bei	3310, 1760, 1730, 1670, 1600, 1518 und 1259 cm ⁻¹ .
(in Nujol)	
NMR-Signale bei τ =	2,4–2,9 (4H), 4,4 (1H), 4,5 (2H), 5,8 (1H), 6,2 (4H), 7,5 (3H) und 8,3–8,5 ppm (6H).

Beispiel 8

D,L-α-[(3-Acetyl-imidazolol-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-methylbenzylpenicillin-Natrium (siehe Formel 22).

Dieses Penicillin wurde in der im Beispiel 1 A beschriebenen Weise aus 3,2 Gew.Tln. D,L-α-[(3-Acetyl-imidazolol-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-methylphenylessigsäure, 1,9 Gew.Tln. Tetramethylchlorformamidiniumchlorid und 2,6 Gew.Tln. 6-Aminopenicillansäure hergestellt.

Ausbeute:	45 %
β-Lactamgehalt:	83 %
IR-Banden bei	3305, 1760, 1725, 1672, 1600, 1515 und 1255 cm ⁻¹ .
(in Nujol)	
NMR-Signale bei τ =	2,6–2,8 (4H), 4,4–4,8 (3H), 5,8 (1H), 6,2 (4H), 7,5 (3H), 7,7 (3H) und 8,3–8,6 ppm (6H).

Beispiel 9

D,L-α-[(3-Acetyl-imidazolol-2-on-1-yl)-carbonylamino]-α-thienyl-(2)-methylpenicillin-Natrium (siehe Formel 23).

Dieses Penicillin wurde in der im Beispiel 1 A beschriebenen Weise aus 8 Gew.Tln. D,L-α-[(3-Acetyl-imidazolol-2-on-1-yl)-carbonylamino]-2,6-dichlorphenylessigsäure, 4,9 Gew.Tln. Tetramethylchlorformamidiniumchlorid und 6,5 Gew.Tln. 6-Aminopenicillansäure hergestellt.

Ausbeute:	88 %
β-Lactamgehalt:	87 %
IR-Banden bei	3302, 1760, 1732, 1678, 1605, 1520, 1315 und 1261 cm ⁻¹ .
(in Nujol)	
NMR-Signale bei τ =	2,5–3,2 (3H), 4,0–4,5 (3H), 5,8 (1H), 6,2 (4H), 7,5 (3H) und 8,2–8,6 ppm (6H).

Beispiel 10

D,L-α-[(3-Acetyl-imidazolol-2-on-1-yl)-carbonylamino]-2,6-dichlorbenzylpenicillin-Natrium (siehe Formel 24).

Dieses Penicillin wurde in der im Beispiel 1 A beschriebenen Weise aus 6,5 Gew.Tln. D,L-α-[(3-Acetyl-imidazolol-2-on-1-yl)-carbonylamino]-2,6-dichlorphenylessigsäure, 3,2 Gew.Tln. Tetramethylchlorformamidiniumchlorid und 4,3 Gew.Tln. 6-Aminopenicillansäure hergestellt. Dabei wurde die Umsetzung der substituierten Phenylessigsäure mit dem

Tetramethylchlorformamidiniumchlorid bei -10°C durchgeführt.

Ausbeute:	29 %
β-Lactamgehalt:	66 %
IR-Banden bei	3310, 1765, 1735, 1685, 1615, 1520, 1265, 1100, 1028 und 805 cm ⁻¹ .
(in Nujol)	
NMR-Signale bei τ =	2,7 (3H), 3,8 (1H), 4,3–4,6 (2H), 5,8 (1H), 6,2 (4H), 7,5 (3H) und 8,2–8,6 ppm (6H).

Nach dem NMR-Spektrum enthielt das Rohprodukt 27% D,L-α-[(3-Acetyl-imidazolol-2-on-1-yl)-carbonylamino]-2,6-dichlorphenylessigsäure-Natrium, das sich durch fraktioniertes Ansäuern der wäßrigen Lösung aus dem Produkt entfernen läßt.

Beispiel 11

D- α -[(3-Äthylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin-Natrium (siehe Formel 25).
Es wurden 2,9 Gew.Tle. D- α -[(Äthylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure (die Substanz enthielt 1 Mol Isopropanol und 1 Mol H₂O im Kristall) in 30 Vol.Tln. Tetrahydrofuran gelöst. Die Lösung wurde dann auf -30°C abgekühlt und mit der auf -40°C gekühlten Lösung von 1,6 Gew.Tln. Tetramethylchlorformamidiniumchlorid in 30 Vol.Tln. Dichlormethan vereinigt. Anschließend wurde die Mischung auf -25°C gebracht, 0,9 Gew.Tle. N-Methylmorpholin und, nach 3 Minuten, eine auf -5°C gekühlte Mischung aus 2,3 Gew.Tln. 6-Aminopenicillansäure und 25 Vol.Tln. 90%igem wäßrigem Tetrahydrofuran, welche mit etwa 10%iger Salzsäure auf pH 2,5 eingestellt wurde, zugegeben. Anschließend ließ man die Temperatur auf 0°C steigen und hielt den pH der Mischung durch entsprechendes Zugeben von N-Methylmorpholin oder verdünnter Natronlauge auf 2,5. Nach 1 Stunde war zur Aufrechterhaltung des pH 2,5 kein Zusatz einer Base mehr nötig. Nun wurde auf pH 7,0 eingestellt, das Tetrahydrofuran im Vakuum zum größten Teil entfernt, die verbleibende wäßrige Lösung einmal mit Äther ausgeschüttelt (die Ätherphase verworfen) und nach Überschichtung mit einem Äther-Essig-Gemisch bis auf pH 1,5 angesäuert. Man trennte die organische Phase ab, wusch sie mit Wasser und trocknete sie 1 Stunde über MgSO₄ bei 0°C. Dann wurde das Trockenmittel entfernt und mit einer methanolhaltigen ätherischen Lösung von Natrium-2-äthylhexanoat des Natriumsalzes des Penicillins gefällt.

Ausbeute: 3,2 Gew.Tle.
 β -Lactamgehalt: 81,9%
 NMR-Signale bei τ = 2,4–2,85 (5H), 4,4–4,8 (3H), 5,8 (1H), 6,15 (4H), 6,3–6,7 (2H) und 8,3–8,8 ppm (9H).

D- α -[(3-Äthylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure (siehe Formel 26).

Zu einer Lösung von 5,5 Gew.Tln. D-Bis-Trimethylsilyl- α -aminophenylelessigsäure in 40 Vol.Tln. Tetrachlormethan fügte man bei etwa 0°C 4,5 Gew.Tle. 3-Äthylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl-carbonylchlorid hinzu, ließ die Mischung dann 4 Stunden bei 20°C stehen, zog dann das Lösungsmittel ab und bearbeitete den Rückstand in einem Mörser gründlich mit 1 n HCl. Das feste Produkt wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 6,0 Gew.Tle.

Fp. = 102°C (wieder fest werdend, dann:) Fp. = 211°C (Heizbank)

Der Gehalt an einem Mol Isopropanol und einem Mol H₂O wurde bei den berechneten Analysendaten berücksichtigt:

berechnet: C 47,1 H 6,3 N 9,7 S 7,4
 gefunden: C 47,1 H 5,7 N 9,7 S 7,6
 NMR-Signale bei τ = 2,6 (5H), 4,6 (1H), 6,1 (4H), 6,3–6,7 (2H) und 8,5–8,7 ppm (3H).

3-Äthylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-carbonylchlorid (siehe Formel 27).

Dieses Produkt wurde aus 3-Äthylsulfonyl-imidazolidin-2-on- und Phosgen in Dichlormethan und in Gegenwart von Pyridin bei 20°C hergestellt.

Fp. = 174°C
 berechnet: C 29,9 H 3,8 Cl 14,8 N 11,6 S 13,3
 gefunden: C 30,1 H 3,8 Cl 14,7 N 11,8 S 13,3
 NMR-Signale bei τ = 5,5–6,1 (4H), 6,2–6,65 (2H) und 8,4–8,75 ppm (3H).

1-Äthylsulfonyl-imidazolidin-2-on (siehe Formel 28).

Diese Substanz wurde durch Erhitzen molarer Mengen Imidazolidin-2-on und Äthylsulfonylchlorid bei 150°C bis 180°C (bis zur beendeten HCl-Entwicklung) erhalten. Die reine Substanz wurde durch Extraktion mit heißem Benzol, Aceton und Essigester aus dem Rohprodukt und Umkristallisation aus Aceton (unter Zusatz von Aktivkohle) gewonnen.

Fp. = 114°C
 berechnet: C 33,7 H 5,7 N 15,7 S 18,0
 gefunden: C 33,1 H 5,7 N 16,3 S 17,7
 NMR-Signale bei τ = 5,9–6,7 (6H) und 8,5–8,8 ppm (3H).

Beispiel 12

D- α -[(3-Äthylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonyl-amino]-benzylpenicillin-Natrium (siehe Formel 29).

Die Lösung von 8,6 Gew.Tln. D-Bis-Trimethylsilyl- α -aminophenylelessigsäure in Dichlormethan wurde auf 0°C abgekühlt, dann die Lösung von 7,0 Gew.Tln. 3-Äthylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-carbonylchlorid in 15 Vol.Tln. Dichlormethan unter weiterer Kühlung zugetropft und die Mischung anschließend über Nacht bei 0°C stehengelassen. Dann wurde die Lösung von 5,0 Gew.Tln. Tetramethylchlorformamidiniumchlorid in 15 Vol.Tln. Dichlormethan zugegeben und die Mischung 1 Stunde bei 0°C stehengelassen. Dann wurde dieses Reaktionsgemisch in die auf 0°C abgekühlte und mit verdünnter Salzsäure auf pH 2,5 gebrachte Suspension von 8,2 Gew.Tln. 6-Aminopenicillansäure in 85 Vol.Tln. 80%igem wäßrigem Tetrahydrofuran getropft und dabei der pH durch entsprechendes Zugeben von verdünnter NaOH auf 2,5 gehalten. Dann wurde noch 1 Stunde bei 0°C nachgerührt und dabei, soweit erforderlich, durch weiteres Zugeben von verdünnter Natronlauge der pH bei 2,5 gehalten. Nun stellte man den pH auf 7,0, entfernte die flüchtigen organischen Lösungsmittel im Vakuum und isolierte das Natriumgemisch des Penicillins in der im vorstehenden Beispiel beschriebenen Weise.

Ausbeute: 8,0 Gew.Tle.
 β -Lactamgehalt: 58%

Beispiel 13

α -[(3-Äthylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-p-chlorbenzylpenicillin-Natrium (siehe Formel 30).

Dieses Penicillin wurde in der im Beispiel 11 beschriebenen Weise aus 4,5 Gew.Tln. α -[(3-Äthylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-p-chlorphenylelessigsäure, 2,3 Gew.Tln. Tetramethylchloroformamidiniumchlorid, 1,3 Gew.Tln. N-Methylmorpholin und 3,2 Gew.Tln. 6-Aminopenicillansäure hergestellt. Dabei wurde allerdings die Vereinigung mit der 6-Aminopenicillansäure nicht nach 3 sondern nach 6 Minuten vorgenommen.

Ausbeute: 4,4 Gew.Tln.
 IR-Banden bei 3300, 1765, 1725, 1670, 1600, 1500–1520, 1260, 1165, 1130 cm⁻¹ (Nujol).

α [(3-Äthylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonyl-amino]-chlorphenylelessigsäure (siehe Formel 31).
Zur Suspension von 11,0 Gew.Tln. p-Chlor- α -aminophenylelessigsäure in 110 Vol.Tln. 50%igem wäßrigem Dioxan wurde soviel konzentrierte Natronlauge zugegeben, bis die Säure eben gelöst war. Dann wurde unter Rühren verdünnte Salzsäure zugegeben, bis ein pH von 7,5–8,0 erreicht war. Nun wurden 13,0 Gew.Tle. 3-Äthylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-carbonylchlorid portionsweise bei etwa 0°C zugegeben und der pH der Mischung mittels verdünnter Natronlauge auf 7,5–8,0 gehalten. Anschließend wurde so lange nachgerührt, wie zur Aufrechterhaltung des pH von 7,5–8,0 eine gelegentliche Zugabe von Natronlauge noch erforderlich war. Dann wurde bei pH 6,5 die Hauptmenge des Dioxans im Vakuum entfernt, etwa 200 Vol.Tle. Wasser zugegeben, bei pH 9,0 einmal mit Äther extrahiert (Ätherextrakt verworfen), mit frischem Äther überschichtet und der pH unter Rühren auf 0,5 gebracht. Die organische Phase wurde dann abgetrennt, gewaschen, getrocknet und im Vakuum völlig eingedampft. Der Rückstand wurde in heißem Essigester gelöst, anschließend die gleiche Menge Benzol und Petroläther bis zur gerade noch wieder verschwindenden Trübung zugegeben und zur Kristallisation stehengelassen.

Ausbeute: 4,9 Gew.Tle.
Fp. = 168°C
NMR-Signale bei τ = 2,6 (4H), 4,6 (1H), 6,1 (4H), 6,3–6,7 (2H) und 8,4–8,8 ppm (3H).
IR-Banden bei 3300, 1720, 1650, 1540, 1350, 1160 cm^{-1}
(Nujol).

Beispiel 14

Setzt man in der im Beispiel 1 A beschriebenen Weise je 0,02 Mol

D- α -[(3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-chlorphenylelessigsäure,
D- α -[(3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-methylphenylelessigsäure,
D- α -[(3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-nitrophenylelessigsäure,
D- α -[(3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-hydroxyphenylelessigsäure,
D- α -[(3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-thienyl-(2)-essigsäure,
D,L- α -[(3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-methylsulfonyl-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Äthylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-chlor-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Äthylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-methyl-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Äthylsulfonyl-imidazolidin-2-on-yl)-carbonylamino]-4-nitro-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Äthylsulfonyl-imidazolidin-2-on-yl)-carbonylamino]-4-hydroxy-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Äthylsulfonyl-imidazolidin-2-on-yl)-carbonylamino]-thienyl-(2)-essigsäure,
D,L- α -[(3-Äthylsulfonyl-imidazolidin-2-on-yl)-carbonylamino]-4-methylsulfonyl-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Acetyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-chlorphenylelessigsäure,
D- α -[(3-Acetyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-methylphenylelessigsäure,
D- α -[(3-Acetyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-nitro-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Acetyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-hydroxy-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Acetyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-thienyl-(2)-essigsäure,
D,L- α -[(3-Acetyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-methylsulfonyl-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Formyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-chlor-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Formyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-methyl-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Formyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-nitro-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Formyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-hydroxy-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Formyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-thienyl-(2)-essigsäure,
D,L- α -[(3-Formyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-methylsulfonyl-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Furoyl-(2)-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-chlor-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Furoyl-(2)-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-methyl-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Furoyl-(2)-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-nitro-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Furoyl-(2)-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-hydroxy-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Furoyl-(2)-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-thienyl-(2)-essigsäure,
D,L- α -[(3-Furoyl-(2)-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-methylsulfonyl-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Benzoyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-chlor-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Benzoyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-methyl-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Benzoyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-nitro-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Benzoyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-hydroxy-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Benzoyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-thienyl-(2)-essigsäure bzw.
D,L- α -[(3-Benzoyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-methylsulfonyl-phenylelessigsäure
mit je 0,02 Mol Tetramethylchlorformamidiniumchlorid und 0,022 Mol 6-Aminopenicillansäure um, so erhält man die folgenden Penicilline in Form ihrer Natriumsalze:
D- α -[(3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-chlor-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-methyl-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-nitro-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-hydroxy-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]- α -thienyl-(2)-methylpenicillin,
D,L- α -[(3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-methylsulfonyl-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Äthylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-chlor-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Äthylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-methyl-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Äthylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-nitro-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Äthylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-hydroxy-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Äthylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]- α -thienyl-(2)-methylpenicillin,
D,L- α -[(3-Äthylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-methylsulfonyl-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Acetyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-chlor-benzylpenicillin,

D- α -[(3-Acetyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-methyl-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Acetyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-nitro-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Acetyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-hydroxy-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Acetyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]- α -thienyl(2)-methylpenicillin,
D,L- α -[(3-Acetyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-methylsulfonyl-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Formyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-chlor-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Formyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-methyl-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Formyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-nitro-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Formyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-hydroxy-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Formyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]- α -thienyl(2)-methylpenicillin,
D,L- α -[(3-Formyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-methylsulfonyl-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Furoyl(2)-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-chlor-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Furoyl(2)-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-methyl-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Furoyl(2)-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-nitro-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Furoyl(2)-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-hydroxy-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Furoyl(2)-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]- α -thienyl(2)-methylpenicillin,
D,L- α -[(3-Furoyl(2)-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-methylsulfonyl-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Benzoyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-chlor-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Benzoyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-methyl-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Benzoyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-nitro-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Benzoyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-hydroxy-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Benzoyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]- α -thienyl(2)-methylpenicillin bzw.
D- α -[(3-Benzoyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-methylsulfonyl-benzylpenicillin.

Beispiel 15

Setzt man in der im Beispiel 1 A beschriebenen Weise je 0,02 Mol

D- α -[(3-Methylaminocarbonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Aminocarbonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Dimethylaminocarbonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-i-Propyloxycarbonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Pyrrolid-1-yl-carbonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Piperid-1-yl-carbonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Phenylaminocarbonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Phenoxycarbonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Benzoyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Furoyl(2)-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-n-Butyryl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
D- α -[(2-Methylsulfonylamino-4,5-dihydro-imidazol-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Äthylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Formyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Pivaloyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Äthoxycarbonylamino-sulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Cyclohexyloxycarbonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
D- α -[(3-Methylsulfonyl-4-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure bzw.
D- α -[(3-Methylsulfonyl-5-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure

mit je 0,02 Mol Tetramethylchlorformamidiniumchlorid und anschließend mit je 0,022 Mol 6-Aminopenicillansäure um, so erhält man die folgenden Penicilline in Form ihrer Natriumsalze:

D- α -[(3-Methylaminocarbonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Aminocarbonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Dimethylaminocarbonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
D- α -[(3-i-Propyloxycarbonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Pyrrolid-1-yl-carbonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Piperid-1-yl-carbonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Phenylaminocarbonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Phenoxycarbonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Benzoyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Furoyl(2)-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Butyryl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
D- α -[(2-Methylsulfonylamino-4,5-dihydro-imidazol-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Äthylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Formyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Pivaloyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Äthoxycarbonylamino-sulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Cyclohexyloxycarbonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
D- α -[(3-Methylsulfonyl-4-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin bzw.
D- α -[(3-Methylsulfonyl-5-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,

Beispiel 16

Setzt man in der im Beispiel 1 A beschriebenen Weise je 0,02 Mol

- D- α -(5-Benzoyl-5-methyl-biureido)-phenylelessigsäure,
- D- α -(5-Benzoyl-5-methyl-2-thio-biureido)-phenylelessigsäure,
- D- α -(5-Acetyl-5-methyl-biureido)-phenylelessigsäure,
- D- α -(5-Acetyl-5-methyl-2-thio-biureido)-phenylelessigsäure,
- D- α -[3-(Imidazolidin-2-on-1-yl-carbonyl)-ureido]-phenylelessigsäure,
- D- α -[3-(Imidazolidin-2-on-1-yl-carbonyl)-thioureido]-phenylelessigsäure,
- D- α -(5-Dimethylaminocarbonyl-5-methyl-biureido)-phenylelessigsäure,
- D- α -(5-Dimethylaminocarbonyl-5-methyl-2-thio-biureido)-phenylelessigsäure,
- D- α -(5-Methylsulfonyl-5-methyl-biureido)-phenylelessigsäure,
- D- α -(5-Methylsulfonyl-5-methyl-2-thio-biureido)-phenylelessigsäure,
- D- α -(5-Methylaminocarbonyl-5-methyl-biureido)-phenylelessigsäure,
- D- α -(5-Methylaminocarbonyl-5-methyl-2-thio-biureido)-phenylelessigsäure,
- D- α -(5-Furoyl(2)-5-methyl-biureido)-phenylelessigsäure,
- D- α -(5-Furoyl(2)-5-methyl-2-thio-biureido)-phenylelessigsäure,
- D- α -[3-(Isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl-carbonyl)-ureido]-phenylelessigsäure,
- D- α -[3-(Isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl-carbonyl)-thioureido]-phenylelessigsäure,
- D- α -[3-(Pyrrolidin-2-on-1-yl-carbonyl)-ureido]-phenylelessigsäure bzw.
- D- α -[3-(Pyrrolidin-2-on-1-yl-carbonyl)-thioureido]-phenylelessigsäure

mit je 0,02 Mol Tetramethylchlorformamidiniumchlorid und je 0,022 Mol 6-Aminopenicillansäure um, so erhält man die folgenden Penicilline in Form ihrer Natriumsalze:

- D- α -(5-Benzoyl-5-methyl-biureido)-benzylpenicillin,
- D- α -(5-Benzoyl-5-methyl-2-thio-biureido)-benzylpenicillin,
- D- α -(5-Acetyl-5-methyl-biureido)-benzylpenicillin,
- D- α -(5-Acetyl-5-methyl-2-thio-biureido)-benzylpenicillin,
- D- α -[3-(Imidazolidin-2-on-1-yl-carbonyl)-ureido]-benzylpenicillin,
- D- α -[3-(Imidazolidin-2-on-1-yl-carbonyl)-thioureido]-benzylpenicillin,
- D- α -(5-Dimethylaminocarbonyl-5-methyl-biureido)-benzylpenicillin,
- D- α -(5-Dimethylaminocarbonyl-5-methyl-2-thio-biureido)-benzylpenicillin,
- D- α -(5-Methylsulfonyl-5-methyl-biureido)-benzylpenicillin,
- D- α -(5-Methylsulfonyl-5-methyl-2-thio-ureido)-benzylpenicillin,
- D- α -(5-Methylaminocarbonyl-5-methyl-biureido)-benzylpenicillin,
- D- α -(5-Methylaminocarbonyl-5-methyl-2-thio-biureido)-benzylpenicillin,
- D- α -(5-Furoyl(2)-5-methyl-biureido)-benzylpenicillin,
- D- α -(5-Furoyl(2)-5-methyl-2-thio-biureido)-benzylpenicillin,
- D- α -[3-(Isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl-carbonyl)-ureido]-benzylpenicillin,
- D- α -[3-(Isothiazolidin-1,1-dioxid-2-yl-carbonyl)-thioureido]-benzylpenicillin,
- D- α -[3-(Pyrrolidin-2-on-1-yl-carbonyl)-ureido]-benzylpenicillin bzw.
- D- α -[3-(Pyrrolidin-2-on-1-yl-carbonyl)-thioureido]-benzylpenicillin.

Beispiel 17

Setzt man in der im Beispiel 1 A beschriebenen Weise je 0,02 Mol

- D- α -[(3-Propionyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
- D- α -[(3-Acetyl-4-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
- D- α -[(3-Acetyl-5-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
- D- α -[(3-Acetyl-1,3-diaza-cyclohexan-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
- D- α -[(3-n-Propylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
- D- α -[(3-Äthylsulfonyl-4-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
- D- α -[(3-Äthylsulfonyl-5-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
- D- α -[(3-Äthylsulfonyl-1,3-diazacyclohexan-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
- D- α -[(3-Methylsulfonyl-1,3-diazacyclohexan-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
- D- α -[(3-n-Propylsulfonyl-1,3-diazacyclohexan-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
- D- α -[(3-i-Propylsulfonyl-1,3-diazacyclohexan-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
- D- α -[(3-i-Propylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
- D- α -[(3-i-Propylsulfonyl-4-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
- D- α -[(3-i-Propylsulfonyl-5-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
- D- α -[(3-n-Propylsulfonyl-4-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
- D- α -[(3-n-Propylsulfonyl-5-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
- D- α -[(3-Phenylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
- D- α -[(3-p-Methylphenylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
- D- α -[(3-Cyclohexylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
- D- α -[(3-Thienyl(2)-sulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
- D- α -[(3-Formyl-4-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
- D- α -[(3-Formyl-5-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
- D- α -[(3-Formyl-1,3-diazacyclohexan-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
- D- α -[(3-Methylaminocarbonyl-4-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
- D- α -[(3-Methylaminocarbonyl-5-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,
- D- α -[(3-Methylaminocarbonyl-1,3-diaza-cyclohexan-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure,

D- α -[(3-Methoxycarbonyl-4-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenyllessigsäure,
 D- α -[(3-Methoxycarbonyl-5-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenyllessigsäure,
 D- α -[(3-Methoxycarbonyl-1,3-diazacyclohexan-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenyllessigsäure,
 D- α -[(3-i-Propyloxycarbonyl-4-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenyllessigsäure,
 D- α -[(3-i-Propyloxycarbonyl-5-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenyllessigsäure,
 D- α -[(3-i-Propyloxycarbonyl-1,3-diazacyclohexan-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenyllessigsäure,
 D- α -[(3-Methylsulfonyl-4,5-dimethyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenyllessigsäure,
 D- α -[(3-Methylsulfonyl-4,4-dimethyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenyllessigsäure,
 D- α -[(3-Methylsulfonyl-5,5-dimethyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenyllessigsäure,
 D- α -[(3-Formyl-4,5-dimethyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenyllessigsäure,
 D- α -[(3-Formyl-4,4-dimethyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenyllessigsäure bzw.
 D- α -[(3-Formyl-5,5-dimethyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenyllessigsäure
 mit je 0,02 Mol Tetramethylchlorformamidiniumchlorid und je 0,022 Mol 6-Aminopenicillansäure um, so erhält man die
 folgenden Penicilline in Form ihrer Natriumsalze:

D- α -[(3-Propionyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
 D- α -[(3-Acetyl-4-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
 D- α -[(3-Acetyl-5-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
 D- α -[(3-Acetyl-1,3-diazacyclohexan-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
 D- α -[(3-n-Propylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
 D- α -[(3-Äthylsulfonyl-4-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
 D- α -[(3-Äthylsulfonyl-5-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
 D- α -[(3-Äthylsulfonyl-1,3-diazacyclohexan-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
 D- α -[(3-Methylsulfonyl-1,3-diazacyclohexan-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
 D- α -[(3-n-Propylsulfonyl-1,3-diazacyclohexan-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
 D- α -[(3-i-Propylsulfonyl-1,3-diazacyclohexan-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
 D- α -[(3-i-Propylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
 D- α -[(3-i-Propylsulfonyl-4-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
 D- α -[(3-i-Propylsulfonyl-5-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
 D- α -[(3-n-Propylsulfonyl-4-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
 D- α -[(3-n-Propylsulfonyl-5-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
 D- α -[(3-Phenylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
 D- α -[(3-p-Methylphenylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
 D- α -[(3-Cyclohexylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
 D- α -[(3-Thienyl(2)-sulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
 D- α -[(3-Formyl-4-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
 D- α -[(3-Formyl-5-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
 D- α -[(3-Formyl-1,3-diazacyclohexan-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
 D- α -[(3-Methylaminocarbonyl-4-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
 D- α -[(3-Methylaminocarbonyl-5-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
 D- α -[(3-Methylaminocarbonyl-1,3-diazacyclohexan-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
 D- α -[(3-i-Propyloxycarbonyl-4-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
 D- α -[(3-i-Propyloxycarbonyl-5-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
 D- α -[(3-i-Propyloxycarbonyl-1,3-diazacyclohexan-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
 D- α -[(3-Methylsulfonyl-4,5-dimethyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
 D- α -[(3-Methylsulfonyl-4,4-dimethyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
 D- α -[(3-Methylsulfonyl-5,5-dimethyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
 D- α -[(3-Formyl-4,5-dimethyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
 D- α -[(3-Formyl-4,4-dimethyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
 D- α -[(3-Formyl-5,5-dimethyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
 D- α -[(3-Methylcarbonyl-4-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin,
 D- α -[(3-Methylcarbonyl-5-methyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin bzw.
 D- α -[(3-Methylcarbonyl-1,3-diazacyclohexan-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin.

Beispiel 18

A. D,L- α -[(3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-methyl-benzylpenicillin-Natrium (siehe Formel 32).
 Dieses Penicillin wurde in der im Beispiel 1 A beschriebenen Weise aus 7,0 Gew.Tln. D,L- α -[(3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-methyl-phenyllessigsäure, 3,8 Gew.Tln. Tetramethylchlorformamidiniumchlorid und 5,0 Gew.Tln. 6-Aminopenicillansäure hergestellt.

Ausbeute: 57%
 β -Lactamgehalt: 83%
 IR-Banden bei (in Nujol) 3320, 1765, 1727, 1674, 1605, 1515, 1255 und 1170 cm⁻¹.

NMR-Signale bei τ = 2,65 (2H), 2,83 (2H), 4,3–4,6 (3H), 5,8 (1H), 6,15 (4H), 6,7 (3H), 7,7 (3H) und 8,3–8,6 ppm (6H).

B. D,L- α -[(3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-methyl-phenyllessigsäure (siehe Formel 33).

Diese Carbonsäure wurde in der im Beispiel 1 B1 beschriebenen Weise aus 11,3 Gew.Tln. 1-Chlorcarbonyl-3-methylsulfonyl-imidazolidin(2) und 9,1 Gew.Tln. D,L- α -4-(Methylphenyl)-glycin hergestellt.

Ausbeute: 42%
 IR-Banden bei (in Nujol) 3700–2200, 3300, 1740–1660, 1540–1500, 1255 und 970 cm⁻¹.
 NMR-Signale bei τ = 1,3 (1H), 2,7 (4H), 4,7 (1H), 6,2 (4H), 6,6 (3H) und 7,7 ppm (3H).

Beispiel 19

A. D,L- α -[(3-Methoxycarbonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-chlor-benzylpenicillin-Natrium (siehe Formel 34). Dieses Penicillin wurde in der im Beispiel 1 A beschriebenen Weise aus 9 Gew. Tln. D,L- α -[(3-Methoxycarbonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-chlor-phenylelessigsäure, 4,85 Gew. Tln. Tetramethylchlorformamidiniumchlorid und 6,5 Gew. Tln. 6-Aminopenicillansäure hergestellt.

Ausbeute: 80 %
 β -Lactamgehalt: 85 %
 IR-Banden bei 3300, 3050, 1770, 1742, 1730, 1670, 1605, 1520,
 (in Nujol) 1320 und 1260 cm^{-1} .
 NMR-Signale bei τ = 2,57 (2H), 2,65 (2H), 4,35–4,65 (3H), 6,14 (4H), 6,16 (3H) und 8,3–8,6 ppm (6H).

B. D,L- α -[(3-Methoxycarbonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-4-chlor-phenylelessigsäure: Diese Carbonsäure wurde in der im Beispiel 1 B 1 beschriebenen Weise aus 10,4 Gew. Tln. 1-Chlorcarbonyl-3-methoxycarbonyl-imidazolidon(2) und 10,2 Gew. Tln. D,L- α -(4-Chlorphenyl)-glycin hergestellt.

Ausbeute: 61 %
 berechnet: C47,2H4,0Cl10,0N11,8
 gefunden: C47,4H4,5Cl9,2N11,2
 IR-Banden bei 3700–2250, 3280, 3060 und 1780–1630 cm^{-1} .
 (in Nujol)
 NMR-Signale bei τ = 1,0 (1H), 2,5 (4H), 4,5 (1H), 6,15 (4H), und 6,20 ppm (3H).

C. 1-Chlorcarbonyl-3-methoxycarbonyl-imidazolidon(2) (siehe Formel 35).

Dieses Carbaminsäurechlorid wurde in der im Beispiel 6 B beschriebenen Weise aus 8 Gew. Tln. N-Methoxycarbonyl-imidazolidon-2, 9,7 Gew. Tln. Trimethylchlorsilan, 9 Gew. Tln. Triäthylamin und 6,2 Gew. Tln. Phosgen hergestellt.

Fp. = 129°C
 Ausbeute: 72 %
 berechnet: C34,8H3,4Cl17,2N13,6
 gefunden: C34,8H3,4Cl17,1N13,6
 IR-Banden bei 1820, 1737, 1690 und 1260 cm^{-1} .
 NMR-Signale bei τ = 5,7–6,3 (4H) und 6,1 ppm (3H).

D. N-Methoxycarbonyl-imidazolidon-2 (siehe Formel 36).

14,9 Gew. Tln. N-Chlorcarbonyl-imidazolidon-2 wurden in 70 Vol. Tle. eiskaltes Methanol eingetragen und 1 Stunde bei Raumtemperatur, anschließend 1 Stunde bei 40–50°C gerührt. Nach Abziehen des überschüssigen Methanols wurde aus Aceton umkristallisiert.

Fp. = 185°C
 Ausbeute: 55 %
 berechnet: C41,6H4,5N19,4
 gefunden: C41,8H4,8N19,2
 IR-Banden bei 3320, 1745 und 1670 cm^{-1} .

Beispiel 20

A. D,L- α -[(3-Methoxycarbonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]- α -thienyl(2)-methylpenicillin-Natrium (siehe Formel 37). Dieses Penicillin wurde in der im Beispiel 1 A beschriebenen Weise aus 8,5 Gew. Tln. D,L- α -[(3-Methoxycarbonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]- α -thienyl(2)-essigsäure, 5,1 Gew. Tln. Tetramethylchlorformamidiniumchlorid und 6,9 Gew. Tln. 6-Aminopenicillansäure hergestellt.

Ausbeute: 72 %
 β -Lactamgehalt: 67 %
 IR-Banden bei 3310, 1773, 1750, 1730, 1670, 1610, 1520,
 (in Nujol) 1320 und 1265 cm^{-1} .
 NMR-Signale bei τ = 2,5–3,2 (3H), 4,1 (1H), 4,4–4,6 (2H), 5,8 (1H), 6,15 (7H) und 8,3–8,55 ppm (6H).

Das Rohprodukt enthielt nach dem NMR-Spektrum noch 23% D,L- α -[(3-Methoxycarbonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]- α -thienyl(2)-essigsäure, die sich jedoch durch fraktioniertes Ansäuern der wäßrigen Lösung entfernen läßt.

B. D,L- α -[(3-Methoxycarbonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]- α -thienyl(2)-essigsäure (siehe Formel 38). Diese Carbonsäure wurde in der im Beispiel 1 B 1 beschriebenen Weise aus 8,8 Gew. Tln. 1-Chlorcarbonyl-3-methoxycarbonyl-imidazolidon(2) und 7,3 Gew. Tln. D,L- α -thienyl(2)-glycin hergestellt.

Ausbeute: 73 %
 berechnet: C44,0H4,0N12,8S9,8
 gefunden: C44,1H4,0N12,0S9,9
 IR-Banden bei 3700–2200, 3280, 1775, 1740–1640, 1515 und 1015 cm^{-1} .
 (in Nujol)
 NMR-Signale bei τ = 0,9 (1H), 2,5–3,1 (3H), 4,2 (1H), 6,15 (4H) und 6,20 ppm (3H).

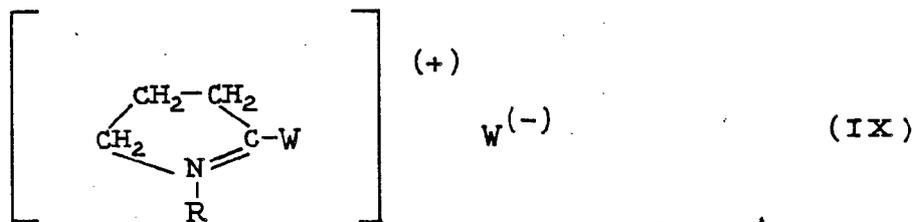
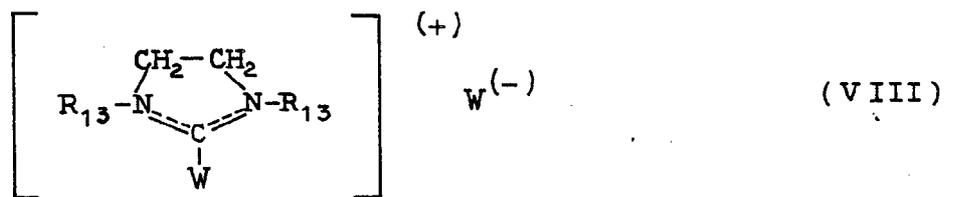
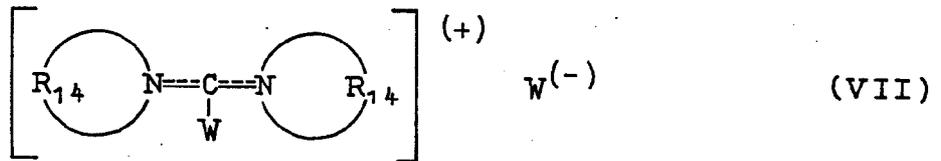
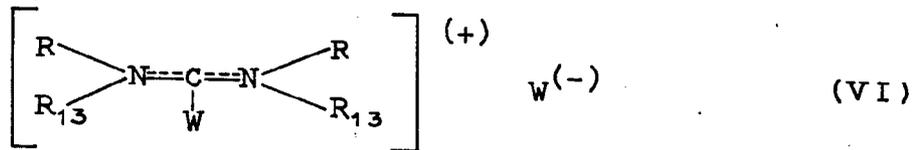
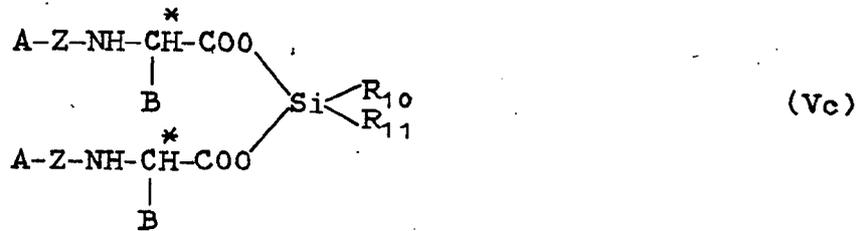
Beispiel 21

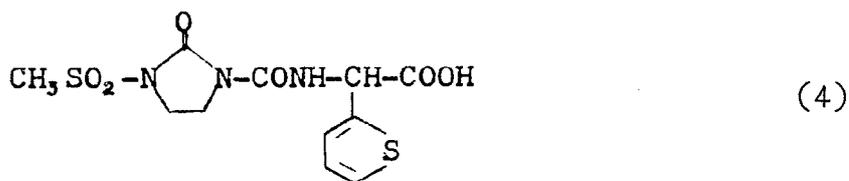
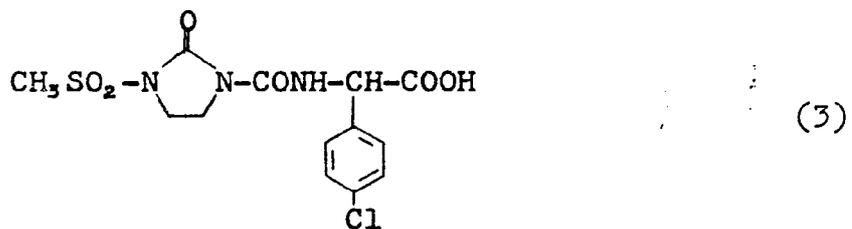
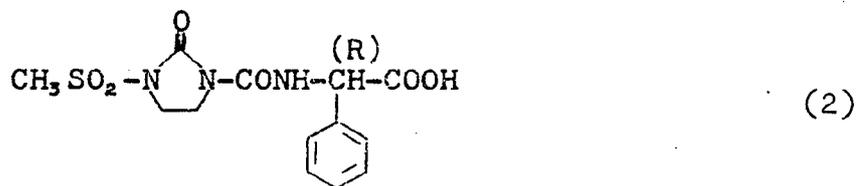
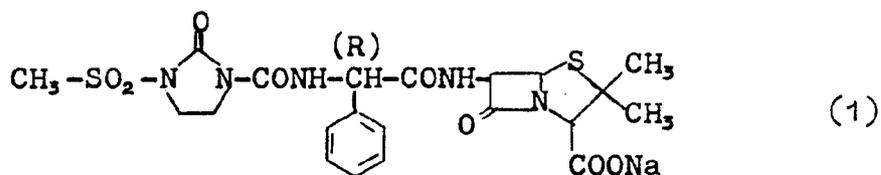
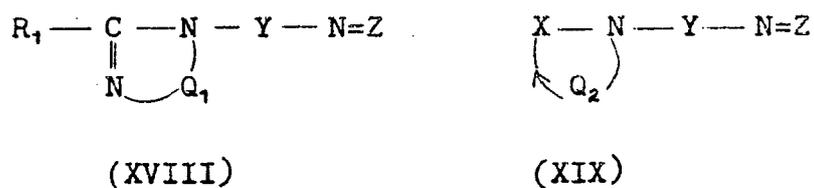
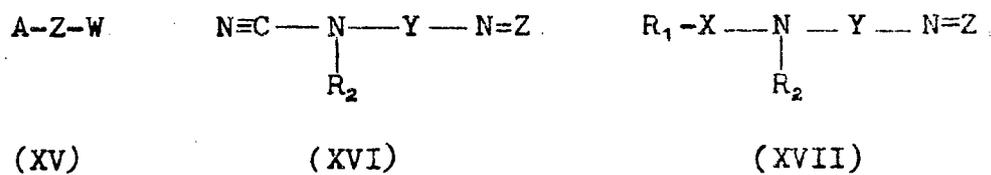
D- α -[(3-Äthylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin-Natrium:

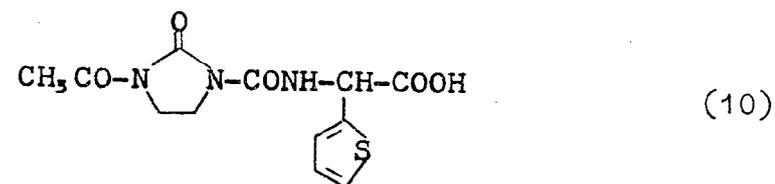
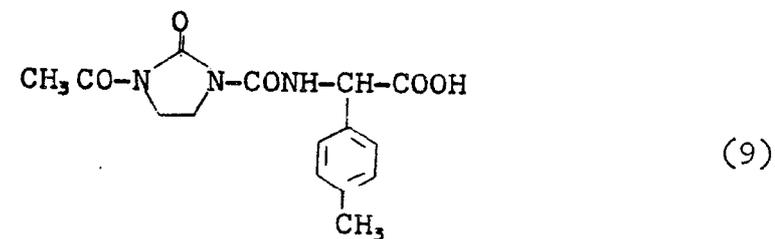
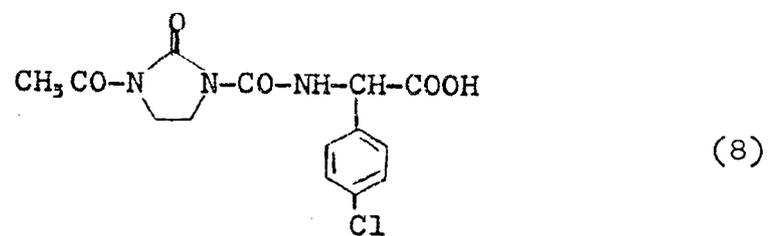
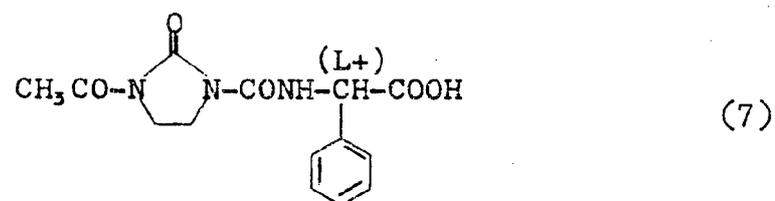
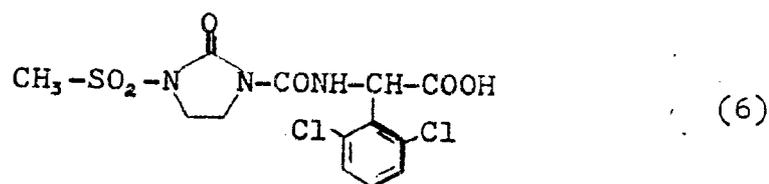
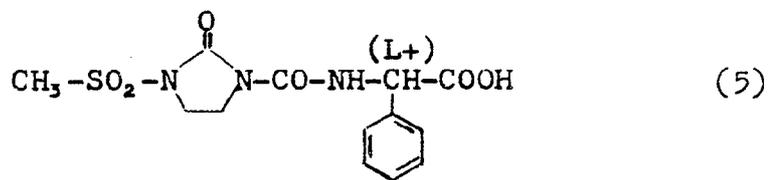
Man löste 2,9 Gew. Tln. D- α -[(3-Äthylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylelessigsäure in 30 Vol. Tln. Tetrahydrofuran, kühlte die Lösung auf –30°C ab und gab dann die auf –30°C vorgekühlte Lösung von 1,0 Gew. Tln. Tetramethylchlorformamidiniumchlorid in 30 Vol. Tln. Dichlormethan auf einmal hinzu. Dabei fiel etwas aus. Nachdem man die Temperatur auf –25°C bis –20°C hatte ansteigen lassen, hatte sich eine klare Lösung gebildet. Dieses Lösung ließ man 15 Minuten bei –25°C stehen. Dann wurde diese Lösung auf einmal zu der auf 0°C bis 5°C gehaltenen Suspension bzw. Lösung von 2,3 Gew. Tln. 6-Aminopenicillansäure in 25 Vol. Tln. 90%igem wäßrigem Tetrahydrofuran, die durch Zugabe von 10%iger

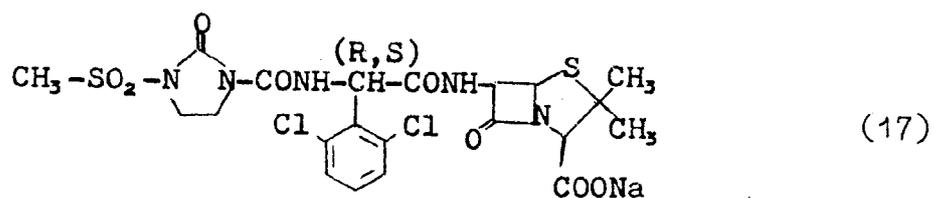
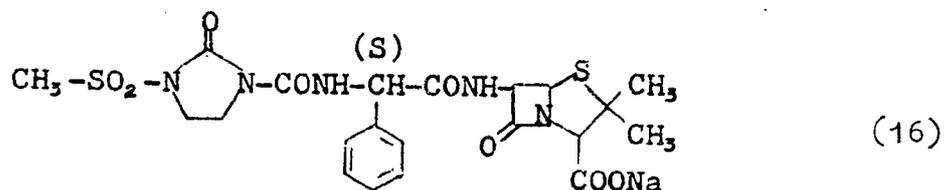
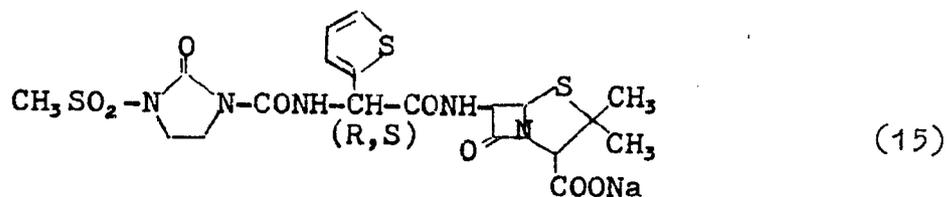
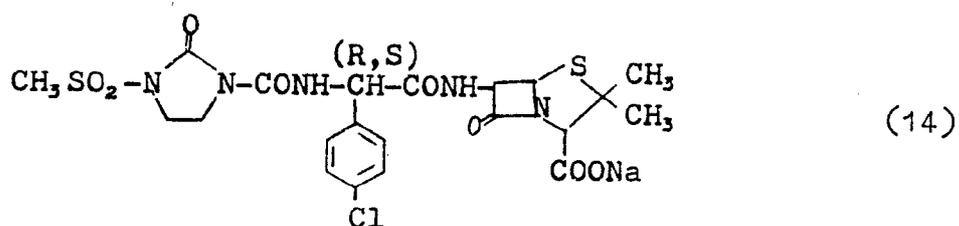
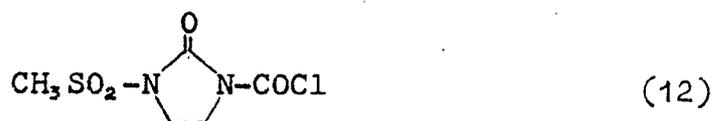
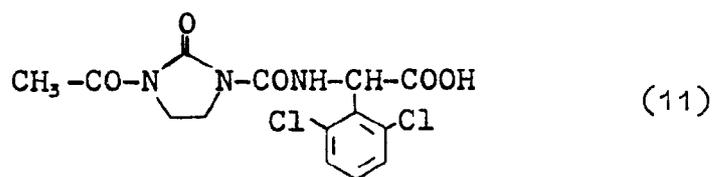
wäßriger Salzsäure auf pH 2,5 eingestellt war, hinzugegeben. Anschließend hielt man den pH durch entsprechendes Zugeben von 2 n wäßriger Natronlauge auf 2,5 und kühlte mit einer Eiswassermischung, wodurch die Temperatur auf 0°C gebracht und gehalten wurde. Nach einer Stunde wurde aufgearbeitet, obwohl zur Einhaltung des pH 2,5 immer noch, wenn auch nur noch wenig Natronlauge zugegeben werden mußte. Die Aufarbeitung erfolgte so, wie sie im Beispiel 11 beschrieben ist. Ausbeute: 2,3 Gew. Tln.

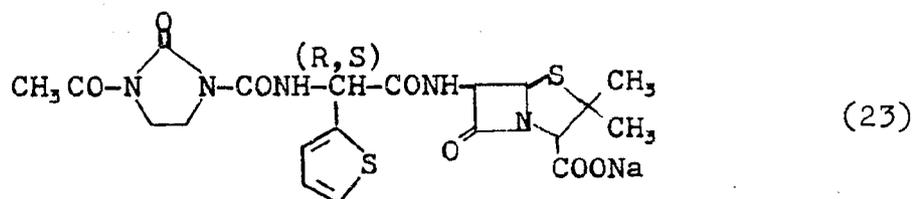
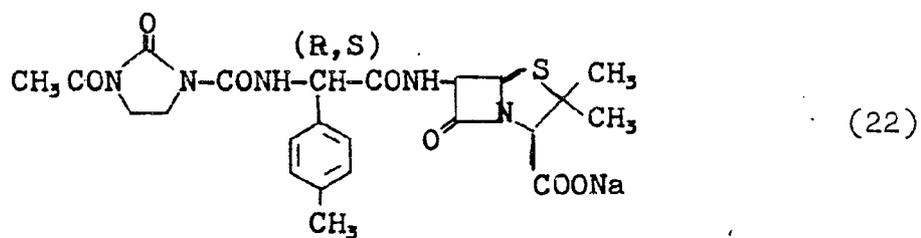
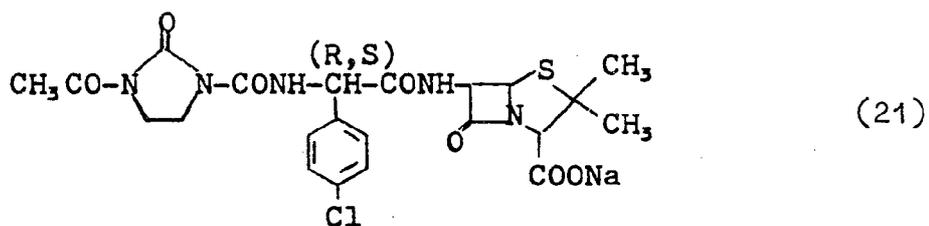
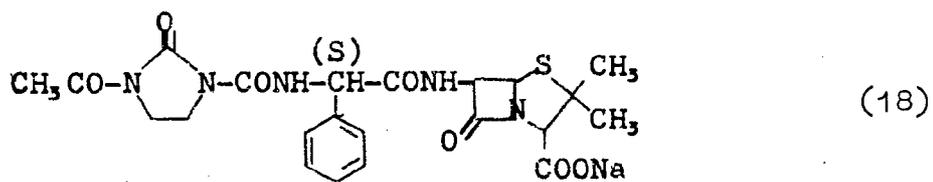
Das IR-Spektrum dieses Penicillins war mit dem des Penicillins des Beispiels 11 identisch.

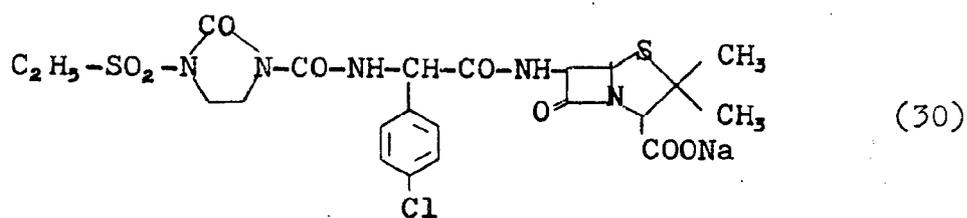
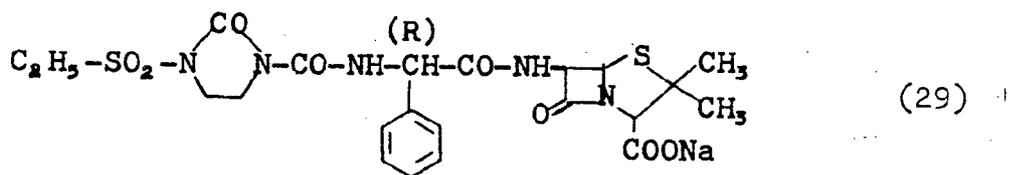
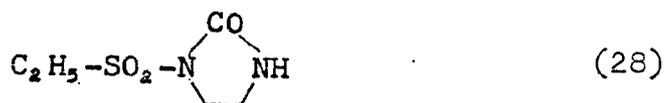
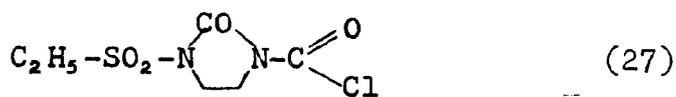
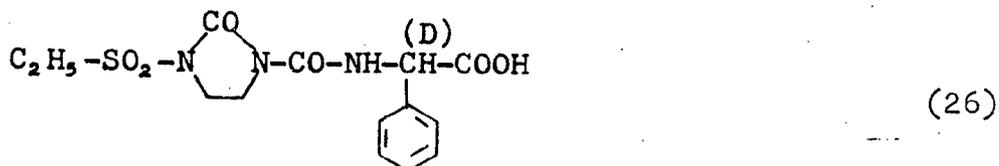
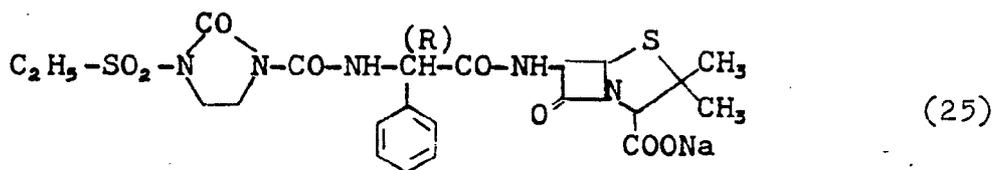
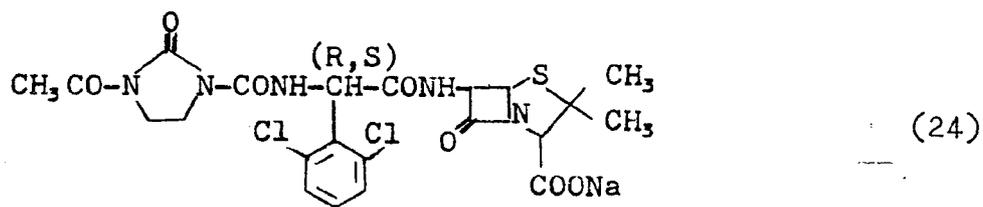


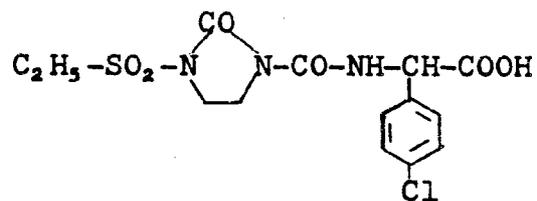




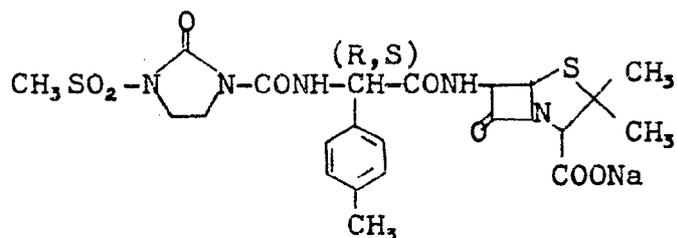




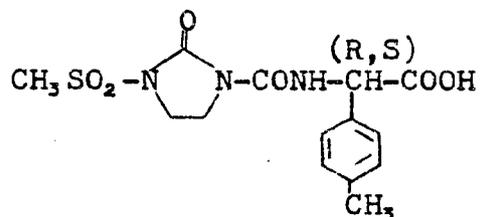




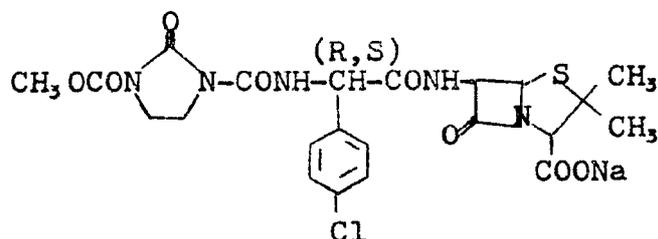
(31)



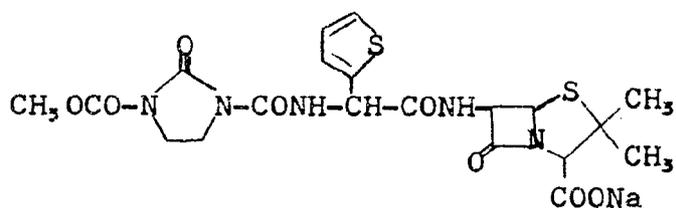
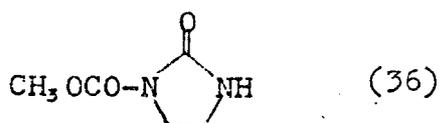
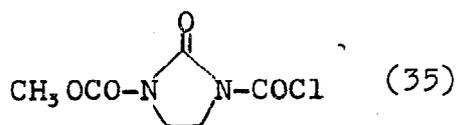
(32)



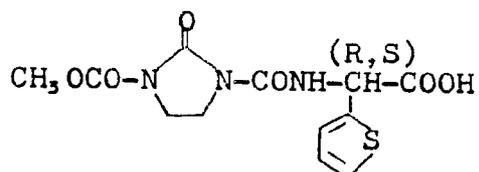
(33)



(34)



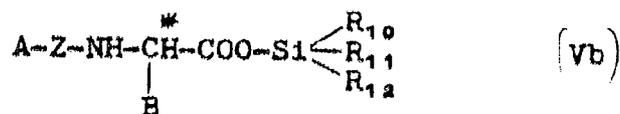
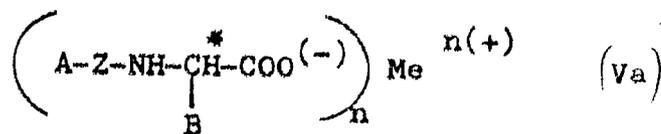
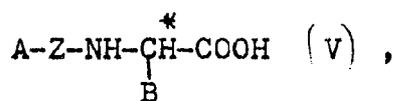
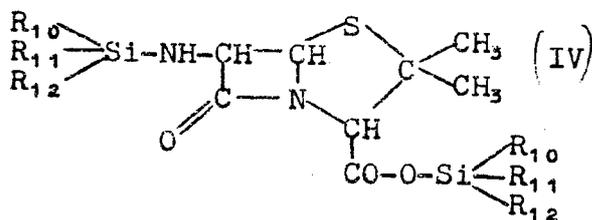
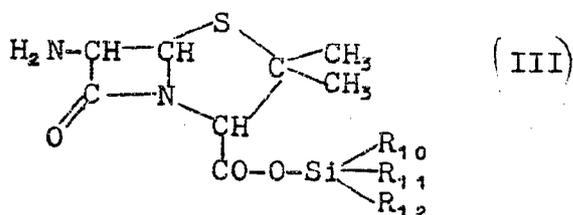
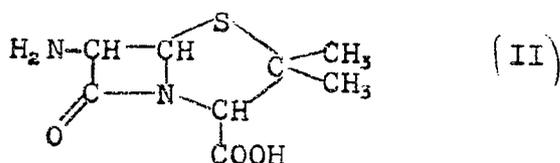
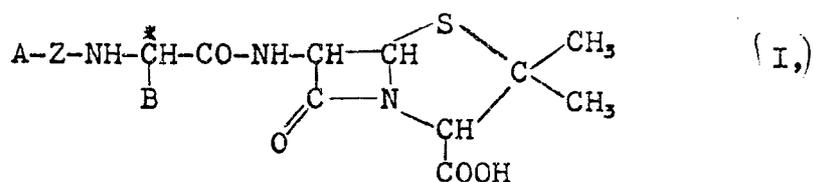
(37)

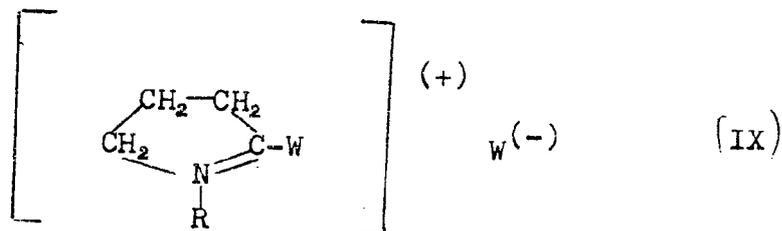
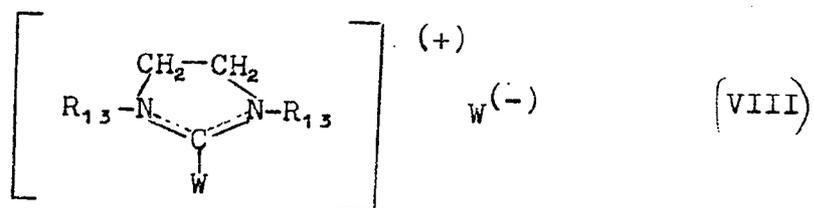
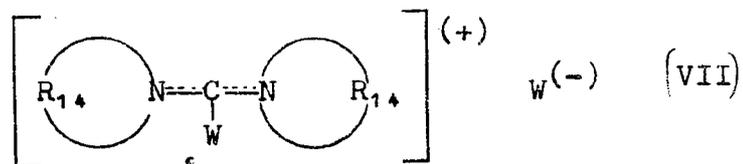
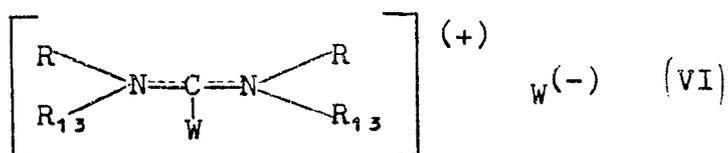
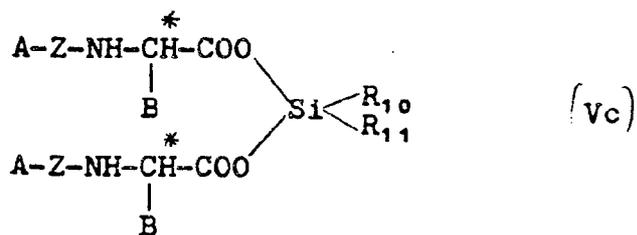


(38)

Tabelle 1:

Pencillin Nr.	Bakterienart											
	E. coli		Proteus		Psdm. aerug.		Klebsiella		Staph. aureus		Strept. faec.	
	14	A 261	183/58	vulg. 1017	morg. 932	F 41	Walter	K 10	63	1756E	133	ATCC 9790
1	<0,8	200	1,6	3,1	-	50	50	6,2	12,5	400	<0,8	25
2	<1	256	4	8	8	128	64	32	128	64	<1	64
3	<1	256	4	4	16	64	64	16	256	128	<1	32
4	1,6	200	6,2	12,5	-	200	200	50	100	200	<0,8	100
5	256	>256	256	256	32	>256	>256	>256	>256	>256	4	256
6	8	>512	16	32	64	256	128	128	256	128	2	128
7	4	512	8	32	16	128	64	32	128	64	<1	64
8	2	512	8	16	32	128	64	32	128	64	<1	64
9	2	512	8	8	8	64	64	32	128	64	2	64
10	128	>512	256	256	256	>512	>512	>512	>512	512	16	>512
11	<1	512	2	4	16	64	64	16	16	128	2	64
13	4	>256	4	16	128	128	128	32	64	256	4	128
18	1	>256	16	4	>1	256	256	32	32	64	<1	32
19	4	>256	16	32	4	64	64	32	4	128	<1	32
20	4	>256	8	8	32	64	32	32	32	64	<1	16
Ampicillin	0,8	>400	200	400	-	-	200	100-200	100-200	-	<1	12,5





Le A	Beisp. Nr.	R=	Minimale Hemmkonzentration in E/ml									
			E. coli		183/58	Protocus vulg. 1017	Klebsiella		Streptoc. faec. ATCC 9790			
			A261	C165			K 10	65				
13 033	1	<chem>C1=CC=C(C=C1)C(=O)O</chem>	1.56	>400	3.12	6.25	25	50	100			
14 037	12	"	<1	64	<1	4	4	8	32			

13 033	8	<chem>CC(=O)O</chem>	3.12	>400	50	50	50	50		
14 037	1	"	<0.8	400	3.1	6.3	25			

Le A	Beisp. Nr.	R=	Minimale Hemmkonzentration in E/ml										Psdm. Walter	Staph 133
			A261	C165	183/58	Protocus vulg. 1017	K 10	65	Streptoc. faec. ATCC 9790					
13 033	36	<chem>CC(=O)N(C)C</chem>	12.5		100	100	200	200	200	200	100	3.1		
14 037	6	"	4		4	16	16	32	32	32	<1			

13 033	38	<chem>CC(=O)OC</chem>	6.25	>400	12.5	25	50	200	200	200	25
14 037	3	"	<1	256	4	8	16	16	16	16	16

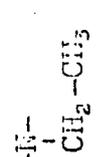
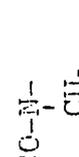
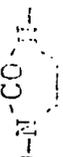
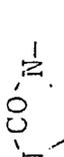
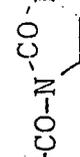
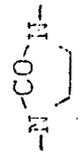
106045 35

DD-AP 106 044 + DD-AP 106 045
9. Juni 1989

Anlage 2

R₁-CO-Ampicillin (Beispiel aus DD-AP 91 496)
R₂-CO-Ampicillin (Beispiel aus DD-AP 106 044)

MHK i. E/ml

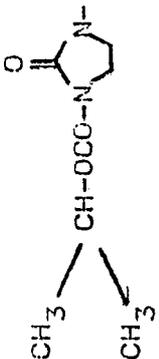
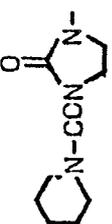
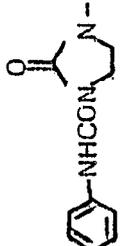
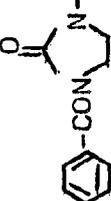
Beisp. Nr.	R :	1/4	W 200	E. coli	Prot. imort. vult. 932 1017	Psdm. Walt.	Klebs.
05 B	R ₁ 	> 500	183/58	20-100	20-100	20-100	20-100
05 B	R ₂ 	128		4	16		8
06	R ₁ 	1,6	400	6,2	1,6	50	100
06	R ₂ 	<1	128	4	<1	32	8
06, 02	R ₁ 	1,6	400	6,2	50	512	50
4	R ₂ 	<1	32-64	1-4	1-4	4-16	4-16
5	" 	<1	256	4	4	32	32
9	R ₂ 	<1		4	4	32	4
21	" 	<1	256	4	<1	4	8
27	" 	<1		<1	<1	<1-8	4-16

A - Z - NH - CH - CO APS MHK = besser als Azlocillin

Bsp.Nr.	A		Z		B		E.coli 14 A261	C155	183/58	Prot.		F41	Klebs.	
	A		Z	B	Prot.					K10	63			
1	<chem>CC(=O)N1CCN(C1)C(=O)N</chem>	CO	<chem>C1=CC=CC=C1</chem>	400	3,1	3,1	6,3	6,3	50	-	100	25		
2	<chem>CC(=O)N1CCN(C1)C(=O)N</chem>	"	"	100	1,6	1,6	1,6	6,3	25	-	50	12		
3	<chem>CC(=O)N1CCN(C1)C(=O)N</chem>	"	"	256	4	4	8	8	16	-	16	16		
4	<chem>CS(=O)(=O)N1CCN(C1)C(=O)N</chem>	"	"	32-64	1-4	1-4	4-16	1,6	4-16	-	4-16	4-16		
5	<chem>NC(=O)N1CCN(C1)C(=O)N</chem>	"	"	256	4	4	32	4	32	-	32	16		
6	<chem>CC(=O)N1CCN(C1)C(=O)N</chem>	"	"	> 256	4	4	64	16	32	-	16	32		

Anlage 3 - Fortsetzung

106 045 38

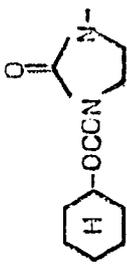
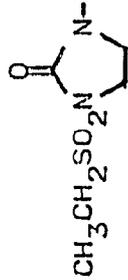
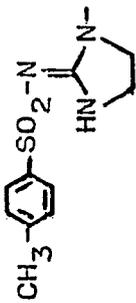
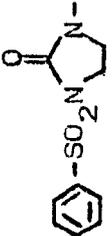
Esp.Nr.	A	Z	B	E.coli		C165	183/58	Prot. morg.	vulg.	Psdm. Walt.	F41	Klebs.	
				14	A261							K10	63
7		"	"	<1	> 256	4	1	4	16	8	-	4	4
8		"	"	4	> 256	4	4	64	32	32	-	8	32
9		"	"	<1	> 256	4	4	32	32	32	-	4	8
10		"	"	<1	> 256	4	4	4	8	256	-	8	8
11		"	"	<1	> 256	4	<1	8	16	16	-	4	4
12		"	"	<1	64	4	<1	8	4	32	32	4	8

Anlage 3 - Fortsetzung

Bsp.Nr.	A			Z		B		E.coli		C165	183/58	Prot. morg.	vulg.	Psdm. Walt.	F41	K10	Klebs.
						14	A261										
13		"	"	"	<1	128	4	<1	4	4	<1	16	16	16	4	4	64
14	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}$	"	"	"	<1	128	4	<1	4	4	<1	32	32	32	4	4	64
15	$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{-N}$	"	"	"	4	>256	8	16	8	8	32	16	16	32	32	64	64
20	H-CON	"	"	"	4	>256	8	0,4	8	8	8	16	16	16	32	32	64
21	$(\text{CH}_3)_3\text{CCON}$	"	"	"	<1	256	4	<1	4	4	4	4	4	32	8	8	64
22	$\text{EtOCCNHSC}_2\text{N}$	"	"	"	4	>256	8	8	8	8	128	16	16	32	32	32	64

106 045 39

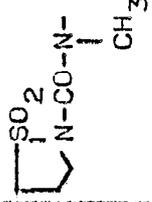
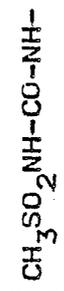
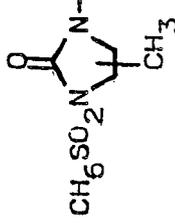
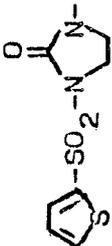
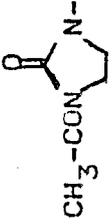
Anlage 3 - Fortsetzung

Bsp.Nr.	A	Z	B	E.coli					Prot. morg.	vulg.	Psdm. Walt.	F41	Klebs.	
				14	A261	C165	183/58	K10					63	
23		"	"	<1	128	4	<1	<1	4	32	16	8	8	
24		"	"	<1	518	2	1	2	2	32	32	4	8	
25		"	"	8	>256	16	32	4	16	32	64	64	64	
26		"	"	4	>256	4	4	4	4	64	32	32	16	
27		"	"	<1	>256	<1	<1	<1-8	<1	32	32-64	4-16	4-8	
28		"	"											

106045 40

Anlage 3 - Fortsetzung

106045 41

Bsp.Nr.	A	Z	B	E. coli				Prot. morg.	vulg.	Psdm. Walt.	F41	Klebs. K10	63
				14	A261	C165	183/58						
29		"	"	4	> 256	16	32	128	64	16	16	64	64
30		"	"	<1	> 256	8	64	8	4	32	32	128	64
31		"	"	8	> 256	32	128	64	> 256	256	> 256	> 256	> 256
32		"	"	4	> 256	8	8	8	8	128	256	32	16
33		"	"	<1	64-256	<1	<1	1-4	1-4	16-64	16-64	1-4	1-4
34		"	"	4-16	> 256	4-16	4-16	64-256	64-256	64-256	16-64	16-64	16-64

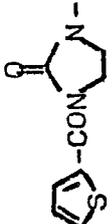
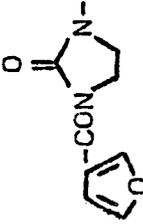
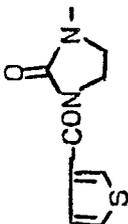
Anlage 3 - Fortsetzung

Bsp.Nr.	Z	B	E.coli 14/ A261	C165	183/58	Prot. morg.	vulg.	Psdm. Walt.	F41	Klebs. K10	63
35	"	"	-	-	-	-	-	-	-	-	-
36	"	"	>256	4-16	16-64	64-256	16-64	64-256	64-256	16-64	N/64
37	"	"	4-16	4-16	4-16	64-256	4-16	64-256	64-256	16-64	4-16
38	"		2-4 >256	8-16	8-16	128-256	32-64	128-256	128-256	32-64	32-64
39	"		<1 32-64	<1	<1	32-64	8-16	123-256	32-64	8-16	8-16
40	"	"	2-4 >256	2-4	128-256	>256	128-256	>256	32-64	32-64	32-64

106045 42

Bsp.Nr.	A	Z	B	E.coli			Prot. morg.	vulg.	Psdm. Walt.	F41	Klebs.	
				14	A261	C165					183/58	K10
41	<chem>CCN(C)C(=O)N(C)C</chem>	"	"	<1	128-256	2-4	8-16	128-256	32-64	32-64	8-16	8-16
42	<chem>CCN(C)C(=O)N(C)C</chem>	"		2-4	128-256	2-4	8-16	128-256	32-64	128-256	32-64	8-16
43	<chem>CCN(C)C(=O)N(C)C</chem>	CO	Ph	2-4	128-256	2-4	8-16	32-64	32-64	32-64	8-16	8-16
44	<chem>NS(=O)(=O)N(C)C</chem>	"	"	2-4	128-256	2-4	32-64	32-64	8-16	128-256	8-16	8-16
45	<chem>CCN(C)C(=O)N(C)C</chem>	"	HC-PH	<1	128-256	2-4	32-64	128-256	128-256	32-64	8-16	8-16
46	"	"		2-4	128-256	8-16	8-16	32-64	128-256	32-64	8-16	8-16

Anlage 3 - Fortsetzung

Bsp.Nr.	A	Z	E.coli 14	A261	C165	183/58	Prot. morg.	vulg.	Psdm. Walt.	F41	K10	Klebs. 63
47		"	<1	> 256	2-4	2-4	64-128	128-256	32-64	64-128	2-4	32-64
48		"	<1	32-64	<1	2-4	32-64	8-16	8-16	8-16	8-16	8-16
49		"	<1	8-16	<1	<1	8-16	8-16	32-64	32-64	-	2-4
50	"	"	<1	32-64	<1	2-4	8-16	8-16	32-64	64-128	-	2-4
51	"	"	1-2	32-64	<1	2-4	2-4	4-8	128-256	32-64	-	8-16
52		"	2-4	32-64	<1	8-16	32-64	8-16	32-64	32-64	-	8-16
53	"	"	<1	128-256	<1	8-16	32-64	32-64	128-256	64-128	-	8-16

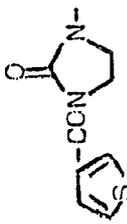
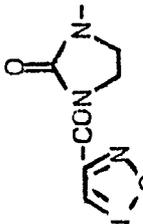
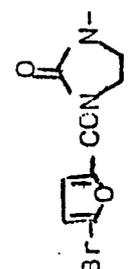
106045 44

Anlage 3 - Fortsetzung

Bsp.Nr.	A		Z	B	E.coli 14		C165	183/58	Prot. morg.	vulg.	Psdm. Walt.	F41	Klebs. K10	Klebs. #63
					A261	14								
54			"	Ph	32-64	2-4	2-4	8-16	8-16	32-64	32-64	32-64	8-16	8-16
55	"		"	HO-Ph	128-256	<1	8-16	16-32	4-8	128-256	64-128	-	8-16	8-16
56	"		"		128-256	2-4	2-4	8-16	2-4	32-64	128-256	-	8-16	8-16
57			"	Ph	128-256	2-4	8-16	32-64	64-128	32-64	> 256	32-64	8-16	8-16
62			"	Ph	8-16	<1	2-4	8-16	8-16	32-64	128-256	-	2-4	2-4
63	"		"	HO-Ph	32-64	2-4	2-4	32-64	64-128	128-256	> 256	-	8-16	8-16
64	"		"		8-16	<1	<1	4-8	8-16	32-64	32-64	-	2-4	2-4

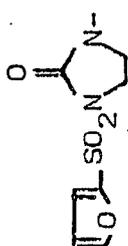
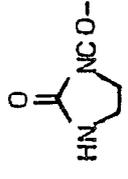
106045 45

Anlage 3 - Fortsetzung

Zsp.Nr.	A			Z	B	E. coli		183/58	Prot. morg.	vulg.	Psdm. Walt.	IF41	K10	Klebs. 63
						14	A261							
65		"	Ph	-	8-16	<1	2-4	8-16	32-64	32-64	32-64	32-64	-	2-4
66	"	"	HO-Ph	-	32-64	<1	2-4	8-16	32-64	32-64	32-64	32-64	-	2-4
67	"	"		-	32-64	<1	2-4	8-16	32-64	32-64	32-64	32-64	-	2-4
68		"	Ph	-	>256	2-4	128-256	128-256	128-256	128-256	16-32	16-32	-	32-64
69		"	Ph	-	8-16	<1	<1	8-16	32-64	32-64	32-64	32-64	-	2-4
70	"	"	HO-Ph	-	32-64	2-4	2-4	8-16	32-64	32-64	128-256	64-128	-	8-16

106045 46

Anlage 3 - Fortsetzung

Bsp.Nr.	A		Z	B	E.coli		183/58	Prot. morg.	vulg.	Pscm. Walt.	F41	Klebs.	
					14	A261						C165	K10
71			"	Ph	-	128-256	<1	2-4	32-64	32-64	32-64	-	8-16
72	"		"	HO-Ph	-	>256	<1	2-4	128-256	128-256	32-64	-	2-4
73			"	Ph	-	32-64	<1	2-4	32-64	32-64	32-64	-	2-4
74	"		"	HO-Ph	-	32-64	<1	8-16	32-64	128-256	64-128	-	8-16
75	"		"		-	32-64	2-4	2-4	128-256	32-64	-	-	8-16
Azlozillin			"	Ph	1,6	400	6,2	50	25	12,5	6,2	50	50

106 045 47