



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 499/72

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



PATENTSCHRIFT A5

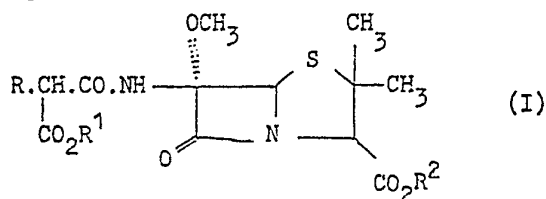
(11)

630 922

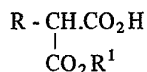
<p>(21) Gesuchsnummer: 520/76</p> <p>(22) Anmeldungsdatum: 16.01.1976</p> <p>(30) Priorität(en): 17.01.1975 GB 2021/75 17.06.1975 GB 25669/75 16.08.1975 GB 34182/75</p> <p>(24) Patent erteilt: 15.07.1982</p> <p>(45) Patentschrift veröffentlicht: 15.07.1982</p>	<p>(73) Inhaber: Beecham Group Limited, Brentford/Middx (GB)</p> <p>(72) Erfinder: John Peter Clayton, Horsham/Sussex (GB) Peter Hubert Bentley, Rudgwick/Sussex (GB)</p> <p>(74) Vertreter: Bovard & Cie., Bern</p>
--	--

(54) Verfahren zur Herstellung neuer Penicillin-Derivate.

(57) Es werden Verbindungen der folgenden Formel hergestellt



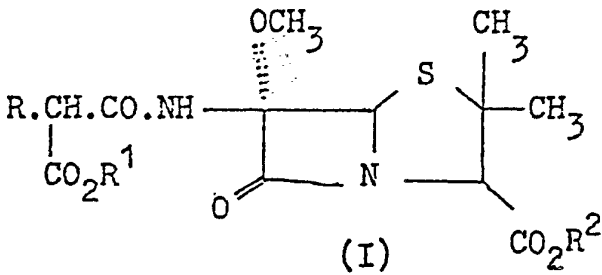
in der R die Phenyl- oder 2- oder 3-Thienylgruppe ist, R² für ein Wasserstoffatom, für ein ein pharmakologisch verträgliches Salz lieferndes Ion oder für einen in vivo hydrolysierbaren Esterrest steht und R¹ einen pharmakologisch verträglichen Esterrest bedeutet, und zwar durch Umsetzung der entsprechenden 6 α -Methoxy-6 β -amino-penicillansäure mit einem N-acylierenden Derivat einer Säure der Formel



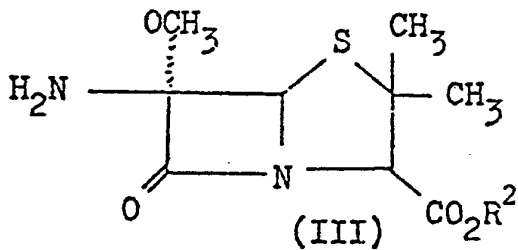
Die hergestellten Verbindungen besitzen antibakterielle Wirksamkeit gegenüber einem weiten Bereich gramnegativer Organismen und besitzen eine hohe orale Absorption.

PATENTANSPRÜCHE

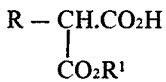
1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I



in der R die Phenyl- oder 2- oder 3-Thienylgruppe ist, R² für ein Wasserstoffatom, für ein ein pharmakologisch verträgliches Salz lieferndes Ion oder für einen in vivo hydrolysierbaren Esterrest steht und R¹ einen pharmakologisch verträglichen Esterrest bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel III



oder deren N-Silyl- oder N-phosphoryliertes Derivat der 6-Aminogruppe mit einem N-acylierenden Derivat einer Säure der allgemeinen Formel IV



umsetzt, eine allfällig vorhandene Silyl- oder Phosphoryl-Gruppe durch Hydrolyse oder Alkoholyse abspaltet, gegebenenfalls unter nachträglicher Umsetzung einer erhaltenen freien Säure in ihr Salz.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R² eine in vivo hydrolysierbare Estergruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel I mit R² = H verestert.

3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der der Rest R die 3-Thienylgruppe ist.

4. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 6 α -Methoxy-6 β -[2-(phthalid-3-yloxy-carbonyl)-thien-3'-yl-acetamido]-penicillansäure, 6 α -Methoxy-6 β -(2'-phenoxy-carbonyl)-thien-3-yl-acetamido]-penicillansäure, 6 β -[(2-Isobutyloxy-carbonyl)-thien-3-yl-acetamido]-6 α -methoxy-penicillansäure, 6 β -[2-(Indan-5-yloxy-carbonyl)-thien-3-yl-acetamido]-6 α -methoxy-penicillansäure oder 6 α -Methoxy-6 β -[2-(4-methylphenoxy-carbonyl)-thien-3-yl-acetamido]-penicillansäure.

5. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 6 α -Methoxy-6 β -[2-(phtalid-3-yloxy-carbonyl)-thien-3'-yl-acetamido]-penicillansäure, 6 β -[2-(2-sec.-Butylphenoxy-carbonyl)-thien-3'-yl-acetamido]-6 α -methoxy-penicillansäure, 6 β -[2-(2-Aethylphenoxy-carbonyl)-thien-3'-yl-acetamido]-6 α -methoxy-penicillansäure, 6 α -Methoxy-6 β -[2-(4-isopropylphenoxy-carbonyl)-thien-3'-yl-acetamido]-penicillansäure oder 6 β -[2-(3,4-Dimethylphenoxy-carbonyl)-phenyl-acetamido]-6 α -methoxy-penicillansäure.

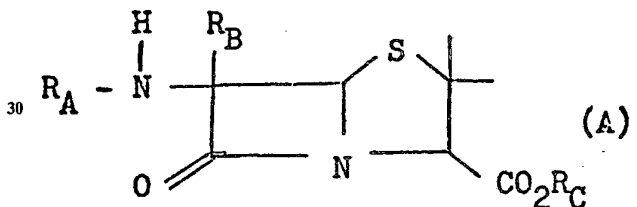
6. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 6 α -Methoxy-6 β -[2-(4-methylphenoxy-carbonyl)-phenyl-acetamido]-penicillansäure, 6 α -Methoxy-6 β -(2-phenoxy-carbonyl)-phenyl-acetamido]-penicillansäure, 6 α -Methoxy-6 β -[2-(3-methylphenoxy-carbonyl)-2-phenyl-acetamido]-penicillansäure, 6 β -[2-(5-Indanyloxy-carbonyl)-2-phenyl-acetamido]-6 α -methoxy-penicillansäure oder 6 β -(2-Isobutyloxy-carbonyl)-2-phenyl-acetamido]-6 α -methoxy-penicillansäure.

10

15 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer neuen Klasse von Penicillinen, d. h. neuer 6-Methoxy- α -carboxypenicilline die eine antibakterielle Wirksamkeit besitzen und wertvoll bei der Behandlung von Infektionen bei Menschen, Tieren und Geflügel sind, die von einem weiten Bereich gramnegativer Organismen hervorgerufen worden sind.

In der GB-PS 1 339 007 sind unter anderem in 6-Stellung substituierte Acylamino-penicilline der allgemeinen Formel A genannt:

25



30

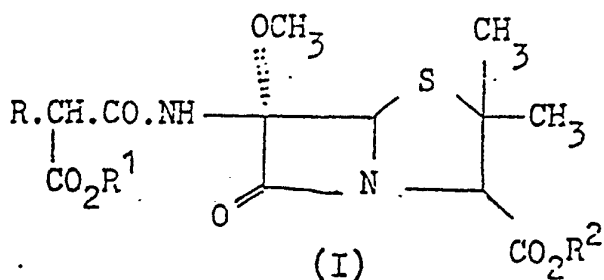
35 In der RA ein Acylrest ist, RB die Hydroxy-, Mercapto-, Nitril-, Carboxy-, eine substituierte oder nicht substituierte Methoxy-, Äthoxy-, Methyl-, Äthyl-, Methylthio- oder Äthylthio-Gruppe, einen Carbamoyloxy-, Carbamoylthio-, Alkanoyloxy- oder Alkanoylthioest mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkanrest oder ein Derivat der Carboxygruppe, wie die Carbamoylgruppe bedeutet und Rc ein Wasserstoffatom, einen pharmakologisch verträglichen Esterrest oder ein Kation darstellt.

40 In der Beschreibung dieser Patentschrift ist als α -carboxy-substituierter Acylrest RA, der besonders erwähnt ist, nur die 2-Carboxy-phenylacetamido-Gruppe genannt. Besondere Beispiele einer derartigen Seitenkette sind mit den folgenden Resten RB aufgeführt: mit der Methyl-, Nitril-, Aminoethyl- und der 2-Carboxy-2-aminoäthoxy-Gruppe. Es ist nichts offenbart über ein 6-methoxy-substituiertes Penicillin mit einer α -carboxy-substituierten Acyl-Seitenkette.

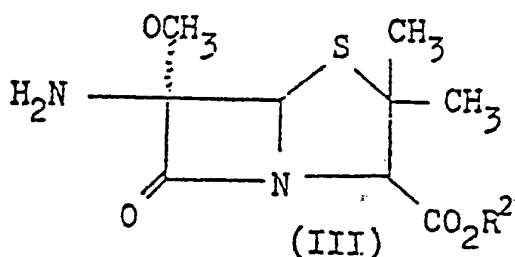
45 In dem Abstract Nr. 368 des «Program and Abstracts of the 14th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy» die vom 11. bis 13. September 1974 in San Francisco, Kalifornien (V.St.A.), gehalten worden ist, ist lediglich über ein einziges 6-Methoxy-penicillin der vorstehenden allgemeinen Formel (A) berichtet worden, nämlich über die 6- α -Methoxy-6 β -[2-(2-carboxyphenylacetamido)-penicillansäure.

50 Es ist jetzt gefunden worden, dass bestimmte neue Ester einer kleinen Klasse von 6-Methoxy- α -carboxy-penicillinen, einschliesslich der vorgenannten Verbindung, eine verbesserte orale Absorption besitzen im Vergleich zu den freien α -Carboxy-Verbindungen.

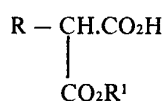
55 Gegenstand vorliegender Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I



in der R die Phenyl- oder 2- oder 3-Thienylgruppe ist, R² für ein Wasserstoffatom, für ein ein pharmakologisch verträgliches Salz lieferndes Ion oder für einen in vivo hydrolysierbaren Esterrest steht und R¹ einen pharmakologisch verträglichen Esterrest bedeutet, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine Verbindung der Formel III



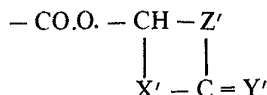
oder deren N-Silyl- oder N-phosphoryliertes Derivat der 6-Aminogruppe mit einem N-acylierenden Derivat einer Säure der allgemeinen Formel IV



umsetzt, eine allfällig vorhandene Silyl- oder Phosphoryl-Gruppe durch Hydrolyse oder Alkoholyse abspaltet und gegebenenfalls eine erhaltene freie Säure in ihr Salz überführt.

Geeignete, ein Salz liefernde Ionen für den Rest R² sind Metallionen, z. B. Ionen des Aluminiums, der Alkalimetalle, wie Natrium oder Kalium, der Erdalkalimetalle, wie des Calciums oder Magnesiums, sowie Ionen des Ammoniums oder des substituierten Ammoniums, z. B. solche von niederen Alkylaminen, wie Triäthylamin, von niedermolekularen Hydroxyalkylaminen, wie 2-Hydroxy-äthylamin, Bis-(2-hydroxyäthyl)-amin oder Tri-(2-hydroxyäthyl)-amin, von Cycloalkylaminen, wie Bicyclohexylamin, oder Ionen von Procain, Dibenzylamin, N,N-Dibenzyläthylendiamin, 1-Ephenamin, N-Äthyl-piperidin, N-Benzyl-β-phenäthylamin, Dihydro-abietylamin, N,N'-Bis-dehydro-abietyl-äthylendiamin oder Ionen von Basen des Pyridintyps, wie Pyridin, Collidin, oder Chinolin, oder Ionen anderer Amine, die zur Bildung von Salzen mit Benzylpenicillinen verwendet worden sind.

In vivo hydrolysierbare bzw. pharmakologisch verträgliche Esterreste für die Reste R¹ und R² sind solche, die im menschlichen Körper unter Bildung der Stammsäure hydrolysieren. Geeignete Beispiele umfassen Acyloxyalkyl-Reste, wie die Acetoxymethyl-, Trimethylacetoxymethyl-, α-Acetoxyäthyl-, α-Acetoxybenzyl- und die α-Trimethylacetoxyläthyl-Gruppen, ferner Alkoxy-carbonyl-oxyalkyl-Reste, wie die Äthoxycarbonyloxymethyl- und die α-Äthoxy-carbonyloxyläthyl-Gruppe, ferner Lactone, Thiolactone und Dithiolactone, d. h. Estergruppen der allgemeinen Formel



5 in der X' und Y' Sauerstoff- oder Schwefelatome sind und Z' die Äthylengruppe oder eine 1,2-Phenylengruppe bedeutet, die gegebenenfalls durch Halogenatome oder Nitro- oder niedere Alkoxyreste substituiert ist.

10 Bevorzugte Esterreste sind die Phthalid- und die 5,6-Dimethoxyphthalid-Ester.

Der Rest R¹ kann ferner Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Aryl-, Aralkyl- oder ein heterocyclischer Rest sein, wobei die Reste substituiert sein können. Geeignete Reste sind:

15 a) Alkylreste, insbesondere niedere Alkylreste, wie die Methyl-, Äthyl-, n- und iso-Propyl-, n-, sek-, iso- und tert.-Butyl- oder die Pentylgruppe;

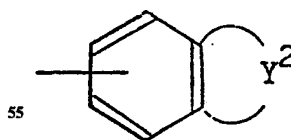
20 b) substituierte niedere Alkylreste mit mindestens einem der nachstehenden Substituenten: einem Chlor-, Brom- oder Fluoratom, einer Nitro-, Nitril-, 1-Indanyl-, 2-Indanyl-, Furyl-, Pyridyl-, 4-Imidazolyl-, Phthalimido-, Azetidino-, Aziridino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thio-
25 morpholino-, Pyrrolo-, Imidazolo-, Imidazolo-, 2-Imidazolino-, 2,5-Dimethylpyrrolidino-, 1,4,5,6-Tetrahydropyrimidino-, 4-Methylpiperidino- oder einer 2,6-Dimethylpiperidino-Gruppe oder einem Carbo-(niederalkoxy)-, Niederalkanyl-, Niederalkoxy-, Niederalkylmercapto-, Niederalkyl-
30 sulfanyl-, Niederalkylsulfonyl-, N-(Niederalkyl)-piperazino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkanoylamino- oder einem Alkylanilino-Rest, welcher letzterer durch ein Chlor- oder Bromatom oder durch einen niederen Alkyl- oder Alkoxy-Rest substituiert sein kann;

35 c) Cycloalkyl- oder durch niedere Alkylreste substituierte Cycloalkylreste mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen in der Cycloalkylhälfte oder [2,2-Di-(niederalkyl)-1,3-dioxolon-4-yl]-methyl-Reste;

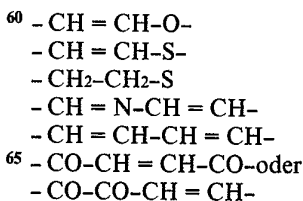
40 d) Alkenyl-Reste mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen;

e) Alkinyl-Reste mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen;

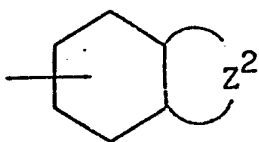
45 f) Arylreste, wie die Phenyl- oder die substituierte Phenylgruppe, bei denen mindestens ein Substituent ein Chlor-, Brom- oder Fluoratom, die Nitrogruppe, ein niederer Alkyl-, niederer Alkoxy-, niederer Alkanoyl-, Carbo-(niederer alkoxy)- oder ein Di-(niederer alkyl)- amino-Rest oder eine
50 Gruppe der allgemeinen Formel



in der Y² eine der nachstehenden Gruppierungen bedeutet



oder eine Gruppe der allgemeinen Formel



ist, in der Z^2 ein niederer Alkylrest ist, wie die Trimethylen- oder die Tetramethylen-Gruppe und deren substituierte Derivate, wobei der Substituent die Methylgruppe oder ein Chlor- oder Bromatom ist;

g) Aralkylreste, wie die Benzyl- oder substituierte Benzylgruppe, wobei als Substituenten Chlor-, Brom- und Fluor- atome, Nitrogruppen, niedere Alkyl-, niedere Alkoxy-, niedere Alkanoyl-, Carbo-(niedere alkoxy)- oder Di-(niedere alky)-amino-Reste in Betracht kommen;

h) heterocyclische Reste, wie die Furyl-, Chinolyl-, methyl- substituierte Chinolyl-, Phenazinyl-, 1,3-Benzodioxolyl-, 3-(2-Methyl-4-pyrynyl)-, 3-(4-Pyrynyl)- oder die N-(Methyl- pyridyl)-Gruppe;

j) andere Kohlenwasserstoffreste, wie alicyclische Indanyl- reste oder deren durch Chlor- oder Bromatome oder durch Methylgruppen substituierte Derivate, ferner alicyclische Tetrahydronaphthylreste oder deren durch Chlor- oder Bromatome oder durch Methylgruppen substituierte Derivate, sowie die Benzohydroyl-, Trityl-, Cholesteryl- oder die Bicyclo-[4.4.0]decyl-Gruppe.

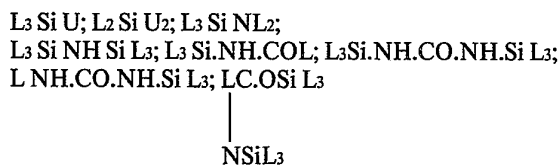
Bevorzugte Reste für R^1 sind niedere Alkyl-, Benzyl-, Phtalidyl-, Indanyl-, Phenyl-, mono-, di- und tri-(niedere alky)- substituierte Phenyl-Gruppen, wie die o-, m- oder p-Methyl- phenyl-, Äthylphenyl-, n- oder iso-Propylphenyl-, n-, sek-, iso- oder tert.-Butylphenyl-Gruppe.

Besondere Verbindungen gemäss dem erfindungsgemässen Verfahren sind:

6 α -Methoxy-6 β -(D,L-2-phenoxy-carbonyl-thien-2'-yl-acet- amido)-penicillansäure,
 6 α -Methoxy-6 β -(2'-phenoxy-carbonyl-thien-3-yl-acet- amido)-penicillansäure,
 6 β [D,L-2-(Isobutyloxy-carbonyl)-thien-3-yl-acetamido]-6 α - methoxy-penicillansäure,
 6 β -[D,L-2-(Indan-5-yloxy-carbonyl)-thien-3-yl-acet- amido]-6 α -methoxy-penicillansäure,
 6 α -Methoxy-6 β -[D,L-2-(4-methylphenoxy-carbonyl)-thien-3- yl-acetamido]-penicillansäure,
 6 α -Methoxy- β -[D,L-2-(phtalid-3-yloxy-carbonyl)-thien-3'-yl- acetamido]-penicillansäure,
 6 β -[D,L-2-(2-sek.-Butyloxy-carbonyl)-thien-3'-yl-acet- amido]-6 α -methoxy-penicillansäure,
 6 β -[D,L-2-(2-Äthylphenoxy-carbonyl)-thien-3'-yl-acet- amido]-6 α -methoxy-penicillansäure,
 6 α -Methoxy-6 β -[D,L-2-(4-isopropylphenoxy-carbonyl)- thien-3'-yl-acetamido]-penicillansäure,
 6 β -[D,L-2-(3,4-Dimethylphenoxy-carbonyl)-phenyl-acet- amido]-6 α -methoxy-penicillansäure,
 6 α -Methoxy-6 β -[D,L-2-(4-methylphenoxy-carbonyl)-phenyl- acetamido]-penicillansäure,
 6 α -Methoxy-6 β -(D,L-2-phenoxy-carbonyl-phenyl-acet- amido)-penicillansäure,
 6 α -Methoxy-6 β -[D,L-2-(3-methylphenoxy-carbonyl)-2- phenyl-acetamido]-penicillansäure,
 6 β -[D,L-2-(5-Indanyloxy-carbonyl)-2-phenyl-acetamido]-6 α - methoxy-penicillansäure und

6 β -(D,L-2-Isobutoxy-carbonyl-2-phenyl-acetamido)-6 α - methoxy-penicillansäure.

Der hier verwendete Ausdruck «N-Silyl-Derivat» einer Verbindung der allgemeinen Formel III bedeutet ein Produkt aus der Umsetzung der 6-Aminogruppe der Verbindung der allgemeinen Formel III mit einem Silylierungsmittel mit einem Halogensilan oder einem Silazan der nachstehenden allgemeinen Formeln



in denen U ein Halogenatom ist und die verschiedenen Reste L, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff- atome oder Alkyl-, Alkoxy-, Aryl- oder Aralkylreste sind. Vorzugsweise werden als Silylierungsmittel Silyl-chloride, insbesondere Trimethylchlorosilan, verwendet.

Der Ausdruck «N-phosphoryliertes Derivat» einer Verbind- ung der allgemeinen Formel III wird zur Veranschauli- chung von Verbindungen verwendet, bei denen die 6-Amino- gruppe der Verbindung der allgemeinen Formel III substitu- ert ist mit einer Gruppe der allgemeinen Formel

-P.RaRb

in der Ra ein Alkyl-, Halogenalkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Alkoxy-, Halogenalkoxy-, Aryloxy-, oder Dialkylamino-Rest ist und Rb die gleiche Bedeutung wie Ra hat oder ein Halogenatom bedeutet, wobei auch Ra und Rb zusammen einen Ring bilden können.

Geeignete Esterreste der Formel -CO₂R² sind:

i) -COOCRcRaRe, wobei mindestens einer der Reste Rc, Rd oder Re ein Elektronendonator ist, z. B. die p-Methoxy- phenyl-, 2,4,6-Trimethylphenyl-, 9-Anthryl-, Methoxy-, Ace- toxy-, Methoxymethyl-, Benzyl- oder die Fur-2-yl-Gruppe. Die übrigen Reste Rc, Rd oder Re können Wasserstoffatome oder organische Reste sein. Geeignete Esterreste dieses Typs sind die p-Methoxybenzyloxy-carbonyl-, 2,4,6-Trimethylben- zyloxy-carbonyl-, Bis-(p-methoxyphenyl)-methoxy-carbonyl-, 3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxybenzyloxy-carbonyl-, Methoxy- methoxy-carbonyl- und die Benzyloxy-carbonyl-Gruppe;

ii) -COOCRcRaRe, wobei mindestens einer der Reste Rc, Rd oder Re eine Elektronen anziehende Gruppe ist, z. B. die Benzoyl-, p-Nitrophenyl-, 4-Pyridyl-, Trichlormethyl-, Tri- brommethyl-, Jodmethyl-, Cyanomethyl-, Äthoxy-carbonyl- methyl-, Arylsulfonylmethyl-, 2-Dimethyl-sulfoniumäthyl-, o-Nitrophenyl- oder die Nitril-Gruppe. Die übrigen Reste Rc, Rd oder Re können Wasserstoffatome oder organische Reste sein. Geeignete Ester dieses Typs sind die Benzoylmethoxy- carbonyl-, p-Nitrobenzyl-carbonyl-, 4-Pyridylmethoxy-car- bonyl-, 2,2,2-Trichloräthoxy-carbonyl- und die 2,2,2-Tri- bromäthoxy-carbonyl-Ester;

iii) -COOCRcRaRe, wobei mindestens zwei der Reste Rc, Rd oder Re Kohlenwasserstoffreste sind, wie Alkylreste, z. B. die Methyl- oder Äthylgruppe, Arylreste, z. B. die Phenyl- gruppe, während der verbleibende Rest Rc, Rd oder Re - so vorhanden - ein Wasserstoffatom ist. Geeignete Ester dieses Typs sind der tert.-Butyloxy-carbonyl-, tert.-Amyloxy-car- bonyl-, Diphenylmethoxy-carbonyl- und der Triphenylmeth- oxy-carbonyl-Ester;

iv) $-COOR_r$, wobei R_r die Damantyl-, 2-Benzyloxyphenyl-, 4-Methylthiophenyl-, Tetrahydrofuran-2-yl-, Tetrahydropyran-2-yl oder die Pentachlorphenyl-Gruppe ist;

v) Silyloxycarbonyl-Reste, die durch Umsetzung eines Silylierungsmittels, wie es vorstehend beschrieben worden ist, mit einer Carboxylgruppe erhältlich sind;

vi) $-CO_2P.R_a.R_b$, wobei R_a und R_b die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzen; oder

vii) ein in vivo hydrolysierbarer Esterrest, wie er vorstehend beschrieben worden ist.

Aus den vorstehend aufgeführten Estern kann die Carboxylgruppe nach üblichen Verfahren wieder hergestellt werden, z. B. mittels einer mit Säure und Base katalysierten Hydrolyse oder mittels einer enzymatisch katalysierten Hydrolyse. Des weiteren können die nachstehenden Verfahren zur Spaltung angewendet werden: Umsetzung mit Lewis-Säuren, wie Trifluoressigsäure, Ameisensäure, Salzsäure in Essigsäure, Zinkbromid in Benzol und wässrige Lösungen oder Suspensionen von Quecksilber(II)-Verbindungen. Die Reaktion mit einer Lewis-Säure kann durch Zusatz einer nucleophilen Verbindung, wie Anisol, erleichtert werden;

Reduktion mit Systemen, wie Zink/Essigsäure, Zink/Ameisensäure, Zink/niedermolekularer Alkohol, Zink/Pyridin, Holzkohle mit Palladium und Wasserstoff sowie Natrium und flüssiger Ammoniak; Angriffsmittel nucleophiler Verbindungen, wie solcher, die nucleophile Sauerstoff- oder Schwefelatome enthalten, z. B. Alkohol, Mercaptane und Wasser, ferner oxidative Verfahren, z. B. solche, die Wasserstoffperoxyd und Essigsäure verwenden; sowie Angriff durch Strahlung.

Bei den vorgenannten Verfahren wird ein N-acylierendes Derivat der Säure der allgemeinen Formel IV eingesetzt. Die entsprechende Wahl eines reaktionsfähigen Derivats wird natürlich von der chemischen Natur der Substituenten der Säure beeinflusst.

Geeignete N-acylierende Derivate sind Säurehalogenide, vorzugsweise die Säurechloride oder -bromide. Die Acylierung mit einem Säurehalogenid kann in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, z. B. eines tertiärenamins, wie Triäthylamin oder Dimethylanilin, einer anorganischen Base, wie Calciumcarbonat oder Natriumbicarbonat, oder eines Oxirans bewirkt werden, das den bei der Acylierung freigesetzten Halogenwasserstoff bindet. Bei den Oxiranen handelt es sich vorzugsweise um 1,2-Alkylenoxide mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie Äthylenoxid oder Propylenoxid. Die Acylierung unter Verwendung eines Säurehalogenids kann bei einer Temperatur von -50 bis $+50^\circ\text{C}$, vorzugsweise von -20 bis $+30^\circ\text{C}$, in einem wässrigen oder nicht-wässrigen Medium, wie wässrigem Aceton, Äthylacetat, Dimethylacetamid, Dimethylformamid, Acetonitril, Dichlormethan, 1,2-Dichloräthan oder deren Gemischen durchgeführt werden. Gegebenenfalls kann man die Reaktion auch noch in einer instabilen Emulsion eines mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittels durchführen, insbesondere eines aliphatischen Esters oder Ketons, wie Methylisobutylketon oder Butylacetat.

Das Säurehalogenid kann durch Umsetzen der Säure der allgemeinen Formel IV oder deren Salz mit einem Halogenierungsmittel, z. B. einem Chlorierungs- oder Bromierungsmittel, wie Phosphorpentachlorid, Thionylchlorid oder Oxalylchlorid, hergestellt werden.

Des weiteren kann das N-acylierende Derivat der Säure der allgemeinen Formel IV ein symmetrisches oder

gemischtes Anhydrid sein. Geeignete gemischte Anhydride sind Alkoxyameisensäureanhydride oder Anhydride mit z. B. Carbonsäuremonoestern, Trimethylessigsäure, Thioessigsäure, Diphenylessigsäure, Benzoesäure, Phosphorsäuren, wie phosphoriger oder Phosphorsäure, Schwefelsäure oder aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäuren, wie p-Toluolsulfonsäure. Die gemischten oder symmetrischen Anhydride können in situ erzeugt werden. Z. B. kann ein gemischtes Anhydrid unter Verwendung von N-Äthoxycarbonyl-2-äthoxy-1,2-dihydrochinolin hergestellt werden. Wenn ein symmetrisches Anhydrid eingesetzt werden soll, kann die Reaktion in Gegenwart von 2,4-Lutidin als Katalysator durchgeführt werden.

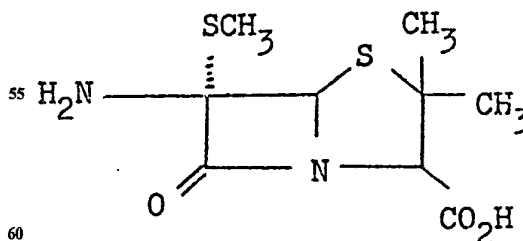
Weitere N-acylierende Derivate der Säure der allgemeinen Formel IV sind Säureazide oder aktivierte Ester, wie Ester mit Cyanomethanol, p-Nitrophenol, 2,4-Dinitrophenol, Thiophenol, Halogenphenol, einschliesslich Pentachlorphenol, Monomethoxyphenol oder 8-Hydroxychinolin, oder Amide, wie N-Acylsaccharine oder N-Acylphthalimide, ferner Alkyliden-iminoester, die durch Umsetzen einer Säure der allgemeinen Formel IV mit einem Oxim hergestellt worden sind.

Einige aktivierte Ester, z. B. die mit 1-Hydroxybenzotriazol oder N-Hydroxysuccinimid gebildeten Ester, können in situ durch Umsetzen der Säure mit einer entsprechenden Hydroxyverbindung in Gegenwart eines Carbodiimids, vorzugsweise von Dicyclohexylcarbodiimid, hergestellt werden.

Andere reaktionsfähige N-acylierende Derivate der Säure der allgemeinen Formel IV sind reaktionsfähige Zwischenprodukte, die durch Umsetzen in situ mit einem Kondensierungsmittel hergestellt sind, wie einem Carbodiimid, z. B. N,N-Diäthyl-, Dipropyl- oder Diisopropylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid oder N-Äthyl-N'- γ -dimethylaminopropylcarbodiimid oder mit einer geeigneten Carbonylverbindung, z. B. N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Carbonylditriazol, oder mit einem Isoxaliumsalz, z. B. N-Äthyl-5-phenyl-isoxazolinium-3-sulfonat oder N-tert.-Butyl-5-methylisoxazolinium-perchlorat, oder mit einem N-Alkoxy-carbonyl-2-alkoxy-1,2-dihydrochinolin, wie N-Äthoxycarbonyl-2-äthoxy-1,2-dihydrochinolin.

Andere Kondensationsmittel sind Lewis-Säuren, z. B. $\text{BBr}_3/\text{C}_6\text{H}_6$, oder Kondensationsmittel auf Basis von phosphorigen Säuren, wie Diäthylphosphorylcyamid. Die Kondensation wird vorzugsweise in einem organischen Reaktionsmedium durchgeführt, z. B. Methylchlorid, Dimethylformamid, Acetonitril, Alkohol, Benzol, Dioxan oder Tetrahydrofuran.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel III können z. B. nach dem von Jen et al. in J. Org. Chem. 38 (1973), Seite 2857 beschriebenen Verfahren aus einem Ester eine Verbindung der Formel



hergestellt werden, wobei diese Verbindung zuerst aus der entsprechenden 6-Isocyano-Verbindung hergestellt wird, die in der DT-OS 2 407 000 beschrieben ist.

Die als Antibiotika wirkenden Verbindungen können zur Verabreichung in beliebiger Weise zur Verwendung in der Human- oder Veterinärmedizin, wie dies bei anderen Antibiotika bekannt ist, zubereitet werden, d. h. zusammen mit

pharmakologisch verträglichen Trägermaterialien und/oder Verdünnungsmitteln.

Die Arzneimittel können zur Verabreichung auf beliebigem Wege formuliert werden, obwohl eine orale Verabreichung bevorzugt wird. Die Arzneimittel können in Form von Tabletten, Kapseln, Pudern, Granulaten, Pastillen oder flüssigen Zubereitungen, wie oralen oder sterilen parenteralen Lösungen oder Suspensionen, vorliegen.

Tabletten und Kapseln zu oralen Verabreichung können in Einzeldosierungsformen vorliegen und übliche Exipientien, wie Bindemittel, z. B. Sirup, Akaziengummi, Gelatine, Sorbit, Tragant oder Polyvinylpyrrolidon, Füllstoffe, z. B. Lactose, Zucker, Maisstärke, Calciumphosphat, Sorbit oder Glycerin, Gleitmittel, z. B. Magnesiumstearat, Talkum, Polyäthylenglykol oder Siliciumdioxid, Zerfallhilfsmittel, z. B. Kartoffelstärke, oder verträgliche Netzmittel, wie Natriumlaurylsulfat, enthalten. Die Tabletten können nach den in der üblichen pharmazeutischen Praxis wohlbekannten Methoden umhüllt sein. Orale flüssige Zubereitungen können in Form von beispielsweise wässrigen oder öligen Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirupen oder Elixieren vorliegen, oder sie können als Trockenprodukt für eine Wiederauflösung mit Wasser oder anderen geeigneten Vehikeln vor einer Inbenutzungnahme dargereicht werden. Solche flüssigen Zubereitungen können übliche Zusätze, wie Suspensionshilfsmittel, z. B. Sorbit, Sirup, Methylcellulose, Glukosesirup, Gelatine, Hydroxyäthylcellulose, Carboxymethylcellulose, Aluminiumstearat-Gel oder hydrierte Speisefette, Emulgiermittel, z. B. Lecithin, Sorbitan-monooleat oder Akaziengummi, ferner nicht wässrige Vehikel, die Speiseöle einschließen, z. B. Mandelöl, fraktioniertes Kokosnussöl, ölige Ester, wie Glycerin, Propylenglykol, oder Äthylalkohol, sowie Konservierungsmittel, z. B. den Methyl- oder Propylester der p-Hydroxybenzoesäure oder der Sorbinsäure, und gegebenenfalls übliche Geschmacks- und Farbstoffe, enthalten.

Suppositorien enthalten gewöhnlich eine Suppositoriengrundmasse, z. B. Kakaobutter oder andere Glyceride.

Für eine parenterale Verabreichung werden flüssige Einzeldosierungsformen unter Verwendung der Verbindung und eines sterilen Vehikels hergestellt, wobei Wasser bevorzugt wird. Die Verbindung kann je nach dem verwendeten Vehikel und der angewendeten Konzentration entweder in dem Vehikel suspendiert oder gelöst vorliegen. Bei der Herstellung von Lösungen kann die Verbindung in Wasser zu Injektionszwecken gelöst und unter sterilen Bedingungen filtriert werden, bevor die Lösung in geeignete Gefäße oder Ampullen abgefüllt und versiegelt wird. Bevorzugt können Hilfsstoffe, wie Lokalanästhetika, Konservierungsmittel und Puffersubstanzen in dem Vehikel gelöst sein. Zur Steigerung der Stabilität können die Arzneimittel nach dem Abfüllen in Gefäße eingefroren und vom Wasser unter vermindertem Druck befreit werden. Das gefriergetrocknete Pulver wird dann in dem Glasgefäß eingeschmolzen und ein Fläschchen mit Wasser für Injektionszwecke beigegeben, um die Flüssigkeit vor Gebrauch zu rekonstituieren. Parenterale Suspensionen können im wesentlichen in der gleichen Weise hergestellt werden, jedoch mit der Massnahme, dass die Verbindung in dem Vehikel suspendiert anstatt darin gelöst wird und dass die Sterilisierung nicht zusammen mit einer Filtrierung durchgeführt werden braucht. Die Verbindung kann dadurch sterilisiert werden, dass man sie vor einem Suspendieren in dem sterilen Vehikel Äthylenoxid aussetzt. Vorteilhafterweise kann eine grenzflächenaktive Verbindung oder ein Netzmittel in das Arzneimittel miteingearbeitet werden, um eine gleichmässige Verteilung der Verbindung zu erleichtern.

Die Arzneimittel können 0,1 bis 99 Gewichtsprozent, vorzugsweise 10 bis 60 Gewichtsprozent Aktivverbindung je

nach der Verabreichungsform enthalten. Wenn die Arzneimittel aus Einzeldosierungen bestehen, enthält jede Einheit vorzugsweise 50 bis 500 mg Aktivsubstanz. Die Dosiermenge, die bei einer Behandlung von Erwachsenen angewendet wird, liegt vorzugsweise im Bereich von täglich 100 bis 3000 mg, z. B. bei täglich 1500 mg, je nach der Häufigkeit und dem Weg der Verabreichung.

Es ist ersichtlich, dass die Seitenkette der Peniciline der allgemeinen Formel I ein wirksames asymmetrisches Kohlenstoffatom aufweisen. Die Erfindung umfasst daher sämtliche möglichen Epimeren der Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren Gemische.

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

a) 6 α -Methoxy-6 β -amino-penicillinsäure-benzylester

Nach dem Verfahren von Jen et al. in J. Org. Chem. 38 (1973), Seite 1857, wird das entsprechende 6 α -Methylthio-Derivat (vgl. DT-OS 2 407 000) in die in der Überschrift

genannte Verbindung überführt.

b) 6 α -Methoxy-6 β -(2'-phenoxy-carbonyl-thien-3-yl-acetamido)-penicillansäure-benzylester

Eine Lösung von 1,6 mMol 6 α -Methoxy-6 β -amino-penicillansäure-benzylester in 15 ml alkoholfreiem Methylenchlorid und 0,2 ml Pyridin wird bei 0 bis 5°C mit einer Lösung des aus 2 mMol Thien-3-yl-malonsäure-monophenylester hergestellten Säurechlorids in 4 ml Methylenchlorid behandelt. Nach 2,5 Stunden wird die Lösung mit Wasser, verdünnter Salzsäure, Wasser und verdünnter Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und dann eingedampft. Die Chromatographie an Silicagel zeigt den gewünschten Diester in einer Ausbeute von 52,2%.

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ = 1,35 (6H, s, gem. Dimethylgruppen); 3,55 (3H, s, OCH₃); 4,52 (1H, s, C₃-Proton); 5,09 (1H, s, 2'-Proton); 5,27 (2H, s, OCH₂Ph); 5,69 (1H, s, C₅-Proton); 7,09–7,88 (13H, m, Phenyl- und Thienylprotonen).

c) 6 α -Methoxy-6 β -(2'-phenoxy-carbonyl-thien-3-yl-acetamido)-penicillansäure

Eine Lösung von 150 mg des Diesters aus Beispiel 1(b) in 10 ml wasserfreiem Äthanol, 3 ml Wasser und einem Äquivalent n-Natriumbicarbonat wird 2,5 Stunden bei einem Druck von 3,5 kg/cm² mit 200 g 10prozentiger Palladiumkohle behandelt. Nach dem Gefrier-trocknen erhält man die in der Überschrift genannte Verbindung als Natriumsalz in 62prozentiger Ausbeute.

NMR-Spektrum (D₂O): δ = 1,4 und 1,6 (6H, 2s, gem. Dimethylgruppen); 3,45 und 3,60 (3H, 2s, OCH₃); 4,35 (1H, s, C₃-Proton); 5,1 (1H, s, 2'-Proton); 5,6 (1H, s, C₅-Proton); 7-7,7 (8H, m, Phenyl- und Thienylprotonen).

Beispiel 2

a) 6 β -[D,L-2-(Isobutyloxycarbonyl)-thien-3-yl-acetamido]-6 α -methoxypenicillansäure-benzylester

1,21 g 3-Thienyl-malonsäure-monoisobutylester werden in 20 ml Methylenchlorid, das frei von Wasser und Alkohol ist und 2 Tropfen Dimethylformamid enthält, unter Rückfluss schwach erwärmt. Danach gibt man im Verlauf von 15 Minuten eine Lösung von 0,5 ml Thionylchlorid in 10 ml Methylenchlorid hinzu, das frei von Wasser und Alkohol ist. Dann setzt man das Erhitzen unter Rückfluss weitere 45 Minuten fort, kühlt die Lösung und dampft sie unter vermindertem Druck ein. Nach der Zugabe von 5 ml Toluol dampft man die Lösung wiederum unter vermindertem Druck ein.

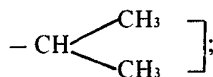
Dann werden weitere 5 ml Toluol zugegeben und das Eindampfen wiederholt.

Dann schüttelt man 1,57 g des p-Toluolsulfonats des 6 β -amino-6 α -methylthiopenicillansäure-benzylesters mit 110 ml eisgekühltem Äthylacetat und 75 ml 2n-Natriumbicarbonatlösung. Dann trennt man die Schichten voneinander und wäscht die organische Phase zweimal mit je 75 ml eisgekühltem Wasser, trocknet sie und dampft sie unter vermindertem Druck ein. Der Rückstand wird in 27 ml frisch destilliertem wasserfreiem Methanol gelöst und mit 12 ml frisch destilliertem wasserfreiem Dimethylformamid versetzt. Dann wird die Lösung auf -10°C gekühlt und mit 0,57 ml Pyridin behandelt. Nach weiterem Kühlen auf -20°C werden 0,813 g Quecksilber(II)-chlorid zugegeben, und das Gemisch wird 15 Minuten bei -10°C gerührt. Nach der Zugabe von 110 ml wasserfreiem Äther wird die Lösung durch ein Filter aus Dicalciumsilicat und Dicalciumaluminat filtriert. Die Lösung wird nochmals mit 450 ml wasserfreiem Äther verdünnt, dann sechsmal mit je 75 ml Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der erhaltene 6 β -Amino-6 α -methoxy-penicillansäure-benzylester wird in 40 ml Methylenchlorid, das frei von Wasser und Alkohol ist, und 0,45 ml Pyridin gelöst und dann mit einer Lösung des vorstehend genannten Säurechlorids in 10 ml Methylenchlorid, das frei von Wasser und Alkohol ist, versetzt. Das Gemisch wird 2 Stunden bei 0 bis 5°C gerührt. Dann setzt man 20 ml Wasser zu und dampft das Methylenchlorid unter vermindertem Druck ab. Der Rückstand wird mit 75 ml Äthylacetat und 55 ml Wasser geschüttelt. Nach dem Aufteilen in zwei Schichten wird die organische Schicht nacheinander mit 40 ml 10prozentiger Citronensäure, 40 ml Wasser, 40 ml n-Natriumbicarbonatlösung und dreimal mit je 40 ml Wasser gewaschen, dann getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Man erhält 1,44 g einer gelbbraunen gummiartigen Substanz. Das Rohprodukt wird an Silicagel unter Verwendung von Äthylacetat und steigenden Mengen Petroläther vom Siedebereich 60 bis 80°C (10% - 15% - 20%) chromatographiert. Man erhält den reinen Ester als Schaum in einer Ausbeute von 910 mg.

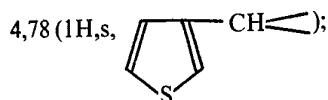
Dünnschichtchromatographie an SiO_2 mit einem Gemisch aus Äthylacetat und Petroläther vom Siedebereich 60 bis 80°C im Verhältnis 1:3 als Laufmittel: $R_f = 0,16$; mit einem Gemisch aus Chloroform, Aceton und Essigsäure im Verhältnis 50:50:7 als Laufmittel: $R_f = 0,91$.

IR-Spektrum ν_{max} (CCl_4): 3310, 1780, 1753, 1710, 1498, 1325, 1264, 1199, 1173, 1108, 1018 und 696 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (CCl_4): $\delta = 0,92$ [6H, d, ($J = 17\text{Hz}$)],



1,28 (6H, s, gem. Dimethylgruppen); 1,94 (1H, m, $-\text{CH}_2\text{CHMe}_2$); 3,42 (3H, s, 6 α -Methoxygruppe); 4,01 (2H, d, [$J = 17\text{Hz}$], $-\text{OCH}_2\text{CH} <$); 4,40 (1H, s, C₃-Proton);



5,25 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$); 5,56 (1H, s, C₅-Proton); 7,29 und 7,42 (7H, m, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$, Thienyl-4-Proton, $-\text{CONH}-$); 8,06 (2H, d, Thienyl-2 und 5-Protonen).

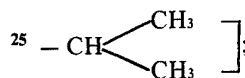
b) 6 β -[D, L-2-(Isobutyloxycarbonyl)-thien-3-yl-acetamido]-6 α -methoxy-penicillansäure

0,9 g 6 β -[D, L-2-(Isobutyloxycarbonyl)-thien-3-yl-acetamido]-6 α -methoxy-penicillansäure-benzylester in 48 ml

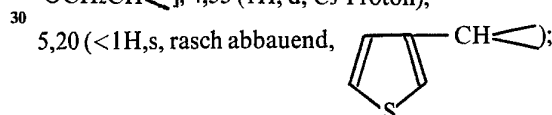
destilliertem Äthanol werden mit 11,5 ml Wasser und 1,6 ml frisch zubereiteter n-Natriumbicarbonatlösung behandelt. Dann gibt man 0,29 g 10prozentige Palladiumkohle hinzu und hydriert das Gemisch 1 Stunde. Nach dem Filtrieren des Gemisches durch ein Filter aus Dicalciumsilicat und Dicalciumaluminat wird der Filterrückstand mit 10 ml 50prozentigem wässrigem Äthanol gewaschen. Dann gibt man weitere 0,29 g Katalysator hinzu und setzt die Hydrierung fort, bis kein Benzylester mehr festzustellen ist, wie sich das bei der Dünnschichtchromatographie an Siliciumdioxid mit einem Gemisch aus Chloroform, Aceton und Essigsäure im Verhältnis 50:50:7 als Laufmittel zeigt. Das Gemisch wird wiederum durch ein Dicalciumsilicat und Dicalciumaluminat-Filter filtriert und dann zum Entfernen des Äthanol unter vermindertem Druck eingedampft, anschließend mit 20 ml Äther gewaschen und gefriergetrocknet. Man erhält 0,5 g der Verbindung als Natriumsalz. Dünnschichtchromatographie an SiO_2 mit einem Gemisch aus Chloroform, Aceton und Essigsäure im Verhältnis 50:50:7 als Laufmittel: $R_f = 0,68$.

IR-Spektrum ν_{max} (KBr): 1757, 1606, 1505, 1335, 1102, 1012 und 775 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (D_2O): $\delta = 0,91$ [6H, d, ($J = 17\text{Hz}$)],



1,40 (6H, m, gem. Dimethylgruppen); 1,92 (1H, m, $-\text{CH}_2\text{CHMe}_2$); 3,45 (3H, d, $-\text{OCH}_3$); 4,07 [2H, d, ($J = 17\text{Hz}$)], $-\text{OCH}_2\text{CH} <$]; 4,33 (1H, d, C₃-Proton);



5,63 (1H, d, C₅-Proton); 7,32 und 7,58 (3H, m, Thienyl-Protonen).

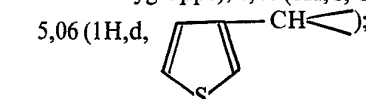
Beispiel 3

a) 6 β -[D, L-2-(Indan-5-yloxycarbonyl)-thien-3-yl-acetamido]-6 α -methoxy-penicillansäure-benzylester

In der gleichen Weise wie in Beispiel 2(a) wird 6 β -Amino-6 α -methoxy-penicillansäure-benzylester mit dem Säurechlorid aus 3-Thienyl-malonsäure-monoindan-5-yl-ester acyliert. Man erhält die in der Überschrift genannte Verbindung in 23prozentiger Ausbeute nach Reinigung durch Chromatographie an Silicagel. Dünnschichtchromatographie an SiO_2 mit einem Gemisch aus Äthylacetat und Petroläther vom Siedebereich 60 bis 80°C im Verhältnis 1:3 als Laufmittel: $R_f = 0,15$; mit einem Gemisch aus Chloroform, Aceton und Essigsäure im Verhältnis 50:50:7 als Laufmittel: $R_f = 0,82$.

IR-Spektrum ν_{max} (CCl_4): 3310, 1779, 1750, 1702, 1483, 1216, 1262, 1230, 1202, 1180, 1157, 1139, 1011 und 699 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (CCl_4): $\delta = 1,23$ (6H, s, gem. Dimethylgruppen); 2,11 (2H, m, Indan-2-methylengruppe); 2,90 (4H, t, [$J = 8\text{Hz}$], Indan-1- und -3-methylengruppen); 3,42 (3H, d, 6-Methoxygruppe); 4,40 (1H, s, C₃-Proton);



5,18 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$); 5,60 (1H, s, C₅-Proton); 7,39 (5H, s, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$); 6,7-7,6 und 8,14 (7H, m, aromatische Thienyl- und Indan-Protonen, $-\text{CONH}-$).

b) 6 β -[D, L-2-(Indan-5-yloxycarbonyl)-thien-3-yl-acetamido]-6 α -methoxy-penicillansäure

Der 6 β -[D, L-2-(Indan-5-yloxycarbonyl)-thien-3-yl-acetamido]-6 α -methoxy-penicillansäure-benzylester wird wie in

Beispiel 2(b) angegeben hydriert. Man erhält die vorgenannte Verbindung als Natriumsalz.

Dünnschichtchromatographie an SiO₂ mit einem Gemisch aus Chloroform, Aceton und Essigsäure im Verhältnis 50:50:7 als Laufmittel: R_f = 0,62.

Beispiel 4

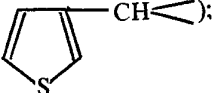
a) 6 α -Methoxy-6 β -[D, L-2-(4-methylphenoxy-carbonyl)-thien-3-yl-acetamidol]-penicillansäure-benzylester

In der gleichen Weise wie in Beispiel 2(a) wird 6 β -Amino-6 α -methoxy-penicillansäure-benzylester mit dem Säurechlorid aus Thien-3-yl-malonsäure-mono-4-methylphenylester acyliert. Man erhält die vorgenannte Verbindung in einer Ausbeute von 67,4% nach Reinigung durch Chromatographie an Silicagel.

Dünnschichtchromatographie an SiO₂ mit einem Gemisch aus Petroläther vom Siedebereich 60 bis 80°C und Äthylacetat im Verhältnis 3:1 als Laufmittel: R_f = 0,11; mit einem Gemisch aus Chloroform, Aceton und Essigsäure im Verhältnis 50:50:7: R_f = 0,88.

IR-Spektrum ν_{\max} (CCl₄): 1778, 1752, 1701, 1501, 1315, 1194, 1162, 1019 und 701 cm⁻¹.

NMR-Spektrum (CCl₄): δ = 1,24 (6H, s, gem. Dimethylgruppen); 2,34 (3H, s, Toly-CH₃); 3,42 (3H, d, -OCH₃); 4,39 (1H, s, C₃-Proton);

5,02 (1H, s, );

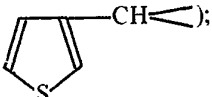
5,21 (2H, s, -OCH₂Ph); 5,58 (1H, s, C₅-Proton); 7,0–8,1 (13H, m, aromatische Phenyl- und Thienyl-Protonen, -CONH-).

b) 6 α -Methoxy-6 β -[D, L-2-(4-methylphenoxy-carbonyl)-thien-3-yl-acetamidol]-penicillansäure

1,2 g 6 α -Methoxy-6 β -[D, L-2-(4-methylphenoxy-carbonyl)-thien-3-yl-acetamidol]-penicillansäure-benzylester werden in 60 ml frisch destilliertem Äthanol gelöst und mit 6 ml Wasser behandelt. Dann setzt man 0,40 g 10prozentiger Palladiumkohle hinzu und hydriert das Gemisch 1 Stunde. Dann wird das Gemisch durch ein Filter aus Dicalciumsilicat und Dicalciumaluminat filtriert. Der Rückstand wird mit 5 ml frisch destilliertem Äthanol gewaschen. Dann gibt man weitere 0,40 g Katalysator hinzu und setzt die Hydrierung fort, bis kein Benzylester mehr durch Dünnschichtchromatographie an Silicagel in einem Gemisch aus Chloroform, Aceton und Essigsäure im Verhältnis von 50:50:7 als Laufmittel festgestellt werden kann. Man fügt 25 ml Wasser hinzu und destilliert das Äthanol unter vermindertem Druck ab. Dann stellt man das Gemisch durch Zugabe von Natriumbicarbonatlösung alkalisch, wäscht es mit Äther und säuert es mit 5n-Salzsäure an. Nach einem zweimaligen Extrahieren mit je 25 ml Äther wäscht man die Extrakte zweimal mit je 10 ml Wasser, trocknet sie und dampft sie unter vermindertem Druck ein. Man erhält die vorgenannte freie Säure.

Dünnschichtchromatographie an SiO₂ mit einem Gemisch aus Chloroform, Aceton und Essigsäure im Verhältnis 50:50:7 als Laufmittel: R_f = 0,65.

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ = 1,40 (6H, m, gem. Dimethylgruppen); 2,38 (3H, s, Toly-CH₃); 3,52 (3H, s, -OCH₃); 4,51 (1H, s, C₃-Proton);

5,17 (1H, s, );

5,71 (1H, s, C₅-Proton); 7,0–7,75 (5H, m, aromatische Toly- und Thienyl-4-Protonen); 8,18 (3H, m, Thienyl-2- und -5-Protonen, -CONH-).

Die erhaltene Verbindung wird in wasserfreiem Äther gelöst und mit 1 Äquivalent Natrium-2-äthylhexoat (als etwa 2-molare Lösung in 4-Methylpentan-2-on) behandelt, das mit wasserfreiem Äther verdünnt worden ist. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Äther gewaschen und getrocknet. Man erhält die gewünschte Verbindung in Form des Natriumsalzes in einer Ausbeute von 16%.

IR-Spektrum ν_{\max} (KBr): 3410 (breit), 2962, 1758, 1684, 1602, 1504, 1402, 1335, 1196, 1167, 1130, 848 und 779 cm⁻¹.

Beispiel 5

a) 6 β -[D, L-2-(3,4-Dimethylphenoxy-carbonyl)-phenyl-acetamidol]-6 α -methoxy-penicillansäure-benzylester

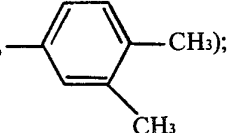
Nach dem in Beispiel 2(a) angegebenen Verfahren wird unter Verwendung von 1,42 g von Phenyl-malonsäure-mono-3,4-dimethylphenylester die vorgenannte Verbindung erhalten. Nach Chromatographie erhält man in einer Ausbeute von 64% den reinen Ester. IR-Spektrum η_{\max} (CHCl₃): 2880, 1770, 1730, 1690, 1490, 1150 cm⁻¹.

b) 6 β -[D, L-2-(3,4-Dimethylphenoxy-carbonyl)-phenyl-acetamidol]-6 α -methoxy-penicillansäure

Der Benzylester wird wie in Beispiel 2(b) angegeben hydriert. Man erhält in einer Ausbeute von 32,8% die vorgenannte Verbindung als Natriumsalz.

IR-Spektrum ν_{\max} (KBr): 3410, 2970, 1755, 1675, 1600, 1495, 1240, 1150, 700 cm⁻¹.

NMR-Spektrum (D₂O): δ = 1,47 (6H, m, gem. Dimethylgruppen);

1,82 (6H, s, );

3,54 (3H, d, -OCH₃); 4,31 (1H, s, C₃-Proton); 5,75 (1H, s, C₅-Proton); 6,6–7,7 (8H, m, aromatische Protonen). Dünnschichtchromatographie an SiO₂ mit einem Gemisch aus Chloroform, Aceton und Essigsäure im Verhältnis 50:50:7 als Laufmittel: R_f = 0,66.

Beispiel 6

a) 6 α -Methoxy-6 β -[D, L-2-(4-methylphenoxy-carbonyl)-phenylacetamidol]-penicillansäure-benzylester

In der gleichen Weise wie in Beispiel 2(a) acyliert man 6 β -Amino-6 α -methoxy-penicillansäure-benzylester mit dem Säurechlorid aus dem Phenyl-malonsäure-mono-4-methylphenylester und erhält die vorgenannte Verbindung in einer Ausbeute von 70% nach Reinigung durch Chromatographie an Silicagel.

Dünnschichtchromatographie an SiO₂ mit einem Gemisch aus Petroläther vom Siedebereich 60 bis 80°C und Äthylacetat im Verhältnis 3:1 als Laufmittel: R_f = 0,18.

IR-Spektrum ν_{\max} (CHCl₃): 2910, 1775, 1738, 1690, 1498, 1367, 1330, 1180 und 1010 cm⁻¹.

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ = 1,32 (6H, s, gem. Dimethylgruppen); 2,37 (3H, s, Toly-CH₃); 3,50 (3H, s, -OCH₃); 4,54 (1H, s, C₃-Proton); 4,99 (1H, s, PhCH₂); 5,29 (2H, s, -OCH₂Ph); 5,71 (1H, s, C₅-Proton); 6,9–8,15 (15H, m, aromatische Protonen, -CONH-).

b) 6 α -Methoxy-6 β -[D, L-2-(4-methylphenoxy-carbonyl)-phenylacetamidol]-penicillansäure-benzylester

Der 6 α -Methoxy-6 β -[D,L-2-(4-methylphenoxy-carbonyl)-phenylacetamido]-penicillansäure-benzylester wird nach dem in Beispiel 4(b) angegebenen Verfahren hydriert. Man erhält die vorgenannte Verbindung.

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ = 1,38 (6H, d, gem. Dimethylgruppen); 2,35 (3H, s, Toly-CH₃); 3,49 (3H, s, -OCH₃); 4,37 (1H, s, C₃-Proton); 5,00 (1H, s, PhCH<); 5,68 (1H, s, C₅-Proton); 6,86 – 7,84 (9H, m, aromatische Protonen); 8,16 (1H, d, -NHCO-); 9,00 (1H, s, -CO₂H).

Wie in Beispiel 5(b) beschrieben wird die freie Säure in das Natriumsalz überführt. Ausbeute 59,4%.

Dünnschichtchromatographie an SiO₂ mit einem Gemisch aus Chloroform, Aceton und Essigsäure im Verhältnis 50:50:7 als Laufmittel: R_f = 0,69.

IR-Spektrum ν_{\max} (KBr): 3400, 2962, 1755, 1685, 1605, 1505, 1345, 1195 und 700 cm⁻¹.

Beispiel 7

a) 6 α -Methoxy-6 β -(D,L-2-phenoxy-carbonyl-phenyl-acetamido)-penicillansäure-benzylester

1,28 g Phenyl-malonsäure-monophenylester wird 90 Minuten mit 5 ml Thionylchlorid unter Rückfluss und Rühren erhitzt. Die Lösung wird gekühlt und unter vermindertem Druck eingedampft. Dann setzt man 5 ml Toluol hinzu und dampft die Lösung wiederum unter vermindertem Druck ein. Man setzt nochmals 5 ml Toluol hinzu und wiederholt das Eindampfen. Man erhält das Säurechlorid, das zur Acylierung von 6 β -Amino-6 α -methoxy-penicillansäure-benzylester wie in Beispiel 3(a) beschrieben verwendet wird. Man erhält die gereinigte Verbindung in einer Ausbeute von 22,5%.

Dünnschichtchromatographie an SiO₂ mit einem Gemisch aus Äthylacetat und Petroläther vom Siedebereich 60 bis 80°C im Verhältnis 1:3 als Laufmittel: R_f = 0,16; mit einem Gemisch aus Chloroform, Aceton und Essigsäure im Verhältnis 50:50:7 als Laufmittel: R_f = 0,91.

IR-Spektrum ν_{\max} (CHCl₃): 3250, 2920, 1775, 1740, 1690, 1594, 1497, 1460, 1379, 1319, 1190, 1169, 1030, 699 cm⁻¹.
NMR-Spektrum (CDCl₃): δ = 1,34 (6H, m, gem. Dimethylgruppen); 3,50 (3H, d, OCH₃); 4,51 (1H, d, C₃-Proton); 4,95 (1H, s, PhCH<); 5,28 (2H, s, -CH₂Ph); 5,69 (1H, s, C₅-Proton); 7,52 (15H, m, 3x Ph-).

b) 6 α -Methoxy-6 β -(D,L-2-phenoxy-carbonyl-phenyl-acetamido)-penicillansäure

620 mg 6 α -Methoxy-6 β -(D,L-2-phenoxy-carbonyl-phenyl-acetamido)-penicillansäure-benzylester in 20 ml frisch destilliertem Äthanol werden mit 4,5 ml Wasser und 0,92 ml frisch zubereiteter n-Natriumbicarbonatlösung behandelt. Dann fügt man 620 mg 10prozentige Palladiumkohle in Stickstoffatmosphäre hinzu und hydriert das Gemisch 1 Stunde. Dann filtriert man das Gemisch durch ein Filter aus Dicalciumsilicat und Dicalciumaluminat und wäscht den Rückstand mit 10 ml 50prozentigem wässrigem Äthanol. Dann setzt man weiter 0,7 g Katalysator hinzu und setzt die Hydrierung fort, bis sich kein Benzylester mehr nachweisen lässt, wie dies durch Dünnschichtchromatographie an Silicagel in einem Gemisch aus Chloroform, Aceton und Essigsäure im Verhältnis 50:50:7 als Laufmittel ersichtlich ist. Das Gemisch wird durch einen Filter aus Dicalciumsilicat und Dicalciumaluminat filtriert, unter vermindertem Druck eingedampft, um Äthanol zu entfernen, und gefriergetrocknet. Man erhält die gewünschte Verbindung als Natriumsalz.

Dünnschichtchromatographie an SiO₂ mit einem Gemisch aus Chloroform, Aceton und Essigsäure im Verhältnis

50:50:7 als Laufmittel: R_f = 5,69.

IR-Spektrum ν_{\max} (KBr): 3420 (breit), 2967, 1710, 1680, 1597, 1490, 1190, 690 cm⁻¹.

5 NMR-Spektrum lässt erkennen, dass kein Benzylester mehr vorhanden ist.

Beispiel 8

a) 6 α -Methoxy-6 β -[D,L-2-(3-methylphenoxy-carbonyl)-2-phenylacetamido]-penicillansäure-benzylester

Wie in Beispiel 7(a) beschrieben, erhält man bei Verwendung von Phenyl-malonsäure-mono-3-methylphenylester nach Reinigung die vorgenannte Verbindung in einer Ausbeute von 76,0%. Dünnschichtchromatographie an SiO₂ mit einem Gemisch aus Äthylacetat und Petroläther vom Siedebereich 60 bis 80°C im Verhältnis 1:3 als Laufmittel: R_f = 0,11.

IR-Spektrum ν_{\max} (CCl₄): 3310, 1779, 1746, 1700, 1490 cm⁻¹.

20 NMR-Spektrum (CCl₄): δ = 1,20 (6H, s, gem. Dimethylgruppen); 2,35 (3H, s, Toly-CH₃); 3,40 und 3,44 (3H, 2 x s, -OCH₃); 4,37 (1H, s, C₃-Proton); 4,87 (1H, s, PhCH<); 5,20 (2H, s, -CO₂CH₂Ph); 5,58 (1H, s, C₅-Proton); 6,8–7,7 (14H, m, aromatische Protonen); 8,0–8,2 (1H, m, -NHCO-).

b) 6 α -Methoxy-6 β -(D,L-2-(3-methylphenoxy-carbonyl)-2-phenylacetamido)-penicillansäure

Der 6 α -Methoxy-6 β -[D,L-2-(3-methylphenoxy-carbonyl)-2-phenylacetamido]-penicillansäure-benzylester wird wie in Beispiel 4(b) angegeben hydriert. Man erhält die freie Säure.

NMR-Spektrum [CCl₄ + (CD₃)₂SO]: δ = 1,0 – 1,7 (6H, m, gem. Dimethylgruppen); 2,43 (3H, s, Toly-CH₃); 3,29 und 3,57 (3H, 2 x s, -OCH₃); 4,2 – 4,4 (1H, m, C₃-Proton); 5,22 (1H, s, PhCH<); 5,4 – 5,6 (1H, m, C₅-Proton); 6,9 – 7,8 (9H, m, aromatische Protonen); 9,8 – 10,1 (1H, m, -CONH-).

Die Säure wird in das Natriumsalz wie in Beispiel 5(b) beschrieben überführt. Ausbeute 73,5%.

Dünnschichtchromatographie an SiO₂ mit einem Gemisch aus Chloroform, Aceton und Essigsäure im Verhältnis 7:7:1 als Laufmittel: R_f = 0,66.

IR-Spektrum ν_{\max} (heisses Nujol): 3310, 1760, 1685, 1608 cm⁻¹.

Beispiel 9

a) 6 β -[D,L-2-(5-Indanyloxycarbonyl)-2-phenyl-acetamido]-6 α -methoxy-penicillansäure-benzylester

Wie in Beispiel 7(a) beschrieben wird unter Verwendung von Phenylmalonsäure-mono-5-indanylester die vorgenannte Verbindung in einer Ausbeute von 31,4% (nach Reinigung) hergestellt.

Dünnschichtchromatographie an SiO₂ mit einem Gemisch aus Äthylacetat und Petroläther vom Siedebereich 60 bis 80°C im Verhältnis 1:3 als Laufmittel: R_f = 0,145.

55 NMR-Spektrum (CDCl₃): δ = 1,2 – 1,7 (6H, m, gem. Dimethylgruppen); 1,9 – 2,6 (2H, m, Indanyl-2-CH₂-Gruppe); 2,93 [4H, t (J = 7Hz), Indanyl-1- und -3-CH₂-Gruppen]; 3,50 und 3,53 (3H, 2 x s, -OCH₃); 4,50 (1H, m, C₃-Proton); 4,95 (1H, s, PhCH<); 5,68 (1H, s, C₅-Proton); 6,8 – 7,8 (13H, m, aromatische Protonen); 7,9 – 8,1 (1H, m, -CONH-).

b) 6 β -[D,L-2-(5-Indanyloxycarbonyl)-2-phenyl-acetamido]-6 α -methoxy-penicillansäure

Die nach Beispiel 9(a) erhaltene Verbindung wird nach der in Beispiel 4(b) beschriebenen Methode hydriert.

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ = 1,48 (6H, s, gem. Dimethyl-

gruppen); 1,8 – 2,4 (2H, m, Indanyl-2-CH₂-Gruppe); 2,95 [4H, t, (J = 7Hz), Indanyl-1- und -3-CH₂-Gruppen]; 3,52 (3H, s, -OCH₃); 4,50 (1H, m, C₃-Proton); 4,98 (1H, s, PhCH<); 5,65 (1H, s, C₅-Proton); 6,8 – 7,8 (8H, m, aromatische Protonen).

Nach der Beschreibung in Beispiel 5(b) wird das Natriumsalz in einer Ausbeute von 21% hergestellt, wie durch Dünnschichtchromatographie an SiO₂ mit einem Gemisch aus Chloroform, Aceton und Essigsäure im Verhältnis 7:7:1 als Laufmittel festgestellt werden konnte.

Beispiel 10

a) 6β-(D,L-Isobutoxycarbonyl-2-phenyl-acetamido)-6α-methoxy-penicillansäure-benzylester

Bei Anwendung des Verfahrens gemäss Beispiel 2(a) mit Phenylmalonsäure-monoisobutylester erhält man nach dem Reinigen den vorgenannten Ester in einer Ausbeute von 35,9%.

Dünnschichtchromatographie an SiO₂ mit einem Gemisch aus Äthylacetat und Petroläther vom Siedebereich 60 bis 80°C im Verhältnis 1:3 als Laufmittel: R_f = 0,22.

IR-Spektrum ν_{max} (CHCl₃): 3300, 1780, 1740, 1720 cm⁻¹.

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ = 0,90 [6H, d, (J = 7Hz), -CH(CH₃)₂]; 1,32 (6H, s, gem. Dimethylgruppen); 2,0 (1H, m, -CH₂CH(CH₃)₂); 3,45 (3H, 2 x s, -OCH₃); 4,09 [2H, d, (J = 7Hz), -CO₂CH₂CH<]; 4,55 (1H, s, C₃-Proton); 4,82 (1H, s, PhCH<); 5,30 (2H, s, -CO₂CH₂Ph); 5,73 (1H, s, C₅-Proton); 7,5 (10H, m, 2 x Ph-); 8,27 – 8,42 (1H, 2 x s, -CONH-).

b) 6β-(D,L-2-Isobutoxycarbonyl-2-phenyl-acetamido)-6α-methoxy-penicillansäure

Der Benzylester wird wie in Beispiel 4(b) angegeben hydriert. Man erhält die vorgenannte Verbindung.

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ = 0,6 – 2,3 (13H, m, -CH(CH₃)₂ und gem. Dimethylgruppen); 3,52 (3H, s, -OCH₃); 4,07 [2H, d, (J = 7Hz), -CO₂CH₂CH<]; 4,46 (1H, m, C₃-Proton); 4,80 (1H, s, PhCH<); 5,62 (1H, s, C₅-Proton); 7,51 (5H, s, Ph-); 8,2 – 8,7 (1H, m, -CONH-).

Wie in Beispiel 5(b) beschrieben ist, wird die Säure in das Natriumsalz überführt. Ausbeute: 54,1%.

Dünnschichtchromatographie an SiO₂ mit einem Gemisch aus Chloroform, Aceton und Essigsäure im Verhältnis 7:7:1 als Laufmittel: R_f = 0,60.

IR-Spektrum ν_{max} (heisses Nujol): 3300, 1760, 1690, 1605 cm⁻¹.

Beispiel 11

a) 6α-Methylthio-6β-(D,L-2-phenoxy-carbonyl-2-phenyl-acetamido)-penicillansäure-benzylester

1,57 g (3,0 mMol) des Toluol-4-sulfonats des 6β-Amino-6α-methylthio-penicillansäure-benzylesters werden mit 100 ml Äthylacetat und 75 ml einer 0,5n-Bicarbonatlösung bei 0 bis 5°C geschüttelt, bis sich alles gelöst hat. Dann trennt man die Äthylacetatschicht ab, extrahiert die wässrige Schicht zweimal mit je 25 ml Äthylacetat, vereint die Extrakte, trocknet sie über wasserfreiem Magnesiumsulfat und dampft sie ein. Man erhält 6β-Amino-6α-methylthio-penicillansäure-benzylester. Dieser Ester wird in 60 ml Dichlormethan, das 0,67 ml Pyridin enthält, gelöst, im Eisbad gekühlt und mit 1,28 g (5,0 mMol) 2-Phenoxy-carbonyl-2-phenylacetylchlorid (das aus Phenyl-malonsäure-monophenylester hergestellt worden ist) in 20 ml Dichlormethan behandelt, wie dies in Beispiel 7(a) beschrieben ist. Die Lösung wird 2 Stunden gerührt und dann eingedampft. Man erhält ein Öl, das in Äthylacetat gelöst wird. Die Lösung wird nacheinander mit Wasser, 10prozentiger Citronensäurelösung, Wasser, n-Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Koch-

salzlösung gewaschen, dann getrocknet und eingedampft. Man erhält ein Öl. Nach Chromatographie an Silicagel erhält man 1,32 g (= 74,5% der Theorie) der vorgenannten Verbindung als blassgelben Schaum.

5 Dünnschichtchromatographie an SiO₂ mit einem Gemisch aus Äthylacetat und Petroläther vom Siedebereich 60 bis 80°C im Verhältnis 1:3 als Laufmittel: R_f = 0,16. IR-Spektrum ν_{max} (heisses Nujol): 3300, 1780, 1740 und 1690 cm⁻¹.

10 NMR-Spektrum (CDCl₃): δ = 7,90 (1H, s, -NHCO-); 7,0 – 7,8 (15H, m, 3 x Ph-); 5,67 und 5,63 (1H, 2 x s, C₅-Proton); 5,23 (2H, s, -CO₂CH₂Ph); 4,95 (1H, s, PhCH<); 4,50 und 4,47 (1H, 2 x s, C₃-Proton); 2,25 und 2,22 (3H, 2 x s, -SCH₃); 1,35 und 1,30 (6H, 2 x s, gem. Dimethylgruppen).

15 b) 6α-Methoxy-6β-(D,L-2-phenoxy-carbonyl-2-phenyl-acetamido)-penicillansäure-benzylester

0,523 g (0,91 mMol) 6α-Methylthio-6β-(D,L-2-phenoxy-carbonyl-2-phenyl-acetamido)-penicillansäure-benzylester und 0,29 g Quecksilber(II)-acetat in 4 ml Methanol werden unter Stickstoff 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Methanol unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit Äther geschüttelt, durch einen Filter aus Dicalciumsilicat und Dicalciumaluminat filtriert und das 25 Filtrat zu einem strohfarbenen Schaum eingedampft. Die Chromatographie an Silicagel liefert 0,270 g (= 52,7% der Theorie) an der vorgenannten Verbindung.

Dünnschichtchromatographie an SiO₂ mit einem Gemisch aus Äthylacetat und Petroläther vom Siedebereich 60 bis 80°C im Verhältnis 1:3 als Laufmittel: R_f = 0,14.

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ = 8,12 und 8,02 (1H, 2 x s, -NHCO-); 7,9 – 7,0 (12H, m, 3 x Ph-); 5,70 (1H, s, C₅-Proton); 5,25 (2H, s, -CO₂CH₂Ph); 5,00 (1H, s, PhCH<); 4,49 (1H, s, C₃-Proton); 3,50 und 3,47 (3H, 2 x s, -OCH₃); 1,33 (6H, s, gem. Dimethylgruppen).

c) 6α-Methoxy-6β-(D,L-phenoxy-carbonyl-phenyl-acetamido)-penicillansäure

40 Beim Verseifen des Benzylesters gemäss Beispiel 7(b) erhält man die vorgenannte Verbindung.

Beispiel 12

a) 6α-Methoxy-6β-(D,L-2-phenoxy-carbonyl-2-thien-2'-yl-acetamido)-penicillansäure-benzylester

Thien-2-yl-malonsäure-monophenylester wird in 75 ml Dichlormethan gelöst, dem man 3 Tropfen Dimethylformamid zugesetzt hat. Diese Lösung wird mit 0,6 ml Oxalylchlorid versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Lösung unter vermindertem Druck eingedampft. Man erhält das Säurechlorid, das wie in Beispiel 5(a) angegeben zur Acylierung von 6β-Amino-6α-methoxy-penicillansäure-benzylester verwendet wird. Man erhält den vorgenannten gereinigten Ester in einer Ausbeute von 44%. 55 Dünnschichtchromatographie an SiO₂ mit einem Gemisch aus Äthylacetat und Petroläther vom Siedebereich 60 bis 80°C im Verhältnis 1:2 als Laufmittel: R_f = 0,26.

NMR-Spektrum (CdCl₂): δ = 1,29 (6H, s, gem. Dimethylgruppen); 3,49 (3H, d, -OCH₃); 4,50 (1H, s, C₃-Proton); 3,25 (2H, s, Ph-CH₂-O-); 5,34 (1H, s, >CHCONH-); 5,70 (1H, s, C₅-Proton); 7,50 (13H, m, aromatische Phenyl- und Thienyl-Protonen); 8,11 (1H, d, -CONH-). IR-Spektrum ν_{max} (heisses Nujol): 3300, 1775, 1650, 1700, 1200, 770 cm⁻¹.

65 b) 6α-Methoxy-6β-(D,L-2-phenoxy-carbonyl-2-thien-2'-yl-acetamido)-penicillansäure

Der 6α-Methoxy-6β-(D,L-2-phenoxy-carbonyl-2-thien-2'-yl-

yl-acetamido)-penicillansäure-benzylester wird wie in Beispiel 4(b) angegeben hydriert. Man erhält die freie Säure in einer Ausbeute von 67%. NMR-Spektrum (CDCl₃): δ = 1,40 (6H, d, gem. Dimethylgruppen); 3,42 (3H, s, -OCH₃); 4,40 (1H, s, C₃-Proton); 5,15 (1H, s, CHCONH-); 5,57 (1H, s, C₅-Proton); 7,24 (9H, m, aromatische Thienyl- und Phenyl-Protonen, -CO₂H); 7,67 (1H, d, -CONH-).

Die Säure wird wie in Beispiel 7(b) beschrieben in das Natriumsalz überführt. Ausbeute: 77,9%.

Dünnschichtchromatographie an SiO₂ mit einem Gemisch aus Chloroform, Aceton und Essigsäure im Verhältnis 50:50:7 als Laufmittel: R_f = 0,60.

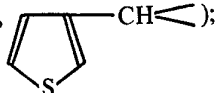
Beispiel 13

a) 6α-Methoxy-6β-[D,L-2-(phthalid-3-yloxy-carbonyl)-thien-3'-yl-acetamido]-penicillansäure-benzylester

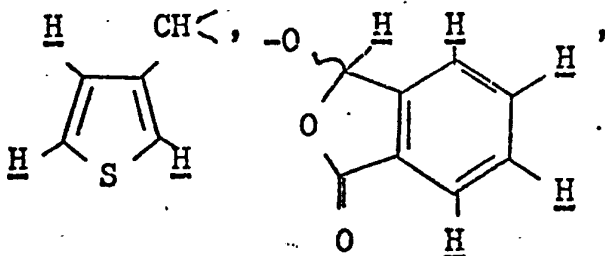
1,59 g Thien-3-yl-malonsäure-monophthalid-3-ylester werden bei Raumtemperatur in 35 ml wasserfreies Methylendichlorid eingerührt und mit 2,1 ml Oxalylchlorid und 1 Tropfen Dimethylformamid versetzt. Nach 90 Minuten wird die Lösung unter vermindertem Druck eingedampft. Man verwendet die Verbindung zur Acylierung des 6β-Amino-6α-methoxy-penicillansäure-benzylester wie in Beispiel 2(a) angegeben. Nach der Chromatographie erhält man die Verbindung in einer Ausbeute von 22%.

IR-Spektrum ν_{max} (CH₂Cl₂): 1782, 1750, 1708, 1218, 1133 cm⁻¹.

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ = 1,37 (6H, gem. Dimethylgruppen); 3,44 (3H, m, -OCH₃); 4,28 (1H, s, C₃-Proton); 5,00 (1H, s,



5,30 (2H, s, -OCH₂Ph); 5,67 (1H, s, C₅-Proton); 7,0 - 8,2 (14H, m, -CONH-),



-OCH₂Ph).

Dünnschichtchromatographie an SiO₂ mit einem Gemisch aus Äthylacetat und Petroläther vom Siedebereich 60 bis 80°C im Verhältnis 1:2 als Laufmittel: R_f = 0,12.

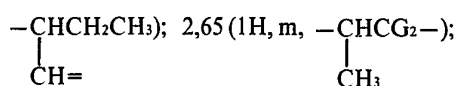
b) Die Hydrierung wie in Beispiel 4(b) liefert die 6α-Methoxy-6β-[D,L-2-(phthalid-3'-yl-oxycarbonyl)-2-thien-3'-yl-acetamido]-penicillansäure.

Beispiel 14

a) 6β-[D,L-2-(2-sek.-Butylphenoxycarbonyl)-thien-3'-yl-acetamido]-6α-methoxy-penicillansäure-benzylester

Die Herstellung der Verbindung erfolgt wie in Beispiel 2(a) angegeben. Man erhält nach der Chromatographie die Verbindung in einer Ausbeute von 29,4%.

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ = 1,1 (14H, m, gem. Dimethylgruppen,



4,55 (1H, s, C₃-Proton); 5,15 (1H, s, >CHCONH-); 5,29 (2H, s, -CH₂Ph); 5,73 (1H, s, C₅-Proton); 6,9 - 8,2 (13H, m, aromatische und Thienyl-Protonen, -CONH-).

5 b) 6β-[D,L-2-(2-sek.-Butylphenoxycarbonyl)-thien-3'-yl-acetamido]-6α-methoxy-penicillansäure

Der 6β-[D,L-2-(2-sek.-Butylphenoxycarbonyl)-thien-3'-yl-acetamido]-6α-methoxy-penicillansäure-benzylester wird wie in Beispiel 4(b) angegeben hydriert. Man erhält die vorgenannte Verbindung in einer Ausbeute von 46%. Diese Säure wird unter Verwendung von Natrium-2-äthylhexoat in das Natriumsalz überführt. Ausbeute: 19% der Theorie.

Dünnschichtchromatographie an SiO₂ mit einem Gemisch aus Chloroform, Aceton und Essigsäure im Verhältnis 50:50:7 als Laufmittel: R_f = 0,65.

IR-Spektrum ν_{max} (KBr): 3410, 1965, 1755, 1600, 1175 und 758 cm⁻¹.

Beispiel 15

6β-[D,L-2-(2-Äthylphenoxycarbonyl)-thien-3'-yl-acetamido]-6α-methoxy-penicillansäure-benzylester

Die Herstellung erfolgt wie in Beispiel 2(a) angegeben. Man erhält die vorgenannte Verbindung nach der Chromatographie in einer Ausbeute von 23,5%.

Dünnschichtchromatographie an SiO₂ mit einem Gemisch aus Äthylacetat und Petroläther vom Siedebereich 60 bis 80°C im Verhältnis 1:2 als Laufmittel: R_f = 0,29.

30 IR-Spektrum ν_{max} (CHCl₃): 2950, 1778, 1741, 1490, 1320, 1165 cm⁻¹.

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ = 1,25 (9H, m, gem. Dimethylgruppen, -CH₂CH₃); 2,5 (2H, q, -CH₂CH₃); 3,51 (3H, s, -OCH₃); 4,52 (1H, s, C₃-Proton); 5,18 (1H, s, >CHCONH-); 5,28 (2H, s, -CH₂Ph); 5,75 (1H, s, C₅-Proton); 7,4 (12H, m, Thienyl- und aromatische Protonen); 8,07 (1H, d, -CONH).

Die Hydrierung wie in Beispiel 4(b) angegeben liefert 6β-[D,L-2-(2-Äthylphenoxycarbonyl)-thien-3'-yl-acetamido]-6α-methoxypenicillansäure.

Beispiel 16

a) 6α-Methoxy-[D,L-2-(4-isopropylphenoxycarbonyl)-thien-3'-yl-acetamido]-penicillansäure-benzylester

Die Herstellung erfolgt wie in Beispiel 2(a). Man erhält nach der Chromatographie die Verbindung in einer Ausbeute von 47,2%. Dünnschichtchromatographie an SiO₂ mit einem Gemisch aus Äthylacetat und Petroläther vom Siedebereich 60 bis 80°C im Verhältnis 1:2 als Laufmittel: R_f = 0,41.

50 IR-Spektrum ν_{max} (CHCl₃): 2950, 1780, 1740, 1700, 1500, 1140 cm⁻¹.

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ = 1,22 (12H, m, gem. Dimethylgruppen, -CH(CH₃)₂); 2,95 (1H, m, -CH(CH₃)₂); 3,5 (3H, s, -OCH₃); 4,51 (1H, s, C₃-Proton); 5,11 (1H, s, >CHCONH-); 5,30 (2H, s, CH₂Ph); 5,70 (1H, s, C₅-Proton); 7,5 (12H, m, Thienyl- und aromatische Protonen, -CONH-).

b) 6α-Methoxy-6β-[D,L-2-(4-isopropylphenoxycarbonyl)-thien-3'-yl-acetamido]-penicillansäure

6α-Methoxy-6β-[D,L-2-(4-isopropylphenoxycarbonyl)-thien-3'-yl-acetamido]-penicillansäure-benzylester wird wie in Beispiel 4(b) angegeben hydriert. Man erhält die vorgenannte Verbindung, die unter Verwendung von Natrium-2-äthylhexoat in 4-Methylpentan-2-on in das Natriumsalz überführt wird. Ausbeute: 37,2% der Theorie.

Dünnschichtchromatographie an SiO₂ mit einem Gemisch aus Chloroform, Aceton und Essigsäure im Verhältnis 50:50:7 als Laufmittel: R_f = 0,66.

IR-Spektrum ν_{\max} (KBr): 3400, 2960, 1765, 1600, 1200, 847 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (CDCl_3): $\delta = 1,4$ (12H, m, gem. Dimethylgruppen, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,0 (1H, m, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,54 (3H, s, $-\text{OCH}_3$); 4,5 (1H, s, C_3 -Proton); 5,15 (1H, s, $>\text{CHCONH}-$); 5,71 (1H, s, C_5 -Proton); 7,4 (7H, m, Thienyl- und aromatische Protonen); 8,00 (1H, s, $-\text{CONH}-$).

Biologische Daten

1. Antibakterielle Wirkung

Die antibakterielle Wirksamkeit einer Anzahl von Verbindungen nach vorliegender Erfindung ist in den nachste-

henden Tabellen 1, 2 und 3 in Form von Mindesthemmkonzentrationen angegeben.

Die Tabelle 1 bezieht sich auf α -Ester des 6-Methoxy-carbenicillins der allgemeinen Formel I, in der R der Phenylrest und R^2 ein Wasserstoffatom ist.

Die Tabelle 2 bezieht sich auf α -Ester des 6-Methoxy-ticar-cillins der allgemeinen Formel I, in der R die 3-Thienylgruppe und R^2 ein Wasserstoffatom ist.

Die Tabelle 3 bezieht sich auf Phenylester der 6α -Methoxy- 6β -(2-carboxy-2'-thien-2'-yl-acetamido)-penicillansäure der allgemeinen Formel I, in der R die 2-Thienylgruppe, R^2 ein Wasserstoffatom und R^1 die Phenylgruppe ist.

Tabelle 1
 α -Ester des 6-Methoxy-carbencillins

Beispiel	5	6	8	11	9	10
	R ¹ =	R ¹ =	R ¹ =	R ¹ =	R ¹ =	R ¹ =
E. coli JT1	5,0	5,0	2,5	5,0	10	50
E. coli JT4	5,0	12,5	25	25	25	250
E. coli JT 425	5,0	5,0	5,0	10	25	125
Salm typhi	5,0	12,5	5,0	10	10	50
Shig sonnei	5,0	2,5	2,5	2,5	10	50
Ps. aeruginosa 10662	>100	500	500	>100	>100	>500
Ps. aeruginosa 10662(10 ⁻²)	>100	250	250	>100	>100	>500
Serratia marcescens US32	25	25	12,5	25	25	250
Klebsiella aerogenes A	1,0	0,5	0,5	1,0	2,5	25
Enterobacter cloacae N1	5,0	5,0	2,5	5,0	10	50
P. mirabilis C977	5,0	2,5	2,5	2,5	10	50
P. mirabilis 889	5,0	5,0	2,5	5,0	10	50
P. morganii	5,0	2,5	2,5	2,5	10	50
P. rettgeri	2,5	2,5	1,25	2,5	10	50
B. subtilis	>100	>500	>500	>100	>100	250
Staph. aureus Oxford	>100	500	500	>100	>100	50
Staph. aureus Russell	>100	500	>500	>100	>100	50
Staph. aureus 1517	>100	>500	>500	>100	>100	>500
Strep. faecalis	25	>500	>500	>100	>100	>500
β -haemolytisches Strep. CN10	—	125	>500	50	>100	0,5

Mindesthemmkonzentration in $\mu\text{g/ml}$

serienmässige Verdünnung in 5prozentigem Blutagar

Tabelle 2
 α-Ester des 6 α-Methoxy-ticarclilins

Beispiel	1	2	4	3	14	16
	R ¹ =	R ¹ =	R ¹ =	R ¹ =	R ¹ =	R ¹ =
<i>E. coli</i> JT1	2,5	25	5,0	5,0	2,5	0,5
<i>E. coli</i> JT4	12,5	50	5,0	5,0	5,0	2,5
<i>E. coli</i> JT425	6,2	25	5,0	5,0	2,5	2,5
<i>Salm typhi</i>	6,2	50	2,5	5,0	2,5	2,5
<i>Shig sonnei</i>	125	5,0	2,5	2,5	0,5	0,5
<i>Ps aeruginosa</i> 10662	125	>500	>100	250	250	500
<i>Ps. aeruginosa</i> 10662(10 ⁻²)	125	500	>100	125	250	250
<i>Serratia marcescens</i> US32	25	>500	10	12,5	12,5	5,0
<i>Klebsiella aerogenes</i> A	1,25	50	1,0	2,5	0,5	0,25
<i>Enterobacter cloacae</i> N1	6,2	50	5,0	5,0	2,5	1,25
<i>P. mirabilis</i> C977	1,25	50	2,5	5,0	2,5	1,25
<i>P. mirabilis</i> 889	25	25	2,5	5,0	2,5	1,25
<i>P. morganii</i>	2,5	25	2,5	5,0	2,5	0,5
<i>P. rettgeri</i>	2,5	5,0	2,5	2,5	0,5	0,5
<i>B. subtilis</i>	125	125	>100	>500	250	>500
<i>Staph. aureus</i> Oxford	125	25	>100	500	250	250
<i>Staph. aureus</i> Russell	>250	50	>100	500	500	500
<i>Staph. aureus</i> 1517	>250	250	>100	>500	>500	>500
<i>Strep. Faecalis</i>	>250	>500	>100	>500	>500	>500
<i>β-haemolytisches Strep. CN10</i>	25	1,25	50	125	12,5	50

Mindesthemmkonzentration in µg/ml

serienmäßige Verdünnung in 5prozentigem Blutagar

Tabelle 3

Beispiel	12
	Mindesthemmkonzentration in µg/ml
E. coli JT1	5,0
E. coli JT4	12,5
E. coli JT425	5,0
Salm typhi	12,5
Shig sonnei	2,5
Ps. aeruginosa 10662	250
Ps. aeruginosa 10662(10 ⁻²)	250
Serratia marcescens US32	12,5
Klebsiella aerogenes A	0,5
Enterobacter cloacae N1	5,0
P. mirabilis C977	2,5
P. mirabilis 889	2,5
P. morganii	2,5
P. rettgeri	2,5
B. subtilis	250
Staph. aureus Oxford	50
Staph. aureus Russell	500
Staph. aureus 1517	>500
Strep. feacalis	>500
β-haemolytisches Strep. CN10	25

serienmäßige Verdünnung in 5prozentigem Blutagar

2. Orale Absorption

Es werden bei Mäusen die Blutspiegel von 6-Methoxy-ticarillin und 6-Methoxy-carbenicillin nach einer oralen Verabreichung der Ester gemessen. Bei Tieren, die bestimmte Verbindungen erhalten hatten wurde auch der Urin gesammelt und biochromatographisch festgestellt, ob nicht hydrolysierte Ester ausgeschieden werden. Das Ausmass der Hydrolyse der Ester während des mikrobiologischen Versuchs wird im Mäuseblut und in Kochsalzlösung gemessen.

Es werden die folgenden Methoden angewendet:

Species:

18 bis 22 g schwere männliche Albinomäuse CS1

Verabreichungsweg:
oral

Dosierung:

Jeder Ester wird in einer Dosis verabreicht, die 100 mg/kg,

bezogen auf die freie Stammpenicillansäure enthält.

50 Versuch:

Proben werden untersucht in Form der Stammpenicilline unter Verwendung von *Neisseria catarrhalis* als Versuchorganismus.

55 Chromatographie:

Der Urin wird von Mäusen gesammelt, die die Verbindungen der Beispiele 2, 3, 4, 6 und 10 erhalten haben. Die Proben werden im Biochromatogramm aufgezeichnet. Es wird ein Butanol:Äthanol:Wasser-System im Verhältnis 4:1:5 angewendet, und die Streifen werden auf Agarplatten, die mit *Neisseria catarrhalis* beimpft sind, sichtbar gemacht.

Die Ergebnisse der Blutspiegel bei Mäusen sind in den Tabellen 4 und 5 angegeben.

65 Keine Blutspiegel werden festgestellt nach einer Dosierung von 6-Methoxy-carbenicillin bei 100 mg/kg unter den gleichen Bedingungen.

Tabelle 4

Blutspiegel von 6-Methoxy-ticarillin bei Mäusen nach oralen Dosen einer Reihe von α -Carboxyestern in einer Menge von 100 mg/kg

Ester		Maus Nr.	Konzentration ($\mu\text{g/ml}$) von 6-Methoxy-ticarillin in Minuten nach der Verabreichung					
Beispiel	Typ		10	20	30	60	120	240
2	isobutyl	1	4,6	8,0	10,5	4,9	3,6	0,54
		2	4,6	8,6	11,5	9,0	4,3	0,94
		3	3,1	6,1	11,0	8,6	2,8	0,58
		4	3,0	4,1	11,3	7,8	3,1	0,59
		5	6,4	5,6	9,4	7,9	2,5	1,6
		Mittel	4,3	6,6	10,7	7,6	3,3	0,85
4	4-methylphenyl	1	1,3	1,7	3,2	1,72	0,48	0,31
		2	1,2	1,6	3,7	2,2	0,21	<0,10
		3	0,99	1,95	3,0	2,1	0,50	0,27
		4	1,25	1,95	1,7	1,85	0,52	0,51
		5	1,1	3,5	2,0	1,4	-	-
		Mittel	1,2	2,14	2,7	1,85	0,43	0,29
3	5-indanyl	1	4,5	8,1	8,5	2,8	0,62	0,44
		2	3,8	9,0	5,2	3,8	1,45	1,0
		3	3,1	8,0	8,0	2,55	1,5	0,78
		4	2,7	6,8	4,4	7,0	0,5	0,36
		5	4,8	3,5	8,5	3,7	-	-
		Mittel	3,8	7,1	6,9	4,0	1,0	0,64

Tabelle 5

Blutspiegel von 6-Methoxy-ticarillin bei Mäusen nach oralen Dosen einer Reihe von α -Carboxyestern in einer Menge von 100 mg/kg.

Ester		Maus Nr.	Konzentration ($\mu\text{g/ml}$) von 6-Methoxy-ticarillin in Minuten nach der Verabreichung					
Beispiel	Typ		10	20	30	60	120	240
11	phenyl	1	3,4	5,4	10,5	3,9	3,0	0,85
		2	5,0	7,0	6,4	4,3	2,9	0,53
		3	3,9	6,1	7,4	5,6	2,0	1,4
		4	3,8	15,9	8,4	2,1	1,4	0,80
		5	2,9	-	5,8	3,5	1,7	0,78
		Mittel	3,8	6,1	7,7	3,9	2,2	0,87
5	3,4-dimethyl phenyl	1	9,2	7,4	19,0	15,0	7,8	1,8
		2	13,0	9,2	17,5	11,0	7,7	4,9
		3	12,0	11,5	14,5	8,5	7,5	3,7
		4	7,8	13,0	20,0	4,4	5,3	3,1
		5	8,0	-	-	-	-	-
		Mittel	10,0	10,3	17,8	9,7	7,1	3,4
6	4-methyl phenyl	1	6,5	10,0	9,4	11,5	3,8	1,8
		2	6,5	10,5	11,5	15,0	3,1	1,1
		3	3,8	10,2	9,6	7,4	4,9	2,0
		4	2,1	6,5	12,0	9,5	3,2	2,6
		5	2,4	10,5	9,6	8,9	3,1	0,62
		Mittel	4,3	9,5	10,4	10,5	3,6	1,6
8	3-methyl phenyl	1	1,4	5,4	12,0	9,4	4,3	3,5
		2	4,6	8,8	11,9	6,5	4,9	2,4
		3	2,7	9,3	12,0	5,3	4,0	1,8
		4	3,1	8,4	13,5	9,0	-	0,7
		5	2,6	5,1	13,5	6,8	5,4	1,2
		Mittel	2,9	7,4	12,6	7,4	4,7	1,9

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Blutspiegel von 6-Methoxy-ticarcillin bei Mäusen nach oralen Dosen einer Reihe von α -Carboxyestern in einer Menge von 100 mg/kg.

Ester		Maus Nr.	Konzentration ($\mu\text{g/ml}$) von 6-Methoxy-ticarcillin in Minuten nach der Verabreichung					
Beispiel	Typ		10	20	30	60	120	240
9	5-indanyl	1	2,9	15,0	22,0	5,8	3,7	2,3
		2	1,4	22,0	15,2	15,2	5,8	1,6
		3	5,6	14,0	14,5	12,0	5,0	3,0
		4	2,5	20,0	9,2	7,0	3,7	1,9
		5	5,4	-	-	8,8	-	-
		Mittel	3,6	17,8	15,2	9,8	4,6	2,2
10	isobutyl	1	6,2	9,2	9,0	5,5	8,0	1,4
		2	4,7	9,8	15,0	10,7	8,8	2,0
		3	4,8	14,0	16,5	12,0	5,2	3,0
		4	3,9	11,7	13,5	14,0	4,7	4,1
		5	4,7	13,0	15,5	12,0	4,9	1,5
		Mittel	4,9	11,5	13,9	10,8	6,3	2,4