



**SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT**  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 499/70  
C 07 D 501/20

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



**PATENTSCHRIFT** A5

11

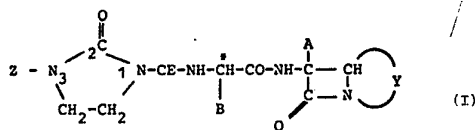
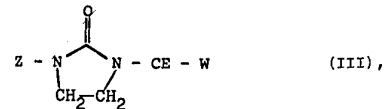
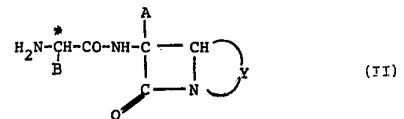
**624 958**

<p>21 Gesuchsnummer: 7906/76</p> <p>22 Anmeldungsdatum: 21.06.1976</p> <p>30 Priorität(en): 24.06.1975 DE 2528078 30.10.1975 DE 2548663</p> <p>24 Patent erteilt: 31.08.1981</p> <p>45 Patentschrift veröffentlicht: 31.08.1981</p>	<p>73 Inhaber: Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen (DE)</p> <p>72 Erfinder: Dr. Hans-Bodo König, Wuppertal 1 (DE) Dr. Karl Georg Metzger, Wuppertal 1 (DE) Dr. Michael Preiss, Wuppertal 1 (DE) Dr. Wilfried Schröck, Wuppertal 1 (DE)</p> <p>74 Vertreter: E. Blum &amp; Co., Zürich</p>
---	--

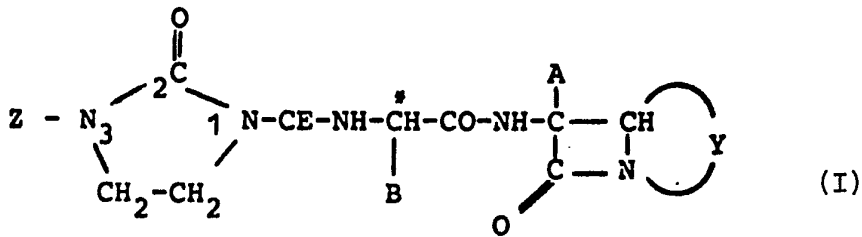
**54 Verfahren zur Herstellung von beta-Lactam-Verbindungen.**

57 Die Titelverbindungen entsprechen der Formel I; die verwendeten Symbole sind im Patentanspruch 1 definiert. Man erhält die Verbindungen durch Acylierung der gegebenenfalls silylierten Aminogruppe der Antibiotik-derivate der Formel II mit einem Carbonsäure- bzw. Thio-carbonsäurederivat der Formel III unter Bildung einer -CE-NH-Bindung (E = Sauerstoff oder Schwefel). Vorhandene Schutzgruppen werden anschliessend abgespalten, und man gewinnt die  $\beta$ -Lactamverbindungen schliesslich als freie Säuren oder als nichttoxische Salze.

Die Verbindungen gehören der Penicillin- und Cephalosporinreihe an und können folglich als Antibiotica und als Tierfutterzusätze verwendet werden. Sie besitzen bei guter Verträglichkeit ein breites Wirkungsspektrum.

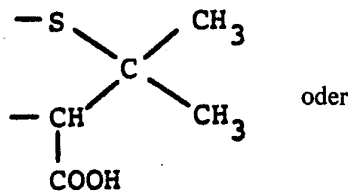


## PATENTANSPRÜCHE

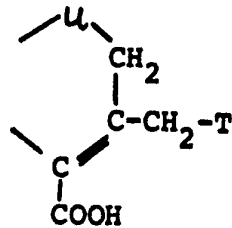
1. Verfahren zur Herstellung von  $\beta$ -Lactam-Verbindungen der Formel I

in welcher A für Wasserstoff oder Methoxy steht; B für Phenyl; durch Hydroxy, Halogen, Methoxy, -CN und/oder  $\text{CH}_2\text{SO}_2$  substituiertes Phenyl; für Thienyl; Cyclohexenyl oder 1,4-Cyclo-

hexadien-1-yl steht; E für Sauerstoff oder Schwefel steht; Y für die Gruppen



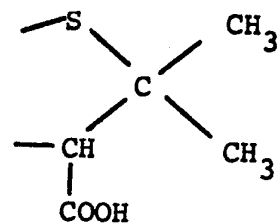
oder



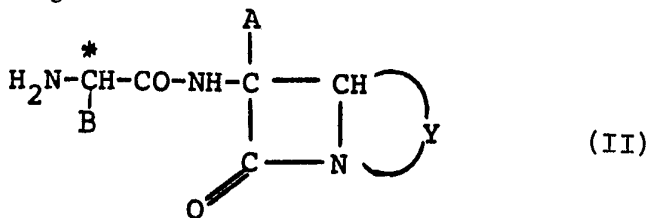
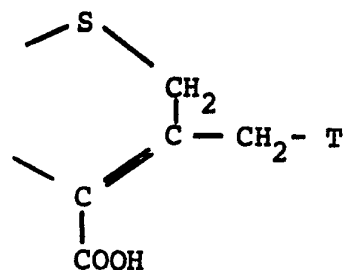
steht, in welchen das Kohlenstoffatom, welches die Carboxylgruppe trägt, an das Stickstoffatom des  $\beta$ -Lactamringes gebunden ist und T für Wasserstoff, Alkyl-CO-O-, Hydroxy-, Pyridinium, Amino-pyridinium, Carbamoyloxy, Azido, Cyano, Thio-carbamoylthio, die Gruppe -S-Phenyl, welche substituiert sein kann, oder die Gruppe -S-Het bedeutet, in welcher Het für einen gegebenenfalls substituierten heterocyclischen 5- oder 6-gliedrigen Ring steht; U für Sauerstoff, Schwefel oder die -CH<sub>2</sub>-Gruppe steht und Z für gegebenenfalls substituiertes Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder Cycloalkadienyl steht, wobei -CH<sub>2</sub>-Gruppen der Cycloalkylreste auch durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -SO- oder -SO<sub>2</sub>-Gruppe oder durch eine oder zwei -CO-Gruppen ersetzt sein können und wobei an diese Ringe ein Benzolring ankondensiert sein kann; oder für einen gegebenenfalls substituierten pseudoaromatischen heterocyclischen 5- oder 6-gliedrigen Ring steht; wobei die  $\beta$ -Lactam-Antibiotica der Formel I bezüglich des Chiralitätszentrums C\* in den beiden möglichen Konfigurationen R und S und als Gemische der daraus resultierenden Diastereomeren vorliegen können, sowie von nichttoxischen Salzen dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel II:

worin W für eine nukleofuge Abgangsgruppe steht, in Gegenwart eines Lösungsmittels bei Temperaturen von -20 °C bis +50 °C umgesetzt, die gegebenenfalls vorhandenen Silylgruppen abspaltet und die erhaltenen  $\beta$ -Lactam-Antibiotica gegebenenfalls in ihre nichttoxischen Salze überführt oder aus den gegebenenfalls erhaltenen Salzen gegebenenfalls die freien Säuren herstellt.

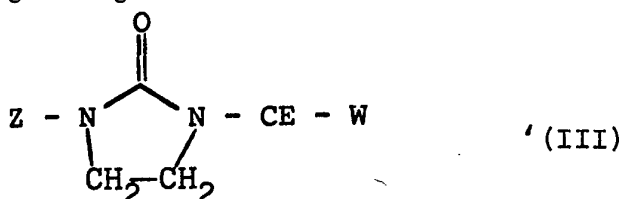
2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin A für Wasserstoff steht; B für Phenyl, Hydroxyphenyl oder 1,4-Cyclohexadien-1-yl steht; E für Sauerstoff steht; Y für die Gruppen



oder



oder deren an der Carboxylgruppe oder an der Carboxyl- und primären Amino-Gruppe silylierten Derivate, mit Verbindungen der allgemeinen Formel III:



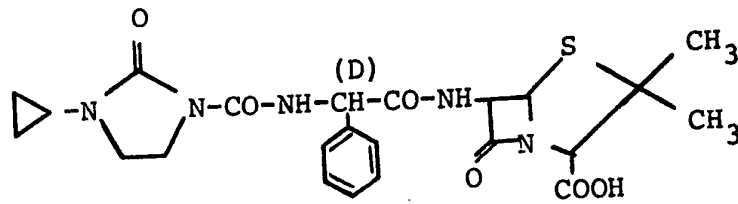
T steht,

wobei T -O-CO-CH<sub>3</sub>, OH, 1-Methyl-tetrazol-5-yl-thio, 2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thio oder 3-Methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl-thio bedeutet; Z für Cyclopropyl, Furyl; Pyridyl; Benzthiazolyl-2- oder für 1,3,4-Thiadiazolyl-2-, welches in 5 Stellung durch

sec-Butyl, Trifluormethyl, Methylthio, i-Propylthio oder Methylsulfonyl substituiert sein kann, steht, C\* in der D- = R-Konfiguration vorliegt, sowie der Natriumsalze dieser Verbindun-

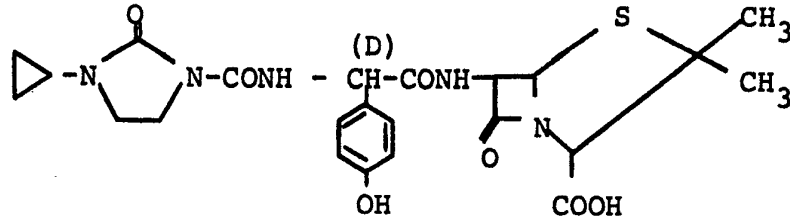
gen.

3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung der Verbindung der Formel



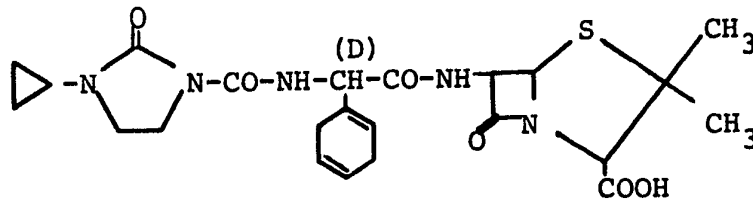
und ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze.

4. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung der Verbindung der Formel



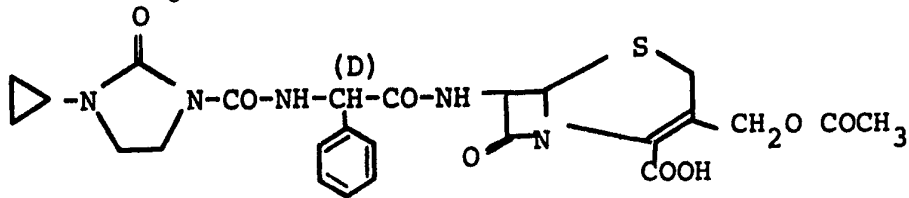
und ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze.

5. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung der Verbindung der Formel



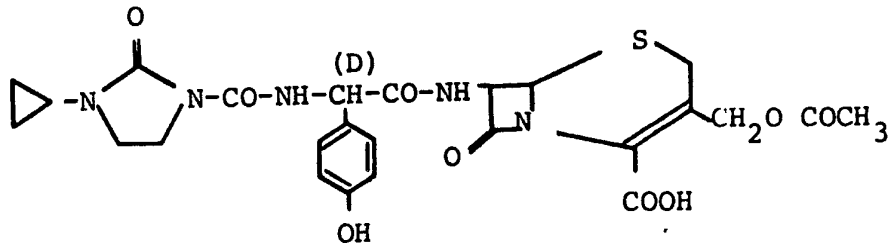
und ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze.

6. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung der Verbindung der Formel



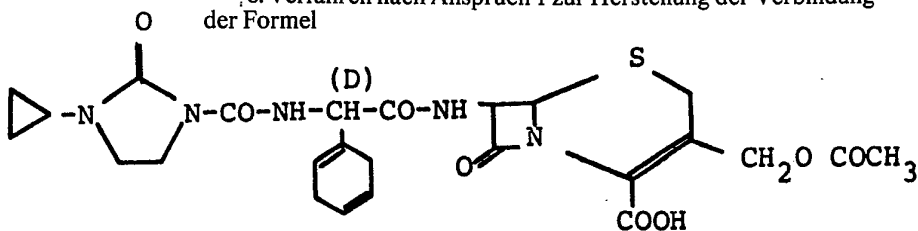
und ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze.

7. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung der Verbindung der Formel



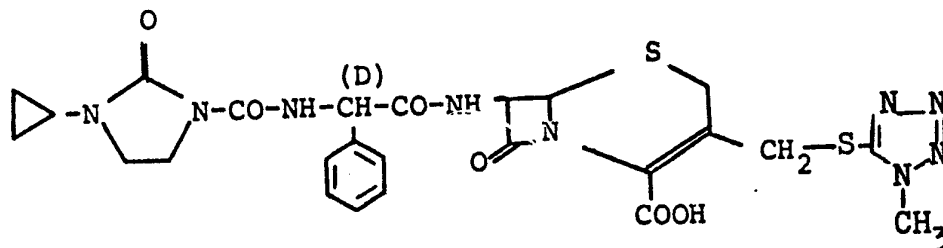
und ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze.

8. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung der Verbindung der Formel



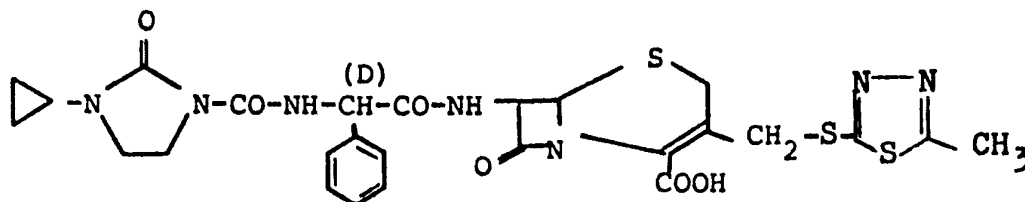
und ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze.

9. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung der Verbindung der Formel



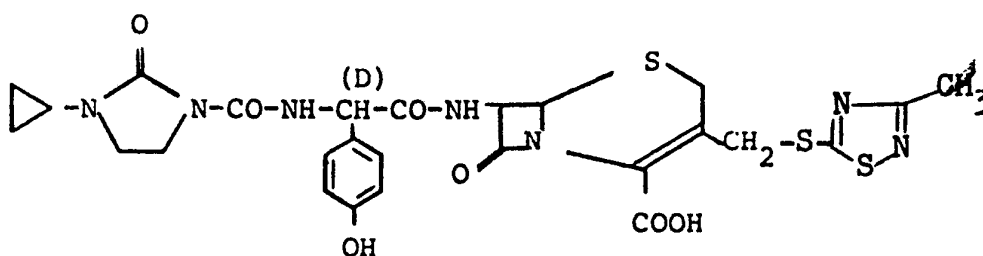
und ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze.

10. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung der Verbindung der Formel



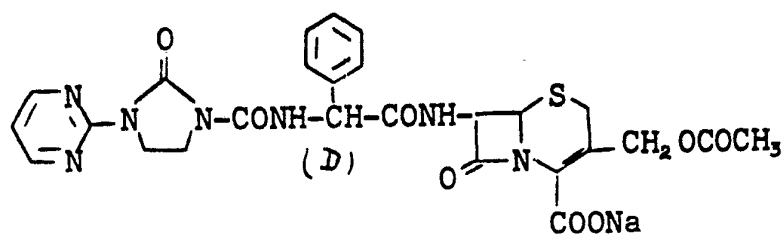
und ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze.

11. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung der Verbindung der Formel



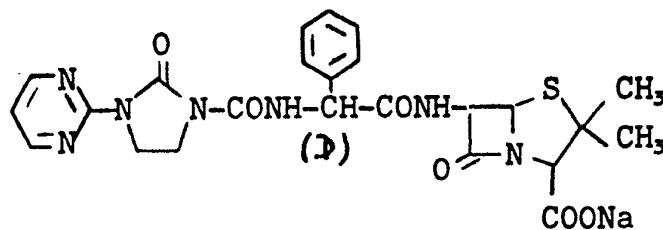
und ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze.

12. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung der Verbindung der Formel



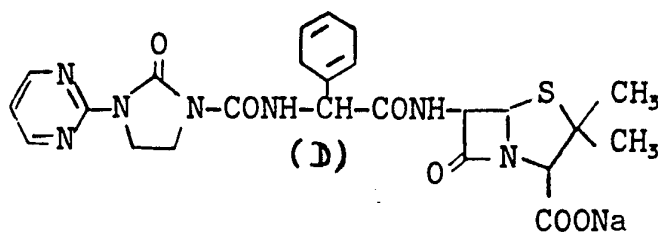
und ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze.

13. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung der Verbindung der Formel



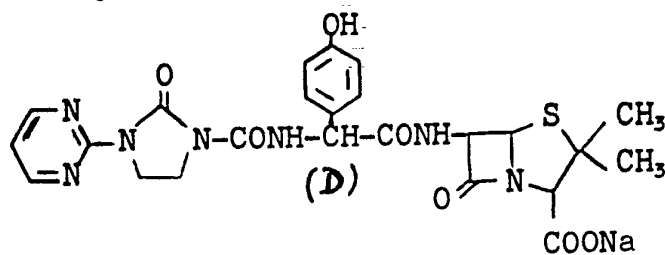
und ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze.

14. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung der Verbindung der Formel



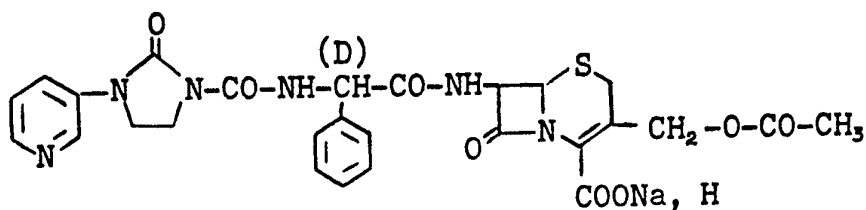
und ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze

15. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung der Verbindung der Formel



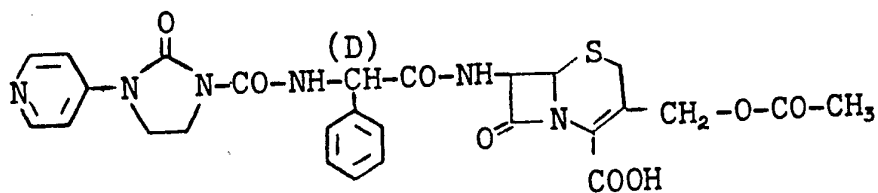
und ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze.

16. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung der Verbindung der Formel



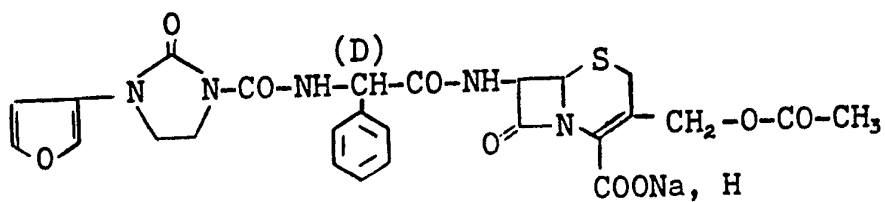
und ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze.

17. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung der Verbindung der Formel



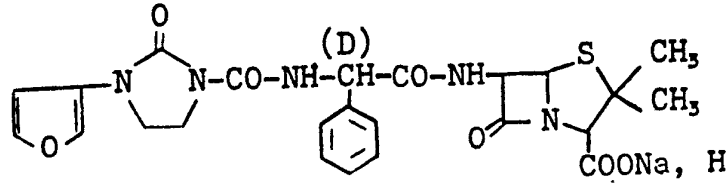
und ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze.

18. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung der Verbindung der Formel



und ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze.

19. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung der Verbindung der Formel



und ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze.

20. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel III einsetzt, worin W für Halogen steht.

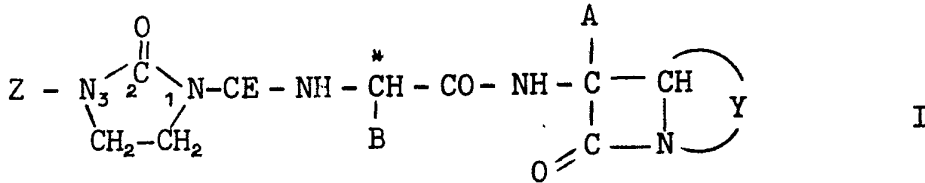
21. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel III einsetzt, worin W für Azid steht.

22. Verwendung von  $\beta$ -Lactam-Verbindungen der Formel I, erhalten nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1, zur Förderung des Wachstums und zur Verbesserung der Futterverwertung bei Tieren.

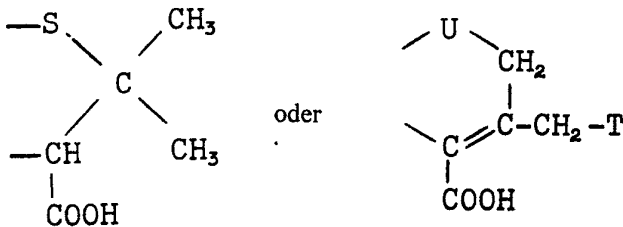
Die vorliegende Erfindung betrifft die Herstellung neuer  $\beta$ -Lactam-Verbindungen, sowie ihre Verwendung als Mittel zur Förderung des Wachstums und zur Verbesserung der Futterverwertung bei Tieren.

In bestimmter Weise substituierte  $\beta$ -Lactam-Verbindungen, wie in bestimmter Weise substituierte  $\alpha$ -(Imidazolidin-2-oxo-1-yl-carbonylamino)-benzylpenicilline und entsprechende Cephalosporine mit einer Imidazolidin-2-oxo-1-yl-carbonylamino-Seitenkette, sind aus den deutschen Offenlegungsschriften 2 104 580, 2 152 967, 2 258 973, 2 402 465 und 2 428 139 bekannt.

Gefunden wurde nun ein Verfahren zur Herstellung von neuen  $\beta$ -Lactam-Verbindungen der Formel I



in welcher A für Wasserstoff oder Methoxy steht; B für Phenyl; durch Hydroxy, Halogen, Methoxy, CN und/oder  $\text{CH}_3\text{-SO}_2$  substituiertes Phenyl; für Thienyl; Cyclohexenyl oder 1,4-Cyclohexadien-1-yl steht; E für Sauerstoff oder Schwefel steht; Y für die Gruppen



steht, in welchen das Kohlenstoffatom, welches die Carboxylgruppe trägt, an das Stickstoffatom des  $\beta$ -Lactamringes gebunden ist und

T für Wasserstoff, Alkyl-CO-O-, Hydroxy-, Pyridinium, Amino-pyridinium, Carbamoyloxy, Azido, Cyano, Thiocarbamoylthio, die Gruppe -S-Phenyl, welche substituiert sein kann, oder die Gruppe -S-Het bedeutet, in welcher Het für einen gegebenenfalls substituierten heterocyclischen 5- oder 6-gliedrigen Ring steht,

U für Sauerstoff, Schwefel oder die -CH<sub>2</sub>-Gruppe steht; und

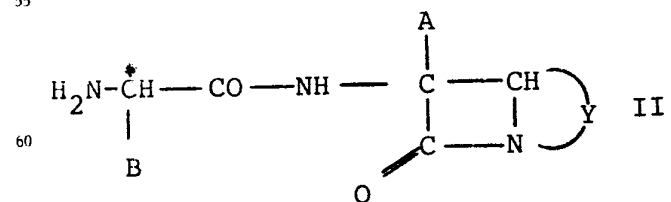
Z für gegebenenfalls substituiertes Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder Cycloalkadienyl steht, wobei -CH<sub>2</sub>-Gruppen der Cycloalkylreste auch durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine -SO- oder -SO<sub>2</sub>-Gruppe oder durch eine oder zwei -CO-Gruppen ersetzt sein können und wobei an diese Ringe ein Benzolring ankondensiert sein kann; oder für einen gegebenen-

falls substituierten pseudoaromatischen heterocyclischen 5- oder 6-gliedrigen Ring steht; und wobei die  $\beta$ -Lactam-Verbindungen der Formel I bezüglich des Chiralitätszentrums C\* in den beiden möglichen Konfigurationen R und S und als Gemische der daraus resultierenden Diastereomeren vorliegen können und der nichttoxischen, pharmazeutisch verträglichen Salze dieser Verbindungen.

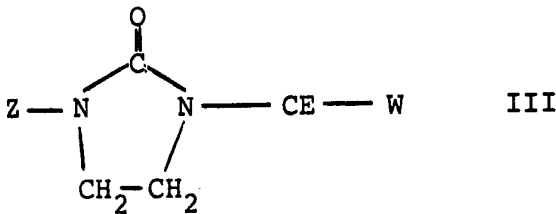
Die erfindungsgemäss zu erhaltenden neuen  $\beta$ -Lactam-Verbindungen unterscheiden sich von den bekannten Verbindungen des Standes der Technik dadurch, dass das N-Atom in Stellung 3 des Imidazolidinon-Restes mit einem C-Atom eines cyclischen Restes, direkt, also ohne ein Zwischenglied, wie z. B. eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe, verbunden ist.

Diese Verbindungen weisen starke antibakterielle Eigenschaften auf und besitzen die Eigenschaft, das Wachstum und die Futterverwertung bei Tieren zu verbessern.

Weiterhin wurde gefunden, dass man die  $\beta$ -Lactam-Verbindungen der Formel I erhält, wenn man Verbindungen der Formel II:



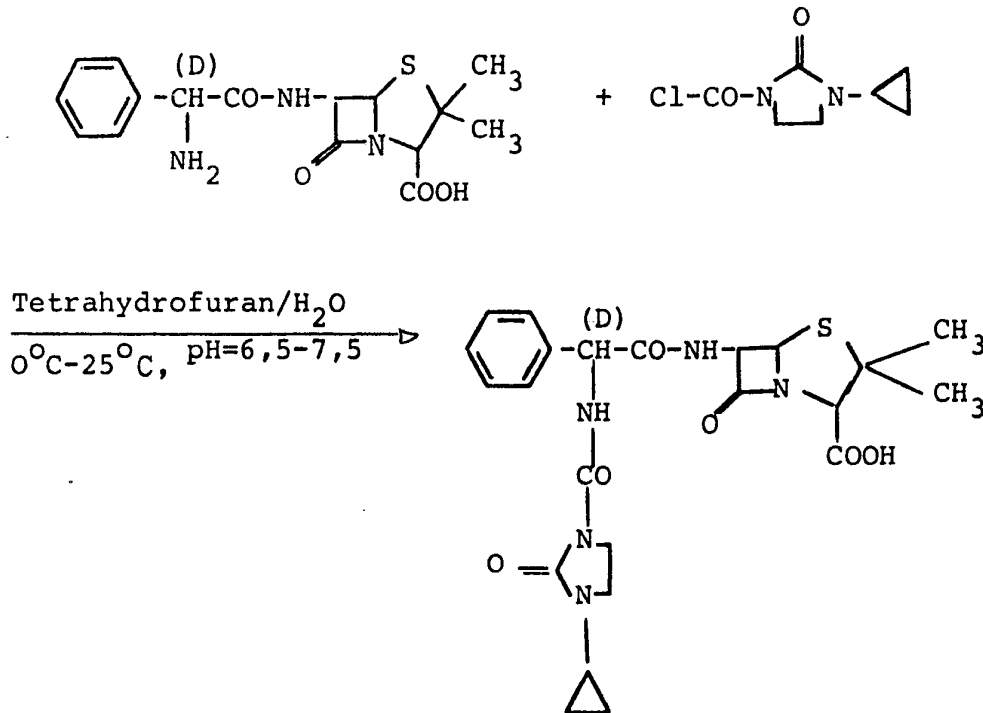
worin A, B, C\* und Y die oben angegebene Bedeutung haben, oder deren an der Carboxylgruppe oder an der Carboxyl- und primären Amino-Gruppe durch Silylierung erhaltenen Derivate, mit Verbindungen der allgemeinen Formel III:



worin Z und E die oben angegebene Bedeutung haben und W für eine nukleofuge Abgangsgruppe wie z. B. Halogen oder Azid steht, in Gegenwart eines Lösungsmittels und gegebenenfalls eines Säurebindemittels bei Temperaturen von  $-20^{\circ}\text{C}$  bis

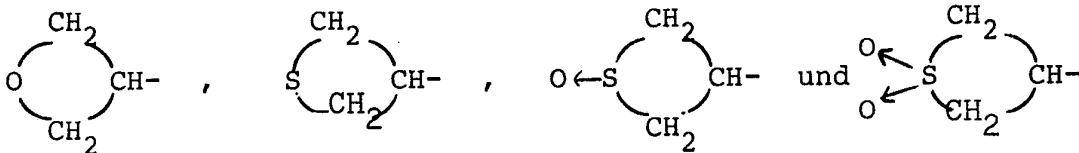
+  $50^{\circ}\text{C}$  umgesetzt, aus den erhaltenen  $\beta$ -Lactam-Verbindungen die gegebenenfalls vorhandene(n) Silylgruppe(n) abspaltet und dann gewünschtenfalls in ihre nichttoxischen, pharmazeutisch verträglichen Salze überführt oder aus den gegebenenfalls erhaltenen Salzen gewünschtenfalls die freien Säuren herstellt. Überraschenderweise zeigen die neuen  $\beta$ -Lactam-Verbindungen bei guter Verträglichkeit eine sehr gute Wirksamkeit gegen ein breites Spektrum von Krankheitserregern. Die erfindungsgemäss erhaltenen Stoffe stellen somit eine Bereicherung der Pharmazie dar.

Verwendet man D- $\alpha$ -Amino-benzylpenicillin und 1-Chlor-carbonyl-2-oxo-3-cyclopropyl-imidazolidin als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



In den Formeln bedeuten gegebenenfalls substituiertes Cycloalkyl, Cycloalkenyl und Cycloalkadienyl Z insbesondere solches mit 3 bis 7, vorzugsweise 3 bis 6 Ring-Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft seien aufgeführt: Cyclopropyl, 1-Cyclopro-

pen-1-yl, 2-Cyclopropen-1-yl, Cyclobutyl, 1-Cyclobuten-1-yl, 2-Cyclobuten-1-yl, Cyclopentyl, 1-Cyclopenten-1-yl, 2-Cyclopenten-1-yl, 3-Cyclopenten-1-yl, Cyclohexyl, 1-, 2- oder 3-Cyclohexen-1-yl, 1,4-Cyclohexadien-1-yl sowie die Reste



Als gegebenenfalls substituierte pseudoaromatische heterocyclische 5- oder 6gliedrige Ringe Z seien beispielhaft aufgeführt:

Furyl (vorzugsweise Furyl-2); Pyrrol (vorzugsweise 2-Pyrrol); 1-Methylpyrrol-2 oder -3; Thienyl (vorzugsweise 2-Thienyl); Oxazolyl (gebunden in 2-, 4- oder 5-Stellung); Thiazolyl (gebunden in 2-, 4- oder 5-Stellung); Isoxazolyl (gebunden in 3-, 4- oder 5-Stellung); Isothiazolyl (gebunden in 3-, 4- oder 5-Stellung); 1,2,5-Oxadiazolyl-3-; 1,2,5-Thiadiazolyl-3-; 1,3,4-Oxadiazolyl-2-; 1,3,4-Thiadiazolyl-2-; 1,2,4-Oxadiazolyl (gebunden in 3- oder 5-Stellung); 1,2,4-Thiadiazolyl (gebunden in 3- oder 5-Stellung); Pyrazolyl (gebunden in 3-, 4- oder 5-Stellung); 1,2,4-Tria-

zolyl (gebunden in 3- oder 5-Stellung); Tetrazolyl; Pyridyl (gebunden in 2-, 3- oder 4-Stellung); Pyridazinyl (gebunden in 3- oder 4-Stellung); Pyrimidinyl (gebunden in 2-, 4-, oder 5-Stellung);  $\alpha$ -Pyronyl (gebunden in 3-, 4-, 5- oder 6-Stellung);  $\gamma$ -Pyronyl (gebunden in 2- oder 3-Stellung) und Benzthiazolyl-2-, Thiazolyl (gebunden in 2-, 4- oder 5-Stellung). Cycloalkyl, Cycloalkenyl und Cycloalkadienyl Z sowie die heterocyclischen 5- oder 6gliedrigen Ringe Z können mono-, di- oder tri-, vorzugsweise mono- oder di-substituiert, insbesondere monosubstituiert sein. Als Substituenten seien beispielhaft genannt: Niederalkyl, insbesondere Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, t-Butyl, vorzugsweise Methyl; Niederalkyliden, insbesondere Methylen, Äthyl-

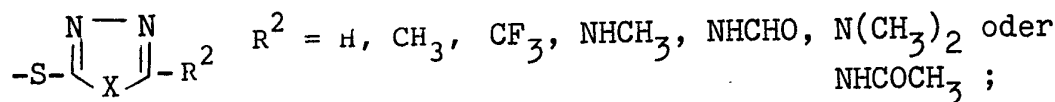
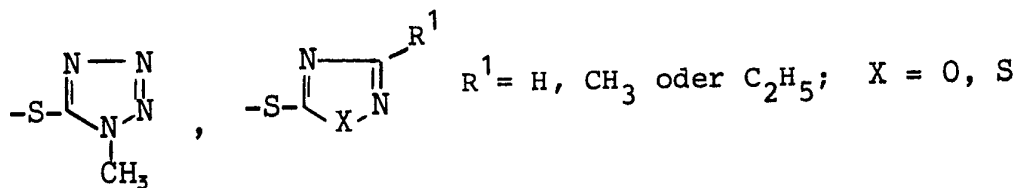
den und Isopropyliden; Vinyl, Propenyl, Allyl, Isopropenyl; Niederalkoxymethyl, insbesondere Methoxymethyl; Niederalkylthiomethyl, insbesondere Methylthiomethyl; Trifluormethyl; Hydroxymethyl; Formyl; Niederalkanoyl, insbesondere Acetyl; Niederalkanoyloxymethyl, insbesondere Acetoxymethyl; Benzyl; Aryl, insbesondere Phenyl; Cyanomethyl; die Gruppen  $\text{CH}_3\text{-NH-CO-CH}_2\text{-}$  und  $(\text{CH}_3)_2\text{N-CO-CH}_2\text{-}$ ; Niederalkoxycarbonyl, insbesondere Methoxycarbonyl und Äthoxycarbonyl; Carboxy; Cyano; Hydroxy; Niederaikanoyloxy, insbesondere Acetoxy; Niederalkoxy, insbesondere Methoxy und Äthoxy; Benzyl; Halogen, insbesondere Fluor, Chlor, Brom, vorzugsweise Chlor; Mercapto; Niederalkylthio, insbesondere Methylthio und Äthylthio; Niederalkylsulfanyl, insbesondere Methylsulfanyl und Äthylsulfanyl; Niederalkylsulfanyl, insbesondere Methylsulfanyl und Äthylsulfanyl; die Gruppen  $\text{CH}_3\text{-CO-NH-}$ ,  $\text{CH}_3\text{-CO-N(CH}_3\text{)-}$ ,  $\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-NH-}$  und  $\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-N-}$ .



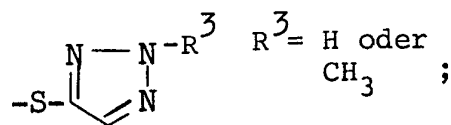
Bevorzugt sind die Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- und Cycloalkadienylreste Z unsubstituiert, wobei insbesondere der unsubstituierte Cyclopropylrest hervorgehoben sei.

Die heterocyclischen 5- oder 6gliedrigen Ringe Z sind ganz besonders bevorzugt unsubstituiert oder mono-substituiert, wobei als bevorzugte Substituenten Niederalkyl, Trifluormethyl, Niederalkylsulfonyl, Niederalkylthio und Trifluormethyl erwähnt seien. Als besonders bevorzugte heterocyclische Ringe Z seien genannt:

Pyridyl-2-, -3 oder -4; Furyl; 5-Methylthio-(1,3,4-Thiadiazol)-2-yl; 5-i-Propylthio-(1,3,4-Thiadiazol)-2-yl; 5-Methylsulfonyl-(1,3,4-Thiadiazol)-2-yl; 5-Trifluormethyl-(1,3,4-Thiadiazol)-2-yl;



$\text{X} = \text{O}, \text{S};$



Der -S-Phenylrest in der Definition von T kann einen oder mehrere, vorzugsweise 1 bis 3, insbesondere 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Substituenten tragen, wobei als Substituenten diejenigen bevorzugt werden, welche oben als mögliche Substituenten des Restes -S-Het aufgeführt werden.

Unter nukleofugen Abgangsgruppen in der Definition von W sind alle üblicherweise in der organischen Chemie verwendeten nukleofugen Gruppen und vor allem solche zu verstehen, welche in Angewandte Chemie, 81 (1969), Seite 543 beschrieben sind.

Der Phenylrest B kann einen oder mehrere, gleiche oder verschiedene vorzugsweise 1 bis 3, insbesondere 1 oder 2 und ganz bevorzugt einen der oben genannten Substituenten tragen. Bei Monosubstitution steht der Substituent vorzugsweise in 4-Stellung (bezogen auf die Bindung des Phenylrestes an das asym-

5-sec.-Butyl-(1,3,4-Thiadiazol)-2-yl und Benzthiazolyl-2-.

A steht besonders bevorzugt für Wasserstoff und E besonders bevorzugt für Sauerstoff. U bedeutet besonders bevorzugt Schwefel.

In der Definition von T bedeutet Alkyl und Alkyl-CO-O- vorzugsweise Alkyl mit 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien Methyl und Äthyl genannt, vorzugsweise Methyl. Besonders bevorzugt steht T für Wasserstoff, OH oder Methyl-CO-O-;

Der Thiocarbamoylthioest (Definition von T) kann am N-Atom durch einen oder zwei Niederalkylreste substituiert sein. Ferner kann dieses N-Atom Bestandteil eines Pyrrolidin-, Piperidin-, Morpholin- und N<sup>4</sup>-Niederalkylpiperazinringes sein.

Der heterocyclische Ring Het in -S-Het (Definition von T) besteht aus 5 oder 6 Ringgliedern und enthält 1 bis 4, vorzugsweise 2 bis 4, ganz besonders bevorzugt 3 oder 4 gleiche oder verschiedene Heteroatome, wobei als Heteroatome Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff stehen. Bevorzugt ist der heterocyclische Ring ungesättigt und enthält besonders bevorzugt 2 Doppelbindungen. Der heterocyclische Ring kann einen oder mehrere, vorzugsweise 1 oder 2, insbesondere einen Substituenten enthalten. Als Substituenten seien beispielhaft aufgeführt: Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise Chlor und Brom; Amino, Niederalkylamino; Diniederalkylamino, Niederalkyl, Cycloalkyl (mit 3 bis 7, vorzugsweise 5 oder 6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil), Niederalkyloxy (Bedeutung von «Niederalkyl» siehe unten), Trifluormethyl, Phenyl, Benzyl und Acylamino mit vorzugsweise 2 bis 5, insbesondere 2 oder 3 Kohlenstoffatomen. Als -S-Het seien als besonders bevorzugt aufgeführt:

metrische Kohlenstoffatom).

Halogen als Substituent im Phenylrest B bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Jod, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, insbesondere Fluor oder Chlor.

Besonders bevorzugt steht B für Phenyl, 4-Hydroxyphenyl oder 1,4-Cyclohexadien-1-yl.

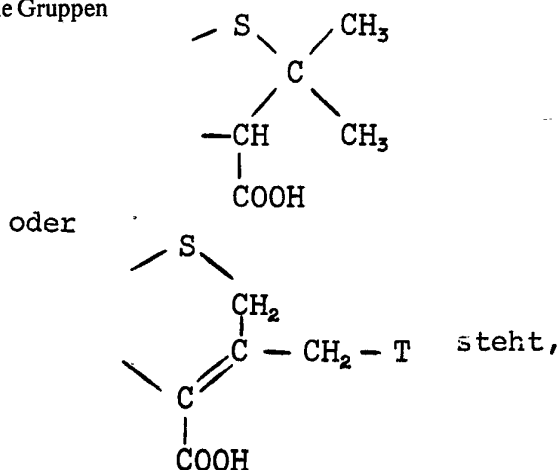
Nichttoxische, pharmazeutisch verträgliche Salze der Verbindungen der Formel I sind Salze dieser Verbindungen mit anorganischen und organischen Basen an der sauren Carboxylgruppe beziehungsweise den sauren Carboxyl- und Sulfonsäuregruppen. Als Basen können hierzu alle in der pharmazeutischen Chemie, insbesondere in der Chemie der Antibiotika, üblicherweise verwendeten Basen eingesetzt werden. Als anorganische Basen seien beispielhaft genannt: Alkali- und Erdalkalihydroxide, Alkali- und Erdalkalicarbonate und Alkalihydro-



gencarbonate, wie Natrium- und Kaliumhydroxid, Calcium- und Magnesiumhydroxid, Natrium- und Kaliumcarbonat, Calciumcarbonat, Natrium- und Kaliumhydrogencarbonat; Aluminiumhydroxid und Ammoniumhydroxid. Als organische Basen können primäre, sekundäre und tertiäre aliphatische Amine sowie heterocyclische Amine eingesetzt werden. Beispielhaft seien genannt: Di- und Triniedrigalkylamine, z. B. Diäthylamin, Triäthylamin, Tri- $\beta$ -hydroxyäthylamin, Procain, Dibenzylamin, N,N'-Dibenzyläthylendiamin, N-Benzyl- $\beta$ -phenyl-äthylamin, N-Methyl- und N-Äthylmorpholin, 1-Ephenamin, Dehydroabietylamin, N,N'-Bis-dehydroabietyläthylendiamin, N-Niedrigalkylpiperidin. Auch sogenannte basische Aminosäuren wie Lysin oder Arginin können vorteilhaft als Basen Verwendung finden. Besonders bevorzugte Salze sind die Natriumsalze.

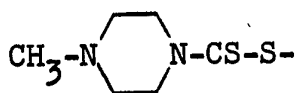
Mit dem Ausdruck «Niedrigalkyl» werden jeweils sowohl geradkettige als auch verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 5, vorzugsweise 1 bis 3, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome verstanden. Im Zusammenhang mit anderen Gruppen, wie in «Diniedrigalkylamino», bezieht sich der Ausdruck «niedrigalkyl» nur auf den Alkylteil der betreffenden Gruppe.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind solche, in welchen A für Wasserstoff steht; B für Phenyl, Hydroxyphenyl (besonders bevorzugt p-Hydroxyphenyl) oder 1,4-Cyclohexadien-1-yl steht; E für Sauerstoff steht; Y für die Gruppen



wobei

T-O-CO-CH<sub>3</sub>OH, 1-Methyl-tetrazol-5-yl-thio, 2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thio, 3-Methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl-thio, oder 2-Trifluormethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thio oder



bedeutet; Z für Cyclopropyl, Furyl (vorzugsweise Furyl-2-) Pyridyl; Benzthiazolyl-2- oder für 1,3,4-Thiadiazolyl-2-, welches in 5 Stellung durch sec.-Butyl, Trifluormethyl, Methylthio, i-Propylthio oder Methylsulfonyl substituiert sein kann, steht, C\* in der D- = R-Konfiguration vorliegt, sowie die Natriumsalze dieser Verbindungen.

Alle Kristallformen und Hydratformen der Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihrer Salze sind in gleicher Weise antibakteriell wirksam.

Die erfindungsgemäss verwendbaren Verbindungen der allgemeinen Formel II sind bereits bekannt oder nach bekannten Methoden erhältlich (vgl. z. B. E.H. Flynn, Cephalosporins and Penicillins, Academic Press, New York and London, 1972).

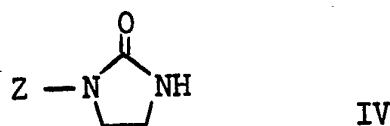
Als Beispiele seien genannt:

$\alpha$ -Aminobenzylpenicillin (Kurzbezeichnung: Ampicillin),  $\alpha$ -Amino-p-hydroxybenzylpenicillin (Kurzbezeichnung: Amoxicillin)  $\alpha$ -Amino-p-methylbenzylpenicillin,  $\alpha$ -Amino-p-chlorben-

zyl-penicillin, 6-(2-Amino-2-(1,4-cyclohexadien-1-yl)-acetamido)-penicillansäure (Kurzbezeichnung: Epicillin), 7-( $\alpha$ -Aminophenylacetamido)-3-methyl-ceph-3-em-4-carbonsäure, 7-( $\alpha$ -Aminophenylacetamido)-3-acetoxy-methyl-ceph-3-em-4-carbonsäure (Kurzbezeichnung: Cephaloglycin), 7-( $\alpha$ -Amino-phenylacetamido)-3-((1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carbonsäure, 7-( $\alpha$ -Amino-phenylacetamido)-3-((2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carbonsäure sowie die Natriumsalze und die Mono- und Di-(trimethylsilyl)-Derivate dieser Verbindungen.

Alle Kristallformen, Hydratformen und Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel II sind als Ausgangsmaterialien für das erfindungsgemässe Verfahren geeignet.

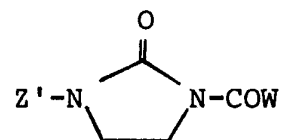
Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel III sind bekannt bzw. nach bekannten Methoden erhältlich. Sie können z.B. in üblicher Weise durch die Umsetzung der heterocyclischen Verbindungen der allgemeinen Formel IV:



mit z. B. molaren Mengen der Verbindungen der allgemeinen Formel W-CE-W, wie z. B. Phosgen oder Thiophosgen, in inerten organischen Lösungsmitteln wie z. B. Tetrahydrofuran oder in Gemischen aus Wasser und inerten organischen Lösungsmitteln wie z. B. Chloroform bei Temperaturen von 0 bis 25 °C in Abwesenheit oder in Gegenwart der molaren Menge einer Base wie z. B. Triäthylamin und übliche Aufarbeitung und Reinigung hergestellt werden.

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel IV und III ist jeweils, so weit sie in der Literatur nicht beschrieben sind, in den Beispielen angegeben. Analog sind alle übrigen Ausgangsverbindungen leicht zugänglich.

Als Beispiele seien genannt:



Z'	W'
Cyclopropyl	Cl
"	Br
"	N <sub>3</sub>
2-Methylcyclopropyl	Cl
2,2-Dimethylcyclopropyl	Cl
1-Methylcyclopropyl	Cl
2-Chlorcyclopropyl	Cl
2-Methoxycyclopropyl	Cl
2-Methylcarbonylcyclopropyl	Cl
2-Furylcyclopropyl	Cl
1-Cyclopropenyl	Cl
2-Cyclopropenyl	Cl

Z'	W'
Cyclobutyl	C1
3-Methoxycyclobutyl	C1
Cyclopentyl	C1
Furyl-1-	c1
Furyl-2-	Br
Pyrrolyl-2-	C1
Pyrrolyl-3-	C1
Pyridyl-2-	C1
Pyridyl-3-	C1
Pyridyl-4-	C1
Isoxazolyl-5-	C1
Isoxazolyl-4-	C1
1,2 Pyronyl-6-	C1
2-Methylsulfonyl-	
(1,3,4-thiadiazol)-5-yl	C1
Benzthiazolyl-2-	C1
Pyrimidinyl-2-	C1

Als Verdünnungsmittel kommen bei der erfindungsgemässen Umsetzung der Verbindungen der Formeln II und III Wasser und praktisch alle üblichen inerten organischen Lösungsmittel gegebenenfalls in Mischung mit Wasser in Frage.

Verwendet man für die Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel III die nichtsilylierten Verbindungen der allgemeinen Formel II, so kann man diese Reaktion beispielsweise in beliebigen Mischungen von Wasser mit solchen organischen Lösungsmitteln, die mit Wasser mischbar sind, z. B. Ketonen, wie Aceton, Ringäthern z. B. Tetrahydrofuran und Dioxan, Nitrilen, z. B. Acetonitril, Formamiden, z. B. Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Alkoholen, z. B. Isopropanol durchführen. Dabei hält man das pH der Reaktionsmischung durch Zusatz von Basen oder Verwendung von Pufferlösungen (z. B. Phosphat- oder Citratpuffern) beispielsweise zwischen etwa 6,5 und etwa 8,0. Das erfindungsgemässe Verfahren lässt sich aber auch ebenso in einem anderen pH-Bereich, zwischen pH 1,5 und pH 9,5 beispielsweise zwischen 4,5 und 9,0 oder bei pH 2,0 bis 4,5 durchführen. Ferner ist es möglich, die Reaktion in mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmitteln, z. B. halogenierten Kohlenwasserstoffen, wie Chloroform oder Methylenchlorid unter Zusatz einer Base, vorzugsweise von Triäthylamin, Diäthylamin oder N-Äthylpiperidin durchzuführen. Weiterhin lässt sich die Reaktion in einem Gemenge aus Wasser und einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, wie z. B. Äther, z. B. Diäthyläther, halogenierten Kohlenwasserstoffen, z. B. Chloroform und Methylenchlorid, Schwefelkohlenstoff, Ketonen, z. B. Isobutylmethylketon, Estern, z. B. Essigsäureäthylester, aromatischen Lösungsmitteln z. B. Benzol usw. ausführen, wobei es zweckmässig ist, kräftig zu rühren und den pH-Wert durch Basenzusatz oder Verwendung von

Pufferlösungen zwischen 1,5 und 9,5, vorzugsweise zwischen 4,5 und 9,0 oder z. B. 2,0 und 3,0 zu halten. Man kann die Reaktion aber auch in Wasser allein in Abwesenheit von organischen Lösungsmitteln in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Base oder unter Zusatz von Pufferstoffen durchführen.

Als Silylreste für die Verbindungen der allgemeinen Formel II eignen sich alle in der Literatur beschriebenen und für ähnliche Zwecke verwendeten Silylgruppen. Von einigen dieser Silylgruppen, beispielsweise der Trimethylsilylgruppe, ist bekannt, dass sie durch Wasser oder HO-Gruppen enthaltende Lösungsmittel rasch abgespalten werden. Von anderen Silylgruppen, beispielsweise den Dimethoxy-methyl- oder den Dimethyl-tert-butyl-silylgruppen ist dagegen bekannt, dass sie wesentlich hydrolysebeständiger sind. Je nach der Art der verwendeten Silylreste muss man deshalb gegebenenfalls in völlig wasserfreien und hydroxylgruppenfreien Lösungsmitteln arbeiten. Verwendet man für die Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel III monosilylierte Verbindungen der allgemeinen Formel II, so kann man mit oder ohne, vorzugsweise mit Zusatz einer Base arbeiten.

Verwendet man disilylierte Verbindungen der allgemeinen Formel II, so kann man mit oder ohne, vorzugsweise ohne Zusatz von Base arbeiten.

Als Base können alle in der organischen Chemie üblicherweise verwendeten anorganische und organische Basen verwendet werden, wie Alkali- und Erdalkalihydroxide, Erdalkalioxide, Alkali- und Erdalkalicarbonate und Hydrogencarbonate, Ammoniak, primäre, sekundäre und tertiäre aliphatische und aromatische Amine sowie heterocyclische Basen. Beispielhaft seien Natrium-, Kalium und Calciumhydroxid, Calciumoxid, Natrium- und Kaliumcarbonat, Natrium- und Kaliumhydrogencarbonat, Äthylamin, Methyl-Äthylamin, Triäthylamin, Hydroxiäthylamin, Anilin, Pyridin und Piperidin genannt.

Als Puffergemische eignen sich alle in der organischen Chemie üblicherweise verwendeten Puffergemische, wie Phosphatpuffer, Citratpuffer und Tris-(hydroxymethyl)aminomethan-Puffer. Die Reaktionstemperaturen können bei der Umsetzung der Verbindungen II und III in einem grösseren Bereich variiert werden.

Man arbeitet zwischen  $-20^{\circ}\text{C}$  und  $+50^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise zwischen  $0$  und  $+25^{\circ}\text{C}$ . Wie bei den meisten chemischen Reaktionen können auch höhere oder niedrigere Temperaturen als die angegebenen verwendet werden. Geht man jedoch beträchtlich über die angegebenen Werte hinaus, werden in zunehmendem Masse Nebenreaktionen stattfinden, die die Ausbeute vermindern oder die Reinheit der Produkte nachteilig beeinflussen. Andererseits vermindern übermässig erniedrigte Reaktionstemperaturen die Reaktionsgeschwindigkeit so stark, dass Ausbeuteminderungen auftreten können.

Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei vermindertem oder erhöhtem Druck ausgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Bei der Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens können die Reaktionspartner in äquimolekularen Mengen miteinander zur Reaktion gebracht werden. Es kann jedoch unter Umständen zweckmässig sein, einen der beiden Reaktionspartner im Überschuss zu verwenden, um sich die Reinigung oder Reindarstellung des gewünschten  $\beta$ -Lactam-Antibioticums zu erleichtern und die Ausbeute zu erhöhen.

Beispielsweise kann man die Reaktionspartner der allgemeinen Formel II mit einem Überschuss von 0,1 bis 0,3 Mol-äquivalenten einsetzen und dadurch eine geringere Zersetzung der Reaktionspartner der allgemeinen Formel III in einem wasserhaltigen Lösungsmittelgemisch erreichen. Der Überschuss der Reaktionspartner der allgemeinen Formel II lässt sich wegen der guten Löslichkeit in wässrigen Mineralsäuren beim Aufarbeiten des Reaktionsgemisches leicht entfernen.

Andererseits kann man aber auch mit Vorteil die Reaktionspartner der allgemeinen Formel III mit einem Überschuss von beispielsweise 0,1 bis 1,0 Moläquivalenten einsetzen. Dadurch werden die Reaktionspartner der allgemeinen Formel II besser ausgenutzt und die als Nebenreaktion in wasserhaltigen Lösungsmitteln ablaufende Zersetzung der Reaktionsteilnehmer der allgemeinen Formel III kompensiert. Da die im Überschuss zugesetzten Verbindungen der allgemeinen Formel III sich in Wasser rasch in neutrale stickstoffhaltige Heterocyclen umwandeln, die sich leicht entfernen lassen, wird die Reinheit der  $\beta$ -Lactam-Verbindungen hierdurch kaum beeinträchtigt.

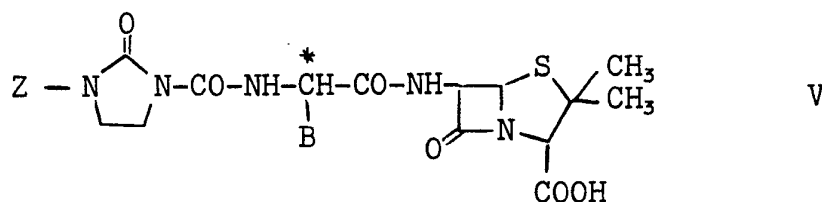
Basen können in äquimolaren Mengen, jedoch auch im Überschuss gegenüber den Reaktionspartnern der Formeln II und III zugegeben werden. Die Menge der Base ist selbstverständlich abhängig von der Einhaltung des gewählten pH-Wert-Bereiches.




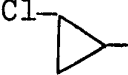
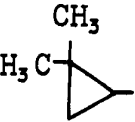
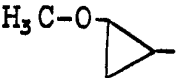
Die Aufarbeitung der Reaktionsansätze nach der erfindungsgemässen Herstellung der obigen  $\beta$ -Lactam-Verbindungen und ihrer Salze sowie die Reinigung dieser Verbindungen erfolgt durchweg in der bei den Penicillinen bzw. Cephalosporinen allgemein üblichen Art und Weise, z. B. durch Entfernen des Lösungsmittels, Aufnehmen in organische Lösungsmittel, Ausfällen und Umkristallisieren.

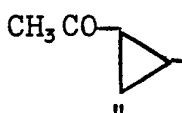
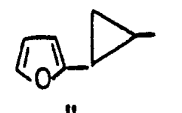



Die Natriumsalze werden in besonders vorteilhafter Weise durch Fällung mit Natrium-2-äthylhexanoat aus einer ätherischen Lösung der freien Säuren erhalten.

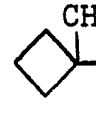
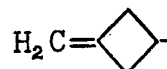
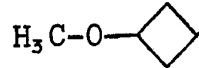
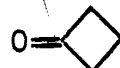
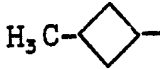
Verwendet man bei den erfindungsgemässen Reaktionen die mono- oder disilylierten Verbindungen der allgemeinen Formel II, so erfolgt die hydrolytische Abspaltung der oder des Silylrestes im Zuge der wässrigen Aufarbeitung der Reaktionsansätze, gegebenenfalls bei saurem pH.

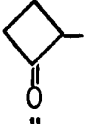
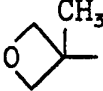

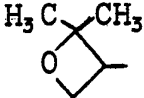


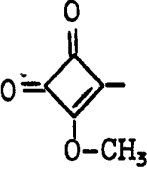
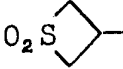


Als neue Wirkstoffe seien im einzelnen genannt (Formel V, VI, VII und VIII)

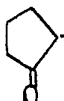




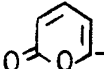







Z	B	Z	B
	Phenyl	30	 Phenyl
"	4-Hydroxyphenyl		" 4-Hydroxyphenyl
"	Cyclohexa-1,4-dien-1-yl	35	" Cyclohexa-1,4-dien-1-yl
"	Thienyl-(2)		" Thienyl-(2)
"	4-Methylsulfonyl-phenyl	40	" 4-Methylsulfonyl-phenyl
	Phenyl		
"	4-Hydroxyphenyl	45	 Phenyl
"	Cyclohexa-1,4-dien-1-yl		" 4-Hydroxyphenyl
"	Thienyl-(2)	50	" Cyclohexa-1,4-dien-1-yl
"	4-Methylsulfonyl-phenyl		" Thienyl-(2)
			" 4-Methylsulfonyl-phenyl
	Phenyl	55	 Phenyl
"	4-Hydroxyphenyl	60	" 4-Hydroxyphenyl
"	Cyclohexa-1,4-dienyl		" Cyclohexa-1,4-dien-1-yl
"	Thienyl-(2)	65	" Thienyl-(2)
"	4-Methylsulfonyl-phenyl		" 4-Methylsulfonyl-phenyl

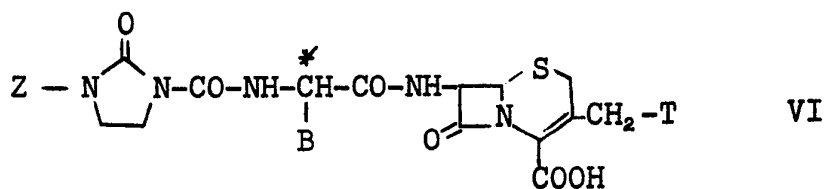
Z	B
	Phenyl
"	4-Hydroxyphenyl
"	Cyclohexa-1,4-dien-1-yl
"	Thienyl-(2)
"	4-Methylsulfonyl-phenyl
	Phenyl
"	4-Hydroxyphenyl
"	Cyclohexa-1,4-dien-1-yl
"	Thienyl-(2)
"	4-Methylsulfonyl-phenyl
	Phenyl
"	4-Hydroxyphenyl
"	Cyclohexa-1,4-dien-1-yl
"	Thienyl-(2)
"	4-Methylsulfonyl-phenyl
	Phenyl
"	4-Hydroxyphenyl
"	Cyclohexa-1,4-dien-1-yl
"	Thienyl-(2)
"	4-Methylsulfonyl-phenyl
	Phenyl
"	4-Hydroxyphenyl
"	Cyclohexa-1,4-dien-1-yl
"	Thienyl-(2)
"	4-Methylsulfonyl-phenyl

Z	B
5	 Phenyl
"	4-Hydroxyphenyl
10	" Cyclohexa-1,4-dien-1-yl
"	Thienyl-(2)
15	" 4-Methylsulfonyl-phenyl
20	 Phenyl
"	4-Hydroxyphenyl
"	Cyclohexa-1,4-dienyl
25	" Thienyl-(2)
"	4-Methylsulfonyl-phenyl
30	 Phenyl
"	4-Hydroxyphenyl
35	" Cyclohexa-1,4-dienyl-1-yl
"	Thienyl-(2)
40	" 4-Methylsulfonyl-phenyl
45	 Phenyl
"	4-Hydroxyphenyl
"	Cyclohexa-1,4-dien-1-yl
50	" Thienyl-(2)
"	4-Methylsulfonyl-phenyl
55	 Phenyl
"	4-Hydroxyphenyl
60	" Cyclohexa-1,4-dien-1-yl
"	Thienyl-(2)
65	" 4-Methylsulfonyl-phenyl


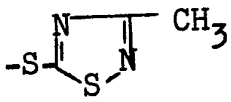
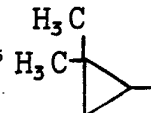
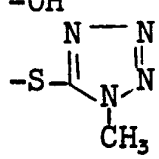

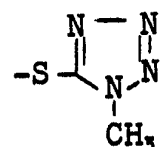
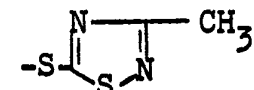
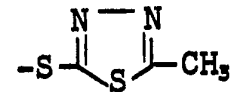

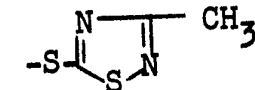
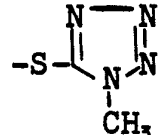

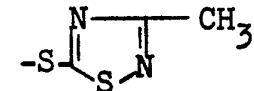
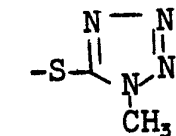

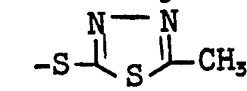
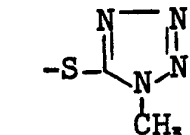
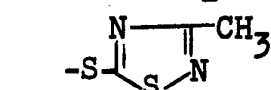
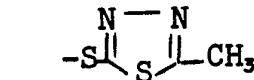
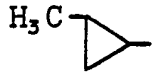
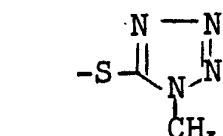
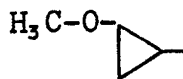
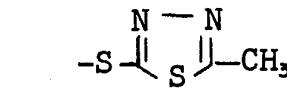
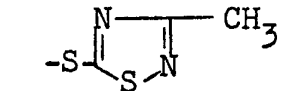
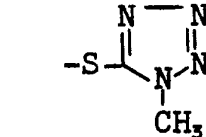
Z	B	Z	B
	Phenyl	5 	Phenyl
"	4-Hydroxyphenyl	"	4-Hydroxyphenyl
"	Cyclohexa-1,4-dien-1-yl	10 "	Cyclohexa-1,4-dien-1-yl
"	Thienyl-(2)	"	Thienyl-(2)
"	4-Methylsulfonyl-phenyl	15 "	4-Methylsulfonyl-phenyl
	Phenyl	20 	Phenyl
"	4-Hydroxyphenyl	"	4-Hydroxyphenyl
"	Cyclohexa-1,4-dien-1-yl	"	Cyclohexa-1,4-dien-1-yl
"	Thienyl-(2)	25 "	Thienyl-(2)
"	4-Methylsulfonyl-phenyl	"	4-Methylsulfonyl-phenyl
	Phenyl	30 	Phenyl
"	4-Hydroxyphenyl	"	4-Hydroxyphenyl
"	Cyclohexa-1,4-dien-1-yl	35 "	Cyclohexa-1,4-dien-1-yl
"	Thienyl-(2)	"	Thienyl-(2)
"	4-Methylsulfonyl-phenyl	40 "	4-Methoxysulfonyl-phenyl
	Phenyl	45 	Phenyl
"	4-Hydroxyphenyl	"	4-Hydroxyphenyl
"	Cyclohexa-1,4-dien-1-yl	50 "	Cyclohexa-1,4-dien-1-yl
"	Thienyl-(2)	"	Thienyl-(2)
"	4-Methylsulfonyl-phenyl	55 "	4-Methylsulfonyl-phenyl
	Phenyl	60 	Phenyl
"	4-Hydroxyphenyl	"	4-Hydroxyphenyl
"	Cyclohexa-1,4-dien-1-yl	65 "	Cyclohexa-1,4-dien-1-yl
"	Thienyl-(2)	"	Thienyl-(2)
"	4-Methylsulfonyl-phenyl	"	4-Methylsulfonyl-phenyl

Z	B	Z	B
	Phenyl		Phenyl
"	4-Hydroxyphenyl	"	4-Hydroxyphenyl
"	Cyclohexa-1,4-dien-1-yl	"	Cyclohexa-1,4-dien-1-yl
"	Thienyl-(2)	"	Thienyl-(2)
"	4-Methylsulfonyl-phenyl	"	4-Methylsulfonyl-phenyl
	Phenyl		Phenyl
"	4-Hydroxyphenyl	"	4-Hydroxyphenyl
"	Cyclohexa-1,4-dien-1-yl	"	Cyclohexa-1,4-dien-1-yl
"	Thienyl-(2)	"	Thienyl-(2)
"	4-Methylsulfonyl-phenyl	"	4-Methylsulfonyl-phenyl
	Phenyl		Phenyl
"	4-Hydroxyphenyl	"	4-Hydroxyphenyl
"	Cyclohexa-1,4-dien-1-yl	"	Cyclohexa-1,4-dien-1-yl
"	Thienyl-(2)	"	Thienyl-(2)
"	4-Methylsulfonyl-phenyl	"	4-Methylsulfonyl-phenyl
	Phenyl		Phenyl
"	4-Hydroxyphenyl		Phenyl
"	Cyclohexa-1,4-dien-1-yl		Phenyl
"	Thienyl-(2)	$\text{CH}_3-\text{SO}_2-\text{N}=\text{N}-\text{S}$	Phenyl
"	4-Methylsulfonyl-phenyl	"	4-Hydroxyphenyl
	Phenyl	"	Cyclohexa-1,4-dien-1-yl
"	4-Hydroxyphenyl	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\text{S}-\text{N}=\text{N}-\text{S}$	Phenyl
"	Cyclohexa-1,4-dien-1-yl	"	4-Hydroxyphenyl
"	Thienyl-(2)	"	Cyclohexa-1,4-dien-1-yl
"	4-Methylsulfonyl-phenyl		

Z	B	Z	B
	Phenyl		Phenyl
"	4-Hydroxyphenyl	"	4-Hydroxyphenyl
"	Cyclohexa-1,4-dien-1-yl	"	Cyclohexa-1,4-dien-1-yl
	Phenyl		Phenyl
"	4-Hydroxyphenyl	"	4-Hydroxyphenyl
"	Cyclohexa-1,4-dien-1-yl	"	Cyclohexa-1,4-dien-1-yl
		"	Thienyl-(2)-
		"	4-Methylsulfonyl-phenyl


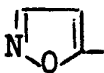
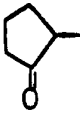


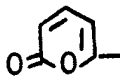
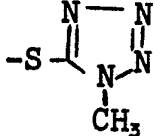
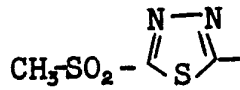


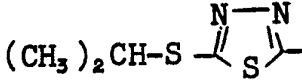
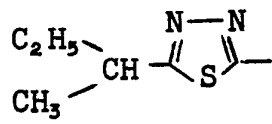

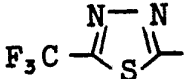
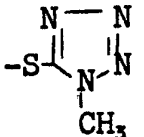
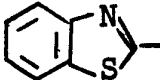

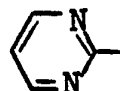

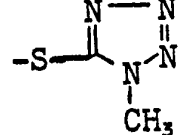
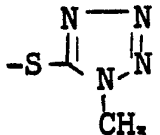
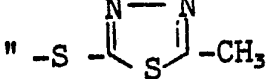
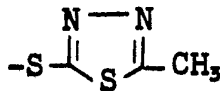

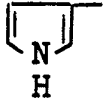


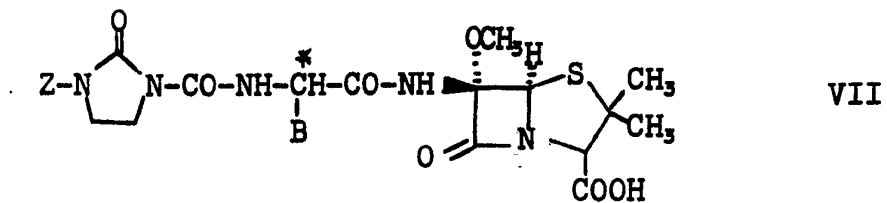
Z	B	T	Z	B	T
	Phenyl	-O-CO-CH <sub>3</sub>	"	"	
"	"	-OH	"	"	-O-CO-NH <sub>2</sub>
"	"		"	"	
"	"	-S-	"	"	
"	"	-O-CO-NH <sub>2</sub>		4-Hydroxyphenyl	-S-CS-N $\begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$ -N-CH <sub>3</sub>
"	"	-S-		Cyclohexa-1,4-dien-yl	-O-CO-CH <sub>3</sub>
"	"	-S-CS-N $\begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$ -N-CH <sub>3</sub>	"	"	-OH
"	4-Hydroxyphenyl	-O-CO-CH <sub>3</sub>	"	"	
"	"	-OH	"	"	
"	"	-S-	"	"	-O-CO-NH <sub>2</sub>

Z	B	T	Z	B	T
	"			Phenyl	-O-CO-CH <sub>3</sub>
"	"	-S-CS-N <sub>6</sub> -N-CH <sub>3</sub>	"	"	-OH
"	Thienyl-(2)	-O-CO-CH <sub>3</sub>	"	"	
"	"	-OH	"	"	
"	"		"	"	
"	"	-S- 		"	-O-CO-CH <sub>3</sub>
"	"	-O-CO-NH <sub>2</sub>	"	"	-OH
"	"	-S- 	"	"	
" 4-Methylsulfonyl-phenyl		-O-CO-CH <sub>3</sub>	"	"	
"	"	-OH	"	"	
"	"		Cl 	Phenyl	-O-CO-CH <sub>3</sub>
"	"	-S- 	"	"	-OH
"	"	-O-CO-NH <sub>2</sub>	"	"	
"	"	-S- 	"	"	
	Phenyl	-O-CO-CH <sub>3</sub>	"	"	
"	"	-OH	"	"	-H
"	"			"	-O-CO-CH <sub>3</sub>
"	"	-S- 	"	"	-OH
"	"		"	"	

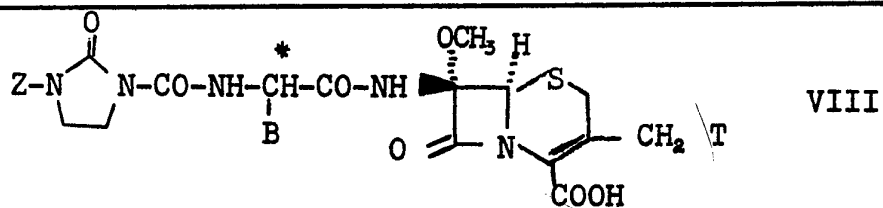


Z	B	T	Z	B	T
"	Phenyl		"	Phenyl	-O-CO-NH <sub>2</sub>
"	"	-H	"	"	
H <sub>3</sub> C-CO-		-O-CO-CH <sub>3</sub>	"	"	-S-CS-N  N-CH <sub>3</sub>
"	"	-OH	"	"	-O-CO-NH <sub>2</sub>
"	"			"	"
"	"			"	"
"	"	-H		"	-O-CO-CH <sub>3</sub>
	"	-O-CO-CH <sub>3</sub>		"	"
"	"	-OH		"	"
"	"			Phenyl	"
"	"			"	"
"	"	-H		"	"
	"	-O-CO-CH <sub>3</sub>		"	"
"	"	-OH		"	"
"	"			"	"
"	"			"	"
	"	-O-CO-CH <sub>3</sub>		"	"
"	"			"	"
"	"			"	"

Z	B	T	Z	B	T
	"	"	5		Phenyl -O-CO-CH <sub>3</sub>
	"	"	10		" -O-CO-CH <sub>3</sub>
	"	-O-CO-CH <sub>3</sub>	15		"
"	"	-OH			
"	"		20		"
	Phenyl		25		"
"	"	-H			
"	Cyclohexa-1,4-dien-1-yl	-H	30		"
	Phenyl	-O-CO-CH <sub>3</sub>			
"	"	-OH	35		"
"	"		40		"
"	"				
"	"	-H	45		" -O-CO-CH <sub>3</sub>
	"	-O-CO-CH <sub>3</sub>	50	"	" 
"	"	-OH			
"	"		55	"	" 
"	"		60	"	" -O-CO-NH <sub>2</sub>
"	"	-H	65	"	" 
	"	-O-CO-CH <sub>3</sub>			



Z	B
	Phenyl
	"
	"
	"
	"



Z	B	T
	Phenyl	-O-CO-CH <sub>3</sub>
	"	"
	"	"
	"	"
	"	"

Soweit in den Resten Z der allgemeinen Formeln I und III eines oder mehrere asymmetrische Zentren oder cis- und trans-Formen auftreten, gelten alle möglichen R-, S-, cis- und trans-Formen und alle möglichen Kombinationen dieser Formen.

Die erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen weisen bei 5 geringerer Toxizität und guter Verträglichkeit eine starke antimikrobielle Wirksamkeit auf. Diese Eigenschaften ermöglichen ihre Verwendung als Wirkstoffe in der Medizin sowohl als Stoffe zur Konservierung von anorganischen und organischen Materialien, insbesondere von organischen Materialien aller 10 Art, z. B. Polymeren, Schmiermitteln, Farben, Fasern, Leder, Papier und Holz, von Lebensmitteln und von Wasser.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen sind gegen ein sehr breites Spektrum von Mikroorganismen wirksam. Mit ihrer Hilfe können z. B. Gram-negative und Gram-positive Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen bekämpft sowie die durch diese Erreger hervorgerufenen 15 Erkrankungen verhindert, gebessert und/oder geheilt werden.

Besonders wirksam sind die genannten Verbindungen gegen Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen. Sie sind daher besonders gut zur Prophylaxe und Chemotherapie von lokalen und systemischen Infektionen in der Human- und Tiermedizin geeignet, die durch diese Erreger hervorgerufen werden.

Beispielsweise können lokale und/oder systemische Erkrankungen behandelt und/oder verhindert werden, die durch die folgenden Erreger oder durch Mischungen der folgenden Erreger verursacht werden:

Micrococcaceae, wie Staphylokokken, z. B. *Staphylococcus aureus*, *Staph. epidermidis*, *Staph. aerogenes* und *Gaffkyia tetragena* (*Staph.* = *Staphylococcus*);

Lactobacteriaceae, wie Streptokokken, z. B. *Streptococcus pyogenes*,  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -hämolyisierende Streptokokken, nicht ( $\gamma$ -)hämolyisierende Streptokokken, *Str. viridans*, *Str. faecalis* (Enterokokken), *Str. agalactiae*, *Str. lactis*, *Str. equi*, *Str. anaerobis* und *Diplococcus pneumoniae* (Pneumokokken) (*Str.* = *Streptococcus*);

Neisseriaceae, wie Neisserien, z. B. *Neisseria gonorrhoeae* (Gonokokken), *N. meningitidis* (Meningokokken), *N. catarrhalis* und *N. flava* (*N.* = *Neisseria*);

Corynebacteriaceae, wie Corynebakterien, z. B. *Corynebacterium diphtheriae*, *C. pyogenes*, *C. diphtheroides*, *C. acnes*, *C. parvum*, *C. bovis*, *C. renale*, *C. ovis*, *C. murisepticum*, *Listeria*-Bakterien, z. B. *Listeria monocytogenes*, *Erysipelothrix*-Bakterien, z. B. *Erysipelothrix insidiosa*, *Kurthia*-Bakterien, z. B. *Kurthia zopfii* (*C.* = *Corynebacterium*);

Enterobacteriaceae, wie *Escherichia*-Bakterien der Coli-Gruppe, *Escherichia*-Bakterien, z. B. *Escherichia coli*, *Enterobacter*-Bakterien, z. B. *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *Klebsiella*-Bakterien, z. B. *K. pneumoniae*, *K. ozaenae*, *Erwinia*, z. B. *Erwinia spec.*, *Serratia*, z. B. *Serratia marcescens* (*E.* = *Enterobacter*) (*K.* = *Klebsiella*), *Proteae*-Bakterien der *Proteus*-Gruppe, *Proteus*, z. B. *Proteus vulgaris*, *Pr. morganii*, *Pr. rettgeri*, *Pr. mirabilis* (*Pr.* = *Proteus*), *Providencia* z. B. *Providencia sp.*, *Salmonelleae*, *Salmonella*-Bakterien, z. B. *salmonella paratyphi A* und *B*, *S. typhi*, *S. enteritidis*, *S. cholerae suis*, *S. typhimurium* (*S.* = *Salmonella*), *Shigella*-Bakterien, z. B. *Shigella dysenteriae*, *Sh. ambigua*, *Sh. flexneri*, *Sh. boydii*, *Sh. sonnei* (*Sh.* = *Shigella*);

Pseudomonadaceae, wie *Pseudomonas*-Bakterien, z. B. *Pseudomonas aeruginosa*, *Ps. pseudomallei* (*Ps.* = *Pseudomonas*), *Aeromonas*-Bakterien, z. B. *Aeromonas liquefaciens*, *A. hydrophila* (*A.* = *Aeromonas*);

Spirillaceae, wie *Vibrio*-Bakterien, z. B. *Vibrio cholerae*, *V. proteus*, *V. fetus* (*V.* = *Vibrio*), *Spirillum*-Bakterien, z. B. *Spirillum minus*;

Parvobacteriaceae oder Brucellaceae, wie *Pasteurella*-Bakterien, z. B. *Pasteurella multocida*, *Past. pestis* (*Yersinia*), *Past. pseudotuberculosis*, *Past. tularensis* (*Past.* = *Pasteurella*),

*Brucella*-Bakterien, z. B. *Brucella abortus*, *Br. melitensis*, *Br. suis* (*Br.* = *Brucella*), *Haemophilus*-Bakterien, z. B. *Haemophilus influenzae*, *H. ducreyi*, *H. suis*, *H. canis*, *H. aegypticus* (*H.* = *Haemophilus*), *Bordetella*-Bakterien, z. B. *Bordetella pertussis*, *B. bronchiseptica* (*B.* = *Bordetella*), *Moraxella*-Bakterien, z. B. *Moraxella lacunata*;

Bacteroidaceae, wie *Bacteroides*-Bakterien, z. B. *Bacteroides fragilis*, *B. serpens* (*B.* = *Bacteroides*), *Fusiforme*-Bakterien, z. B. *Fusobacterium fusiforme*, *Sphaerophorus*-Bakterien, z. B. *sphaerophorus necrophorus*, *Sph. necroticus*, *Sph. pyrogenes* (*Sph.* = *Sphaerophorus*);

Bacillaceae, wie aerobe Sporenbildner, z. B. *Bacillus anthracis*, *B. subtilis*, *B. cereus* (*B.* = *Bacillus*), Anaerobe Sporenbildner-Chlostridien, z. B. *Clostridium perfringens*, *Cl. septicum*, *Cl. oedematiens*, *Cl. histolyticum*, *Cl. tetani*, *Cl. botulinum* (*Cl.* = *Clostridium*);

Spirochaetaceae, wie *Borrelia*-Bakterien, z. B. *Borrelia recurrentia*, *B. vincentii* (*B.* = *Borrelia*), *Treponema*-Bakterien, z. B. *Treponema pallidum*, *Tr. pertinax*, *Tr. carateum* (*Tr.* = *Treponema*), *Leptospira*-Bakterien, *Leptospira interrogans*, z. B. *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *L. canicola*, *L. grippotyphosa*, *L. pomona*, *L. mitis*, *L. bovis* (*L.* = *Leptospira*);

Die obige Aufzählung von Erregern ist lediglich beispielhaft und keineswegs beschränkend aufzufassen.

Als Krankheiten, die durch die erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen verhindert, gebessert und/oder geheilt werden können, seien beispielsweise genannt:

Erkrankungen der Atmungswege und des Rachenraumes; Otitis; Pharyngitis; Pneumonie; Peritonitis; Pyelonephritis; Cystitis; Endocarditis; Systeminfektionen; Bronchitis; Arthritis.

Pharmazeutische Zubereitungen können neben nichttoxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen einen oder mehrere erfindungsgemäss erhaltene Verbindungen enthalten oder aus einer oder mehrerer dieser Verbindungen bestehen.

Diese pharmazeutischen Zubereitungen können Dosierungseinheiten sein. Dies bedeutet, dass die Zubereitungen in Form einzelner Teile, z. B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien und Ampullen vorliegen, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entsprechen. Die Dosierungseinheiten können z. B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder  $\frac{1}{2}$ ,  $\frac{1}{3}$  oder  $\frac{1}{4}$  einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht.

Unter nichttoxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen. Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gelee, Cremes, Lotions, Puder und Sprays genannt.

Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z. B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z. B. Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z. B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z. B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumbicarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z. B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger, z. B. quarternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z. B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z. B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel, z. B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyäthylenglykole oder Gemische der unter (a) bis (i) aufgeführten Stoffe.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen gegebenenfalls Opakisierungsmitteln ent-

haltenden Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, dass sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes, gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z. B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Polyäthylenglykole, Fette, z. B. Kakaofett und höhere Ester (z. B. C<sub>14</sub>-Alkohol mit C<sub>16</sub>-Fettsäure) und Gemische dieser Stoffe.

Salben, Pasten, Cremes und Gelee können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyäthylenglykole, Silicone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel z. B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe enthalten.

Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z. B. Wasser, Äthylalkohol, Isopropylalkohol, Äthylcarbonat, Äthylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnussöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformat, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyäthylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z. B. Wasser, Äthylalkohol, Propylenglykol, Suspendiermittel, z. B. äthoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyäthylensorbit- und Sorbitanester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische oder Stoffe enthalten.

Die genannten Formulierungsformen können auch Farbstoffe, Konservierungsmittel sowie geruchs- und geschmacksverbessernde Zusätze, z. B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel z. B. Saccharin enthalten.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gewichtsprozent der Gesamt Mischung vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können ausser den erfindungsgemäss erhaltenen Wirkstoffen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z. B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe nach dem oder den Trägerstoffen.

Die erfindungsgemässen Wirkstoffe sowie die pharmazeutischen Zubereitungen, die einen oder mehrere der neuen Wirkstoffe enthalten, können in der Human- und Veterinärmedizin zur Verhütung, Besserung und/oder Heilung der oben angeführten Erkrankungen eingesetzt werden.

Die Wirkstoffe oder die pharmazeutischen Zubereitungen können lokal, oral, parenteral, intraperitoneal und/oder rectal,

vorzugsweise parenteral, insbesondere intravenös und intramusculös appliziert werden.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäss erhaltenen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 6 bis etwa 800, vorzugsweise 15 bis 300 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer, z. B. von 3 Einzelgaben zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe, vorzugsweise in Mengen von etwa 2 bis etwa 300, insbesondere 10 bis 150 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Objekts, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der oben genannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muss. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

Im Falle der Anwendung als Futterzusatzmittel können die neuen Verbindungen in üblicher Weise zusammen mit dem Futter bzw. mit Futterzubereitungen oder mit dem Trinkwasser gegeben werden. Dadurch kann eine Infektion durch gramnegative oder grampositive Bakterien verhindert und ebenso eine bessere Verwertung des Futters erreicht werden.

Die neuen  $\beta$ -Lactam-Verbindungen zeichnen sich durch starke antibakterielle Wirkungen, die in vivo und in vitro geprüft wurden, und durch orale Resorbierbarkeit aus.

Die erfindungsgemäss erhaltenen  $\beta$ -Lactam-Verbindungen können zum Zwecke der Erweiterung des Wirkungsspektrums oder zur Wirkungssteigerung z. B. auch mit Aminoglykosidantibiotika wie Gentamicin, Sisomicin, Kanamicin, Amikacin oder Tobramicin kombiniert werden.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäss erhaltenen  $\beta$ -Lactam-Verbindungen kann beispielhaft durch die folgenden in vitro- und in vivo-Versuche demonstriert werden:

#### a) In vitro-Versuch

Die Verbindungen der Beispiele 1, 6, 16 und 29, welche als typische Vertreter der erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen betrachtet werden können, wurden mit Müller-Hinton-Nährbrühe unter Zusatz von 0,1 Gew.-% Glucose auf einen Gehalt von 100  $\mu$ g/ml verdünnt. In der Nährlösung befanden sich jeweils  $1 \times 10^5$  bis  $2 \times 10^5$  Bakterien pro Milliliter. Die Röhren mit diesem Ansatz wurden jeweils 24 Stunden bebrütet und anschliessend wurde der Trübungsgrad bestimmt. Trübungsfreiheit gibt Wirkung an. Bei der Dosierung von 100  $\mu$ g/ml waren die folgenden Bakterienkulturen trübungsfrei (sp. = species):

*Klebsiella pneumoniae*; *Enterobacter Aerogenes* sp.; *Serratia marcescens*; *Escherichia coli* BE; *Salmonella* sp.; *Shigella* sp.; *Proteus*, indolnegativ und indolpositiv sp.; *Pasteurella pseudotuberculosis*; *Brucella* sp.; *Haemophilus influenzae*; *Bordetella bronchiseptica*; *Staphylococcus aureus* 133; *Neisseria catarrhalis* sp.; *Diplococcus pneumoniae* sp.; *Streptococcus pyogenes* W.; *Enterococcus* sp.1

*Lactobacillus* sp.; *Corynebacterium diphtheriae* gravis; *Corynebacterium pyogenes* M; *Clostridium botulinum*; *Clostridium tetani*; *Borelia* sp.;

#### b) In vivo-Versuch

Aus der folgenden Tabelle geht die Wirkung einer der neuen  $\beta$ -Lactam-Verbindungen, welche als typisch für die erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen betrachtet werden kann, gegen einige von Bakterien im Tierversuch mit der weissen Maus hervor. Die weissen Mäuse vom Stamm CF<sub>1</sub> wurden

intraperitoneal mit der jeweils angegebenen Bakterienart infiziert.

Ber.: C 51,2, H 5,4, N 12,5, S 5,7  
Gef.: C 50,5, H 5,2, N 12,4, S 5,9

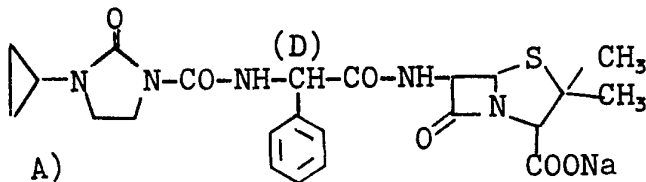
Tabelle  
Tierversuch mit der weissen Maus:  
Bestimmung der ED<sub>50</sub> nach 24 Stunden  
Keim

Dosis in mg der Verbindung von  
Beispiel 1 pro kg/Körpergewicht (subcutan)

Escherichia coli C 165	1 × 200	10
Klebsiella	2 × 100	
Therapie: 1malig: 30 Minuten nach Infektion		
2malig: a) 30 Minuten nach Infektion		
b) 90 Minuten nach Infektion		
Die ED <sub>50</sub> ist die Dosis, bei der 50% der infizierten Tiere nach 24 Stunden noch überleben.		

Die Herstellung der Verbindungen (I) sei durch die folgenden Beispiele erläutert. (Die Schmelzpunkte wurden, wenn nicht anders angegeben auf der Kofler-Heizbank bestimmt. Sie sind korrigiert.)

Beispiel 1



Zur Suspension von 2,0 Gew. Tln. Ampicillin-Trihydrat in 50 Vol. Tln. 80% wässrigem Tetrahydrofuran gibt man unter Rühren so viel Triäthylamin, bis das Ampicillin bei etwa pH 8,0 eben gelöst ist. Unter Kühlung mit Eis/Wasser trägt man dann 0,94 Gew. Tle. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-cyclopropylimidazolidin ein und hält dabei den pH der Mischung durch entsprechendes Zugeben von Triäthylamin bei 7,0–7,5. Man rührt so lange nach, bis zur Aufrechterhaltung dieses pH kein Triäthylamin mehr zugegeben werden muss. Dann wird mit 60 Vol. Tln. Wasser verdünnt, der pH gegebenenfalls auf 7,0 gebracht, das Tetrahydrofuran weitgehendst am Rotationsverdampfer entfernt, die verbleibende Lösung einmal mit Essigester gewaschen, dann mit frischem Essigester überschichtet, unter Rühren und Kühlung mit verdünnter Salzsäure bis auf pH 2,0 angesäuert, die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase nochmals mit Essigester ausgeschüttelt und dann die vereinigten Essigester-Extrakte nach Waschen mit gesättigter Kochsalz-Lösung über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trockenmittels wird mit dem gleichen Volumen Äther verdünnt und dann durch Zugeben einer etwa 1-molaren Lösung von Natrium-2-äthylhexanoat in Äther (der ca. 10% Methanol enthält) das D-α-[(3-Cyclopropylimidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin-Natrium gefällt.

Ausbeute: 2,7 Gew. Tle.

Fp.: 210 °C Zersetzung

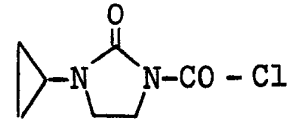
β-Lactamgehalt: 89%. (Das Penicillin enthält 4% β-Lactamringoffene Substanz.)

IR-Banden (Carbonylbereich) bei (i. Nujol): 1755, 1710, 1650, 1585 und 1520 cm<sup>-1</sup>.

NMR-Signale bei τ (i. CD<sub>3</sub>OD) = 2,4–2,8 (5H), 4,4 (1H), 4,4–4,7 (AB, 2H), 5,8 (1H), 6,1–6,8 (4H), 7,25–7,7 (1H), 8,4 (3H), 8,5 (3H) und 9,15–9,4 ppm (4H).

Die Substanz enthält nach dem NMR-Spektrum etwa 1 Moläquivalent Wasser, 0,1 Moläquivalente Essigester und 0,05 Moläquivalente Natrium-2-äthylhexanoat. Dieses wurde bei den berechneten Analysendaten berücksichtigt:

5 B)



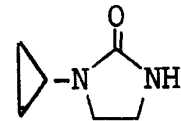
Diese Substanz wird aus 1-Cyclopropyl-2-oxo-imidazolidin und Phosgen (1,0–1,3 Moläquivalente) in Tetrahydrofuran bei 5–10 °C in 4–5 Std. erhalten. Sie kristallisiert nach dem Abziehen des Lösungsmittels und Anreiben mit Äther.

Ausbeute: 75% d.Th. Fp.: 50–52 °C. NMR-Signale bei τ (i. CDCl<sub>3</sub>) = 5,7–6,65 (4H), 7,1–7,5 (1H) und 9,0–9,3 ppm (4H).

Ber.: C 44,5, H 4,8, N 14,9, Cl 18,8

Gef.: C 43,9, H 5,0, N 14,8, Cl 18,9

20 C)

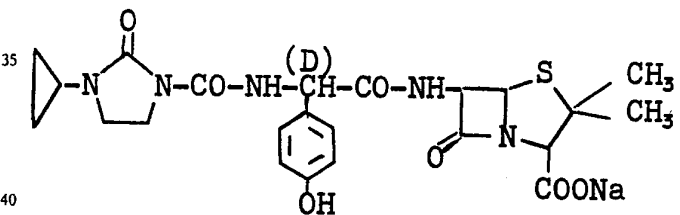


25 Diese Substanz wird aus N-Cyclopropyl-äthylendiamin (K<sub>p14</sub> = 54–58°; erhalten durch Umsetzung von Cyclopropylamin mit 2-Chloräthylamin) und Kohlensäurediphenylester (4 Std. 180°) erhalten. K<sub>p0,15</sub> = 92–99°

Ber.: C 57,1, H 7,9, N 22,2

30 Gef.: C 57,1, H 7,9, N 20,4

Beispiel 2



45 Dieses Penicillin wird erhalten, wenn man 1,5 Gew. Tle Amoxicillin-Trihydrat mit 0,68 Gew. Tln. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-cyclopropylimidazolidin in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise miteinander zur Umsetzung bringt. Ausbeute: 1,6 Gew. Tle. D-α-[(3-Cyclopropylimidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-p-hydroxybenzylpenicillin. β-Lactamgehalt: 77% (Das Penicillin enthält etwa 12% β-Lactamring-offene Substanz).

IR-Banden (Carbonylbereich) (i. Nujol): 1750, 1695, 1650, 1590 und 1530–1500 cm<sup>-1</sup>.

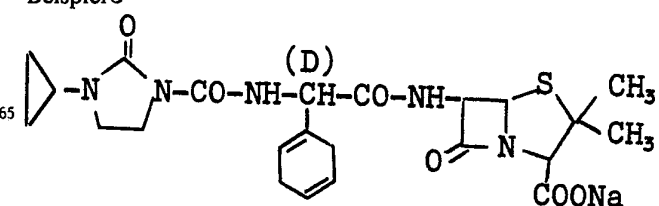
NMR-Signale bei τ (i. CD<sub>3</sub>OD) = 2,5–2,9 (2H), 3,05–3,40 (2H), 4,35–4,7 (3H), 5,83 (1H), 6,1–6,8 (4H), 7,25–7,7 (1H), 8,4 (3H), 8,5 (3H) und 9,05–9,4 ppm (4H).

55 Nach dem NMR-Spektrum enthält das Penicillin etwa 1,5 Moläquivalente Wasser, 0,16 Moläquivalente Essigester und 0,16 Moläquivalente Natrium-2-äthylhexanoat. Dieses wurde bei den berechneten Analysenzahlen berücksichtigt:

Ber.: C 49,3, H 5,3, N 11,5, S 5,3

Gef.: C 48,8, H 5,3, N 11,5, S 5,5

Beispiel 3



Dieses Penicillin wird in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise aus 1,0 Gew. Tln. Epicillin und 0,54 Gew. Tln. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-cyclopropyl-imidazolidin erhalten. Ausbeute: 1,2 Gew. Tle. D- $\alpha$ -[3-Cyclopropyl-imidazolidin-2-on-1-yl]-carbonylamino-(1,4-cyclohexadien-1-yl)-methylpenicillin-Natrium.

$\beta$ -Lactamgehalt: 89%. (Das Penicillin enthält etwa 2%  $\beta$ -Lactamring-offene Substanz).

IR-Spektrum (Carbonylbereich) (i. Nujol): 1760, 1705, 1650, 1590 und 1520  $\text{cm}^{-1}$

NMR-Signale bei  $\tau = 4,1$  (1H), 4,3 (2H), 4,5 (2H), 5,05 (1H),

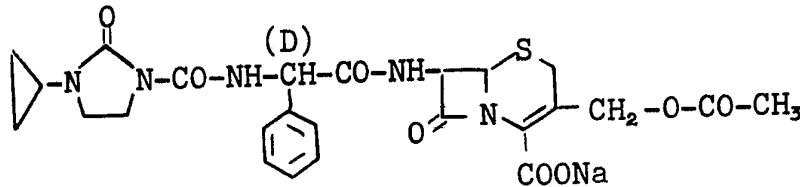
5,8 (1H), 6,0–6,75 (4H), 7,0–7,6 (5H), 8,3 (3H), 8,4 (3H) und 9,1–9,3 ppm (4H).

Nach dem NMR-Spektrum enthält die Substanz etwa 1,6 Moläquivalente Wasser, 0,13 Moläquivalente Essigester und 0,07 Moläquivalente Natrium-2-äthylhexanoat. Dieses wurde bei den berechneten Analysenzahlen berücksichtigt.

Ber.: C 50,1, H 5,7, N 12,1, S 5,6

Gef.: C 49,8, H 5,5, N 12,2, S 5,8

10 Beispiel 4



Dieses Cephalosporin wird erhalten, wenn man 1,5 Gew. Tle. Cephaloglycin-Dihydrat und 0,6 Gew. Tle. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-cyclopropyl-imidazolidin in der im Beispiel 1 für Penicilline beschriebenen Verfahrensweise miteinander umsetzt.

Ausbeute: 1,6 Gew. Tle. Natrium-7-[D- $\alpha$ -[3-cyclopropylimidazolidin-2-on-1-yl]-carbonylamino]-phenylacetamido]-3-acetoxymethyl-ceph-3-em-4-carboxylat.

$\beta$ -Lactamgehalt: 89%.

IR-Spektrum (Carbonylbereich) (i. Nujol): 1790, 1735 (Schulter) 1715, 1680 (Schulter), 1615 und 1550–1530  $\text{cm}^{-1}$ .

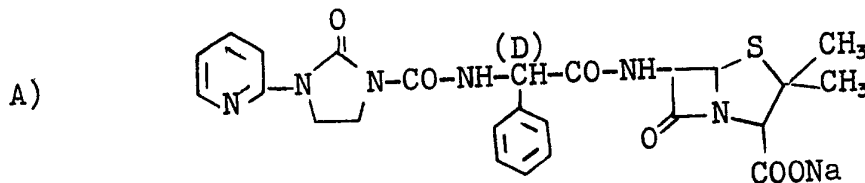
20 NMR-Signale bei  $\tau$  (i.  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) = 2,35–2,75 (5H), 4,2–4,5 (2H), 4,95–5,2 (3H), 6,1–6,7 (6H), 7,3–7,7 (1H), 7,95 (3H) und 9,15–9,35 ppm (4H).

Die Substanz enthält etwa 2 Moläquivalente Wasser und 0,35 Moläquivalente Essigester. Dieses wurde bei den berechneten Analysenwerten berücksichtigt:

Ber.: C 48,0, H 5,1, N 10,8, S 5,0

Gef.: C 48,1, H 5,0, N 11,5, S 5,1.

Beispiel 5



Dieses Penicillin wird in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise aus 2,0 Gew. Tln. Ampicillin-Trihydrat und 1,1 Gew. Tln. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-(2-pyridyl)-imidazolidin erhalten. Ausbeute: 1,6 Gew. Tle. D- $\alpha$ -[3-(2-Pyridyl)-imidazolidin-2-on-1-yl]-carbonylamino-benzylpenicillin-Natrium.

$\beta$ -Lactamgehalt: 79%. (Das Penicillin enthält etwa 6% der Substanz, die durch Öffnung des  $\beta$ -Lactamringes des Penicillins entsteht.)

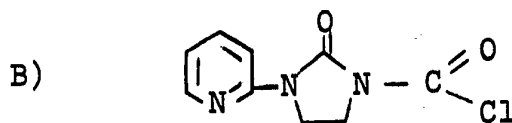
IR-Spektrum (Carbonylbereich) (i. Nujol): 1780, 1715, 1685 (Schulter), 1655, 1595 und 1515  $\text{cm}^{-1}$ .

40 NMR-Signale bei  $\tau$  (i.  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) = 1,5–3,1 (9H), 4,35 (1H), 4,35–4,6 (2H), 5,8 (1H), 5,8–6,3 (4H), 8,4 (3H) und 8,5 ppm (3H).

Das Penicillin enthält nach dem NMR-Spektrum etwa 1,2 Moläquivalente Wasser, 0,27 Moläquivalente Essigester und 0,3 Moläquivalente Natrium-3-äthylhexanoat. Dieses wurde bei den berechneten Analysenwerten berücksichtigt.

Ber.: C 52,1, H 5,2, N 12,8, S 4,9

45 Gef.: C 51,8, H 5,4, N 12,9, S 5,3



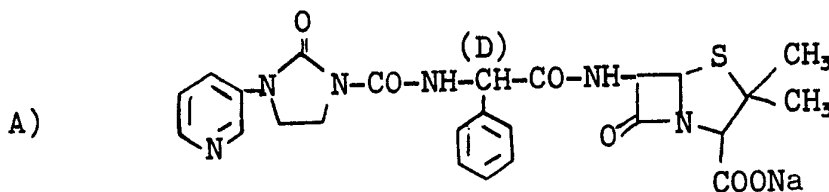
Zur Suspension von 6,0 Gew. Tln. 1-(2-Pyridyl)-2-oxoimidazolidin in 60 Vol. Tln. Tetrahydrofuran tropft man bei 10 °C die Lösung von 3,4 Vol. Tln. Phosgen in 10 Vol. Tln. Tetrahydrofuran, lässt über Nacht bei 0 °C stehen, tropft dann bei 0° bis 5 °C die Mischung von 5,6 Vol. Tln. Triäthylamin und 10 Vol. Tln. Tetrahydrofuran zu, lässt anschliessend 24 Stdn. bei 20 °C stehen, entfernt dann den vorhandenen Niederschlag und engt das Filtrat etwas im Vakuum ein. Es scheiden sich 2,4 Gew. Tle. des Säurechlorids aus. Fp.: 176–180° (Rohprodukt).

55 Ber.: C 41,2, H 3,4, Cl 27,1, N 16,0

Gef.: C 42,0, H 4,4, Cl 25,2, N 16,2

Die als Ausgangsprodukt verwendete Substanz: 1-(2-Pyridyl)-2-oxo-imidazolidin wird aus N- $\beta$ -Chloräthyl-N'-(pyridin-2-yl)-harnstoff (Fp.: 116 °C; hergestellt aus 2-Aminopyridin und  $\beta$ -Chloräthylisocyanat) durch Umsetzung mit KOH in wässrigem Äthanol erhalten. Fp.: 164 °C.

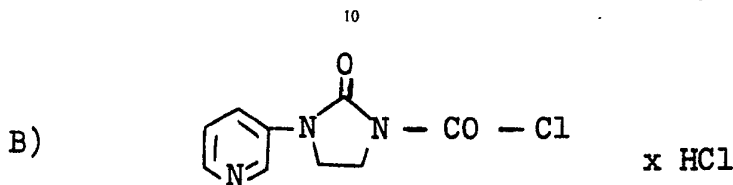
60 Beispiel 6



Dieses Penicillin wird erhalten, wenn man 4,0 Gew. Tle. Ampicillin-Trihydrat und 2,6 Gew. Tle. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-(3-pyridyl)imidazolidin-hydrochlorid in der im Beispiel 1 geschilderten Weise miteinander umsetzt und bei der Isolierung, nach Entfernung von Ungelöstem, die wässrige Phase bei pH 3,0 mit der 5fachen Menge Essigester ausschüttelt.

Ausbeute: 2,1 Gew. Tle. kristallines D- $\alpha$ -[3-(3-Pyridyl)imidazolidin-2-on-1-yl]-carbonylamino-benzylpenicillin-Natrium.

$\beta$ -Lactamgehalt: 86%. (Das Penicillin enthält etwa 9%  $\beta$ -Lactamring-offenen Anteil.)



In die Suspension von 4,0 Gew. Tln. 1-(3-Pyridyl)-2-oxoimidazolidin in 40 Vol. Tln. Benzonitril leitet man bei 80 °C 6 Stdn. lang Phosgen ein, rührt dann noch 20 Stdn. bei 80 °C, saugt nach dem Abkühlen den Niederschlag ab und wäscht mit Äther. Ausbeute: 6,1 Gew. Tle. Fp.: 204–206 °C (Rohprodukt)

Ber.: C 41,2, H 3,4, Cl 27,1, N 16,0

Gef.: C 42,0, H 3,5, Cl 26,8, N 16,0

IR-Spektrum (Carbonylbereich) (i. Nujol): 1760, 1720, 1600 und 1530  $\text{cm}^{-1}$ . NMR-Signale bei  $\tau$  (i.  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) = 1,15 (d, 1H), 1,6–2,1 (2H), 2,3–2,8 (6H), 4,4 (1H), 4,4–4,65 (2H), 5,8 (1H), 6,07 (4H), 8,43 (3H) und 8,50 ppm (3H).

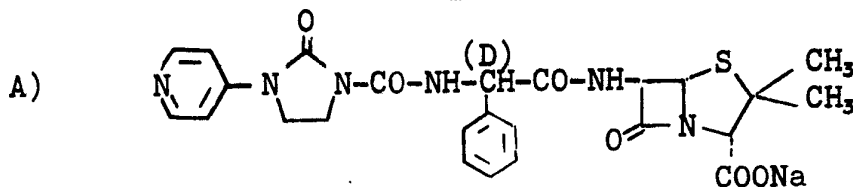
Das Penicillin enthält etwa 2 Moläquivalente Wasser und 0,05 Moläquivalente Natrium-2-äthylhexanoat. Dieses wurde bei den berechneten Analysendaten berücksichtigt.

Ber.: C 50,6, H 5,0, N 13,9, S 5,3

Gef.: C 48,8, H 5,2, N 13,4, S 5,8

Die als Ausgangsmaterial verwendete Substanz: 1-(3-Pyridyl)-2-oxoimidazolidin wird aus N-(Pyridin-3-yl)-äthylendiamin ( $K_{p0,2} = 132\text{--}40$  °C; hergestellt aus N-(Pyridin-3-yl)-aminoacetonitril durch Hydrierung) und Kohlensäurediäthylester hergestellt. Fp.: 158,5–160,5 °C.

Beispiel 7



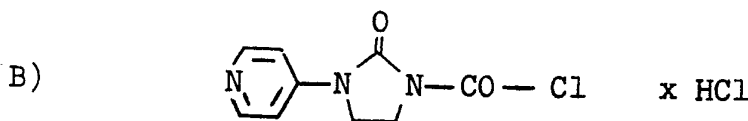
2,0 Gew. Tle. Ampicillin-Trihydrat werden in 40 Vol. Tln. Wasser suspendiert, mit In Natronlauge der pH auf 7,5–8,0 eingestellt, 2,25 Gew. Tle. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-(4-pyridyl)imidazolidin-hydrochlorid unter Rühren und Kühlung mit Eis/Wasser eingetragen und dabei der pH mittels der In Natronlauge bei 7,5 gehalten. Es wird 30 Min. nachgerührt, mit Essigester überschichtet, mit verdünnter HCl unter Rühren bis auf pH 2,0 angesäuert, ein in Wasser und Essigester unlösliches Öl abgetrennt (: ist freie Penicillinsäure; wird beim Anreiben mit Wasser fest), dann die Essigesterphase abgetrennt, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und mittels Natrium-2-äthylhexanoatlösung das Natriumsalz daraus gefällt.

Ausbeute: 0,45 Gew. Tle. D- $\alpha$ -[3-(4-Pyridyl)imidazolidin-2-on-1-yl]-carbonylamino-benzylpenicillin-Natrium und 0,8 Gew. Tle. der entsprechenden freien Säure.

IR-Spektrum (Carbonylbereich) (i. Nujol): 1750, 1705, 1660, 1580 und 1515  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR-Signale bei  $\tau$  (i.  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1,4–1,65 (2H), 2,4–2,8 (5H), 4,3–4,65 (3H), 5,8 (1H), 6,05 (4H), 8,4 (3H) und 8,5 ppm (3H).  $\beta$ -Lactamgehalt: 57%.

Das Penicillin enthielt noch Wasser, Essigester, Natrium-2-äthylhexanoat und etwa 12% des entsprechenden  $\beta$ -Lactamring-offenen Produkts.



Zur Suspension von 8,0 Gew. Tln. 1-(4-Pyridyl)-2-oxoimidazolidin in 80 Vol. Tln. Benzonitril werden 4,6 Vol. Tle. Phosgen gegeben und unter Rühren bei 80–90° noch 2 Stdn. Phosgen eingeleitet. Dann wird 36 Stdn. bei 20° gerührt, nochmals 8 Stdn. auf 80° erwärmt, abgekühlt, abgesaugt, mit Tetrahydrofuran gewaschen und im Exsiccator über NaOH getrocknet.

Ausbeute: 11,7 Gew. Tle. Fp.: 245° (bei raschem Hochschieben)

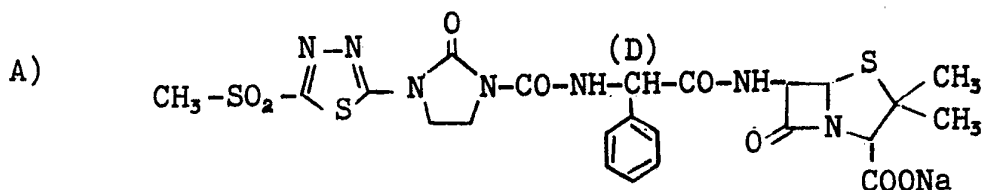
Ber.: C 41,2, H 3,4, Cl 27,1, N 16,0

Gef.: C 41,3, H 3,6, Cl 26,1, N 16,2

IR-Spektrum (Carbonylbereich): (i. Nujol) 1805, 1730, 1635 und 1585  $\text{cm}^{-1}$ .

Die als Ausgangsmaterial verwendete Substanz: 1-(4-Pyridyl)-2-oxoimidazolidin wird aus N- $\beta$ -Chloräthyl-N'-(4-pyridyl)-harnstoff (Fp.: 122 °C; hergestellt aus 4-Aminopyridin und  $\beta$ -Chloräthylisocyanat) und KOH in Äthanol erhalten. Fp.: 204 °C.

Beispiel 8





Dieses Penicillin erhält man, wenn man 1,0 Gew. Tle. Ampicillin-Trihydrat und 0,77 Gew. Tle. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-(5-methylsulfonyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-imidazolidin in der im Beispiel 1 geschilderten Weise miteinander umsetzt. Ausbeute: 1,0 Gew. Tle. D- $\alpha$ -[3-(5-methylsulfonyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-imidazolidin-2-on-1-yl]-carbonylamino-benzylpenicillin-Natrium.

$\beta$ -Lactamgehalt: 77%. (Das Penicillin enthält ferner 10% der entsprechenden  $\beta$ -Lactamring-offenen Verbindung.)

IR-Spektrum (Carbonylbereich) (i. Nujol): 1750, 1720, 1655, 1590 und 1520  $\text{cm}^{-1}$ .

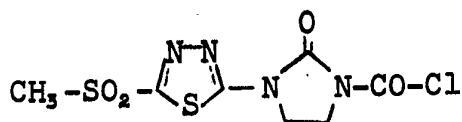
NMR-Signale bei  $\tau$  (i.  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) = 2,25–2,8 (5H), 4,3 (1H), 4,3–4,65 (2H), 5,55–6,1 (4H), 4,55 (3H), 8,43 (3H) und 8,50 ppm (3H).

Die Substanz enthält nach dem NMR-Spektrum etwa 4 Moläquivalente  $\text{H}_2\text{O}$  und 0,13 Moläquivalente Natrium-2-äthylhexanoat. Dieses wurde bei den berechneten Analysenwerten berücksichtigt.

Ber.: C 38,9, H 4,6, N 13,2, S 13,0

Gef.: C 38,6, H 4,4, N 13,2, S 13,1

B)

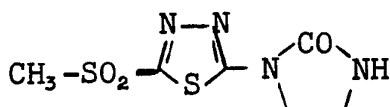


In die Suspension von 7,4 Gew. Tln. 1-(5-Methylsulfonyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-oxo-imidazolidin in 80 Vol. Tln. Benzotrinitril wird 7 Stdn. lang bei 80 °C Phosgen eingeleitet. Das Aus-

gangsprodukt geht dabei in Lösung. Dann wird mit Äther versetzt, abgesaugt und aus Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute: 3,1 Gew. Tle. Fp.: 204–205°.

C)

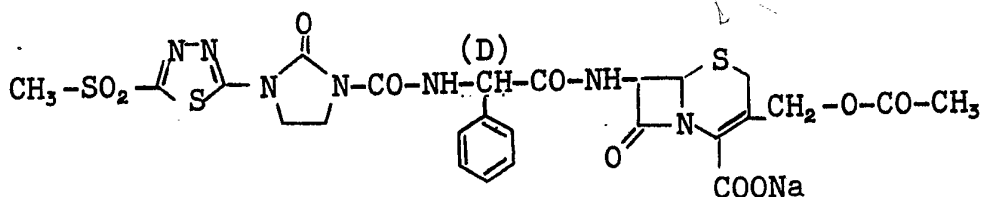


Diese Substanz wird aus N- $\beta$ -Chloräthyl-N'-(5-methylsulfonyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-harnstoff in an sich bekannter Weise durch Einwirkung von KOH in wässrigem Äthanol erhalten. Fp.: 209°.

Der dabei als Ausgangssubstanz verwendete Harnstoff

wird aus dem 2-Amino-5-methylsulfonyl-1,3,4-thiadiazol durch Umsetzung mit  $\beta$ -Chloräthylisocyanat erhalten. Fp.: 163–64°.

Beispiel 9



Dieses Cephalosporin wird erhalten, wenn man 1,0 Gew. Tle. Cephaloglycin-Dihydrat und 0,67 Gew. Tle. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-(5-methylsulfonyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-imidazolidin in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise miteinander umsetzt. Dabei scheidet sich ein Teil der freien Cephalosporinsäure als in Wasser vom pH 1,5 und Essigester ungelöster Niederschlag aus (: 0,15 Gew. Tle., IR-Spektrum: 1765, 1720 und 1650  $\text{cm}^{-1}$ ). Die Hauptmenge der Säure geht jedoch in die organische Phase und kann daraus als Natriumsalz gefällt werden. Das zunächst als klebrige Fällung erscheinende Natriumsalz wird beim Verreiben mit Äthanol und Äther ein lockeres weisses Pulver.

Ausbeute: 1,3 Gew. Tle. Natrium-7-D- $\alpha$ -[3-(5-Methylsulfonyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-imidazolidin-2-on-1-yl]-carbonylamino]-phenylacetamido-3-acetoxymethylceph-3-em-4-carboxylat.

$\beta$ -Lactamgehalt: 66%. (Das Cephalosporin enthält zusätzlich 11%  $\beta$ -Lactamring-offenes Produkt.)

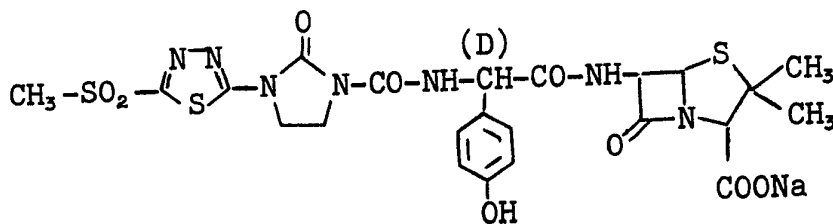
IR-Spektrum (Carbonylbereich) (i. Nujol): 1755, 1715, 1650, 1590 und 1520  $\text{cm}^{-1}$ . NMR-Signale bei  $\tau$  (i. DMF $d_7$ ) = 2,3–2,75 (5H), 4,05–4,4 (2H), 4,9–5,1 (3H), 6,35 (3H), 6,5–6,85 (2H) und 8,0 ppm (3H).

Die Substanz enthält nach dem NMR-Spektrum 8,5 Moläquivalente  $\text{H}_2\text{O}$  und 0,07 Moläquivalente Natrium-2-äthylhexanoat. Dieses wurde bei den berechneten Analysendaten berücksichtigt.

Ber.: C 34,6, H 4,9, N 11,3, S 11,1

Gef.: C 34,4, H 3,4, N 11,1, S 11,1

Beispiel 10



Dieses Penicillin wird in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise aus 1,0 Gew. Tln. Amoxicillin-Trihydrat und 0,74 Gew. Tln. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-(5-methylsulfonyl-1,3,4-thiadiazol-

2-yl)-imidazolidin erhalten.

Ausbeute: 1,5 Gew. Tle. D- $\alpha$ -[3-(5-Methylsulfonyl-1,3,4-thia-

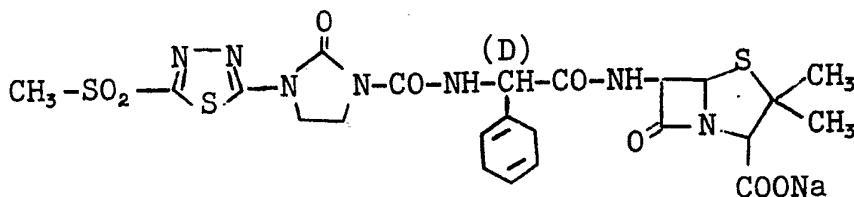
diazol-2-yl)-imidazolidin-2-on-1-yl]-carbonylamino-4-hydroxybenzylpenicillin-Natrium.

$\beta$ -Lactamgehalt: 84%.

IR-Spektrum (Carbonylbereich) (i. Nujol): 1755, 1715, 1660, 1595 und 1500  $\text{cm}^{-1}$

NMR-Signale bei  $\tau$  (i.  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) = 2,5–2,85 (2H), 3,05–3,35 (2H), 4,3–4,65 (3H), 5,8 (breit, 5H), 6,55 (3H), 8,4 (3H) und 8,48 ppm (3H).

5 Beispiel 11



Dieses Penicillin wird erhalten, wenn man 1,0 Gew. Tle. Epicillin in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise mit 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-(5-methylsulfonyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-imidazolidin umsetzt.

Ausbeute: D- $\alpha$ -[3-(5-Methylsulfonyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-imidazolidin-2-on-1-yl]-carbonylamino- $\alpha$ -(1,4-cyclohexadien-1-yl)-methylpenicillin-Natrium.

$\beta$ -Lactamgehalt: 78%. (Das Penicillin enthält ferner 10% des  $\beta$ -Lactamring-offenen Produktes.)

IR-Spektrum (Carbonylbereich) (i. Nujol): 1750, 1710, 1660, 1585 und 1515  $\text{cm}^{-1}$ .

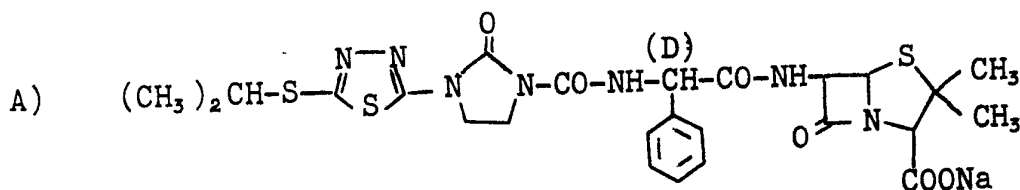
NMR-Signale bei  $\tau$  (i.  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) = 4,03 (1H), 4,28 (2H), 4,48 (2H), 4,96 (1H), 5,55–6,0 (5H), 4,53 (3H), 7,1–7,4 (4H), 8,36 (3H) und 8,43 ppm (3H).

Das Penicillin enthält nach dem NMR-Spektrum etwa 4,1 Moläquivalente Wasser und 0,07 Moläquivalente Natrium-2-äthylhexanoat. Dieses wurde bei den berechneten Analysendaten berücksichtigt.

Ber.: C 38,6, H 4,8, N 13,4, S 13,1

Gef.: C 38,6, H 4,4, N 13,5, S 13,3

25 Beispiel 12



Dieses Penicillin wird erhalten, wenn man 1,0 Gew. Tle. Ampicillin-Trihydrat in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise mit 0,76 Gew. Tln. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-(5-isopropylthio-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-imidazolidin umsetzt.

Ausbeute: 1,5 Gew. Tle. D- $\alpha$ -[3-(5-Isopropylthio-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-imidazolidin-2-on-1-yl]-carbonylamino-benzylpenicillin-Natrium.

$\beta$ -Lactamgehalt: 75%. (Das Penicillin enthält 11% des  $\beta$ -Lactamring-offenen Produktes.)

IR-Spektrum (Carbonylbereich) (i. Nujol): 1765, 1735, 1710,

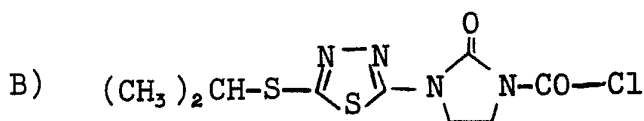
1670 und 1585  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR-Signale bei  $\tau$  (i.  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) = 2,35–2,77 (5H), 4,35 (1H), 4,35–4,65 (2H), 5,83 (1H), 5,90 (breit, 4H), 6,15 (Sept., 1H), 8,43 (3H), 8,50 (3H), 8,55 (3H) und 8,64 ppm (3H).

Das Penicillin enthält nach dem NMR-Spektrum etwa 3,7 Moläquivalente Wasser und 0,04 Moläquivalente Natrium-2-äthylhexanoat. Dieses wurde bei den berechneten Analysenzahlen berücksichtigt.

45 Ber.: C 42,5, H 5,0, N 13,7, S 13,4

Gef.: C 42,0, H 5,1, N 13,5, S 13,7



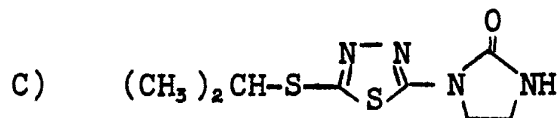
Die Mischung von 5,5 Gew. Tln. 1-(5-Isopropylthio-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-oxo-imidazolidin, 70 Vol. Tln. Tetrahydrofuran und 2,1 Vol. Tln. Phosgen wird 48 Stdn. bei 40 °C gerührt, dann unter Kühlung die Lösung von 3,1 Vol. Tln. Triäthylamin und 15 Vol. Tln. Tetrahydrofuran zugetropft und weitere 72 Stdn. bei 20 °C gerührt. Es wird abgesaugt, mit Tetrahydrofuran und

55 Acetonitril gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 2,5 Gew. Tle. Fp.: 154–56 °C.

Ber.: C 35,3, H 3,6, Cl 11,6, N 18,3, O 10,4, S 20,9

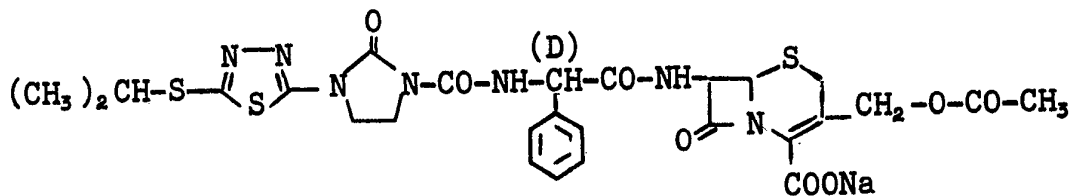
Gef.: C 35,5, H 4,0, Cl 11,6, N 17,9, O 10,3, S 20,9



Diese Substanz wird in bekannter Weise aus N- $\beta$ -Chloräthyl-N'-(5-isopropylthio-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-harnstoff (Fp.: 141–42°, hergestellt aus 2-Amino-5-isopropylthio-1,3,4-thia-

zol und  $\beta$ -Chloräthylisocyanat) und KOH in wässrigem Äthanol erhalten. Fp.: 151–52 °C.

## Beispiel 13



Dieses Cephalosporin wird erhalten, wenn man 1,0 Gew. Tle. Cephaloglycin-Dihydrat in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise mit 0,66 Gew. Tln. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-(5-isopropylthio-1,3,4-thiadiazol-2-yl)imidazolidin umsetzt.

Ausbeute: 1,5 Gew. Tle. Natrium-7-D- $\alpha$ -[(3-/5-isopropylthio-1,3,4-thiadiazol-2-yl)imidazolidin-2-on-1-yl]-carbonylamino]-phenylacetamido-3-acetoxymethylceph-3-em-4-carboxylat.

$\beta$ -Lactamgehalt: 80%. (Das Cephalosporin enthält etwa

10% des  $\beta$ -Lactamring-offenen Produktes.)

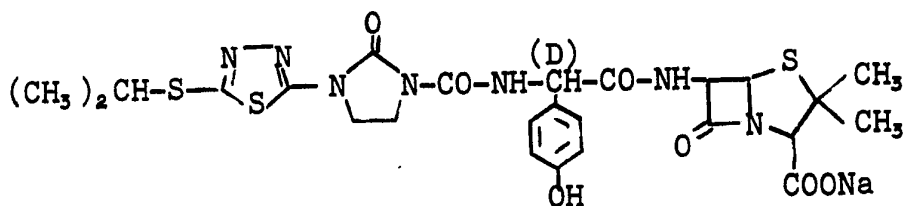
IR-Spektrum (Carbonylbereich) (i. Nujol): 1755 (Schulter), 1740, 1715, 1655, 1595 und 1525  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{NaO}_8\text{S}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$

Ber.: C 42,1, H 4,2, N 12,7, S 12,5

Gef.: C 42,1, H 4,1, N 12,6, S 12,4

## Beispiel 14



Dieses Penicillin wird erhalten, wenn man 1,0 Gew. Tle. Amoxicillin-Trihydrat in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise mit 0,77 Gew. Tln. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-(5-isopropylthio-1,3,4-thiadiazol-2-yl)imidazolidin umsetzt.

Ausbeute: 1,4 Gew. Tle. D- $\alpha$ -[3-(5-Isopropylthio-1,3,4-thiadiazol-2-yl)imidazolidin-2-on-1-yl]-carbonylamino-4-hydroxybenzylpenicillin-Natrium.

$\beta$ -Lactamgehalt: 89%. IR-Spektrum (Carbonylbereich) (i. Nujol): 1755, 1715, 1650 und 1585  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR-Signale bei  $\tau$  (i.  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) = 2,57-2,83 (2H), 3,08-3,34

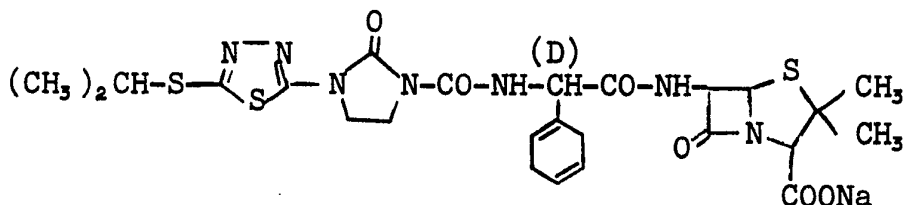
(2H), 4,38-4,7 (3H), 5,83 (1H), 5,9 (breit, 4H), 6,22 (Sept., 1H), 8,4 (3H), 8,5 (3H), 8,55 (3H) und 8,65 ppm (3H).

Nach dem NMR-Spektrum enthält dieses Penicillin etwa 3,6 Moläquivalente Wasser und 0,09 Moläquivalente Natrium-2-äthylhexanoat. Dieses wurde bei den berechneten Analysenzahlen berücksichtigt.

Ber.: C 41,9, H 4,9, N 13,3, S 13,0

Gef.: C 42,2, H 4,7, N 12,7, S 12,8

## Beispiel 15



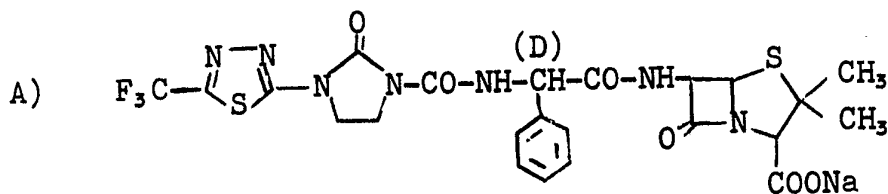
Dieses Penicillin wird erhalten, wenn man 1,0 Gew. Tle. Epicillin in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise mit 0,88 Gew. Tln. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-(5-isopropylthio-1,3,4-thiadiazol-2-yl)imidazolidin umsetzt.

Ausbeute: 1,5 Gew. Tle. D- $\alpha$ -[3-(5-Isopropylthio-1,3,4-thiadiazol-2-yl)imidazolidin-2-on-1-yl]-carbonylamino- $\alpha$ -(1,4-cyclohexadien-1-yl)-methylpenicillin-Natrium.  $\beta$ -Lactamgehalt: 71%.

IR-Spektrum (Carbonylbereich) (i. Nujol): 1750, 1710, 1660 und 1585  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR-Signale bei  $\tau$  (i.  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) = 4,05 (1H), 4,28 (2H), 4,43 (2H), 4,95 (1H), 5,8 (1H), 5,88 (breit, 4H), 6,2 (Sept., 1H), 7,28 (breit, 4H), 8,33 (3H), 8,4 (3H), 8,5 (3H) und 8,62 ppm (3H).

## Beispiel 16



Dieses Penicillin wird erhalten, wenn man 1,0 Gew. Tle. Ampicillin-Trihydrat in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise mit 0,75 Gew. Tln. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-(5-trifluormethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)imidazolidin umsetzt.

Ausbeute: 1,5 Gew. Tle. D- $\alpha$ -[3-(5-Trifluormethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)imidazolidin-2-on-1-yl]-carbonylamino-benzylpenicillin-Natrium.

$\beta$ -Lactamgehalt: 84%. (Das Penicillin enthält ferner 5% des entsprechenden  $\beta$ -Lactamringoffenen Produktes.)

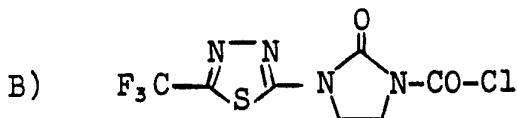
IR-Spektrum (Carbonylbereich) (i. Nujol): 1793, 1775, 1725, 1700, 1675, 1605 und 1530  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR-Signale bei  $\tau$  (i.  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) = 2,37–2,83 (5H), 4,38 (1H), 4,4–4,63 (2H), 5,85 (breit, 5H), 8,45 (3H) und 8,52 ppm (3H).

Das Penicillin enthält nach dem NMR-Spektrum etwa 2,5 Moläquivalente Wasser und 0,13 Moläquivalente Natrium-2-äthylhexanoat. Dieses wurde bei den berechneten Analysenzahlen berücksichtigt.

Ber.: C 41,1, H 4,0, N 13,9, S 9,1

Gef.: C 41,3, H 4,9, N 13,8, S 9,0



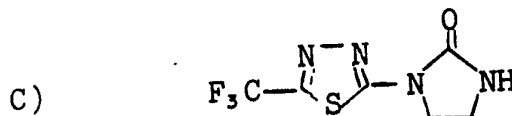
Diese Substanz wird erhalten, wenn man 1-(5-Trifluormethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-oxo-imidazolidin in Tetrahydrofuran mit Phosgen versetzt, nach 24 Stdn. noch Triäthylamin zugibt

und nach weiteren 24 Stdn. Stehens bei 20 °C aufarbeitet. Fp. (Rohrprodukt): 170–79°.

Ber.: C 28,0, H 1,3, Cl 11,8, N 18,6, S 10,7

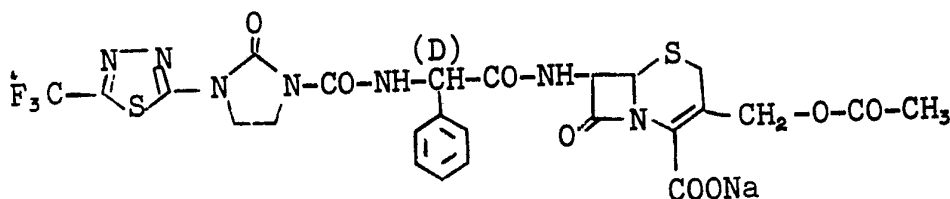
Gef.: C 28,8, H 1,4, Cl 11,0, N 19,2, S 11,1

IR-Spektrum (CC·Cl) (i. Nujol): 1770  $\text{cm}^{-1}$ .



Diese Substanz wird in an sich bekannter Weise aus N- $\beta$ -Chloräthyl-N'-(5-trifluormethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-harnstoff (Fp.: 129 °C, hergestellt aus 2-Amino-5-trifluormethyl-1,3,4-thiadiazol und  $\beta$ -Chloräthylisocyanat) und KOH in wässrigem Äthanol erhalten. Fp.: 199 °C.

Beispiel 17



Dieses Cephalosporin wird erhalten, wenn man 1,0 Gew. Tle. Cephaloglycin-Dihydrat in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise mit 0,65 Gew. Tln. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-(5-trifluormethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-imidazolidin umsetzt.

Ausbeute: 1,3 Gew. Tle. Natrium-7-D- $\alpha$ -(3-(5-Trifluormethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylacetamido-3-acetoxymethylceph-3-em-4-carboxylat.

$\beta$ -Lactamgehalt: 81%. (Das Cephalosporin enthält 7% des

entsprechenden  $\beta$ -Lactamring-offenen Produktes.)

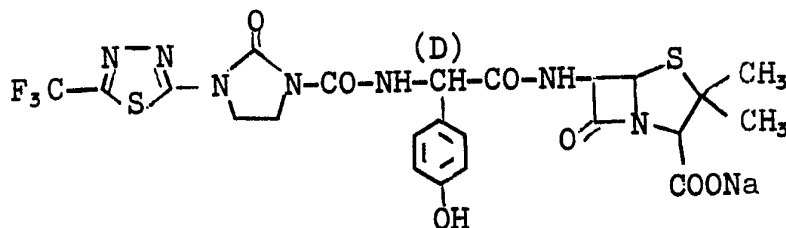
IR-Spektrum (Carbonylbereich) (i. Nujol): 1783, 1730, 1685, 1610 und 1540  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_7\text{NaO}_8\text{S}_2 \cdot 2,8 \text{H}_2\text{O}$ :

Ber.: C 40,5, H 3,6, N 13,2, S 8,6

Gef.: C 40,5, H 4,4, N 13,0, S 8,4

Beispiel 18



Dieses Penicillin wird erhalten, wenn man 1,0 Gew. Tle. Amoxicillin-Trihydrat in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise mit 0,72 Gew. Tln. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-(5-Trifluormethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-imidazolidin zur Umsetzung bringt.

Ausbeute: 1,3 Gew. Tle. D- $\alpha$ -(3-(5-Trifluormethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino-4-hydroxybenzylpenicillin-Natrium.  $\beta$ -Lactamgehalt: 75%.

IR-Spektrum (Carbonylbereich) (i. Nujol): 1765, 1725, 1670, 1610 und 1510  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR-Signale bei  $\tau$  (i.  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) = 2,65–2,9 (2H), 3,1–3,4 (2H),

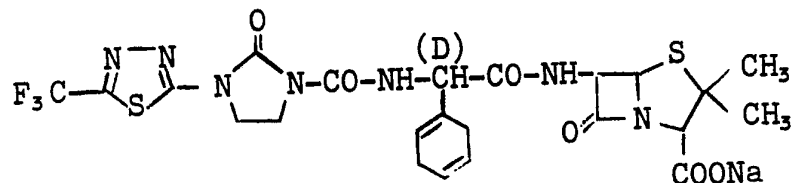
6,4–6,65 (3H), 5,75 (1H), 5,9 (breit, 4H), 8,45 (3H) und 8,50 ppm (3H).

Die Substanz enthält nach dem NMR-Spektrum 0,98 Moläquivalente Natrium-2-äthylhexanoat und 3,2 Moläquivalente Wasser. Dieses wurde bei den berechneten Analysendaten berücksichtigt.

Ber.: C 42,4, H 4,9, N 11,2, S 7,3

Gef.: C 42,4, H 5,6, N 11,2, S 7,3

Beispiel 19



Dieses Penicillin wird erhalten, wenn man 1,0 Gew. Tle. Epicillin in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise mit 0,86 Gew. Tln. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-(5-trifluormethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-imidazolidin umsetzt.

Ausbeute: 1,5 Gew. Tle. D- $\alpha$ -[3-(5-Trifluormethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-imidazolidin-2-on-1-yl]-carbonylamino- $\alpha$ -(1,4-cyclohexadien-1-yl)-methylpenicillin-Natrium.

$\beta$ -Lactamgehalt: 87%. (Das Penicillin enthält ferner etwa 5% des entsprechenden  $\beta$ -Lactamring-offenen Produktes.)

IR-Spektrum (Carbonylbereich) (i. Nujol): 1770, 1730, 1675, 1610 und 1530  $\text{cm}^{-1}$ .

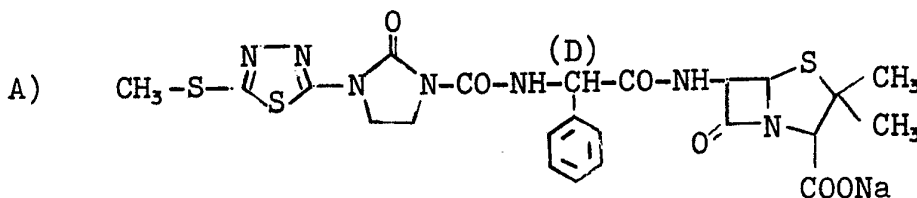
NMR-Signale bei  $\tau$  (i.  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) = 4,08 (1H), 4,32 (2H), 4,50 (2H), 4,95 (1H), 5,80 (breit, 5H), 7,28 (breit, 4H), 8,35 (3H) und 8,44 ppm (3H).

Nach dem NMR-Spektrum enthält dieses Penicillin etwa 1,9 Moläquivalente Wasser und 0,1 Moläquivalente Natrium-2-äthylhecanoat. Dieses wurde bei den berechneten Analysenzahlen berücksichtigt.

Ber.: C 41,4, H 4,2, N 14,3, S 9,3

Gef.: C 41,4, H 5,0, N 14,4, S 9,4

Beispiel 20



Dieses Penicillin wird erhalten, wenn man 1,0 Gew. Tle. Ampicillin-Trihydrat in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise mit 0,7 Gew. Tln. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-(5-methylthio-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-imidazolidin umsetzt.

Ausbeute: 1,1 Gew. Tle. D- $\alpha$ -[3-(5-Methylthio-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-imidazolidin-2-on-1-yl]-carbonylamino-benzylpenicillin-Natrium.

$\beta$ -Lactamgehalt: 85%. (Das Penicillin enthält etwa 5% des entsprechenden  $\beta$ -Lactamring-offenen Produktes.)

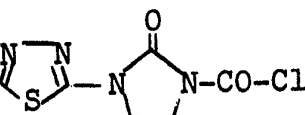
IR-Spektrum (Carbonylbereich) (i. Nujol): 1765, 1725, 1670, 1610 und 1535  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR-Signale bei  $\tau$  (i.  $\text{DC}_3\text{OD}$ ) = 2,35-2,80 (5H), 4,37 (1H), 4,4-4,64 (2H), 5,85 (1H), 5,95 (breit, 4H), 7,3 (3H), 8,44 (3H) und 8,52 ppm (3H).

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{NaO}_6\text{S}_3 \cdot 2,9 \text{H}_2\text{O}$ :

Ber.: C 41,4, H 4,5, N 14,7, S 14,4

Gef.: C 41,1, H 4,4, N 14,9, S 14,3

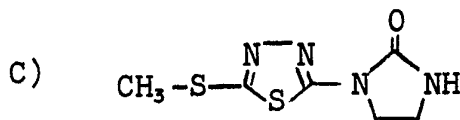


9,2 Gew. Tle. 1-(5-Methylthio-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-oxoimidazolidin werden in 100 Vol. Tln. Tetrahydrofuran suspendiert, dann tropft man die Lösung von 3,9 Vol. Tln. Phosgen in 15 Vol. Tln. Tetrahydrofuran zu, rührt anschliessend 6 Tage bei 20 °C, tropft dann die Lösung von 5,9 Vol. Tln. Triäthylamin in 20 Vol. Tln. Tetrahydrofuran zu und rührt weitere 6 Tage bei 20 °C.

Dann wird das gebildete Triäthylamin-Hydrochlorid abgesaugt und der Rückstand des im Vakuum eingedampften Filtrats aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute: 0,8 Gew. Tle. Fp.: 183 °C.

Ber.: C 30,2, H 2,5, Cl 12,7, N 20,1, S 23,0

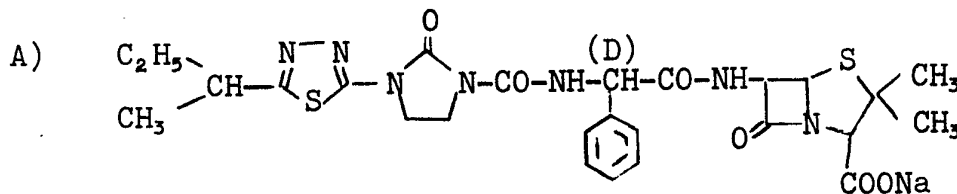
Gef.: C 30,7, H 2,4, Cl 12,7, N 19,5, S 23,1



Diese Substanz erhält man in bekannter Weise aus N- $\beta$ -Chloräthyl-N'-(5-methylthio-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-harnstoff (Fp.: 187-88 °C, hergestellt aus 2-Amino-5-methylthio-1,3,4-thiadiazol und  $\beta$ -Chloräthyl-isocyanat) durch Einwirkung von KOH

in wässrigem Äthanol. Fp.: 185-86 °C.

Beispiel 21



Dieses Penicillin wird erhalten, wenn man 1,0 Gew. Tle. Ampicillin-Trihydrat in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise mit 0,72 Gew. Tln. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-(5-butan-2-yl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-imidazolidin umsetzt.

Ausbeute: 1,6 Gew. Tle. kristallines D- $\alpha$ -[3-(5-Butan-2-yl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-imidazolidin-2-on-1-yl]-carbonylamino-benzylpenicillin-Natrium.

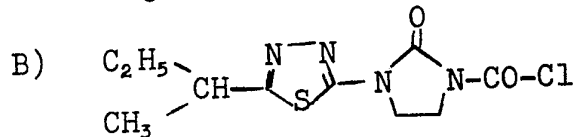
$\beta$ -Lactamgehalt: 80%. (Das Penicillin enthält etwa 5% des entsprechenden  $\beta$ -Lactamring-offenen Produktes.)

IR-Spektrum (Carbonylbereich) (i. Nujol): 1793, 1767, 1720, 1670, 1605, 1540 und 1500  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR-Signale bei  $\tau$  (i.  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) = 2,33-2,82 (5H), 4,35 (1H), 4,35-4,6 (2H), 5,85 (1H), 5,92 (breit, 4H), 6,4-7,28 (m, 1H) und 7,7-9,3 ppm (14 H).

Das Penicillin enthält etwa 2,7 Moläquivalente Wasser und 0,25 Moläquivalente Natrium-2-äthylhexanoat. Dieses wurde bei den berechneten Analysenzahlen berücksichtigt.

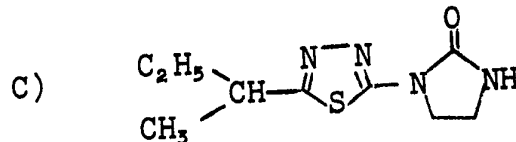
Ber.: C 47,0, H 5,5, N 13,7, S 9,0  
Gef.: C 46,9, H 5,3, N 13,7, S 9,1



Zur Lösung von 6,5 Gew. Tln. 1-(5-Butan-2-yl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-oxoimidazolidin in 70 Vol. Tln. Tetrahydrofuran gibt man unter Kühlung mit Eis/Wasser die Lösung von 2,6 Vol. Tln. Phosgen in 10 Vol. Tln. Tetrahydrofuran, rührt über Nacht bei 20°, gibt dann wieder unter Kühlung die Lösung von 4,0 Vol. Tln. Triäthylamin in 20 Vol. Tln. Tetrahydrofuran zu, rührt 24

10 Stdn. bei 20 °C und lässt noch etwa 10 Tage bei der gleichen Temperatur stehen. Dann wird abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus Essigester umkristallisiert.

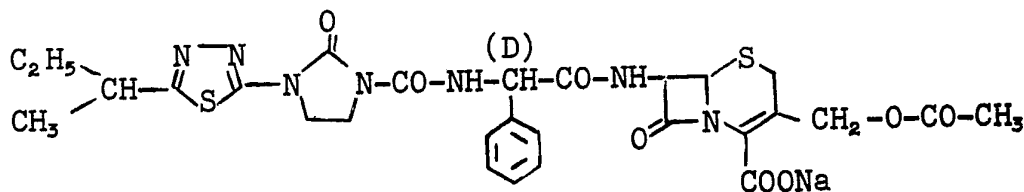
Ausbeute: 1,6 Gew. Tle. Fp.: 132-33 °C.



Diese Substanz erhält man in an sich bekannter Weise aus N-β-Chloräthyl-N'-(5-butan-2-yl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-harnstoff (Fp.: 99-100 °C, hergestellt aus 2-Amino-5-butan-2-yl-1,3,4-thiadiazol und β-Chloräthylisocyanat) durch Einwirkung von KOH

in wässrigem Äthanol. Fp.: 105-06 °C.

Beispiel 22



Dieses Cephalosporin wird erhalten, wenn man 1,0 Gew. Tle. Cephaloglycin in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise mit 0,63 Gew. Tln. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-(5-butan-2-yl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-imidazolidin umsetzt.

Ausbeute: 1,2 Gew. Tle. Natrium-7-D-α-[(3-/5-Butan-2-yl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-imidazolidin-2-on-1-yl]-carbonylamino-phenylacetamido-3-acetoxymethylceph-3-em-4-carboxylat. β-Lactamgehalt: 90%. IR-Spektrum (Carbonylbereich) (i. Nujol): 1767, 1730, 1675, 1610, 1540 und 1500 cm<sup>-1</sup>.

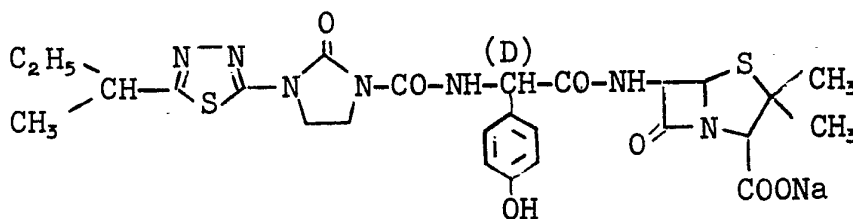
NMR-Signale bei τ (i. CD<sub>3</sub>OD) = 2,35-2,83 (5H), 4,23-4,47 (2H), 5,0-5,25 (3H), 5,9 (breit, 4H), etwa 6,4-7,3 (3H), 8,0 (3H) und 8,0-9,25 ppm (8H).

C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>7</sub>NaO<sub>8</sub>S<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O

Ber.: C 45,8, H 4,9, N 13,4, S 8,7

Gef.: C 45,9, H 4,5, N 13,3, S 8,7

Beispiel 23



Dieses Penicillin wird erhalten, wenn man 1,0 Gew. Tle. Amoxicillin-Trihydrat in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise mit 0,7 Gew. Tln. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-(5-butan-2-yl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-imidazolidin umsetzt.

Ausbeute: 0,9 Gew. Tle. D-α-[(3-/5-Butan-2-yl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-imidazolidin-2-on-1-yl]-carbonylamino-4-hydroxybenzylpenicillin-Natrium.

β-Lactamgehalt: 93%.

IR-Spektrum (Carbonylbereich) (i. Nujol): 1785, 1770, 1730, 1675, 1612, 1540 (Schulter) und 1500 cm<sup>-1</sup>. NMR-Signale bei τ (i.

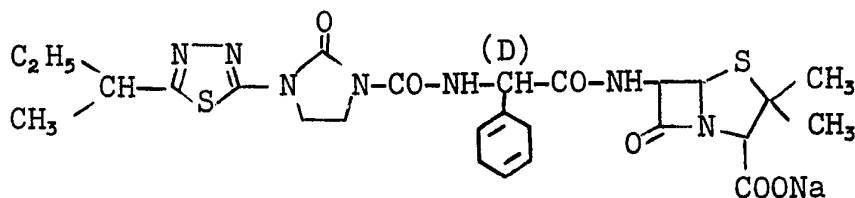
CD<sub>3</sub>OD) = 2,5-2,9 (2H), 3,05-3,4 (2H), 4,38-4,67 (3H), 5,87 (1H), 5,94 (breit, 4H), 6,4-7,25 (1H) und 7,95-9,3 ppm (14H).

Das Penicillin enthält nach den NMR-Spektrum etwa 2,6 Moläquivalente Wasser und 0,1 Moläquivalente Natrium-2-äthylhexanoat. Dieses wurde bei den berechneten Analysenzahlen berücksichtigt.

Ber.: C 45,8, H 5,2, N 14,0, S 9,1

Gef.: C 46,0, H 5,3, N 14,0, S 8,9

## Beispiel 24



Dieses Penicillin wird erhalten, wenn man 1,0 Gew. Tle. Epicillin in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise mit 0,83 Gew. Tln. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-(5-butan-2-yl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)imidazolidin umsetzt.

Ausbeute: 1,2 Gew. Tle. D- $\alpha$ -[3-(5-Butan-2-yl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)imidazolidin-2-on-1-yl]-carbonylamino- $\alpha$ -(1,4-cyclohexadien-1-yl)-methylpenicillin-Natrium.

$\beta$ -Lactamgehalt: 86%. (Das Penicillin enthält ferner 4% des entsprechenden  $\beta$ -Lactamring-offenen Produktes.)

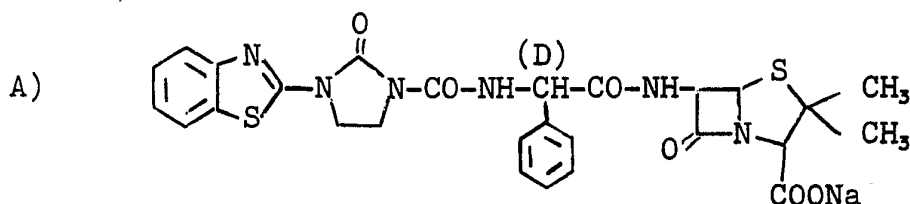
IR-Spektrum (Carbonylbereich) (i. Nujol): 1773, 1730, 1682, 1615, 1540 (Schulter) und 1508  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR-Signale bei  $\tau$  (i.  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) = 4,03 (1H), 4,3 (2H), 4,48 (2H), 4,98 (1H), 5,8 (1H), 5,9 (breit, 4H), 6,3–7,3 (m, 1H), 7,3 (breit, 4H) und 7,9–9,3 ppm (14H).

Das Penicillin enthält 2,3 Moläquivalente Wasser und etwa 0,125 Moläquivalente Natrium-2-äthylhexanoat. Dieses wurde bei den berechneten Analysenzahlen berücksichtigt.

Ber.: C 47,2, H 5,6, N 14,3, S 9,3  
Gef.: C 47,2, H 5,5, N 14,3, S 9,4

## Beispiel 25



Dieses Penicillin wird erhalten, wenn man 2,0 Gew. Tle. Ampicillin-Trihydrat in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise mit 1,4 Gew. Tln. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-benzthiazol-2-yl-imidazolidin umsetzt.

Ausbeute: 3,1 Gew. Tle. D- $\alpha$ -[3-Benzthiazol-2-yl-imidazolidin-2-on-1-yl]-carbonylamino]benzylpenicillin-Natrium.

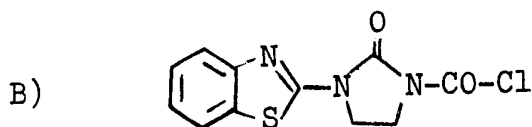
$\beta$ -Lactamgehalt: 72%. (Das Penicillin enthält ferner 7% des entsprechenden  $\beta$ -Lactamring-offenen Produktes.)

IR-Spektrum (Carbonylbereich) (i. Nujol): 1790, 1712, 1675–1663, 1612 und 1525  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR-Signale bei  $\tau$  (i.  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) = 2,5–2,85 (9H), 4,38 (1H), 4,4–4,65 (2H), 5,85 (1H), 6,0 (breit, 4H), 8,45 (3H) und 8,52 ppm (3H).

Das Penicillin enthält nach dem NMR-Spektrum etwa 3,5 Moläquivalente Wasser und 0,5 Moläquivalente Natrium-2-äthylhexanoat. Dieses wurde bei den berechneten Analysenzahlen berücksichtigt.

Ber.: C 48,8, H 5,2, N 11,0, S 8,4  
Gef.: C 48,8, H 5,0, N 11,0, S 8,4



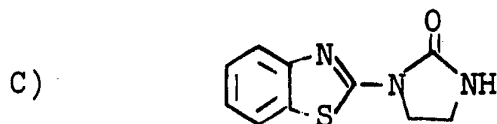
Zur Suspension von 8,0 Gew. Tln. 1-(Benzthiazol-2-yl)-2-oxoimidazolidin in 50 Vol. Tln. Benzonitril werden 3,4 Vol. Tle. Phosgen gegeben. Man erwärmt dann 20 Stdn. auf 80° und leitet anschließend bei der gleichen Temperatur 4 Stdn. lang Phosgen ein. Dieses wird noch dreimal wiederholt. Dann wird

nach dem Abkühlen abgesaugt, mit Äther gewaschen und im Exsiccator über NaOH getrocknet.

Ausbeute: 5,9 Gew. Tle. Fp.: 258° (Sublimation)

Ber.: C 46,8, H 2,8, Cl 12,6, N 14,9, S 11,4

Gef.: C 47,0, H 2,9, Cl 12,7, N 14,8, S 11,4

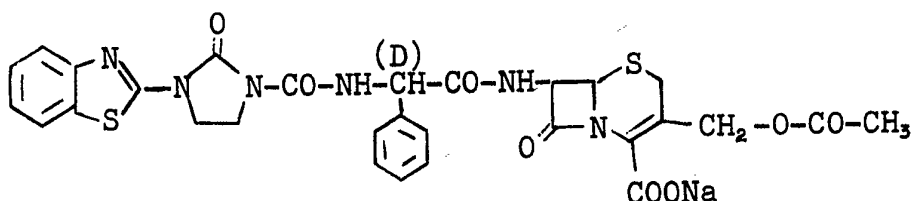


Diese Substanz erhält man in an sich bekannter Weise aus N- $\beta$ -Chloräthyl-N'-benzthiazol-2-yl-harnstoff (Fp.: 184°, wieder fest werdend, dann: Fp.: 258°; hergestellt aus 2-Amino-benzthiazol und  $\beta$ -Chloräthylisocyanat) und KOH in wässrigem Äthanol. Fp.: 258 °C.

Ber.: N 19,2, S 14,6

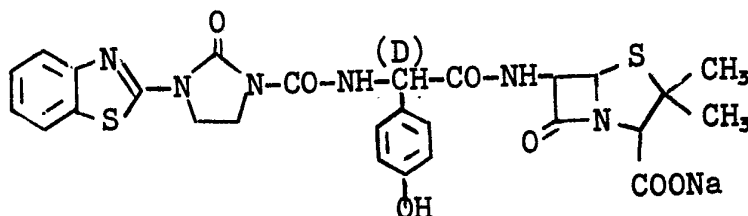
Gef.: N 19,1, S 14,2

## Beispiel 26



Dieses Cephalosporin wird erhalten, wenn man 1,0 Gew. Tle. Cephaloglycin-Dihydrat in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise mit 0,61 Gew. Tln. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-(benzthiazol-2-yl)-imidazolidin umsetzt. Beim Ansäuern der wässrigen Natriumsalz-Lösung scheidet sich allerdings die freie Säure des Cephalosporins als ein in Wasser und Essigester schwer löslicher Niederschlag aus. Dieser wird abgesaugt, dann in wenig Dimethylformamid gelöst, die berechnete Menge einer 1-molaren Natrium-2-äthylhexanoat-Lösung in methanolhaltigem Äther zugegeben und dann diese Lösung in viel Äther eingeleitet. Dabei fällt das gesuchte Natriumsalz aus.

Ausbeute: 1,3 Gew. Tle. Natrium-7-(D- $\alpha$ -(3-Benzthiazol-2-yl-



imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-phenylacetamido-3-acetoxymethyl-ceph-3-em-4-carboxylat.

$\beta$ -Lactamgehalt: 87%. (Das Cephalosporin enthält ferner 4% des entsprechenden  $\beta$ -Lactamring-offenen Produktes.)

IR-Spektrum (Carbonylbereich) (i. Nujol): 1770, 1730, 1670, 1612 und 1518  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{NaO}_8\text{S}_2 \cdot 2,6 \text{ H}_2\text{O}$

Ber.: C 48,4, H 4,2, N 11,7, S 8,9

Gef.: C 48,4, H 4,0, N 11,8, S 8,9

Beispiel 27

Dieses Penicillin wird erhalten, wenn man 1,0 Gew. Tle. Amoxicillin-Trihydrat in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise mit 0,68 Gew. Tln. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-(benzthiazol-2-yl)-imidazolidin umsetzt.

Ausbeute: 1,4 Gew. Tle. D- $\alpha$ -(3-(Benzthiazol-2-yl)-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino-4-hydroxybenzylpenicillin-Natrium.

$\beta$ -Lactamgehalt: 75%.

IR-Spektrum (Carbonylbereich) (i. Nujol): 1783, 1762, 1725, 1660, 1610-1595 und 1510  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR-Signale bei  $\tau$  (i.  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) = 2,15-2,5 (2H), 2,5-2,9 (4H),

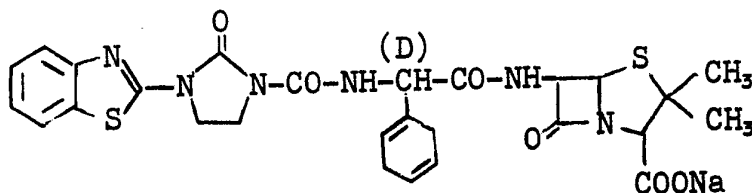
3,08-3,32 (2H), 4,38-4,65 (3H), 5,85 (1H), 6,05 (breit, 4H), 8,42 (3H) und 8,49 ppm (3H).

Das Penicillin enthält nach dem NMR-Spektrum 4,7 Mol-äquivalente Wasser und 0,75 Moläquivalente Natrium-2-äthylhexanoat. Dieses wurde bei den berechneten Analysenzahlen berücksichtigt:

Ber.: C 47,1, H 5,5, N 10,0, S 7,6

Gef.: C 47,1, H 6,1, N 10,0, S 7,5

Beispiel 28



Dieses Penicillin wird erhalten, wenn man 1,0 Gew. Tle. Epicillin in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise mit 0,8 Gew. Tln. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-benzthiazol-2-yl-imidazolidin umsetzt.

Ausbeute: 1,5 Gew. Tle. D- $\alpha$ -(3-Benzthiazol-2-yl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino- $\alpha$ -(1,4-cyclohexadien-1-yl)-methylpenicillin-Natrium.

$\beta$ -Lactamgehalt: 62%. (Das Penicillin enthält ferner 14% des entsprechenden  $\beta$ -Lactamring-offenen Produktes.)

IR-Spektrum (Carbonylbereich) (i. Nujol): 1790, 1769, 1728, 1675-1663, 1610 und 1518  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR-Signale bei  $\tau$  (i.  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) = 2,13-2,9 (4H), 4,08 (1H),

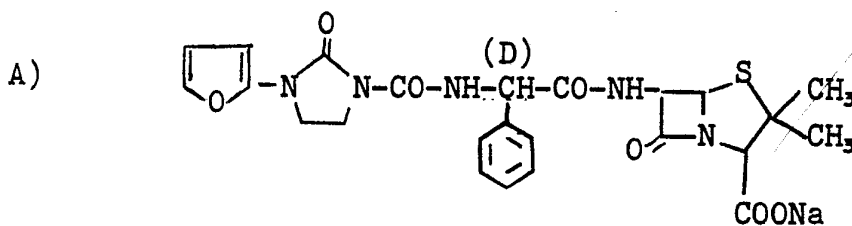
4,33 (2H), 4,5 (2H), 5,0 (1H), 5,83 (1H), 6,07 (breit, 4H), 7,28 (breit, 4H), 8,35 (3H) und 8,45 ppm (3H).

Das Penicillin enthält nach dem NMR-Spektrum 4,8 Mol-äquivalente Wasser und 0,82 Moläquivalente Natrium-2-äthylhexanoat. Dieses wurde bei den berechneten Analysenzahlen berücksichtigt:

Ber.: C 48,0, H 6,0, N 10,0, S 7,6

Gef.: C 48,0, H 6,8, N 10,0, S 7,7

Beispiel 29



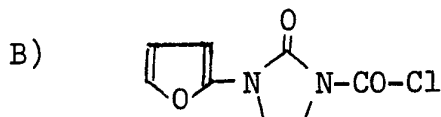
Dieses Penicillin wird erhalten, wenn man 0,7 Gew. Tle. Ampicillin-Trihydrat in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise mit 1,1 Gew. Tln. (Überschuss, da die Substanz nicht rein war) 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-furan-2-yl-imidazolidin umsetzt.

Ausbeute: 0,6 Gew. Tle. D- $\alpha$ -(3-Furan-2-yl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin-Natrium.  $\beta$ -Lactamgehalt: 88%.



IR-Spektrum (Carbonylbereich) (i. Nujol): 1773 (Schulter), 1755, 1724, 1665, 1605, 1550 (Schulter) und 1520  $\text{cm}^{-1}$ .  
 $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{NAO}_7\text{S} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ :

Ber.: C 47,7, H 5,0, N 11,6, S 5,3  
 Gef.: C 47,5, H 5,7, N 11,6, S 5,3



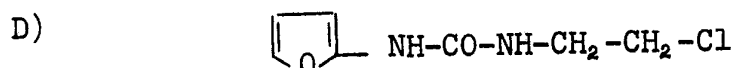
Zur auf  $-15^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung von 2,0 Gew. Tln. 1-Furan-2-yl-2-oxoimidazolidin (Rohprodukt) in 30 Vol. Tln. Tetrahydrofuran werden 0,9 Vol. Tle. Phosgen gegeben. Man rührt 15 Min. bei  $-15^\circ\text{C}$  und dann  $3\frac{1}{4}$  Stdn. bei  $20^\circ\text{C}$  und saugt dann ab. Der Niederschlag wird mit Äther gewaschen und die vereinigten Filtrate im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand wird mit Äther angerieben und der sich bildende Nieder-

schlag dann abgesaugt. Das Produkt wird noch mit Äther gewaschen und dann über  $\text{P}_2\text{O}_5$  im Exsiccator getrocknet. Ausbeute: 12,5 Gew. Tle. (Das Produkt ist nicht rein. Die Verunreinigungen stören jedoch bei der weiteren Umsetzung nicht.)  
 15 Fp.: etwa  $90^\circ\text{C}$ , Zersetzung.



Zur Lösung von 16,0 Gew. Tln. N- $\beta$ -Chloräthyl-N'-furan-2-yl-harnstoff in 180 Vol. Tln. Tetrahydrofuran werden bei  $-50^\circ\text{C}$  unter Stickstoff 43,2 Vol. Tle. einer 13%igen Butyl-Lithium-Lösung in Hexan getropft. Anschliessend lässt man unter Stickstoff 3 Tage bei  $20^\circ\text{C}$  stehen. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden dann im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand wird durch Behandlung mit Äther in ein Pulver übergeführt.

Dieses wird abgesaugt und getrocknet (14,4 Gew. Tle.). Die Substanz enthält noch etwa 1 Moläquivalent  $\text{LiCl}$ . Sie wurde durch Sublimation gereinigt. Ausbeute: 8,85 Gew. Tle. Fp.:  $118-121^\circ\text{C}$ .  
 IR-Spektrum (Carbonylbereich) (i. Nujol): 1730, 1710, 1600 und  $1530 \text{ cm}^{-1}$ .  
 30 NMR-Signale bei  $\tau$  (i.  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) = 2,7-2,9 (1H), 3,5-3,7 (1H), 3,85-4,05 (1H) und 5,85-6,7 ppm (4H).

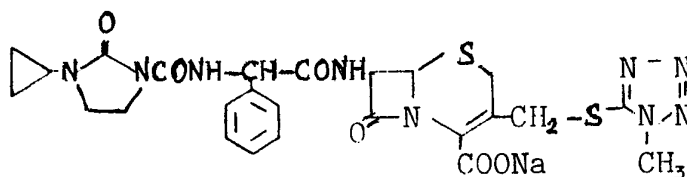


Diese Substanz erhält man, wenn man eine Lösung von Furoylazid in Toluol auf  $75-95^\circ\text{C}$  erhitzt und nach der Umlagerung und Stickstoffabspaltung mit  $\beta$ -Chloräthylamin versetzt. Fp.:  $108^\circ$ , Zersetzung.

Ber.: C 44,6, H 4,8, N 14,9, O 17,0

Gef.: C 44,8, H 5,1, N 14,8, O 17,0  
 NMR-Signale bei  $\tau$  (i.  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) = 2,75-2,95 (1H), 3,55-3,75 (1H), 3,9-4,1 (1H) und 6,2-6,7 ppm (4H).

Beispiel 30

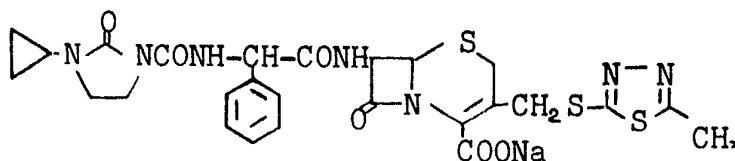


Natrium-7-(D- $\alpha$ -(2-Oxo-3-cyclopropyl-imidazolidin-1-yl)-carbonylamino]-phenylacetamido)-3-[(1-methyl-tetrazol-5-yl)-thiomethyl]-ceph-3-em-4-carboxylat.

Dieses Cephalosporin wurde bei der Umsetzung von 4,6 Gew. Tln. 7-(D- $\alpha$ -Amino-phenylacetamido)-3-[(1-methyl-tetrazol-5-yl)-thiomethyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure und 1,9 Gew. Tln. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-cyclopropyl-imidazolidin in 60% Ausbeute erhalten.

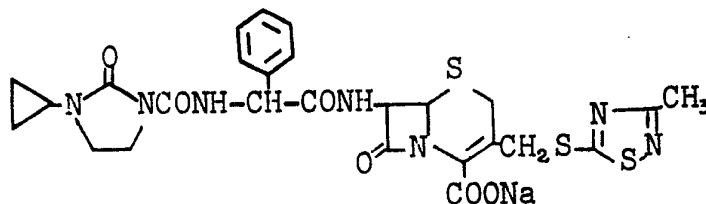
$\beta$ -Lactamgehalt nach IR- und NMR-Spektrum: 80%.  
 IR-Banden bei 3400, 3250, 1763, 1710, 1655, 1610, 1535 und  $1284 \text{ cm}^{-1}$  (in Nujol).  
 55 NMR-Signale bei  $\tau$  = 2,3-2,8 (5H), 4,25 (1H), 4,4 (1H), 5,0 (1H), 5,6 (2H), 5,9 (3H), 6,0-6,8 (6H), 7,35 (1H) und 9,1 ppm (4H). (in  $\text{DC}_3\text{OD}$ ).

Beispiel 31



Natrium-7-(D- $\alpha$ -[(2-Oxo-3-cyclopropyl-imidazolidin-1-yl)-carbonylamino]-phenylacetamido)-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl]-ceph-3-em-4-carboxylat.

Dieses Cephalosporin wurde in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise aus 4,4 Gew. Tln. 7-(D- $\alpha$ -Amino-phenylacetamido)-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure und 1,9 Gew. Tln. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-cyclopropyl-imidazolidin in 70% Ausbeute erhalten.  $\beta$ -Lactamgehalt



nach IR- und NMR-Spektrum: 75%.

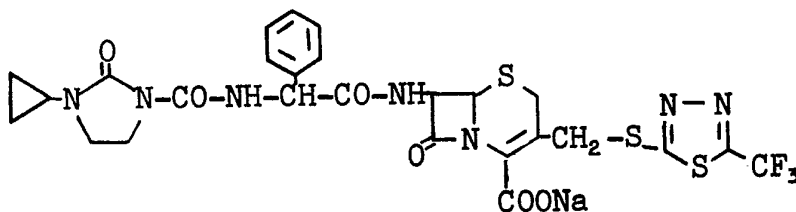
IR-Banden bei 3250, 1761, 1714, 1659, 1605, 1536 und 1283  $\text{cm}^{-1}$  (in Nujol).

NMR-Signale bei  $\tau = 2,4-2,8$  (5H), 4,3 (1H), 4,4 (1H), 5,05 (1H), 5,4 (1H), 5,8 (1H), 6,0-6,8 (6H), 7,3 (3H), 7,4 (1H) und 9,2 ppm (4H) (in  $\text{CD}_3\text{OD}$ ).

Beispiel 32

Natrium-7-(D- $\alpha$ -[(2-Oxo-3-cyclopropyl-imidazolidin-1-yl)-carbonylamino]-phenylacetamido)-3-[(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl]-ceph-3-em-4-carboxylat.

Dieses Cephalosporin wurde in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise aus 4,4 Gew. Tln. 7-(D- $\alpha$ -Amino-phenylacetamido)-3-[(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure und 1,9 Gew. Tln. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-cyclopropyl-imidazolidin in 62% Ausbeute erhalten.



$\beta$ -Lactamgehalt nach IR- und NMR-Spektrum ca. 85-90%.

IR-Banden (i. Nujol) bei 3250, 1762, 1715, 1658, 1618, 1540 und 1288  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR-Signale bei  $\tau$  (in  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) = 2,4-3,0 (5H), 4,25-4,6 (2H), 5,1 (1H), 5,6 (2H), 6,0-7,0 (6H), 7,5 (3H), 7,6 (1H) und 9,3 ppm.

Beispiel 33

Dieses Cephalosporin wird erhalten, wenn man 1,0 Gew. Tle. 7-(D- $\alpha$ -Amino-phenylacetamido)-3-[(2-trifluormethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl]-ceph-3-em-4-carbonsäure in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise mit 0,39 Gew. Tln. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-cyclopropyl-imidazolidin umsetzt. Beim Ansäuern der vom Tetrahydrofuran befreiten Reaktionsmischung auf pH 1,0 fällt die freie Cephalosporinsäure aus. Sie wird abgesaugt. Zur Überführung ins Natriumsalz wird sie in wenig Dimethylformamid gelöst, die berechnete Menge Natrium-2-äthylhexanoat (gelöst in methanolhaltigem Äther) zugegeben und diese Mischung in 150 Vol. Tle. Äther von 0 °C eingerührt. Vom ausgeschiedenen Natriumsalz wird abdekan-

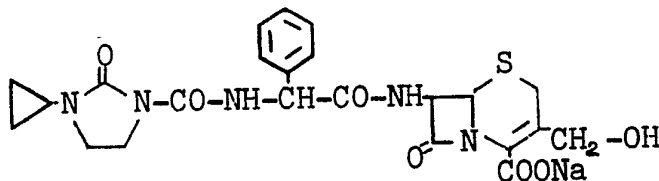
tiert und dieses dann mit Äther und dann mit Isopropanol behandelt. Das Produkt wird dann abgesaugt und im Exsiccator über  $\text{P}_2\text{O}_{10}$  getrocknet. Ausbeute: 0,9 Gew. Tle. Natrium-7-(D- $\alpha$ -[(2-Oxo-3-cyclopropyl-imidazolidin-1-yl)-carbonylamino]-phenylacetamido)-3-[(2-trifluormethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl]-ceph-3-em-4-carboxylat.

$\beta$ -Lactamgehalt: 60% (jodometrisch bestimmt).

Fp.: ab etwa 195 °C Zersetzung.

IR-Banden bei 3400, 3230, 1770, 1760, 1715, 1660, 1600 und 1523-35  $\text{cm}^{-1}$  (in Nujol).

Beispiel 34



Dieses Cephalosporin wird erhalten, wenn man 1,0 Gew. Tle. 7-(D- $\alpha$ -Amino-phenylacetamido)-3-hydroxymethyl-ceph-3-em-4-carbonsäure in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise mit 0,49 Gew. Tln. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-cyclopropyl-imidazolidin umsetzt.

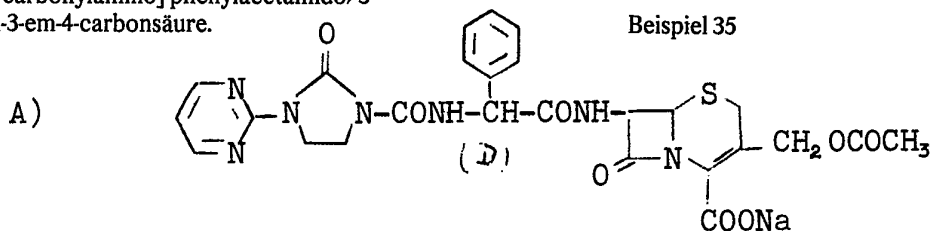
Ausbeute: 1,1 Gew. Tle. Natrium-7-(D- $\alpha$ -[(2-Oxo-3-cyclopropyl-imidazolidin-1-yl)-carbonylamino]-phenylacetamido)-3-hydroxymethyl-ceph-3-em-4-carbonsäure.

$\beta$ -Lactamgehalt: 85% (jodometrisch bestimmt). Fp.: ab etwa 220 °C Zersetzung.

NMR-Signale bei  $\tau = 2,55$  (5H), 4,0-4,3 (1H), 4,5 (1H), 4,8-5,1 (1H), 6,0-6,9 (6H), 7,2-7,7 (1H) und 9,1-9,4 ppm (4H).

IR-Banden bei: 3400, 3250, 1780, 1760, 1720, 1655  $\text{cm}^{-1}$  (in Nujol).

Beispiel 35



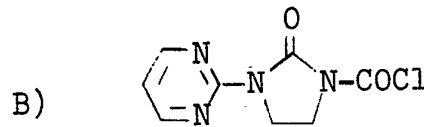
Dieses Cephalosporin wird in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise aus 2,0 Gew. Tln. Cephaloglycin und 1,13 Gew. Tln 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-pyrimid-2-yl-imidazolidin in 33% Ausbeute erhalten.

Gehalt an Natrium-7- $\alpha$ -[(2-Oxo-3-pyrimid-2-yl-imidazolidin)-1-carboxamido]-phenylacetamido-3-acetoxymethyl-ceph-

3-em-4-carboxylat nach NMR-Spektrum: 60%.

IR-Banden bei 3460-3140, 1770, 1755, 1717, 1654, 1598, 1565-1520, 1252, 1228, 1068, 1024, 748, 720 und 620  $\text{cm}^{-1}$  (in Nujol).

NMR-Signale bei  $\tau = 1,25$  (2H), 2,3-3,0 (6H), 4,25 (1H), 4,45 (1H), 5,1 (3H), 5,8-6,4 (4H), 6,5 (1H), 6,85 (1H) und 7,9 ppm (3H) (in  $\text{D}_2\text{O}$ ).



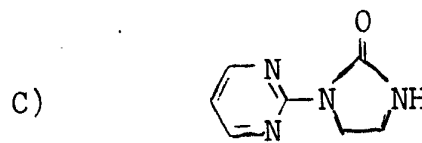
Durch die Suspension von 5,4 Gew. Tln. 1-Pyrimid-2-yl-2-oxo-imidazolidin in 50 Vol. Tln. Benzonitril wird 24 Stdn. lang bei 100 °C unter Rühren langsam Phosgen durchgeleitet. Nach Erkalten auf Raumtemperatur wird abgesaugt und mit Äther ausgewaschen. Ausbeute an 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-pyrimid-2-yl-imidazolidin-hydrochlorid: 5,9 Gew. Tle. Die vereinigten Mutterlaugen werden eingedampft und an der Ölpumpe

getrocknet. Ausbeute an 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-pyrimid-2-yl-imidazolidin: 2 Gew. Tle.

IR-Banden bei 1800, 1714, 1556, 1276, 1162, 729  $\text{cm}^{-1}$  (in Nujol).

Ber.: C 42,3, H 3,1, Cl 15,7, N 24,7

Gef.: C 42,5, H 4,1, Cl 16,2, N 22,7



Herstellung wie in Beispiel 29C aus 20 Gew. Tln. 1-Pyrimid-2-yl-3- $\beta$ -Chloräthylharnstoff (aus 2-Aminopyrimidin und  $\beta$ -Chloräthylisocyanat in 50% Ausbeute nach Umkristallisation aus Methanol. Fp = 163 °C) und der äquivalenten Menge n-Butyllithium in Tetrahydrofuran. Umkristallisation mit wässrigem Aceton. Fp > 260 °C. Ausbeute an 1-Pyrimid-2-yl-2-oxoimidazolidin: 81%.

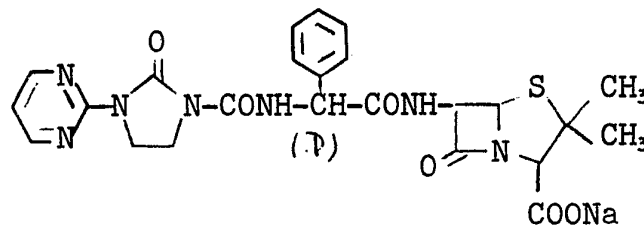
Berechnet für 80% Produkt + 10% LiCl + 10%  $\text{H}_2\text{O}$ :

Bef.: C 41,0, H 5,0, N 27,2, O 16,7

Gef.: C 40,5, H 4,9, N 27,4, O 16,2

IR-Banden bei 3450-3050, 1718, 1678, 1640, 1570 und 1264  $\text{cm}^{-1}$  (in Nujol).

Beispiel 36



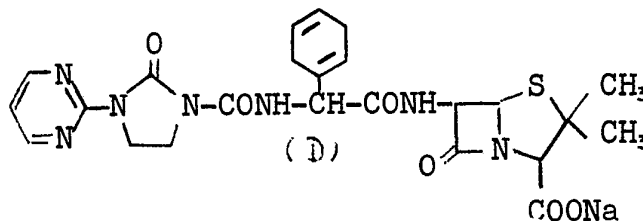
Dieses Penicillin wird in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise aus 6,7 Gew. Tln. Ampicillin und 3,7 Gew. Tln. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-pyrimid-2-yl-imidazolidin in 33% Ausbeute hergestellt.

Gehalt an D- $\alpha$ -[(2-Oxo-3-pyrimid-2-yl-imidazolidin)-1-carboxamido]-benzylpenicillin-Natrium nach IR- und NMR-Spektrum: 87%.

IR-Banden bei 3420-3180, 1768, 1755, 1716, 1659, 1598, 1526, 1423, 1398, 1255  $\text{cm}^{-1}$  (in Nujol).

NMR-Signale bei  $\tau$  (in  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) = 1,2 (2H), 2,3-2,9 (6H), 4,3 (1H), 4,5 (2H), 5,8 (1H), 5,6-6,3 (4H), 8,4 (3H) und 8,46 ppm (3H).

Beispiel 37



Dieses Penicillin wird in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise aus 1,0 Gew. Tln. Epicillin und 0,6 Gew. Tln. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-pyrimid-2-yl-imidazolidin in 40% Ausbeute hergestellt.

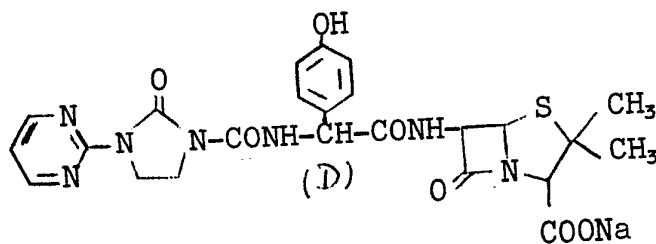
Gehalt an D- $\alpha$ -[(2-Oxo-3-pyrimid-2-yl-imidazolidin)-1-carboxamido]- $\alpha$ -(cyclohexa-1,4-dien-1-yl)-methylpenicillin-Natrium

nach IR- und NMR-Spektrum: 73%.

IR-Banden (in Nujol) bei 1770, 1755, 1716, 1650, 1590-1520 und 1253  $\text{cm}^{-1}$

NMR-Signale bei  $\tau$  (in  $\text{D}_2\text{O}$ ) = 1,5 (2H), 2,75 (1H), 4,05 (1H), 4,3 (2H), 4,5 (2H), 5,05 (1H), 5,7 (1H), 6,05 (4H), 7,3 (4H), 8,4 (3H) und 8,45 ppm (3H).

## Beispiel 38



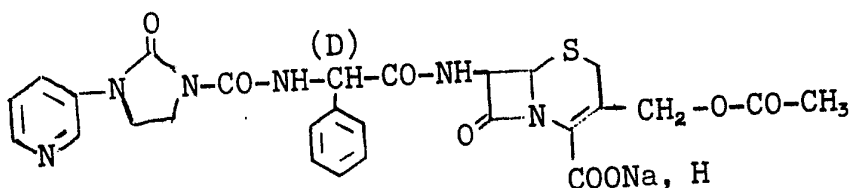
Dieses Penicillin wird in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise aus 2,0 Gew. Tln. Amoxicillin und 1,25 Gew. Tln. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-pyrimid-2-yl-imidazolidin in 41% Ausbeute hergestellt.

Gehalt an D- $\alpha$ -[(2-Oxo-3-pyrimid-2-yl-imidazolidin)-1-carboxamido]-p-hydroxybenzylpenicillin-Natrium: 75% nach IR- und NMR-Spektrum.

IR-Banden bei 3320, 1770, 1757, 1716, 1654, 1595-1505, 1255  $\text{cm}^{-1}$  (in Nujol).

NMR-Signale bei  $\tau$  (in  $\text{D}_2\text{O}$ ) = 1,35 (2H), 2,7 (3H), 3,1 (2H), 4,47 (1H), 4,53 (2H), 5,8 (1H), 6,05 (4H) und 8,5 ppm (6H).

## Beispiel 39

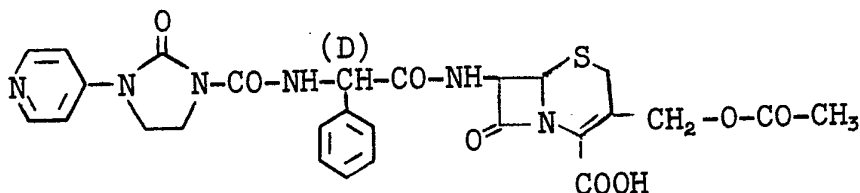


Dieses Cephalosporin wird erhalten, wenn man 4,5 Gew. Tle. Cephaloglycin-Dihydrat und 3,3 Gew. Tle. des Hydrochlorids vom 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-(3-pyridyl)-imidazolidin in der 30 im Beispiel 1 für Penicilline beschriebenen Verfahrensweise miteinander umsetzt und bei der Isolierung, nach Entfernen von Ungelöstem bei pH 7, die freie Säure des Cephalosporins bei pH 1,5 ausfällt, mit Wasser und Essigester wäscht und trocknet.

Ausbeute: 4,6 Gew. Tle., Fp.: ab etwa 240° Zersetzung, schmelzen unter Zersetzung etwa bei 258°.

IR-Spektrum (Carbonylbereich) (in Nujol): 1780, 1725 und 1670-75  $\text{cm}^{-1}$

Die Cephalosporinsäure lässt sich wie folgt in das Natrium- 40 Beispiel 40



Die Mischung von 5,4 Gew. Tln. Cephaloglycin-Dihydrat, 90 Vol. Tle. Dichlormethan, 5,7 Vol. Tle. Triäthylamin und 10 Gew. Tle. wasserfreies  $\text{MgSO}_4$  wird 1,5 Std. bei 20 °C gerührt und das Trockenmittel abgesaugt. Zum Filtrat werden 4,6 Gew. Tle. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-(4-pyridyl)-imidazolidin gegeben und die Mischung 3 Stdn. bei 20 °C. gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch völlig einrotiert, der Rückstand mit Wasser verrieben und nach dem Absaugen mit Wasser nachgewaschen.

Ausbeute: 4,5 Gew. Tle. 7- $\alpha$ -[(3/4-Pyridyl)-imidazolidin-2-

salz überführen: Man löst in DMF, gibt die berechnete Menge einer etwa 1-molaren Natrium-2-äthylhexanoat-Lösung in Äther/Methanol (ca. 10/1) zu und fällt das Salz mit Äther (400 Vol. Tle.) aus.

Ausbeute: 4,7 Gew. Tle. Natrium-7- $\alpha$ -[(3/3-Pyridyl)-imidazolidin-2-on-1-yl]-carbonylamino]-phenylacetamido]-3-acetoxymethyl-ceph-3-em-4-carboxylat.

Fp.: Zersetzung ab etwa 198°; bis 260° nicht klar geschmolzen.  $\beta$ -Lactamgehalt: 75%.

IR-Spektrum (Carbonylbereich): 1770 (Schulter), 1750, 1715, 1670, 1620, 1530  $\text{cm}^{-1}$  (Nujol).

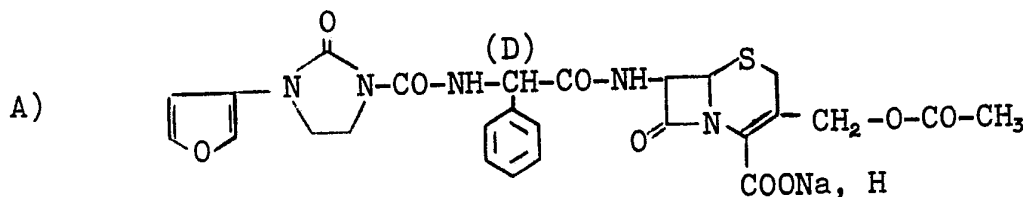
on-1-yl)-carbonylamino]-phenylacetamido]-3-acetoxymethyl-ceph-3-em-4-carbonsäure.

Fp.: Zersetzung bei etwa 250-260°.  $\beta$ -Lactamgehalt: 74%.

Das Elektropherogramm zeigt nur einen gegen Bakt. Subtilis wirksamen Fleck.

IR-Spektrum (Carbonylbereich) (i. Nujol): 1770, 1720-25, 1655 und 15959  $\text{cm}^{-1}$

## Beispiel 41



Dieses Cephalosporin wird erhalten, wenn man 1,5 Gew. Tle. Cephaloglycin-Dihydrat in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise mit 0,7 Gew. Tln. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-(3-furyl)-imidazolidin umsetzt. Die bei pH 1,5 ausgefällte Cephalosporinsäure wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 1,1 Gew. Tle.

IR-Spektrum (Carbonylbereich) (i. Nujol): 1775, 1720, 1655 und 1535  $\text{cm}^{-1}$ .

Diese freie Säure wird in der im Beispiel 39 beschriebenen Weise in das Natriumsalz umgewandelt.

Ausbeute: 1,3 Gew. Tle. Natrium-7-(D- $\alpha$ -[3-(3-furyl)-imidazolidin-2-on-1-yl]-carbonylamino]-phenylacetamido)-3-acetoxymethyl-ceph-3-em-4-carboxylat. Fp.: langsame Zersetzung ab 215 °C.  $\beta$ -Lactamgehalt: 87%.

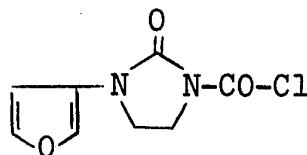
IR-Spektrum (Carbonylbereich) (i. Nujol): 1760 (Schulter), 1740 (Schulter), 1710, 1660, 1600 und 1520  $\text{cm}^{-1}$ .

Die Substanz enthielt 3,9 Moläquivalente Wasser. Dieses wurde bei den berechneten Analysendaten berücksichtigt:

Ber.: C 46,2, H 4,7, N 10,4, S 4,7

Gef.: C 45,9, H 4,7, N 10,7, S 4,7

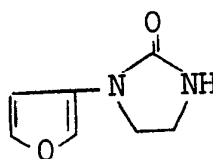
B)



Diese Substanz wird aus 2-Oxo-3-(3-furyl)-imidazolidin und Phosgen in Tetrahydrofuran in Gegenwart von Triäthylamin bei -15 °C bis +20 °C im Laufe von 15-20 Stdn. erhalten.

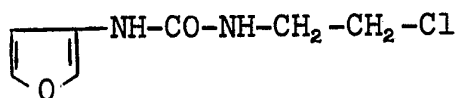
Ausbeute: 51% d. Th. Fp.: 94-98° (Rohprodukt; enthält noch etwas Ausgangsprodukt).

C)



Diese Substanz wird aus N-(3-Furyl)-N'-( $\beta$ -chloräthyl)-harnstoff und Butyl-Lithium in Tetrahydrofuran bei -60 °C. erhalten und durch Sublimation gereinigt. Fp.: 105-117°.

D)

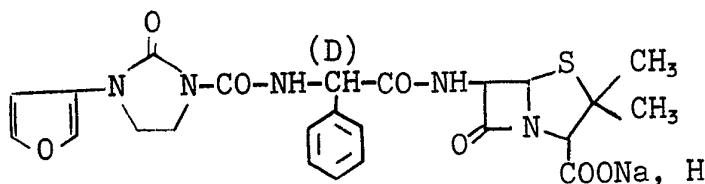


Diese Substanz wird aus Furan-3-isocyanat (aus Furan-3-carbonsäureazid durch Curtiusabbau in Toluol) und  $\beta$ -Chloräthylamin in Dichlormethan erhalten. Fp.: 85° (Zers.)

Ber.: C 44,4, H 4,8, N 14,8

Gef.: C 44,8, H 4,7, N 14,6

Beispiel 42



Dieses Penicillin wird in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise aus 1,1 Gew. Tln. Ampicillin-Trihydrat und 0,6 Gew. Tln. 1-Chlorcarbonyl-2-oxo-3-(3-furyl)-imidazolidin erhalten.

Ausbeute: 1,0 Gew. Tle. D- $\alpha$ -[3-(3-Furyl)-imidazolidin-2-on-1-yl]-carbonylamino-benzylpenicillin-natrium (kristallin).

Fp.: ab etwa 220 °C Zersetzung.  $\beta$ -Lactamgehalt: 91%.

IR-Spektrum (Carbonylbereich) (i. Nujol): 1780, 1700, 1680, 1640, 1590 und 1510  $\text{cm}^{-1}$ .

Die Substanz enthält 2,4 Moläquivalente Wasser. Dieses wurde bei den berechneten Analysendaten berücksichtigt:

Ber.: C 48,6, H 4,5, N 11,8, S 5,4

Gef.: C 48,6, H 4,7, N 12,0, S 5,5

Erläuterung einiger verwendeter Abkürzungen:

i. = in

Fp. = Schmelzpunkt

Gew. Tle. = Gewichtsteile

Gew. Tln. = Gewichtsteilen

Vol. Tle. = Volumenteile

Vol. Tln. = Volumenteilen

Stdn. = Stunden

Äther = Diäthyläther

Essigester = Essigsäureäthylester

Nujol = Paraffinöl

Alle Temperaturen sind °C und alle Ausbeuteangaben in % beziehen sich auf % der Theorie.