

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 161082 B

PATENTDIREKTORATET  
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0236/77

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> C 07 D 501/34

(22) Indleveringsdag: 21 jan 1977

(41) Alm. tilgængelig: 24 jul 1977

(44) Fremlagt: 27 maj 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 23 jan 1976 FR 7601834

11 jun 1976 FR 7617743

18 aug 1976 FR 7625051

(71) Ansøger: \*Roussel-Uclaf S.A.; 35, Boulevard des Invalides; Paris 7e, FR

(72) Opfinder: Rene \*Heymes; FR, Andre \*Lutz; FR

(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Magnus Jensens Eftf.

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af syn-isomere oximderivater af 7-aminothiazolyacetamidocephalosporansyre**

(56) Fremdragne publikationer

FR 2123545 B1, FR 2137899 B1, FR 2294690 B1

DK 161082 B

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte syn-isomere oximderivater af 7-aminothiazolylacetamidocephalosporansyre med den i krav 1's indledning angivne almene formel I.

5 Blandt værdier af R' skal nævnes methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec.-butyl, tert.-butyl, vinyl, propenyl, butenyl, ethynyl og propargyl.

Blandt værdierne af A skal især nævnes et ækvivalent natrium, kalium, lithium, calcium eller magnesium.  
10 Blandt de organiske baser, som kan repræsenteres ved A, skal nævnes trimethylamin, triethylamin, methylamin, propylamin, N,N-dimethylethanolamin, tris-(hydroxymethyl)-aminomethan, arginin og lysin.

Opfindelsen angår specielt en fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne med formlen I, hvor A betegner et hydrogenatom, et natriumatom eller et ækvivalent diethylamin.  
15

Blandt forbindelserne med formlen I skal især nævnes de forbindelser, som er beskrevet nedenfor i eksemplerne, og navnlig:  
20

- 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer,
- natriumsaltet af 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer,  
25
- 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, som opnået ved fremgangsmåden ifølge eksempel 4,
- natriumsaltet af 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, som  
30 opnået ved fremgangsmåden ifølge eksempel 7,
- det krystalliserede natriumsalt af 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer,
- 35 - 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer, og dens

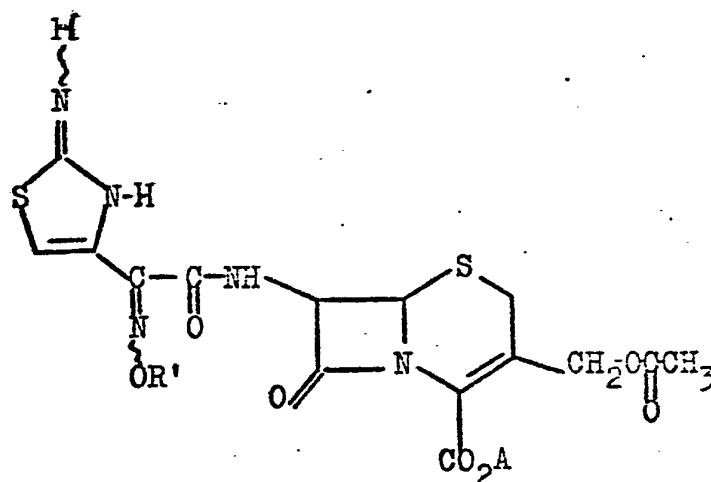
salte med alkalimetaller, jordalkalimetaller, magnesium og organiske aminerede baser,

- 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazoly1)-2-((2-propenyl)-oxyimino)-acetamido)ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer, og dens salte med alkalimetaller, jordalkalimetaller, magnesium og organiske aminerede baser og

- 3-acetoxymethyl-7-(2-amino-4-thiazoly1)-2-((1-methylethoxy)-imino)-acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer, og dens salte med alkalimetaller, jordalkalimetaller, magnesium og organiske aminerede baser.

Det vil forstås, at de ovennævnte forbindelser med formlen I kan eksistere:

- enten i den med formlen I angivne form
- eller i form af produkterne med formlen I<sub>2</sub>:



hvor R' og A har samme betydning som ovenfor.

Det vil ligeledes forstås, at produkterne med formlen I' kan eksistere i de samme to former som angivet ovenfor for produkterne med formlen I.

Fremgangsmåden til fremstilling af produkterne med formlen I' er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

Fremgangsmåden til fremstilling af produkterne med formlen I er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

I en foretrukken udførelsesform for fremgangsmåden til fremstilling af produkterne med formlen I behandler man 7-aminocephalosporansyre med et funktionelt derivat af syren med formlen II såsom et syreanhydrid eller syrechlorid, idet anhydridet kan være dannet in situ ved indvirkning af isobutylchlorformiat eller dicyclohexylcarbodiimid på syren. Man kan ligeledes benytte andre halogenider eller også andre anhydrider dannet in situ ved indvirkning af andre alkylchlorformiater, et dialkylcarbodiimid eller et andet dicycloalkylcarbodiimid. Man kan ligeledes benytte andre syrederivater såsom syreazidet, det aktiverede syreazid eller en aktiveret syreester dannet med f.eks. hydroxysuccinimid, p-nitrophenol eller 2,3-dinitrophenol. I det tilfælde, hvor omsætningen af 7-aminocephalosporansyre sker med et halogenid af syren med den almene formel IIc eller II eller med et anhydrid dannet med et isobutylchlorformiat, arbejder man fortrinsvis i nærværelse af et basisk middel.

Som basisk middel kan man f.eks. vælge et alkalimetalscarbonat eller en tertiær organisk base såsom N-methylmorpholin, pyridin eller en trialkylamin såsom triethylamin.

Som surt hydrolysemiddel, hvormed man eventuelt behandler produkterne med formlen Ia, skal nævnes myresyre, trifluoreddikesyre eller eddikesyre. Disse syrer kan anvendes vandfrie eller i vandig opløsning. Som hydrolysemiddel skal især nævnes systemet bestående af zink og eddikesyre.

Man benytter fortrinsvis et surt hydrolysemiddel såsom vandfri trifluoreddikesyre eller myresyre eller eddikesyre, begge i vandig tilstand, til eliminering af tert.-butoxycarbonyl- eller tritylgrupperne.

Man benytter fortrinsvis systemet bestående af zink og eddikesyre til eliminering af trichlorethylgruppen og en katalytisk halogenering til eliminering af benzyl-, dibenzyl- og carbobenzyloxygrupperne.

Produkterne med formlen Ib kan omdannes til salte

efter gængse metoder. Saltdannelsen kan f.eks. opnås ved indvirkning på disse syrer af en uorganisk base såsom f.eks. natrium- eller kaliumhydroxid eller natriumbicarbonat eller et salt af en substitueret eller usubstitueret aliphatisk carboxylsyre såsom diethyleddikesyre, ethylhexansyre eller specielt eddikesyre.

De foretrukne salte af ovennævnte syrer er natriumsaltene.

Saltdannelsen kan ligeledes opnås ved indvirkning af en organisk base såsom triethylamin.

Til fremstilling af saltene kan solvaterne af de frie syrer ligeledes benyttes som udgangsprodukter i stedet for de frie syrer. Man kan f.eks. nævne de solvater, som fås med vand, myresyre eller en alkohol.

Solvaterne med en alkohol, specielt ethanol, kan også opnås, idet man f.eks. behandler med en blanding af alkohol og vand det solvat, som er dannet med myresyre, idet denne behandling efterfølges af en inddampning af opløsningen.

Denne saltdannelse udføres fortrinsvis i et opløsningsmiddel eller en blanding af opløsningsmidler såsom vand, ethylether, methanol, ethanol eller acetone.

Saltene fås i amorf eller krystallinsk form afhængende af de benyttede reaktionsbetingelser.

De krystallinske salte fremstilles fortrinsvis, idet man omsætter de frie syrer eller deres solvater, som er dannet med f.eks. myresyre eller ethanol, med et af saltene af de aliphatiske carboxylsyrer, som er nævnt ovenfor, fortrinsvis natriumacetat.

Ved fremstillingen af et natriumsalt udføres reaktionen i et passende organisk opløsningsmiddel såsom f.eks. methanol, hvilket opløsningsmiddel kan indeholde små mængder vand.

Det er desuden muligt at omdanne de amorfe salte til deres krystallinske form. Til dette formål kan et amorft natriumsalt, som kan foreligge i form af et solvat med f.eks. 0,5, 1 eller 1,5 mol vand, opløses i et passende

organisk opløsningsmiddel, fortrinsvis en lavmolekylær alkohol såsom methanol, og krystallisationen kan da foretages direkte eller ved tilsætning af andre opløsningsmidler, f.eks. ethanol, isopropanol, n-butanol, acetone, ethere og i almindelighed med methanol blandbare organiske opløsningsmidler.

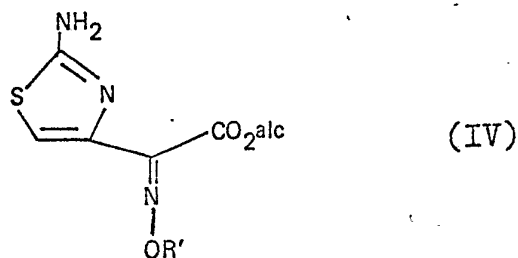
Hvis udgangsproduktet, opløsningsmidlet eller de to bestanddele indeholder vand, kan det krystallinske salt fås i hydratiseret form, f.eks. har man kunnet isolere det krystallinske natriumsalt af 3-acetoxymethyl-7-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer, med f.eks. 0,5, 1 eller 1,5 mol vand.

Den benyttede syre til hydrolyse er saltene af produkterne med formlen Ia, hvor  $R^1$  betegner en ved sur hydrolyse let eliminerbar gruppe, og  $R^{1'}$  betegner en ved sur hydrolyse let eliminerbar gruppe eller en mættet eller umættet alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, er fortrinsvis myresyre. Man kan imidlertid benytte trifluoreddikesyre eller eddikesyre. Disse syrer kan benyttes vandfrie eller i vandig opløsning.

Som hydrogenolysemiddel, hvormed man behandler saltene af produkterne med formlen Ia, hvor  $R^1$  betegner en ved hydrogenolyse let eliminerbar gruppe, og  $R^{1'}$  betegner en ved hydrogenolyse let eliminerbar gruppe eller en mættet eller umættet alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, kan nævnes katalytisk hydrogenering.

Produkterne med formlen II kan fremstilles ved, at man behandler en forbindelse med formlen IV

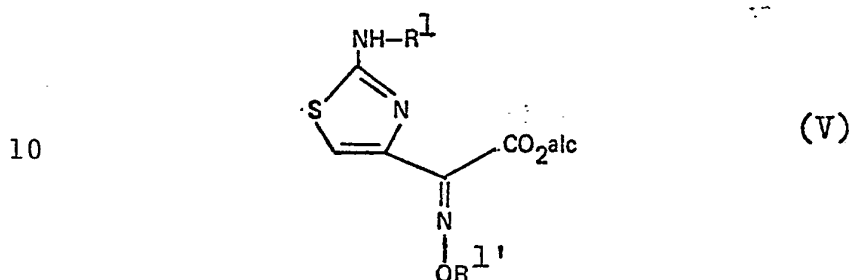
30



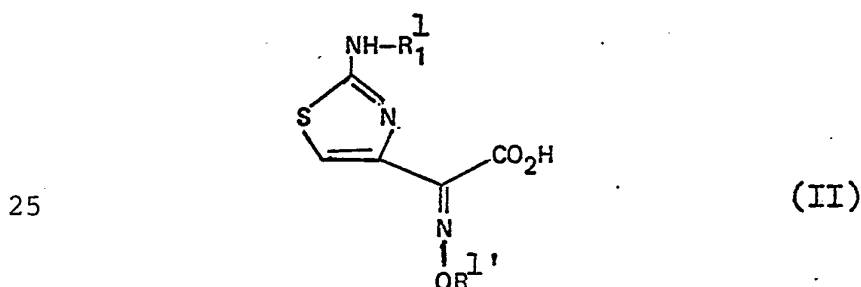
35

hvor  $R'$  betegner et hydrogenatom, en ved sur hydrolyse

eller hydrogenolyse let eliminerbar gruppe eller en mættet eller umættet alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, og alc betegner en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, med et funktionelt derivat af en ved sur hydrolyse eller hydrogenolyse  
 5 let eliminerbar gruppe, til opnåelse af et produkt med formlen V



15 hvor  $R^1$  betegner en ved sur hydrolyse eller hydrogenolyse let eliminerbar gruppe og  $R^{1'}$  betegner en ved sur hydrolyse eller hydrogenolyse let eliminerbar gruppe eller en mættet eller umættet alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, hvilket produkt med formlen V man behandler med en base og derefter  
 20 med en syre til opnåelse af et produkt med formlen II



hvor  $R^1$  og  $R^{1'}$  har samme betydning som ovenfor.

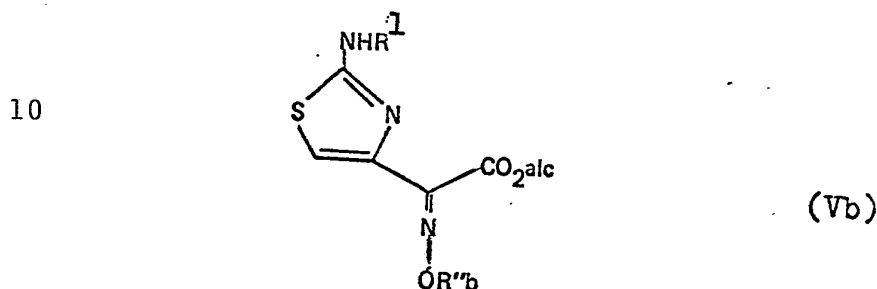
I en foretrukket udførelsesform for fremstilling  
 30 af produkterne med formlen IIc og produkterne med formlen II er det funktionelle derivat af en ved sur hydrolyse eller hydrogenolyse let eliminerbar gruppe fortrinsvis tritylchlorid, der benyttes i nærværelse af triethylamin eller andre tertiære aminerede baser såsom andre  
 35 trialkylaminer, methylmorpholin eller pyridin.

Man kan ligeledes benytte andre funktionelle derivater af ved sur hydrolyse eller hydrogenolyse let eli-



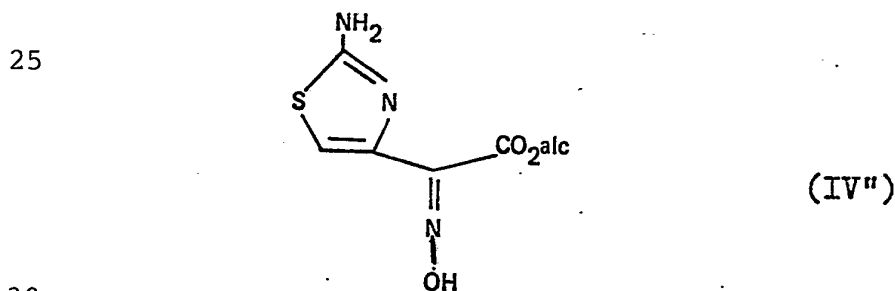
I en foretrukken udførelsesform for denne fremgangsmåde er den base, som man benytter til opnåelse af produktet med formlen IV, kaliumacetat. Man kan imidlertid benytte carbonaterne og bicarbonaterne af alkalimetallerne samt fortyndet natrium- eller kaliumhydroxid.

En variant af fremgangsmåden til fremstilling af produkterne IV og med formlen Vb

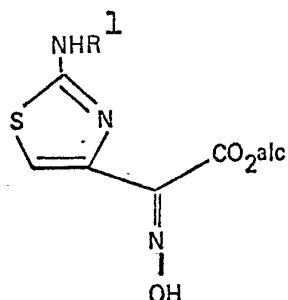


15 hvor R<sup>1</sup> betegner en ved sur hydrolyse eller ved hydrogenolyse let eliminerbar gruppe, R''b betegner en mættet eller umættet alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, og alc betegner en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer og svarende til et produkt med formlen V defineret som ovenfor, hvor R<sup>1</sup>

20 betegner en ved sur hydrolyse eller ved hydrogenolyse let eliminerbar gruppe, og R<sup>1'</sup> betegner en mættet eller umættet alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, består i, at man behandler et produkt med formlen IV"



med et ækvivalent af et funktionelt derivat af en ved sur hydrolyse eller ved hydrogenolyse let eliminerbar gruppe til opnåelse af et produkt med formlen X



(X)

5

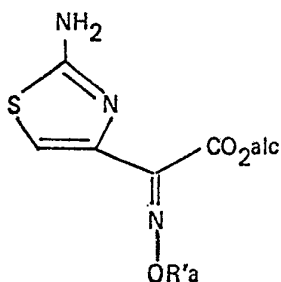
som man behandler med et alkyleringsmiddel til opnåelse af det forventede produkt med formlen Vb.

10 I en udførelsesform for denne fremgangsmåde er det funktionelle derivat af en ved sur hydrolyse eller ved hydrogenolyse let eliminerbar gruppe fortrinsvis tritylchlorid. Man arbejder da i nærværelse af en base, fortrinsvis triethylamin. Man kan ligeledes benytte andre baser  
15 såsom andre trialkylaminer, methyilmorpholin eller pyridin.

Man kan ligeledes benytte andre funktionelle derivater af ved sur hydrolyse eller hydrogenolyse let eliminerbare grupper såsom tert.-butylchlorformiat eller  
20 -azidoformiat, trichlorethyl- eller dibenzylchlorformiat, in situ fremstillet blandet anhydrid af myresyre og eddikesyre, benzyl- eller dibenzylchlorid eller et andet -halogenid, phthalsyreanhydrid eller N-carbethoxyphthalimid.

Det alkyleringsmiddel, som man benytter til fremstilling af produkterne med formlen Vb, er fortrinsvis et  
25 alkyhalogenid såsom alkyljodid eller et alkylsulfat.

En variant af fremgangsmåden til fremstilling af produkterne IV og med formlen IVa



(IVa)

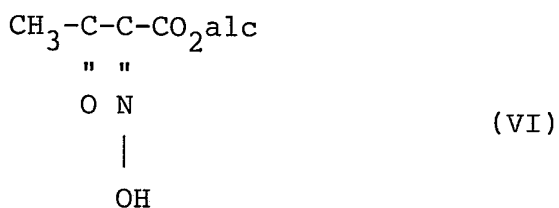
30

35

- 10 -

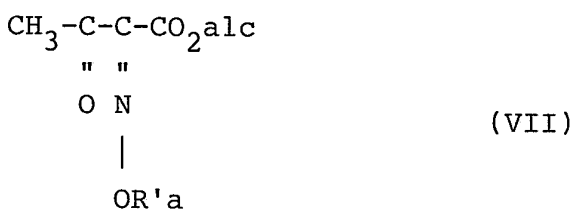
hvor alc betegner en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, og R'a betegner en mættet alkylgruppe med 1-4 carbonatomer og svarende til et produkt med formlen IV, hvor R' betegner en mættet alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, består i at man

5 behandler et produkt med formlen VI



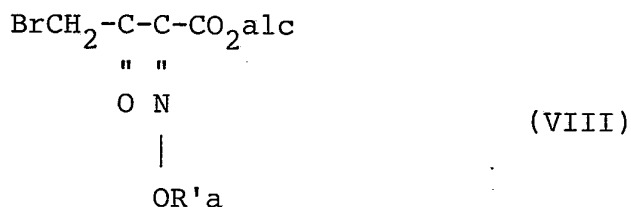
10

hvor alc har samme betydning som ovenfor, med et alkyleringsmiddel til opnåelse af et produkt med formlen VII



15

hvilket produkt man behandler med et bromeringsmiddel til opnåelse af et produkt med formlen VIII



20

25 på hvilket produkt man lader indvirke thiourinstof og derefter en base til opnåelse af et produkt med formlen IVa.

I en udførelsesform for denne fremgangsmåde er det alkyleringsmiddel, som man benytter til omdannelse af produkterne med formlen VI til produkter med formlen VII, fortrinsvis et alkylhalogenid såsom alkylchloridet, -bromidet eller -iodidet eller et alkylsulfat med 1-4 carbonatomer.

30 Det bromeringsmiddel, som man benytter til omdannelse af produkterne med formlen VII til produkter med formlen VIII, er fortrinsvis bromider.

Den base, som man benytter efter indvirkning af



atom, eller R'b betegner et hydrogenatom eller en mættet alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, når X betegner et bromatom, og at man vedrørende thiourinstoffets reaktion enten arbejder i et vandigt opløsningsmiddel eller arbejder ved stuetemperatur i nærværelse af en praktisk taget støkiometrisk mængde thiourinstof og under udførelse af reaktionen i et til nogle timer begrænset tidsrum eller arbejder under forening af alle de ovenfor angivne betingelser.

10 En fremgangsmåde til fremstilling af produkterne med formlen IV i syn-form, hvor man omsætter thiourinstof med et produkt med formlen III som defineret ovenfor, består i, at man enten arbejder i et vandigt opløsningsmiddel, eller arbejder ved stuetemperatur i nærværelse af  
15 en praktisk taget støkiometrisk mængde thiourinstof og under udførelse af reaktionen i et til nogle timer begrænset tidsrum eller arbejder under forening af alle ovenfor angivne betingelser.

En fremgangsmåde til opnåelse af produkterne med  
20 formlen IVa som defineret ovenfor, hvor man omsætter thiourinstof med et produkt med formlen VIII, består i, at man enten arbejder i et vandigt opløsningsmiddel eller arbejder ved stuetemperatur i nærværelse af en praktisk taget støkiometrisk mængde thiourinstof og under udførelse  
25 af reaktionen i et til nogle timer begrænset tidsrum eller arbejder under forening af alle ovenfor angivne betingelser.

Således har produkterne med formlen IV, som fås i eksemplerne 3, 8, 10, 12 og 15 nedenfor, syn-konfiguration.

30 Produkterne med den almene formel I', især produkterne med den almene formel I og især sådanne i syn-form har en meget god antibiotisk virkning dels på grampositive bakterier såsom stafylokokker og streptokokker, især penicillinresistente stafylokokker, dels på gramnegative bakterier, især coliforme bakterier, Klebsiella, Salmonella og  
35 Proteus.

Disse egenskaber gør de nævnte farmaceutiske pro-

dukter acceptable til anvendelse som medikamenter i behandlingen af lidelser påført af modtagelige kim og navnlig i behandlingen af staphylococci i ansigtet eller på huden, pyodermatitis, septiske eller suppurante sår, 5 anthrax, phlegmone, erysipel, primitiv eller efter influenza optrædende akut staphylococci, bronchopneumoni og pulmonære suppurationer.

Disse farmaceutisk acceptable produkter kan ligeledes anvendes som medikamenter ved behandlingen af colibacillose og dermed forbundne infektioner, ved infektioner 10 med Proteus, Klebsiella og Salmonella og andre lidelser fremkaldt af gramnegative bakterier.

De farmaceutisk acceptable produkter med formlen I kan anvendes til fremstilling af farmaceutiske produkter, 15 der som aktiv bestanddel indeholder i det mindste et af de nævnte produkter og navnlig et sådant med syn-struktur ifølge eksemplerne.

Blandt disse produkter skal navnlig nævnes de farmaceutiske produkter, der som aktiv bestanddel indeholder i det mindste et af produkterne med den almene formel I, hvor R betegner et hydrogenatom, R' betegner et 20 hydrogenatom eller en mættet eller umættet alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, og A betegner et hydrogen- eller natriumatom.

Ligeledes skal nævnes de farmaceutiske produkter, 25 der som aktiv bestanddel indeholder:

- 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer; dette produkt navnlig beskrevet i eksempel 4, 6, 20 eller 22,
- eller natriumsaltet af 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer; dette produkt er navnlig beskrevet i eksempel 7,
- eller det krystallinske natriumsalt af 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer,
- 35 eller i det mindste et af følgende produkter:

- 3-acetoxymethyl-7-(2-amino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer, og dens salte med alkalimetaller, jordalkalimetaller, magnesium eller farmaceutisk acceptable aminerede organiske baser,
- 5 - 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-((2-propenyl)-oxyimino)-acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, synisomer, og dens salte med alkalimetaller, jordalkalimetaller, magnesium eller aminerede organiske baser, som er farmaceutisk acceptable,
- 10 - 3-acetoxymethyl-7-(2-amino-4-thiazolyl)-2-((1-methylethoxy)-imino)-acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer, og dens salte med alkalimetaller, jordalkalimetaller, magnesium eller aminerede organiske baser, som er farmaceutisk acceptable.

15 Disse produkter kan indgives ad oral, rektal eller parenteral vej eller lokalt i topisk applikation på huden og slimhinderne.

De kan være faste eller flydende og foreligge i de i den humane medicin gængs benyttede farmaceutiske former

20 såsom f.eks. uoversukrede eller oversukrede tabletter, gelatinekapsler, granulater, stikpiller, injektionspræparater, pomade, creme eller gelé. De fremstilles efter de gængse metoder. Den eller de aktive bestanddele kan inkorporeres deri sammen med i disse farmaceutiske produkter

25 gængs benyttede tilsætningsstoffer såsom talkum, gummi arabicum, lactose, stivelse, magnesiumstearat, kakaosmør, vandige eller ikke-vandige bærestoffer, fedtstoffer af animalsk eller vegetabilsk oprindelse, paraffinderivater, glycoler, forskellige fugte-, dispergerings- eller emulgeringsmidler samt konserveringsmidler.

30

Den indgivne dosis varierer efter den behandlede lidelse, den pågældende patient, indgiftsmåden samt produktet. Den kan f.eks. ligge mellem 0,250 g og 4 g pr. dag ad oral vej hos mennesker med det i eksempel 4 eller 7

35 beskrevne produkt eller mellem 0,500 g og 1 g, 3 gange om dagen ad intramuskulær vej.

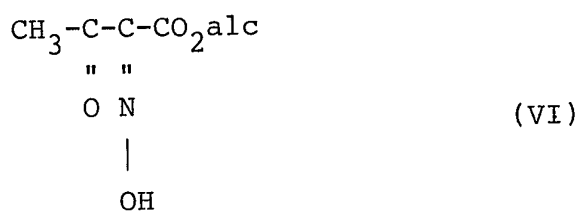
De produkter med formlen III, som er hidtil ukend-

te, kan fremstilles ud fra gamma-chlor-alpha-oximinoacetyl-  
 eddikesyreethylester beskrevet i J. of Medicinal Chemistry  
 1973, bd. 16, nr. 9, som angivet nedenfor.

Man får de produkter, hvor R' betegner en ved sur  
 5 hydrolyse eller ved hydrogenolyse let eliminerbar gruppe,  
 ved de klassiske reaktioner, som gør brug af funktionelle  
 derivater af disse grupper.

Man får produkterne, hvor R' betegner en mættet  
 eller umættet alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, ved ind-  
 10 virkning på gamma-chlor-alpha-oximinoacetyleddikesyreethyl-  
 ester af de tilsvarende alkylhalogenider eller -sulfater.

Produkterne med formlen III', hvor X betegner et  
 bromatom, og R'b betegner et hydrogenatom, kan fås ved  
 behandling med et bromeringsmiddel af produkter med formlen  
 15 VI



20

under samme betingelser som beskrevet for behandlingen af  
 produkterne med formlen VII.

Foruden de i eksemplerne beskrevne produkter udgør  
 følgende produkter yderligere stoffer, som kan fås gennem  
 25 opfindelsen:

- 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-propyloxyimi-  
 noacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer, og dens  
 salte med alkalimetaller, jordalkalimetaller, magnesium  
 eller aminerede organiske baser,
- 30 - 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-butyloxyimi-  
 noacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer, og dens  
 salte med alkalimetaller, jordalkalimetaller, magnesium  
 eller aminerede organiske bser,
- 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(2-methylpro-  
 35 pyloxyimino)-acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-iso-  
 mer, og dens salte med alkalimetaller, jordalkalimetaller,  
 magnesium eller aminerede organiske baser,

- 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(1,1-dimethylethoxyimino)-acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer, og dens salte med alkalimetaller, jordalkalimetaller, magnesium eller aminerede organiske baser,
- 5 - 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(2-butenyloxyimino)-acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer, og dens salte med alkalimetaller, jordalkalimetaller, magnesium eller aminerede organiske baser,
- 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(3-butenyloxyimino)-acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer, og dens salte med alkalimetaller, jordalkalimetaller, magnesium eller aminerede organiske baser,
- 10 - 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(2-butynyloxyimino)-acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer, og dens salte med alkalimetaller, jordalkalimetaller, magnesium eller aminerede organiske baser,
- 15 - 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(3-butynyloxyimino)-acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer, og dens salte med alkalimetaller, jordalkalimetaller, magnesium eller aminerede organiske baser,
- 20 - 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(vinyloxyimino)-acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer, og dens salte med alkalimetaller, jordalkalimetaller, magnesium eller aminerede organiske baser,
- 25 - 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(1-propenyloxyimino)-acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer, og dens salte med alkalimetaller, jordalkalimetaller, magnesium eller aminerede organiske baser,
- 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(1-propynyloxyimino)-acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer, og dens salte med alkalimetaller, jordalkalimetaller, magnesium eller aminerede organiske baser,
- 30 - 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(1-butenyloxyimino)-acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer, og dens salte med alkalimetaller, jordalkalimetaller, magnesium eller aminerede organiske baser,
- 35 - 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(1-ethynyloxyimino)-acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer, og dens salte med alkalimetaller, jordalkalimetaller, magnesium eller aminerede organiske baser,

- 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(2-propynyloxyimino)-  
-acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer, og dens salte  
med alkalimetaller, jordalkalimetaller, magnesium eller aminerede  
organiske baser,

5 - 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(1-butynyloxyimino)-  
-acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer, og dens salte  
med alkalimetaller, jordalkalimetaller, magnesium eller aminerede  
organiske baser.

Nedenstående eksempler illustrerer fremgangsmåden ifølge  
10 opfindelsen.

15

20

25

30

35

Eksempel 1.

3-acetoxymethyl-7-(2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-tritylhydroxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre.

Trin A: 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoeddikesyreethylester.

5 Man indfører 2 g  $\gamma$ -chlor- $\alpha$ -oximinoacetyleddikesyreethylester i 5 ml ethanol og 0,76 g thiourinstof, og man omrører ved stuetemperatur i alt 16 timer. Hydrochloridet krystalliserer ud, og man fortynder med 5 ml ether, suger fra, skyller med en blanding af ethanol og ether i forholdet 1:1 og derefter med ether og får 1,55 g  
10 hydrochlorid.

Man opløser de 1,55 g hydrochlorid ved 40-50°C i 8 ml vand og neutraliserer derefter indtil en pH-værdi på 5-6 ved tilsætning af natriumacetat. Den frie amin krystalliserer ud. Man isafkøler og suger derefter fra, vasker med vand, tørrer og får 1,22 g anti-iso-  
15 mer med smp. 154°C.

Man forener moderludene og vaskevæskerne fra flere forsøg, inddamper, optager i vand, vasker med ether, tilsætter natriumbicarbonat, suger fra, vasker med vand og får 1,9 g produkt med 2 pletter ved tyndtlagschromatografi og renser ved chromatografi på silicagel  
20 under eluering med ether. Man forener de rene fraktioner af syn-isomeren, inddamper, udriver med ether, suger fra, tørrer og får 50 mg af denne isomer.

Trin B: 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-tritylhydroxyiminoeddikesyreethylester.

25 Til en opløsning af 5,4 g produkt fra trin A i 54 ml chloroform og 7,5 ml triethylamin sætter man ved 10°C en opløsning af 15 g tritylchlorid i 30 ml chloroform. Efter 1 times henstand vasker man med 40 ml vand og 20 ml vand indeholdende 4 ml 1 N saltsyre, hvorpå  
30 man dekanterer, tørrer og inddamper til tørhed.

Resten optages i 10 ml ether, og man tilsætter 50 ml methanol, rører om, suger fra, vasker med methanol og får, i to udbytter, 14,2 g af det forventede produkt.

Trin C: 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-tritylhydroxyiminoeddikesyre

35 10,5 g ester fra trin B suspenderes ved nær tilbagesvalings-temperatur i 55 ml dioxan. Man tilsætter langsomt 17 ml 2 N natriumhydroxidopløsning. Man fortsætter en svag tilbagesvaling, afkøler og frasuger saltet. Saltet optages i 60 ml methylenchlorid, 20 ml vand og 2 ml eddikesyre. Man frasuger syren, vasker med vand og får et første udbytte på 7 g syre.

Man afdamper dioxanet fra moderluden og tilsætter 20 ml methylenchlorid, 10 ml vand og 1 ml eddikesyre. Man isolerer et andet udbytte på 1,5 g af samme produkt, altså ialt 8,5 g.

Analyse:  $C_{43}H_{33}O_3N_3S, 0,5 H_2O$

5 beregnet:	C% 75,85	H% 5,03	N% 6,17	S% 4,7
fundet:	75,8	4,9	5,9	4,6

Trin D: 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-tritylhydroxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre.

10 Man omrører en suspension af 8,5 g syre fra trin C i 50 ml methanol og tilsætter 5 ml N-methylmorpholin. Man omrører i 10 minutter ved 30°C, tilsætter 30 ml methylenchlorid, inddamper, tilsætter 100 ml ether, findeler, suger fra, vasker med ether, tørrer og får et første udbytte på 7,2 g salt. Man inddamper til tørhed, op-

15 tager i ether og får et andet udbytte af samme produkt. Man suspenderer under omrøring under indifferent gas 4,24 g af morpholinsaltet ovenfor i 60 ml methylenchlorid.

Man omrører i 5 minutter, afkøler til -5°C og tilsætter 6 ml 1 M opløsning af isobutylchlorformiat i methylenchlorid. Man lader henstå 15 minutter under omrøring ved -5°C, afkøler til -20°C og 20 tilsætter en opløsning af 1,36 g 7-aminocephalosporansyre i 25 ml methylenchlorid og 1,4 ml triethylamin. Man lader henstå 1 time ved stuetemperatur, vasker med 50 ml vand indeholdende 10 ml 1 N salt-syre, suger fra, dekanterer, vasker med vand og inddamper til tørhed. 25 Man udriver i ether, suger fra, vasker med ether og får 4,5 g råprodukt.

Man omrører råproduktet 1 time ved 10°C i 10 ml methylenchlorid. Det uopløselige materiale suges fra og skylles med methylenchlorid. Man tilsætter 50 ml ether til filtratet, omrører, frasuger udfældningen, vasker med ether og får 2,29 g af det forventede produkt. 30

Man får yderligere et andet udbytte på 0,856 g, dvs. 3,146 g af det forventede produkt.

Eksempel 2.

35 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre.

Man suspenderer 2,29 g af det i eksempel 1 opnåede produkt i 18,4 ml 50%'s vandig myresyre. Man opvarmer under kraftig omrøring i 15 minutter til 55°C.

Man afkøler, tilsætter 10 ml vand, suger fra, vasker med

vand, inddamper under vakuum, tilsætter acetone, suger fra, tilsætter 30 ml ether, omrører, suger fra, vasker med ether og får 0,665 g produkt. Der fås yderligere 0,123 g produkt, som krystalliserer ud, altså 0,788 g.

5 Man opløser 0,735 g produkt i 7,5 ml ethanol og 7,5 ml acetone. Man tilsætter 70 mg aktivkul, suger fra, uddriver opløsningsmidlerne, findeler i ethanol, vasker med ethanol og får 0,450 g i et første udbytte og derefter 0,105 g i et andet udbytte.

I.R.spektrum:

10	$\text{>C=O}$	1774 $\text{cm}^{-1}$ ( $\beta$ -lactam)
		1740 $\text{cm}^{-1}$
		1676 $\text{cm}^{-1}$
	C=C NH <sub>2</sub>	1630 $\text{cm}^{-1}$
	NH	1520 $\text{cm}^{-1}$

15

### Eksempel 3.

3-acetoxymethyl-7-(2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre.

Trin A: 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoeddikesyreethylester.

20 Man indfører 1 g  $\gamma$ -chlor- $\alpha$ -methoxyiminoacetyleddikesyreethylester i 3 ml absolut ethanol og tilsætter 0,42 g pulveriseret thiourinstof. Man omrører ved stuetemperatur i ca. 2 timer. Man fortynder det opnåede krystallinske hydrochlorid med 60 ml ether, omrører, frasuger, vasker, tørrer og får 685 mg hydrochlorid. Man opløser i 4 ml vand ved 50°C, tilsætter kaliumacetat indtil en pH-værdi på 6, og den frigjorte amin krystalliserer ud. Man afkøler, suger fra, vasker med vand, tørrer og får 270 mg af det forventede produkt. Smp. 161°C.

30 Det opnåede produkt har syn-konfiguration, N.M.R.spektrum (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz) p.p.m.: 4 (N-OCH<sub>3</sub>), 6,7 (proton i thiazolring).

Trin B: 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoeddikesyreethylester.

35 4,6 g af det i forrige trin fremstillede produkt opløses ved 30°C i 92 ml methylenchlorid. Man afkøler til -10°C, tilsætter 2,9 ml triethylamin, afkøler yderligere til -35°C, tilsætter i løbet af 15 minutter 6,1 g tritylchlorid, lader genantage stuetemperatur, alt i løbet af 2 timer 30 minutter. Man vasker med vand og derefter med 0,5 N saltsyre og med natriumacetat i vand. Man tørrer, inddamper, optager i ether, inddamper atter, opløser i methanol, tilsætter vand og ether, lader krystallisere, suger fra, vasker med

ether og får 6,15 g af det forventede produkt. Smp. 120°C.

Det opnåede produkt har syn-konfiguration.

Trin C: 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoeddikesyre.

7,01 g ester fra trin B opløses i 35 ml dioxan. Man opvarmer  
5 til 110°C på oliebad og tilsætter i løbet af 5 minutter 9 ml 2 N  
natriumhydroxidopløsning og lader henstå 30 minutter under tilbage-  
svaling og under omrøring. Natriumsaltet krystalliserer ud. Man af-  
køler, suger fra, vasker med dioxan og derefter med ether og får et  
første udbytte på 5,767 g salt. Man inddamper moderluden og får et  
10 andet udbytte på 1,017 g, altså i alt 6,784 g salt.

Man indfører 3,06 g salt i 65 ml methylenchlorid og 6,5 ml  
2 N saltsyre, vasker med vand, tørrer og inddamper til tørhed, hvor-  
ved man kvantitativt får den frie syre.

Det opnåede produkt har syn-konfiguration, N.M.R.spektrum  
15 (DMSO, 60 MHz) p.p.m.: 3,68 (N-OCH<sub>3</sub>), 6,6 (proton i thiazolring).

Trin D: 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-meth-  
oxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre.

Den tørre syre fra trin C opløses i 30 ml tørt methylen-  
chlorid. Man tilsætter 0,78 g dicyclohexylcarbodiimid og omrører  
20 1 time ved stuetemperatur. Man frasuger det dannede dicyclohexyl-  
urinstof, afkøler til -10°C, tilsætter en opløsning af 1,01 g 7-ami-  
nocephalosporansyre i 13 ml methylenchlorid og 0,9 ml triethylamin.  
Man lader genantage stuetemperatur, tilsætter 1 ml eddikesyre, suger  
25 fra, vasker med vand tilsat saltsyre og med vand, tørrer, inddamper  
til tørhed, optager i 10 ml dioxan og tilsætter 1 ml vand og 3 ml  
mættet natriumbicarbonatopløsning. Man omrører, suger fra, vasker  
og inddamper til tørhed. Man optager i methylenchlorid, vasker med  
10 ml vand og 5 ml 1 N saltsyre, dekanterer, vasker med vand, tør-  
rer, findeler i ether og får 1,747 g råprodukt, som man renser ved  
30 opløsning i ethylacetat efterfulgt af fældning i ether. Der fås  
1,255 g rent produkt.

Det opnåede produkt har syn-konfiguration.

γ-chlor-α-methoxyiminoacetyleddikesyreethylester, der be-  
nytted som udgangsprodukt i eksempel 3, fremstilles som følger:

35 Man indfører 22,5 g γ-chlor-α-oximinoacetyleddikesyreethyl-  
ester i 100 ml methylenchlorid.

Man anbringer på isbad og tilsætter langsomt under omrøring  
en frisk opløsning af diazomethan (21,6 g pr. liter) eller 275 ml.  
Man lader henstå 5 minutter i kontakt og ødelægger overskuddet af

diazomethan med lidt aluminiumoxid. Man inddamper og renser ved eluering på silicagel med methylenchlorid. Der fås 11,93 g af det forventede produkt.

2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoeddikesyreethylester, 5 der benyttes i eksempel 3, fremstilles på følgende måde:

Trin  $\alpha$ : 2-acetyl-2-methoxyiminoeddikesyreethylester.

Man indfører 180 g 2-acetyl-2-hydroxyiminoeddikesyreethyl- ester i rå tilstand i 900 ml ren acetone. Ved 10°C og under nitro- genatmosfære tilsætter man 234 g kaliumcarbonat. Man indfører derpå 10 103 ml dimethylsulfat. Man omrører i 3 timer ved stuetemperatur, til- sætter is, hælder i 4 liter vand, ekstraherer med methylenchlorid, vasker med vand, tørrer og afdestillerer opløsningsmidlerne. Der fås 185 g af det forventede produkt.

15 Trin  $\beta$ : 4-brom-2-methoxyiminoacetyleddikesyreethylester.

Man anbringer 197 g af det i trin  $\alpha$  opnåede produkt i 1 li- ter methylenchlorid og tilsætter 200 mg p-toluensulfonsyre. Ved 20°C indfører man 1/10 af en opløsning af 191 g rent brom i 200 ml methy- lenchlorid. Når reaktionen er startet, indfører man resten af brom- opløsningen i løbet af 1 time ved ca. 20°C. Man lader derefter tem- 20 peraturen stige til 25°C til afslutning af reaktionen. Man vasker med iskoldt vand, genekstraherer med methylenchlorid, tørrer og af- destillerer opløsningsmidlet. Der fås 268 g af det forventede pro- dukt.

25 Trin  $\gamma$ : 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoeddikesyreethylester.

Man indfører 80 g thiourinstof i 270 ml ethanol og 540 ml vand. Man indfører under nitrogenatmosfære i løbet af 30 minutter 268 g af det i trin  $\beta$  opnåede produkt i 270 ml ethanol. Man omrører 1 time ved ca. 20°C. Man afkøler til ca. 15°C og indfører i småpor- 30 tioner kaliumbicarbonat indtil en pH-værdi på 5. Man suger fra, va- sker med vand, tørrer og får 133,8 g af det forventede produkt. Det opnåede produkt er identisk med det i trin A opnåede.

Eksempel 4.

35 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido)-  
-ceph-3-em-4-carboxylsyre.

0,975 g af det i eksempel 3 opnåede produkt omrøres i 10 mi- nutter ved 55°C i 4 ml 50%'s vandig myresyre. Man tilsætter 4 ml vand, suger fra, inddamper til tørhed under vakuum og findeler i 2 ml ethanol, suger fra, vasker med ethanol og derefter med ether

og får 0,428 g rent produkt.

Analyse:  $C_{16}H_{17}O_7N_5S_2$

beregnet: C% 42,19 H% 3,76 N% 15,37 S% 14,08

fundet: 42,3 4,1 15,2 13,8

5 Det opnåede produkt har syn-konfiguration, N.M.R.spektrum (DMSO, 60 MHz) p.p.m.: 2,03 (-COCH<sub>3</sub>), dublet 9,58, J = 8 Hz (CONH) 6,76 (proton i thiazolring).

#### Eksempel 5.

10 Diethylaminsaltet af 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino)-acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre.

Den rå 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-(methoxyimino)-acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre fremstillet som angivet i eksempel 3 ud fra kondensationen af 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoeddikesyre i form af anhydrid fremstillet ved hjælp af dicyclohexylcarbodiimid og 40,8 g 7-aminocephalosporansyre opløses i 350 ml dioxan. Man tilsætter langsomt under omrøring 350 ml ether og dernæst 33 ml diethylamin. Man omrører i 20 minutter og frasuger diethylaminsaltet af 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoeddikesyre, som er krystalliseret ud. Man vasker dette salt 2 gange med 30 ml blanding af dioxan og ether ovenfor og får 62,6 g. Man inddamper filtratet til sirupagtig konsistens og tilsætter ca. 2,5 liter ether. Man rører om og suger fra. Der fås 110,3 g af det forventede diethylaminsalt. Det opnåede produkt har syn-konfiguration.

#### Eksempel 6.

3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(methoxyimino)-acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre.

30 Man sætter 36 g af produktet fra eksempel 5 til 180 ml 50%'s vandig myresyre, som holdes ved 50°C. Man omrører i 20 minutter ved 50°C og frasuger det dannede triphenylcarbinol. Man tilsætter 180 ml ethanol, inddamper til tørhed under formindsket tryk og optager resten i en blanding af 100 ml vand og 20 ml ethanol og inddamper atter. Man optager i 100 ml vand, omrører i 15 minutter ved 15°C, suger fra, vasker med vand og derefter med ether og får 15,6 g af det forventede produkt.

Produktet er identisk med det i eksempel 4 opnåede.

Eksempel 7.

Natriumsaltet af 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(methoxyimino)-acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre.

45,55 g ren 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(methoxyimino)-acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre opnået ifølge fremgangsmåderne fra eksempel 4 eller 6 tilsættes 100 ml destilleret vand. Man tilsætter gradvis 8 g natriumbicarbonat under tilsætning af ca. 20 ml ethanol.

Man tilsætter atter 80 ml ethanol, 4,5 g aktivkul, omrører 5 minutter, filtrerer, skyller med ethanol og inddamper til tørhed under vakuum. Man optager i 100 ml ethanol, inddamper til tørhed og opløser resten i 100 ml methanol. Man tilsætter 2 liter acetone, omrører voldsomt, suger fra og skyller med acetone og derefter med ether. Efter tørring under vakuum fås 43,7 g af et hvidt produkt, som genhydratiseres i luften for at nå en slutvægt på 45,2 g,  $\alpha_D = +55^\circ \pm 2^\circ$  (0,8%, vand).

Analyse:

beregnet:	C% 40,24	H% 3,38	N% 14,67	S% 13,43	Na% 4,81
fundet:	40,3	3,8	14,4	13,3	4,84

Det opnåede produkt har syn-konfiguration, N.M.R.spektrum (60 MHz, D<sub>2</sub>O) p.p.m.: 2,01 (COCH<sub>3</sub>), dublet ved 9,53, J = 8 Hz (NHCO) 6,75 (thiazolproton).

Eksempel 8.

3-acetoxymethyl-7-(2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-((2-propenyl)-oxyimino)-acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre.

Trin A: 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-((2-propenyl)-oxyimino)-eddikesyreethylester.

a) 9,7 g 2-hydroxyimino-4-chloracetyleddikesyreethylester, 30 ml acetone og 9,15 ml 3-iodpropen afkøles i is, og man tilsætter 27,5 ml 2 N natriumhydroxidopløsning og lader henstå 1 time 30 minutter ved stuetemperatur.

b) Til reaktionsmilieuet sætter man 3,8 g thiourinstof og opvarmer til 60°C i 15 minutter efterfulgt af 45 minutter ved stuetemperatur, hvorefter man uddriver acetonen og tilsætter methylenchlorid, vand og kaliumcarbonat og omrører, dekanterer, genekstraherer med methylenchlorid, tørrer, inddamper til tørhed og får 9,75 g rest, som man chromatograferer på silicagel under eluering med ether, hvorefter man isolerer 2,7 g produkt, som man optager i isopropyl-ether. Man suger krystallerne fra, skyller og tørrer dem. Der fås

783 mg af det forventede produkt. Smp. 100°C. Det opnåede produkt har syn-konfiguration.

Trin B: 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-((2-propenyl)-oxyimino)-  
-eddikesyreethylester.

5 Man blander 511 mg af det i trin A fremstillede produkt, 0,92 ml dimethylformamid, 1,8 ml methylenchlorid og 0,29 ml triethylamin. Man afkøler til -15°C og tilsætter 615 mg tritylchlorid. Man lader henstå ved stuetemperatur i 1 time 30 minutter, tilsætter 2 ml 1 N saltsyre og derefter 5 ml vand, dekanterer, tørrer, inddamper  
10 til tørhed og får 1,28 g råprodukt.

Det opnåede produkt har syn-konfiguration.

Trin C: 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-((2-propenyl)-oxyimino)-  
-eddikesyre.

15 Man opvarmer til 120°C 1,28 g produkt fra trin B, 6,2 ml dioxan og 3 ml 2 N natriumhydroxidopløsning. Man opvarmer til tilbagesvaling i 1 time. Natriumsaltet krystalliserer, og man suger fra, skyller med en blanding af ether og dioxan, tørrer og isolerer 805 mg produkt.

20 Man optager i 10 ml methylenchlorid og 3 ml 1 N saltsyre, omrører indtil opløsning, dekanterer, tørrer, inddamper til tørhed, optager i ether, suger fra og får 715 mg af det forventede produkt. Smp. 170°C.

Det opnåede produkt har syn-konfiguration.

25 Trin D: 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-((2-propenyl)-oxyimino)-acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre.

30 Man blander 470 mg produkt fra trin C, 5 ml methylenchlorid og 130 mg dicyclohexylcarbodiimid, skyller med lidt methylenchlorid og lader henstå under omrøring 1 time ved stuetemperatur, frasuger det dannede dicyclohexylurinstof, afkøler filtratet og tilsætter under indifferent gas 136 mg 7-aminocephalosporansyre opløst i 2,4 ml methylenchlorid og 0,14 ml triethylamin. Man lader henstå 1 time 30 minutter ved stuetemperatur, tilsætter 2 ml 1 N saltsyre og vand, omrører, dekanterer, vasker med vand, tørrer, inddamper og får 610 mg  
35 råprodukt.

Det opnåede produkt har syn-konfiguration.

Eksempel 9.

3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-((2-propenyl)-oxyimino)-acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre.

Man opvarmer de 610 mg produkt fra eksempel 8 og 3 ml 50%'s vandig myresyre til 60°C i 15 minutter, tilsætter 4 ml vand, omrører, frasuger triphenylcarbinole, skyller med vand, inddamper til tørhed under vakuum, optager i vand, findeler, suger fra skyller og får 120 mg af den ønskede syre. Smp. ca. 160°C.

U.V.spektrum (ethanol):

10	max	236 nm	$E_1^1 = 375$	$\epsilon = 18.000$
	vendepunkt	252 nm	$E_1^1 = 316$	
	vendepunkt	295 nm	$E_1^1 = 138$	$\epsilon = 6.600$

U.V.spektrum (ethanol og HCl, N/10):

15	max	263 nm	$E_1^1 = 380$	$\epsilon = 18.300$
	vendepunkt	280 nm	$E_1^1 = 317$	

N.M.R.spektrum (DMSO, 90 MHz) p.p.m.: 2,02 (OAc), 6,68 (thiazolproton).

20 Produktet har altså syn-konfiguration.

Eksempel 10.

3-acetoxymethyl-7-(2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-(ethoxyimino)-acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre.

25 Trin A: 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoeddikesyreethylester.

a) Man anbringer 19,4 g  $\gamma$ -chlor- $\alpha$ -oxyiminoacetoeddikesyreethylester i 60 ml acetone og 14,3 ml diethylsulfat. Man afkøler i 10 minutter på isbad og tilsætter i løbet af 30 minutter 55 ml 2 N natriumhydroxidopløsning og omrører i 40 minutter.

30 b) Til reaktionsmilieuet sætter man 7,6 g thiourinstof, opvarmer til 55°C i 20 minutter, uddriver acetonen, optager i ethylacetat, tilsætter 6,9 g kaliumcarbonat, rører om, dekanterer, genekstraherer med ethylacetat, tørrer og inddamper til tørhed. Man isolerer 17,4 g rest, som man chromatograferer på silicagel under eluering med ether. Man samler det forventede produkt, optager i isopropylether, suger fra, skyller, tørrer og får 2,8 g af det forventede produkt. Smp. 35 129°C. Det opnåede produkt har syn-konfiguration.

Trin B: 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoeddikesyreethylester.

3,16 g produkt fra trin A, 6 ml tørt dimethylformamid, 12 ml

methylenchlorid og 1,89 ml triethylamin anbringes under indifferent atmosfære. Man afkøler til  $-15^{\circ}\text{C}$  og tilsætter langsomt 3,98 g trietylchlorid. Man lader henstå 30 minutter, temperaturen stiger til  $10^{\circ}\text{C}$ , man holder derefter 3 timer 30 minutter ved stuetemperatur.

5 Man tilsætter 13 ml 1 N saltsyre, rører om, dekanterer, vasker med 1 N saltsyre og derefter med vand. Der ekstraheres med methylenchlorid, tørres, inddampes til tørhed og fås 7,89 g rå rest.

Det opnåede produkt har syn-konfiguration.

Trin C: 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoeddikesyre.

10 Man opvarmer til  $110^{\circ}\text{C}$  87,9 g produkt fra trin B, 40 ml dioxan og 19,5 ml 2 N natriumhydroxidopløsning i 1 time. Man suger fra, skyller med en blanding af ether og dioxan og derefter med ether alene og tørrer. Der fås 6,25 g natriumsalt, som man optager i 60 ml methylenchlorid og 20 ml 1 N saltsyre, man omrører de to fa-  
15 ser, tilsætter 20 ml methanol, dekanterer, vasker igen med vand, genekstraherer med en blanding af methylenchlorid og methanol, tørrer, inddamper og isolerer 5,85 g ren 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoeddikesyre.

Det opnåede produkt har syn-konfiguration.

20 Trin D: 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-(ethoxyimino)-acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre.

Man anbringer 3,43 g 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoeddikesyre fra trin C i 34 ml methylenchlorid, afkøler suspensionen og tilsætter 970 mg dicyclohexylcarbodiimid, skyller med  
25 methylenchlorid og omrører 1 time ved stuetemperatur. Man frasuger dicyclohexylurinstoffet.

Man afkøler filtratet til  $-20^{\circ}\text{C}$  og tilsætter på én gang en opløsning ved  $-20^{\circ}\text{C}$  af 1,02 g 7-aminocephalosporansyre i 18 ml methylenchlorid og 1,06 ml triethylamin. Man lader opvarme i 1 time  
30 30 minutter, tilsætter 1,8 ml eddikesyre, tilsætter 9 ml 1 N saltsyre, rører om, dekanterer, vasker med vand, ekstraherer med methylenchlorid, tørrer, inddamper og får 4,56 g af det forventede produkt.

35 Det opnåede produkt har syn-konfiguration.

Eksempel 11.

3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(ethoxyimino)-acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre.

Man anbringer de 4,56 g produkt fra eksempel 10 i 23 ml

50%'s vandig myresyre, opvarmer 15 minutter til 55°C, fortynder med vand (30 ml), frasuger triphenylcarbinole. Man inddamper filtratet til tørhed, optager i vand, omrører, suger fra, skyller, tørrer og får 116 mg urent produkt. Der fås et andet udbytte på 674 mg produkt, som krystalliserer ved inddampning af filtratet, altså i alt 790 mg.

Man foretager følgende rensning:

Man udriver 1,063 g råprodukt i 5 ml vand, opvarmer til 70°C i 5 minutter, afkøler, omrører 30 minutter, suger fra, skyller, tørrer og isolerer 815 mg rensset produkt. Disse 815 mg optages i 2 ml vand og 3 ml acetone, man opvarmer svagt, frasuger uopløseligt materiale, tilsætter 3 ml vand, opvarmer til 60°C og uddriver acetonen ved gennembobling af nitrogen, frasuger de dannede korn, skyller med vand og derefter med ether og isolerer 438 mg af det forventede produkt.

Analyse:  $C_{17}H_{19}O_7N_5S_2$

beregnet: C% 43,49 H% 4,08 N% 14,92 S% 13,66

fundet: 44,5 4,4 14,8 13,3

Produktet har syn-konfiguration, N.M.R. spektrum (60 MHz, DMSO) p.p.m.: 2,05 (OAc), 6,75 (proton i thiazolringen).

Eksempel 12.

3-acetoxymethyl-7-(2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-(1-methylethoxyimino)-acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre.

Trin A: 2-acetyl-2-(1-methylethoxyimino)-eddikesyreethylester.

Man anbringer 39,8 g 2-acetyl-2-hydroxyiminoeddikesyreethyl-ester i 200 ml ren acetone. Man afkøler på isbad og tilsætter 52 g kaliumcarbonat og derefter i løbet af 30 minutter 25 ml 2-iodpropan. Man omrører derpå 2 timer, tilsætter 800 ml vand og 500 ml methylenchlorid, omrører, dekanterer, genekstraherer med methylenchlorid, tørrer, suger fra, inddamper og isolerer 41,5 g af det forventede produkt.

Trin B: 4-brom-2-(1-methylethoxyimino)-acetyleddikesyreethylester.

Man anbringer de 41,5 g produkt fra forrige trin i 190 ml methylenchlorid med spor af p-toluensulfonsyre. Man omrører og indfører i løbet af 1 time ved stuetemperatur en opløsning af 11,9 ml brom i 50 ml methylenchlorid. Man omrører, tilsætter iskoldt vand, dekanterer, genekstraherer med ethylenchlorid, vasker igen med iskoldt vand, tørrer, inddamper og isolerer 55 g af det forventede derivat.

Trin C: 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(1-methylethoxyimino)-eddikesyre-ethylester.

Man anbringer 14,9 g thiourinstof i 55 ml ethanol og 105 ml vand og tilsætter i løbet af 40 minutter en opløsning af 55 g produkt fremstillet i trin B i 55 ml ethanol. Man omrører 2 timer 30 minutter ved stuetemperatur, tilsætter 220 ml 10%'s vandig natriumbicarbonatopløsning, rører om, suger fra, skyller, tørrer og isolerer 42,15 g råprodukt, som man chromatograferer på silicagel under eluering med ether. Man samler de fraktioner, som er rige på det forventede produkt, inddamper, optager krystallerne i isopropylether, suger fra, skyller og får 10,75 g af det forventede produkt.

Det opnåede produkt har syn-konfiguration.

Trin D: 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-(1-methylethoxyimino)-eddi-kesyreethylester.

Man anbringer 11 g produkt fra trin C i 20 ml tørt dimethylformamid, 40 ml methylenchlorid og 6,2 ml triethylamin. Man afkøler blandingen og tilsætter langsomt 13,2 g tritylchlorid, omrører 2 timer 30 minutter, tilsætter 43 ml 1 N saltsyre, omrører, dekanterer, vasker igen med 40 ml vand, ekstraherer med methylenchlorid, tørrer, suger fra, inddamper til tørhed og får 27,7 g af det forventede produkt.

Det opnåede produkt har syn-konfiguration.

Trin E: 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-(1-methylethoxyimino)-eddikesyre.

Man opvarmer en blanding af 27,7 g produkt fra trin D, 150 ml dioxan og 65 ml 2 N natriumhydroxidopløsning til tilbagesvaling i 2 timer. Natriumsaltet krystalliserer, man afkøler, suger fra, skyller med en blanding af ether og dioxan (1:1), tørrer og får 16,85 g rå natriumsalt. Man opløser 15,9 g af dette natriumsalt i 15,9 g dimethylformamid, 100 ml vand og ca. 500 ml methanol. Man tilsætter 30 ml 2 N saltsyre, uddriver methanolet, fortynder med vand, suger fra, skyller, tørrer, optager de 9,8 g viskøse produkt i 220 ml af en blanding af methylenchlorid og methanol (50:50), inddamper til tørhed, optager i ether, findeler, frasuger krystallerne, skyller og tørrer. Der fås 4,9 g af den forventede syre. Smp. ca. 170°C.

Man får en analytisk prøve, idet man opløser 300 mg råprodukt i 2 ml methylenchlorid og 1 ml methanol, fortynder med vand og med methylenchlorid, rører rundt, frasuger krystallerne, skyller

med methylenchlorid og med vand, tørrer og isolerer 230 mg analyserent produkt.

Analyse:

beregnet: C% 68,77 H% 5,34 N% 8,91 S% 6,8

5 fundet: 68,6 5,5 8,8 6,8

Det opnåede produkt har syn-konfiguration.

Trin F: 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-(1-methylethoxyimino)-acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre.

10 Man anbringer under argonatmosfære 4,89 g af den i trin E opnåede syre i 13,5 ml dimethylformamid. Efter opløsning afkøler man i et isbad og tilsætter 1,62 g dicyclohexylcarbodiimid i 16 ml methylenchlorid. Dicyclohexylurinstof krystalliserer. Man omrører i et isbad, suger fra, skyller med methylenchlorid, tørrer og isolerer 1,424 g dicyclohexylurinstof. Man afkøler i et bad af methanol og is og tilsætter en opløsning af 1,41 g 7-aminocephalosporansyre i 30 ml methylenchlorid og 1,45 ml triethylamin. Man omrører 15 3 timer ved stuetemperatur, tilsætter 20 ml 1 N saltsyre, rører om, dekanterer, genekstraherer med methylenchlorid, tørrer, suger fra og får 9,05 g blanding af det forventede produkt og udgangsproduktet. 20 Man optager i methylenchlorid, indleder en krystallisation, lader krystallisere under omrøring, frasuger krystallerne, skyller, tørrer, får 1,6 g rent udgangsprodukt, inddamper til tørhed, optager resten i isopropylether under energisk omrøring og isolerer 4,91 g 25 viskøst uopløseligt produkt, som er det forventede produkt. Det opnåede produkt har syn-konfiguration.

Eksempel 13.

3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(1-methylethoxyimino)-acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre.

30 Man anbringer 4,91 g råprodukt fra eksempel 12 i 30 ml 50%'s vandig myresyre. Man omrører i et vandbad ved 60°C, fortynder med vand, frasuger det dannede triphenylcarbinol, skyller med vand, tørrer og isolerer 1,39 g triphenylcarbinol. Man inddamper til tørhed, optager i vand, findeler, suger fra, skyller med vand, tørrer og 35 får 800 mg af det forventede produkt.

Man får en analyseprøve, idet man opløser 972 mg råprodukt i 4 ml methanol, man fortynder med 20 ml ether, frasuger uopløseligt materiale, skyller, tørrer og får 404 mg af den forventede rene syre. Smp. ca. 200°C.

## Analyse:

beregnet: C% 44,71 H% 4,38 N% 14,48 S% 13,26  
 fundet: 44,5 4,5 14,1 13,2

Produktet har syn-konfiguration, N.M.R.spektrum (60 MHz,  
 5 DMSO) p.p.m.: 2,01 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), dublet ved 9,46,  $J = 8$  Hz (CONH), 6,7  
 (proton i thiazolring).

Eksempel 14.

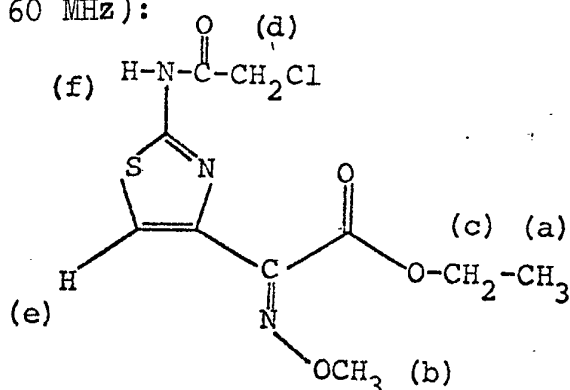
3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido)-  
 10 -ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer.

Trin A: 2-(2-chloracetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoeddikesyre-  
ethylester, syn-isomer.

Man indfører 45,8 g 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-  
 eddikesyreethylester, syn-isomer fremstillet ifølge trin A i eksem-  
 15 pel 3, i 200 ml methylenchlorid. Man afdestillerer 20 ml deraf til  
 tørring, afkøler til  $10^\circ\text{C}$  og tilsætter 50 ml pyridin. Man tilsætter  
 41 g monochloreddikesyreanhydrid og opvarmer svagt indtil opløs-  
 ning. Man lader henstå 6 timer ved  $20^\circ\text{C}$  under nitrogen, tilsætter  
 5 ml vand, omrører og hældes i 300 ml iskold 2 N saltsyre. Man de-  
 20 kanterer, ekstraherer med methylenchlorid, vasker med vand og med  
 natriumbicarbonat, tørrer, behandler med aktivkul, inddamper og  
 tilsætter 300 ml isopropylether. Dette produkt krystalliserer. Man  
 inddamper indtil opnåelsen af en tyk pasta, isafkøler, suger fra,  
 vasker, tørrer og får 45,4 g produkt med smp.  $113^\circ\text{C}$ .

25 Man får en ren prøve ved omkrystallisation af en blanding  
 af methylenchlorid og isopropylether. Smp.  $118^\circ\text{C}$ .

N.M.R.spektrum ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz):



35 (a) triplet centreret omkring 1,38 p.p.m.,  $J = 7$  Hz

(b) singulet 4,05 p.p.m.

(c) kvadruplet centreret omkring 4,44 p.p.m.  $J = 7$  Hz

(d) singulet 4,33 p.p.m.

(e) singulet 7,27 p.p.m.

(f) singulet 9,95 p.p.m.

Trin B: 2-(2-chloroacetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoeddikesyre, syn-isomer.

Man anbringer 46 g af det i trin A ovenfor opnåede produkt i 230 ml absolut ethanol. Man tilsætter ved 20°C under nitrogen 5 30 ml ren natriumhydroxidopløsning. Produktet opløses, og natriumsaltet begynder at krystallisere, hvorefter milieuet størkner. Efter 16 timers forløb suger man fra og tørrer. Det opnåede salt opløses i vand, man isafkøler, tilsætter 100 ml 2 N saltsyre, nætter med natriumchlorid og ekstraherer med ethylacetat indeholdende 10% 10 ethanol. Man tørrer, behandler med aktivkul, destillerer under vakuum, medslæber vandet med benzen, optager i methylenchlorid, destillerer til tørhed, optager i methylenchlorid, isafkøler, suger fra, vasker, tørrer og får 34,5 g af det forventede produkt. Smp. ca. 200°C. Man renser produktet ved omkrystallisation af en blanding af 15 acetone og isopropylether.

Analyse:  $C_8H_8O_4N_3ClS = 277,68$

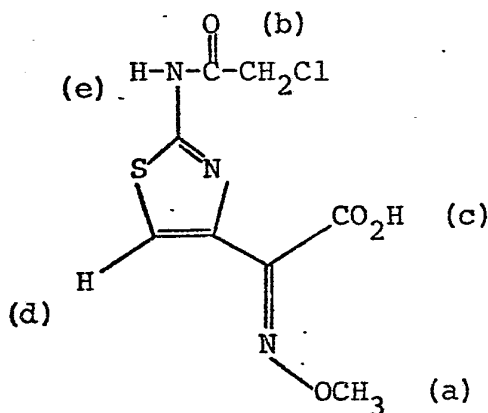
beregnet: C% 34,60 H% 2,90 N% 15,13 Cl% 12,77 S% 11,55

fundet: 34,81 2,8 14,8 12,6 11,5

N.M.R.spektrum (DMSO, 60 MHz):

20

25



(a) singulet 3,92 p.p.m.

30 (b) singulet 4,38 p.p.m.

(c) singulet ca. 5 p.p.m.

(d) singulet 7,58 p.p.m.

(e) singulet 12,6 p.p.m.

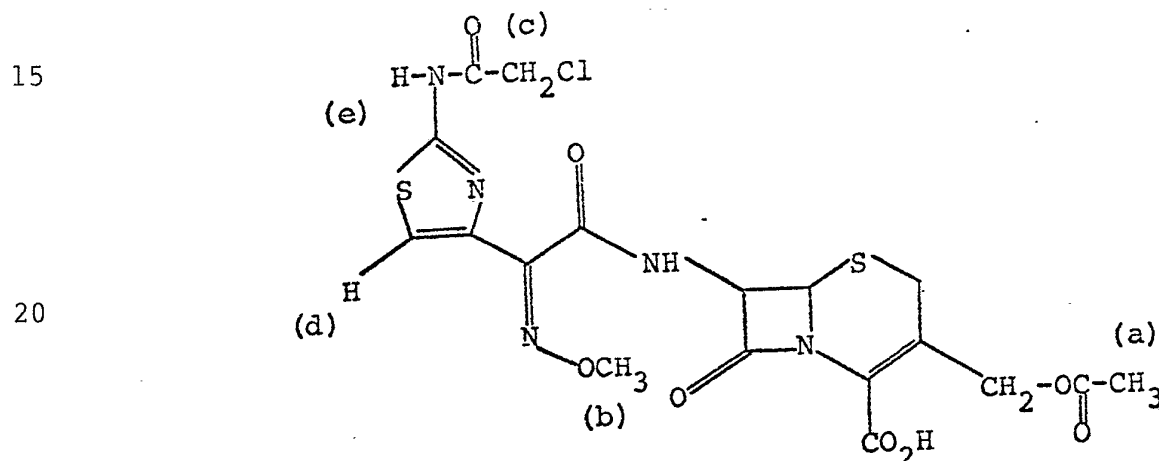
35 Trin C: 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-chloroacetamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer.

Man indfører 15,3 g af det i trin B ovenfor opnåede produkt i 80 ml methylenchlorid. Ved 5°C tilsætter man 8 ml triethylamin. Ved 0°C indfører man under nitrogenatmosfære 3,8 ml thionylchlorid og 26 ml methylenchlorid. Man lader henstå 15 minutter ved 0°C og tilsætter derpå 7 ml triethylamin. Man indfører ved 0°C under nitro-

genatmosfære 13,6 g 7-aminocephalosporansyre i 100 ml methylenchlorid og 14 ml triethylamin. Man lader temperaturen stige til 20°C igen og omrører derpå 1 time. Denne opløsning destilleres til tørhed under vakuum ved 30-35°C. Man opløser resten i 250 ml vand, behandler med aktivkul og tilsætter 50 ml 2 N saltsyre. Man frasuger udfældningen og vasker med vand. Det opnåede råprodukt suspenderes i 80 ml vand. Ved 5°C tilsætter man 7 ml triethylamin. Man tilsætter på én gang under omrøring ved 5°C 15 ml 4 N svovlsyre, og produktet krystalliserer efter 15 minutters forløb. Man suger fra, vasker med ethanol ved udrivning og derefter med ether, tørrer under vakuum og får 18,6 g af det forventede produkt,  $\alpha_D = +26^\circ \pm 1^\circ$  (1%, dime-

thylformamid).

N.M.R.spektrum (DMSO, 60 MHz):



(a) singulet 2,03 p.p.m.

25 (b) singulet 3,90 p.p.m.

(c) singulet 4,38 p.p.m.

(d) singulet 7,45 p.p.m.

Trin D: 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer.

30 Man suspenderer 5,32 g syre fra trin C ovenfor i 10,6 ml vand og 912 mg thiourinstof. Ved 20°C tilsætter man 1 g kaliumbicarbonat. Efter opløsning omrører man 6 timer ved ca. 20°C under nitrogenatmosfære. Den gummiagtige udfældning begynder efter ca. 1 time 30 minutter. Man tilsætter da 30 ml vand og 3 ml myresyre. Man afkø-

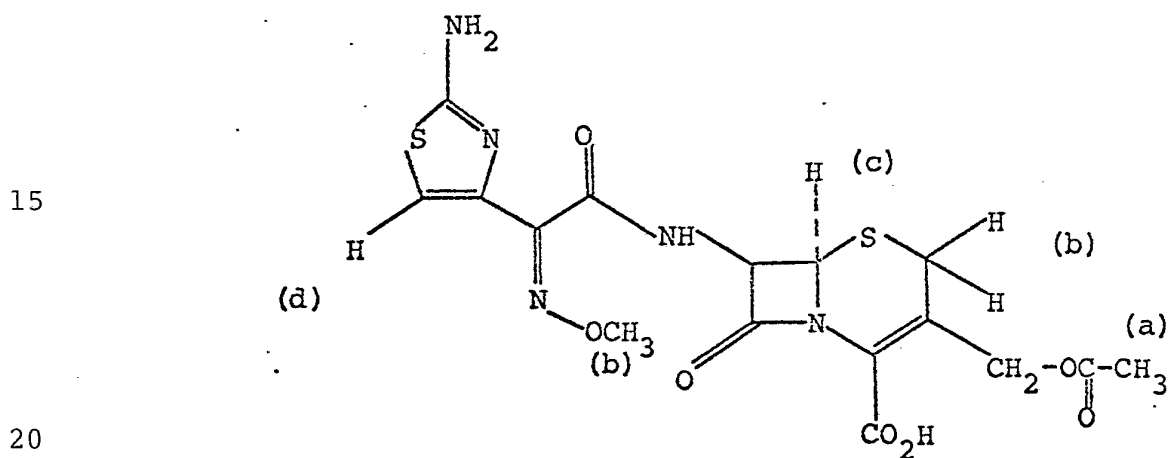
35 ler til 5°C, suger fra og vasker med vand indeholdende 10% myresyre. Man opløser resten ved ca. 5°C i 30 ml vand indeholdende triethylamin. Ved 5°C tilsætter man 3 ml myresyre, frasuger udfældningen, vasker ved udrivning med vand indeholdende myresyre og eliminerer den mørkebrune gummi. De vandige faser forenes og behandles med aktivkul. Der fås en lysegul opløsning, som man mætter med ammonium-

sulfat. Man frasuger udfældningen, udriver med vand, suger fra, vasker med vand og får en udfældning A.

Moderludene mættes med ammoniumsulfat, hvilket giver en udfældning, som man suger fra og vasker tre gange, hvorved man får  
5 udfældning B.

Udfældningerne A og B slås sammen. Man optager i ethanol, omrører 1 time ved 20°C og lader henstå 16 timer ved 0°C. Man suger fra, vasker med ethanol og ether, tørrer under vakuum og får 3,47 g af det forventede produkt i form af syn-isomeren.

10 N.M.R.spektrum (DMSO, 60 MHz):



- (a) singulet 2,03 p.p.m.  
 (b) singulet 3,55 p.p.m.  
 (c) dublet 5,19 p.p.m.  $J = 5$  Hz  
 (d) singulet 6,8 p.p.m.

25 Dette produkt er identisk med det i eksempel 4 og 6 fremstillede.

#### Eksempel 15.

30 Diethylaminsalt af 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-tritylamino-4-thiazoly)-2-methoxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer.

Trin A: 2-acetyl-2-methoxyiminoeddikesyreethylester.

Man indfører 4,69 kg 2-acetyl-2-hydroxyiminoacetyleddikesyreethylester svarende til 4,21 kg rent produkt i 21 liter ren vandfri acetone. Ved 20-25°C tilsætter man 6,1 kg kaliumcarbonat. Man omrører suspensionen 10 minutter og tilsætter derpå ved 20-25°C 3,72 kg dimethylsulfat. Man omrører 3 timer ved 20-25°C. Man holder da i 126 liter afmineraliseret vand og ekstraherer ved hjælp af 4 gange 5 liter og derefter 2 liter methylenchlorid. Man vasker med 10 liter afmineraliseret vand. Man tørrer, suger fra og skyller med 2 liter methylenchlorid. Man destillerer under vakuum og får 4,88 kg

af det forventede produkt.

Rf = 0,7 ved silicageltyndtlagschromatografi, eluerings-  
middel: methylenchlorid og ethylacetat (9:1).

Produktet er identisk med det i trin  $\alpha$  i eksempel 3 frem-  
5 stillede.

Trin B: 4-brom-2-methoxyiminoacetyledikesyreethylester.

Man anbringer 3,53 kg produkt fra trin A ovenfor i 18,6 li-  
ter methylenchlorid og 3,5 g p-toluensulfonsyre. I løbet af 30 mi-  
nutter og under opretholdelse af temperaturen på  $22^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  sætter  
10 man til ovenstående opløsning en opløsning af 2,96 kg brom i 3,5 li-  
ter methylenchlorid. Man iagttager en frigørelse af hydrogenbromid  
efter 15 minutters tilledning. Man omrører i 45 minutter ved  $22^{\circ}\text{C}$   
og hælder derpå om og vasker med 2 gange 14 liter iskoldt afminera-  
liseret vand. Man genekstraherer vaskevæskerne med to gange 3,5 li-  
15 ter methylenchlorid. Man tørrer, filtrerer, skyller og destillerer  
under vakuum. Der fås 4,73 kg af det forventede produkt.

Dette produkt er identisk med det i trin  $\beta$  i eksempel 3 frem-  
stillede.

20 Trin C: 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoeddikesyreethylester,  
syn-isomer.

Man indfører 1,43 kg thiourinstof i 3,55 liter ethanol og  
7,1 liter afmineraliseret vand. Man omrører 10 minutter ved  $20^{\circ}\text{C}$   
og tilsætter derefter ved  $20-25^{\circ}\text{C}$  4,730 kg af det i trin B ovenfor  
25 fremstillede produkt i 3,55 liter ethanol. Man omrører 3 timer ved  
 $20-25^{\circ}\text{C}$ , afkøler til  $15-20^{\circ}\text{C}$  og neutraliserer til en pH-værdi på 7  
med ca. 1,6 liter  $22^{\circ}$  Bé ammoniakvand.

Man omrører yderligere 15 minutter ved  $20-25^{\circ}\text{C}$ , suger fra  
og vasker med 5 gange 1,8 liter afmineraliseret vand. Der fås 2,947  
30 kg af det forventede produkt. Smp.  $162^{\circ}\text{C}$ .

Produktet er identisk med det i trin A og  $\gamma$  i eksempel 3  
fremstillede.

Trin D: 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoeddikesyre-  
ethylester, syn-isomer.

35 Man anbringer 3,41 kg af det i trin C ovenfor opnåede pro-  
dukt i 17 liter methylenchlorid og 2,275 liter triethylamin. Man  
omrører 15 minutter og tilsætter i løbet af 1 time under omrøring  
og under nitrogenatmosfære ved  $20-25^{\circ}\text{C}$  4,55 kg tritylchlorid. Man  
omrører i 20 timer ved  $20-25^{\circ}\text{C}$  under nitrogenatmosfære, og der sker  
en krystallisation af triethylamin-hydrochlorid.

Man omhælder og vasker med 10,2 liter 0,5 N iskold salt-  
syre og to gange 10,2 liter iskoldt afmineraliseret vand. Man gen-  
ekstraherer vaskevæskerne i serie med 1,2 liter methylenchlorid.  
Man tørrer, filtrerer og skyller med 1,7 liter methylenchlorid.  
5 Man destillerer til tørhed under vakuum ved en temperatur under  
50°C.

Der fås 8,425 kg råprodukt.

Dette produkt genopløses ved 20-25°C i 8,4 liter methanol,  
og man tilsætter i løbet af 1 time ved 20-25°C under omrøring un-  
10 der indledning af en krystallisation 2,8 liter afmineraliseret  
vand. Man omrører yderligere 1 time, suger fra, udriver med 2 gange  
1,7 liter methanol med 25% vand, tørrer ved 40°C og får 7,165 kg  
af det forventede produkt.

Produktet er identisk med det i trin B i eksempel 3 frem-  
15 stillede.

Trin E: Natriumsaltet af 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-methoxy-  
iminoacetamidosyre, syn-isomer.

Man indfører 4,175 kg produkt fra trin D ovenfor i 20,9 li-  
20 ter ethanol. Man opvarmer til tilbagesvaling under omrøring og un-  
der nitrogenatmosfære. Der fås en fuldstændig opløsning fra 55°C  
at regne.

Man indfører under tilbagesvaling og under nitrogenatmosfære  
5,235 liter ca. 2 N natriumhydroxidopløsning. Der sker en hurtig  
krystallisation. Man omrører 1 time til tilbagesvaling under nitro-  
25 genatmosfære. Man bringer på 20-25°C og holder 2 timer på denne  
temperatur. Man suger fra, vasker med 4 gange 2,1 liter ethanol,  
tørrer og får 4,02 kg af det forventede produkt.

Trin F: 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoeddikesyre,  
30 syn-isomer.

Man anbringer 500 g af det i trin E ovenfor opnåede produkt  
svarende til 440 g tørt produkt i 2,5 liter methylenchlorid. Man til-  
sætter i løbet af 2 minutter ved 20-25°C under omrøring og under  
nitrogenatmosfære 2 liter ca. 1 N saltsyre. Man omrører 2 timer  
35 ved 20-25°C under nitrogenatmosfære. Man fradekanterer methylen-  
chloridfasen og vasker den med 3 gange 2 liter afmineraliseret  
vand. Man genekstraherer i serie med 1 liter methylenchlorid. Man  
tørrer, tilsætter 25 g aktivkul, suger fra, skyller, destillerer  
til tørhed og får 481 g råprodukt. Man optager denne stofmængde i  
2,1 liter isopropylether. Man suger fra og vasker med 2 gange 420 ml

isopropylether. Man tørrer under vakuum indtil konstant vægt og får 424,6 g af det forventede produkt.

Produktet er identisk med det i trin C i eksempel 3 fremstillede.

5 Trin G: Diethylaminsaltet af 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer.

Man anbringer i en kolbe 200 g 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-  
10 -2-methoxyiminoeddikesyre fra trin F ovenfor og derefter 1200 ml methylenchlorid. Man opvarmer suspensionen til tilbagesvaling under omrøring under argon og afdestillerer derefter ved atmosfærisk tryk 600 ml methylenchlorid. Man bringer på 18-20°C og indfører derefter under opretholdelse af denne temperatur 54 g dicyclohexylcarbodiimid i 54 ml methylenchlorid. Man omrører 1 time ved 18-20°C under  
15 argon og tilsætter derefter i løbet af 15 minutter ved denne temperatur en på stedet fremstillet opløsning af 61,4 g 7-aminocephalosporansyre i 900 ml methylenchlorid og 63 ml triethylamin. Man omrører 1 time 30 minutter ved 20°C (pH-værdi 6,5-7). Man tilsætter derpå 50 ml eddikesyre, lader henstå 15 minutter under omrøring  
20 ved 20°C og suger derpå fra til eliminering af den som udgangsprodukt benyttede 7-aminocephalosporansyre. Man skyller med 4 gange 200 ml methylenchlorid. Den organiske opløsning vaskes med 3 gange 400 ml afmineraliseret vand og tørres derefter over magnesiumsulfat. Man suger fra, skyller med 2 gange 200 ml methylenchlorid og destil-  
25 lerer til tørhed under vakuum og under argon. Den tørre olieagtige ekstrakt opløses ved 20-25°C under omrøring og under argon i 700 ml dioxan. Man destillerer under vakuum og under argon ved en temperatur under 30°C 300 ml af en blanding af dioxan og methylenchlorid. Man bringer på 20°C  $\pm$ 2°C og tilsætter derpå 500 ml ether. Man til-  
30 sætter 52 ml diethylamin. Efter ca. 10 minutters forløb udkrystalliserer diethylaminsaltet af 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoeddikesyre. Man lader henstå 1 time under argon ved 20°C. Man suger fra og skyller med 3 gange 100 ml af en opløsning af dioxan og ether. Man tørrer det opnåede diethylaminsalt og får 113,6  
35 g deraf. Den organiske opløsning fældes i løbet af 30 minutter under omrøring i 3,25 liter isopropylether. Man lader henstå 15 minutter under omrøring og suger derpå fra under vakuum. Man skyller med 2 gange 400 ml isopropylether, tørrer under vakuum og får 182 g produkt, som er identisk med det i eksempel 5 opnåede.

Eksempel 16.

3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido)-  
-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer.

182 g af det i eksempel 15 ovenfor opnåede produkt indfø-  
res under omrøring og under argon ved 28-30°C i 347 ml myresyre  
og 87 ml afmineraliseret vand. Der sker en fuldstændig opløsning  
og krystallisation af triphenylcarbinol. Man lader henstå under om-  
røring og under argon i 2 timer 30 minutter ved 28-30°C og udfælder  
derpå i løbet af 15 minutter under omrøring i 1740 ml afmineralise-  
ret vand og 847 g ammoniumsulfat. Man lader henstå 30 minutter un-  
der omrøring. Man suger fra, skylles med 2 gange 174 ml afminerali-  
seret vand, tørrer under vakuum ved 25-30°C og får 147 g af en blan-  
ding af det forventede produkt og triphenylcarbinol. Man udriver  
råproduktet i 1 time med 735 ml ether ved 18-20°C. Man suger fra,  
skylles med 2 gange 147 ml ether, tørrer ved 25-30°C og får 89 g  
af det forventede produkt.

Dette produkt udrides under omrøring og under nitrogenatmosfæ-  
re med 445 ml ethanol. Suspensionen bringes på 45-50°C under omrøring  
og holdes 1 time under disse betingelser. Man omrører derpå 1 time  
ved 18-20°C. Man suger fra, skylles med 2 gange 45 ml ethanol, tør-  
rer under vakuum ved 20°C og får 76,85 g af det forventede produkt.

Dette produkt bringes i kontakt med 230 ml eddikesyre.

Man omrører 15 minutter under nitrogenatmosfære og tilsæt-  
ter derpå 77 ml afmineraliseret vand. Man tilsætter derpå denne op-  
løsning ca. 700 ml vand. Man lader henstå 1 time under omrøring ved  
18-20°C, tilsætter derpå i løbet af ca. 10 minutter 269 g ammonium-  
sulfat, lader henstå 15 minutter og tilsætter derpå 3,85 g aktivkul.  
Man lader henstå 15 minutter under omrøring, suger fra og skylles  
med 77 ml afmineraliseret vand med 25% eddikesyre. Man tilsætter  
ved 18-20°C og under omrøring 154 ml myresyre og tilsætter en kry-  
stal af slutproduktet og fremmer derefter krystallisationen ved  
skrabning. Man lader henstå 2 timer under omrøring ved 18-20°C og  
derefter 2 timer ved 0-5°C. Man suger fra og vasker med 4 gange  
77 ml afmineraliseret vand med 5% myresyre. Man tørrer ved 20-25°C  
under vakuum. Der fås 49,45 g produkt i form af formiat.

Det opnåede formiat udrides under omrøring 1 time ved 45-50°C  
i 250 ml ethanol og henstår derpå 1 time ved 18-20°C. Man suger fra  
og skylles med 2 gange 50 ml ethanol. Man tørrer ved 20°C under  
vakuum og derpå 10-15 timer ved 35-40°C. Der fås 45,45 g af det  
forventede produkt,  $\alpha_D = +65,5^\circ$  (0,5%, vand med 0,5% NaHCO<sub>3</sub>).

Produktet er identisk med det i eksempel 4, 6 og 14 fremstillede.

Eksempel 17.

5 Natriumsaltet af 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, krystalliseret, syn-isomer.

Man opløser 19,8 g 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer, fremstillet ifølge eksempel 4, 6, 14 eller 16 i 65 ml 1 M natriumacetatopløsning i methanol. Man lader krystallisere 35 minutter ved stuetemperatur, tilsætter i løbet af 1 time 40 ml ethanol, fortsætter omrøringen i isbad i 2 timer 30 minutter, suger fra, vasker 2 gange ved hjælp af 10 ml af en blanding af methanol og ethanol (1:1), 2 gange ved hjælp af 10 ml ethanol og derefter to gange ved hjælp af 20 ml ether. Efter tørring i 2 timer ved 45°C under vakuum og derefter 48 timer i dessicator under vakuum med svovlsyre får man 16,191 g af det krystallinske produkt.

Idet man arbejder under undgåelse af enhver kontakt med atmosfærens fugtighed, får man et produkt, hvis fysiske konstanter er som følger:

H<sub>2</sub>O (Karl Fischer) = 0,2%

methanol under 0,1% } bestemmelse ved dampfasechromatografi  
ethanol 0,45% }

25 Analyse: C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub>Na = 477,5  
beregnet: C% 40,24 H% 3,38 N% 14,67 S% 13,43 Na% 4,81  
fundet: 39,9 3,5 14,5 13,1 4,8

Ved henstand i luften rehydratiseres produktet.

Røntgenstrålespektret (Debye-Scherrer) har gjort det muligt at bekræfte den krystallinske karakter af det opnåede produkt.

Man kan ligeledes benytte isopropanol i stedet for ethanol til opnåelse af det forventede produkts krystallisation.

Eksempel 18

35 Natriumsaltet af 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, krystalliseret, syn-isomer.

Trin A: Solvat mellem 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer, og myresyre.

I småportioner og under omrøring sætter man 87,2 g diethyl-

aminsalt af 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, fremstillet ifølge eksempel 5, til en blanding af 220 ml ren myresyre og 220 ml vand. Man omrører 30 minutter ved 50°C, afkøler og eliminerer ved filtrering 30,1 g triphenylcarbinol. Man hældes 450 ml vand i filtratet, eliminerer en svag udfældning med aktivkul og inddamper ved 40°C under vakuum, indtil der dannes en udfældning. Man tilsætter 200 ml vandfrit ethanol, afkøler med is, filtrerer, vasker med ethanol og med ether og tørrer under vakuum.

10 Der fås 31,1 g af det forventede produkt.

Analyse:  $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2, HCO_2H, H_2O = 541,5$   
beregnet: C% 39,3 H% 4,08 N% 13,48 S% 12,34 H<sub>2</sub>O% 3,46  
fundet: 39,2 4,1 13,2 12,8 4,15

Trin B: Krystalliseret natriumsalt.

15 15 g frisk fremstillet solvat fra trin A opløses i 75 ml methanol, og man behandler opløsningen med 4,5 g kaliumacetat og 3 g aktivkul. Efter filtrering tilsætter man 5 ml isopropanol under omrøring. Efter 16 timer ved 0°C isolerer man krystallerne, vasker med ethanol og ether og tørrer 2 timer under ekstremt vakuum ved 20 50°C.

Der fås 7,95 g af det forventede produkt.

Produktet opholder sig derefter kortvarigt i den frie luft.

Man får følgende

25 Analyse:  $C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2, 1H_2O = 495,5$   
beregnet: C% 38,78 H% 3,66 N% 14,14 Na% 4,64 S% 12,94  
fundet: 38,6 3,7 13,8 4,6 13,2

Eksempel 19.

30 Natriumsaltet af 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, amorf, syn-isomer.

Trin A: Solvat mellem 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer, og ethanol.

35 Man opløser 52 g solvat med myresyre fra trin A i eksempel 18 i en blanding af 3 liter 96%'s ethanol og 350 ml vand. Man inddamper under vakuum indtil opnåelse af et rumfang på ca. 300 ml. Solvatet begynder at krystallisere i løbet af inddampningen. Man afkøler 1 time på isbad, filtrerer, vasker med lidt ethanol og tørrer under vakuum ved stuetemperatur i nærværelse af koncentreret

svovlsyre.

Der fås 44 g af det forventede produkt.

Analyse:  $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2 \cdot 0,8 \text{ mol } C_2H_5OH = 492,3$

beregnet: C% 42,94 H% 4,46 N% 14,23 S% 13,02

5 fundet: 43,0 4,4 14,1 12,9

Trin B: Amorft natriumsalt.

Man indfører 3 g solvat med ethanol fra trin A i 60 ml vand ved 0°C og tilsætter under omrøring 0,504 g natriumbicarbonat opløst i 6 ml vand. Man filtrerer den neutrale opløsning og lyofiliserer straks. Produktet opholder sig en kort tid i den frie luft.

Analyse:  $C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2 \cdot 1,5H_2O = 504,47$

beregnet: C% 38,09 H% 3,8 N% 13,88

10 fundet: 38,2 3,9 13,6

15 Eksempel 20.

Natriumsaltet af 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, krystalliseret, syn-isomer.

20 Til 4,95 g 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer, fremstillet ifølge eksempel 4, 6, 14 eller 16, sætter man 5 ml ethanol og derefter under omrøring på isbad 10 ml af en 1 M vandig opløsning af natriumbicarbonat. Efter opløsning tilsætter man 15 ml ethanol, inddamper ved 30°C under vakuum, optager i ethanol og tør-  
25 rer til konstant vægt. Der fås et pulver, som man optager i 15 ml methanol. Man indleder en krystallisation og lader henstå natten over i køleskab. Der isoleres 3,407 g krystalliseret produkt.

30 Eksempel 21.

Natriumsaltet af 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, krystalliseret, syn-isomer.

35 Man opløser 0,5 g amorft natriumsalt fra eksempel 19 i 2 ml methanol, tilsætter langsomt under omrøring 0,25 ml n-butanol og afkøler 48 timer i køleskab ved ca. 6°C. Krystallerne vaskes med lidt koldt methanol og tørres 3 timer under vakuum ved 40°C i nærværelse af koncentreret svovlsyre.

Der fås 0,2 g krystalliseret produkt.

Produktet opholder sig derpå en kort tid i den frie luft.

Analyse:  $C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2 \cdot 1,5H_2O = 504,47$   
 beregnet: C% 38,09 H% 3,8 N% 13,88 O% 26,96  
 fundet: 38,4 3,8 13,8 27,1

Idet man arbejder under analoge betingelser, får man lidet  
 5 forskellige krystallinske former, der f.eks. indeholder 0,5 mol  
 vand eller 1 mol vand og 1 mol methanol.

Røntgenspektrene (Debye-Scherrer) af de ovenfor opnåede  
 produkter bekræfter den krystallinske karakter af de opnåede pro-  
 dukter.

10

Eksempel 22.

3-acetoxymethyl-7-(2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-  
 acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer.

Trin A: Ethylester af 2-(2-bromethoxyimino)-2-(2-tritylamino-4-  
 15 -thiazolyl)-eddikesyre, syn-isomer.

15

Man anbringer under argon en blanding af 4,94 g hydrochlorid  
 af ethylesteren af 2-hydroxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-ed-  
 dikesyre, syn-isomer, i 10 ml dimethylformamid og indfører ved stue-  
 temperatur i løbet af 3 minutter 4,14 g kaliumcarbonat. Man omrører  
 20 minutter ved 20°C og tilsætter 8,65 ml 1,2-dibromethan. Man om-  
 20 rører 30 timer og hælder i et milieu omfattende 100 ml destilleret  
 vand og 20 ml methylenchlorid, hvorpå man dekanterer, genekstrahe-  
 rer med methylenchlorid, vasker med destilleret vand, genekstrahe-  
 rer, tørrer de organiske opløsninger, suger fra, skyller og destil-  
 25 lerer til tørhed. Man får råproduktet, som man chromatograferer på  
 silicagel under eluering med benzen tilsat 5% ether. Man samler en  
 første fraktion, som man omkrystalliserer af methanol efter opløs-  
 ning ved 50-60°C og frasugning ved 0-5°C. Der fås 1,16 g cremehvidt  
 produkt med smp. 117°C.

30

Der fås derefter en homogen fraktion på 1,258 g.

N.M.R.spektrum, ppm ( $CDCl_3$ ):

Triplet = 3,55	J = 7 Hz	$\underline{CH}_2Br$
triplet = 4,51	J = 6 Hz	$N-O-\underline{CH}_2$
singulet 6,55, proton i thiazolring.		

35

Trin B: Ethylester af 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-  
 eddikesyre, syn-isomer.

Man anbringer 6,9 g ethylester af 2-(bromethoxyimino)-2-  
 -(2-tritylamino-4-thiazolyl)-eddikesyre, syn-isomer, fremstillet  
 i trin A i 35 ml dimethylsulfoxid. Derpå indfører man ved 20-25°C

i løbet af 5 minutter 16 ml 1 M opløsning af kalium-tert.-butylat i tetrahydrofuran. Man omrører 30 minutter og indfører ved stuetemperatur 3 ml 1 M kalium-tert.-butylatopløsning i tetrahydrofuran. Man omrører atter 30 minutter, indfører atter 3 ml af samme kalium-  
5 -tert.-butylatopløsning og efter 30 minutters forløb en tredje gang 3 ml af opløsningen.

Efter den sidste indføring omrører man 30 minutter og holder i en blanding af 350 ml vand og is og 90 ml methylenchlorid.

Man syrner til en pH-værdi på 2 med 28 ml 1 N saltsyre,  
10 dekanterer og genekstraherer med 3 gange 50 ml methylenchlorid. Man vasker med destilleret vand, tørrer, suger fra, skyller og destillerer til tørhed, der fås en sort harpiks, som man renser ved chromatografi på silicagelsøjle under eluering med methylenchlorid. Der fås således 3,227 g af det forventede produkt, som umiddelbart  
15 benyttes i det næste trin.

N.M.R.spektrum, ppm ( $\text{CDCl}_3$ ):

Massiv fra 4,16 til 4,83 ppm =  $\text{CH}_2$

massiv fra 6,66 til 7,33 ppm = CH

singulet ved 6,65, proton i thiazolring.

20 Efter omkrystallisation af absolut ethanol får man et produkt med smp.  $114^\circ\text{C}$ .

Analyse:  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}_3\text{S}$

beregnet: C% 69,54 H% 5,21 N% 8,69 S% 6,36

fundet: 69,2 5,2 8,3 6,6

25 Trin C: 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyiminoeddikesyre, syn-isomer.

Man anbringer 3,227 g ethylester af 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyiminoeddikesyre, syn-isomer, fremstillet i  
30 trin B i 3,2 ml dioxan. Man tilsætter ved stuetemperatur 20 ml 0,5 M opløsning af kaliumhydroxid i absolut ethanol og 12 ml absolut ethanol. Man opvarmer til  $50^\circ\text{C}$  under omrøring og argonatmosfære og opretholder i 1 time. Kaliumsaltet krystalliserer ud. Man bringer på  $20^\circ\text{C}$ , suger fra, skyller med ethanol og optager produktet i en blanding af 50 ml ethylacetat og 50 ml destilleret vand.  
35

Man syrner ved hjælp af 6 ml 2 N saltsyre og rører om indtil opnåelse af to homogene faser. Man dekanterer, vasker med 3 gange 20 ml destilleret vand, genekstraherer med ethylacetat, tørrer, suger fra og skyller med ethylacetat. Man inddamper til 15 ml og isafkøler ved  $0-5^\circ\text{C}$ . Man suger fra og skyller med ethylacetat. Man tørrer og får 2,53 g af det forventede produkt. Produktet benyttes

umiddelbart i det næste trin.

Efter omkrystallisation får man en rensset prøve med smp. 150°C.

5 Trin D: 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyl-oxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer.

10 Man indfører 2,53 g 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyl-oxyiminoeddikesyre, syn-isomer, fremstillet i trin C i 20 ml methylenchlorid. Man afkøler til 5°C og indfører på én gang 0,632 g dicyclohexylcarbodiimid. Man lader genantage stuetemperatur. Man omrører under argon i 1 time til opnåelse af suspension A. På separat måde indfører man under argonatmosfære 0,718 g 7-aminocephalosporansyre i 10 ml methylenchlorid. Man afkøler til 10°C og indfører 1,1 ml triethylamin til opnåelse af opløsning B.

15 Man indfører suspension A i løbet af 10 minutter ved 5-10°C i opløsning B. Man omrører, idet man lader genantage stuetemperatur (i løbet af 35 minutter). Derefter omrører man 3 timer ved 20-25°C.

20 Man tilsætter derpå 0,6 ml eddikesyre, omrører 10 minutter og frasuger derpå det dannede dicyclohexylurinstof. Man vasker den organiske opløsning med vand, tørrer og destillerer under vakuum. Der fås en gul harpiks, som man optager i ethylacetat, idet man frafiltrerer en smule uopløseligt materiale. Man inddamper til tørhed og får 3,475 g af det forventede produkt.

25 Hydrochloridet af ethylesteren af 2-hydroxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-eddikesyre, syn-isomer, der benyttes som udgangsprodukt i eksempel 1-Y, fremstilles som følger:

2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoeddikesyreethylester, syn-isomer.

30 Man opløser 0,8 g thiourinstof i 2,4 ml ethanol og 4,8 ml vand. Man sætter i løbet af 5 minutter opløsningen af 2 g 4-chlor-2-hydroxyiminoacetyleddikesyreethylester til og omrører 1 time ved stuetemperatur. Man uddriver størstedelen af ethanolet under delvis vakuum og neutraliserer til en pH-værdi på 6, idet man tilsætter fast natriumbicarbonat. Man isafkøler, suger fra, vasker med vand og tørrer under vakuum ved 40°C. Der fås 1,32 g af det  
35 forventede produkt. Smp. 232°C.

Analyse:	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> S			
beregnet:	C% 39,06	H% 4,21	N% 19,52	S% 14,9
fundet:	38,9	4,4	19,7	14,6

Hydrochloridet af 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoed-dikesyreethylester, syn-isomer.

Man indfører 43,2 g 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyimino-  
5 eddikesyreethylester, syn-isomer, fremstillet ovenfor i 120 ml  
tørt dimethylformamid.

Man afkøler til  $-35^{\circ}\text{C}$ , indfører 32 ml triethylamin og der-  
efter i løbet af 30 minutter portionsvis 60 g tritylchlorid. Man  
lader temperaturen stige, iagttager en fuldstændig opløsning og  
derefter en opvarmning til  $30^{\circ}\text{C}$ . Efter 1 times forløb hælder man  
10 i 1,2 liter iskoldt vand indeholdende 40 ml  $22^{\circ}$  Bé saltsyre.

Man omrører i et isvandbad, suger fra, skyller med 1 N  
saltsyre og udriver med ether. Der fås 69,3 g hydrochlorid.

Eksempel 23.

15 Natriumsaltet af 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-  
-2-vinyloxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer.

Man opløser ved stuetemperatur 2,628 g produkt fremstillet  
i eksempel 22 i form af en harpiks i 5,2 ml acetone. Man tilsæt-  
ter på én gang 10,4 ml 1 M opløsning af natriumbicarbonat i vand.  
20 Man frasuger natriumsaltet efter 1 times kontakt ved  $20^{\circ}\text{C}$ , og man  
skylles med 2 gange 2 ml af en blanding af vand og acetone (1:1) og  
med 2 ml destilleret vand. Man tørrer under vakuum ved  $40^{\circ}\text{C}$  og får  
1,612 g af det forventede råprodukt.

25 Eksempel 24.

3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyiminoacetamido)-  
-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer.

Man anbringer 1,612 g natriumsalt af 3-acetoxymethyl-7-  
-(2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyiminoacetamido)-ceph-3-  
30 -em-4-carboxylsyre, syn-isomer, fremstillet i eksempel 23 i 4 ml  
98%'s myresyre. Man tilsætter straks efter 4 ml destilleret vand.  
Man omrører ved  $40^{\circ}\text{C}$  i 15 minutter. Man formaler den heterogene  
suspension i 30 minutter ved stuetemperatur. Man frasuger ved  $20^{\circ}\text{C}$   
og skyller med 2 gange 1,6 ml 50%'s myresyre. Man destillerer til  
35 tørhed og optager i 5 ml destilleret vand. Man frasuger ved stue-  
temperatur, skyller med destilleret vand og dernæst med ether. Man  
tørrer og får 300 mg af det forventede produkt. Man fraskiller det  
uopløselige materiale på samme måde som ovenfor ved hjælp af 50%'s  
myresyre. Der fås således 0,214 g yderligere syre.

Analyse:  $C_{17}H_{17}O_7N_5S$

beregnet: C% 43,68 H% 3,66 N% 14,98 S% 13,72

fundet: 44,2 3,9 15,1 13,0

N.M.R.spektret, ppm (DMSO):

- 5 6,91 (proton i thiazolring)
- 7,28 (fri amin  $NH_2$ )

Eksempel 25.

10 Natriumsaltet af 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazoly1)-2-vinyl-oxyliminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre.

Til 5,08 g 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazoly1)-2-vinyloxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer, fremstillet efter eksempel sætter man 5 ml ethanol og dernæst under omrøring i isvandbad 10 ml 1 M vandig opløsning af natrium-15 bicarbonat. Efter opløsning tilsætter man 15 ml ethanol, hvorpå man inddamper til 30°C under vakuum, optager i ethanol og tørrer til konstant vægt. Man får det forventede produkt.

20

Eksempel 26.

Man fremstiller et injektionspræparat efter recepten:

- 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazoly1)-2-hydroxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre 500 mg
- 25 - sterilt vandigt tilsætningsstof ad 5 ml

Eksempel 27.

Man fremstiller et injektionspræparat efter recepten:

- 30 - 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazoly1)-2-methoxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre 500 mg
- sterilt vandigt tilsætningsstof ad 5 ml

Eksempel 28.

35 Man fremstiller et injektionspræparat efter recepten:

- natriumsaltet af 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazoly1)-2-methoxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre 500 mg
- sterilt vandigt tilsætningsstof ad 5 ml

Eksempel 29.

Man fremstillet et injektionspræparat efter recepten:

- 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazoly1)-2-(1-methylethoxyimino)-acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre 500 mg
- sterilt vandigt tilsætningsstof ad 5 ml

Eksempel 30.

Man fremstiller gelatinekapsler efter recepten:

- 10 - 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazoly1)-2-methoxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre 250 mg
- tilsætningsstof til dannelse af 1 gelatinekapsel på 400 mg

Eksempel 31.

15 Man fremstiller gelatinekapsler efter recepten:

- natriumsaltet af 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazoly1)-2-methoxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre 250 mg
- tilsætningsstof til dannelse af 1 gelatinekapsel på 400 mg

Eksempel 32.

Man fremstiller gelatinekapsler efter recepten:

- 25 - 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazoly1)-2-(1-methylethoxyimino)-acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre 250 mg
- tilsætningsstof til dannelse af 1 gelatinekapsel på 400 mg

Eksempel 33.

30 Man fremstiller et injektionspræparat efter recepten:

- 3-acetoxymethyl-7-(2-amino-4-thiazoly1)-2-vinyloxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer 500 mg
- 35 - sterilt vandigt tilsætningsmiddel ad 5 ml

Eksempel 34.

Man fremstiller gelatinekapsler efter recepten:

- 3-acetoxymethyl-7-(2-(2-amino-4-thiazoly1)-2-vinyloxyiminoacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer 250 mg
- tilsætningsstof til dannelse af en gelatinekapsel på 400 mg

Farmakologisk undersøgelse.

Aktivitet in vitro.

Metode med fortyndinger i væskemilieu.

Man fremstiller en række glas, hvori man fordeler samme  
5 mængde sterilt næringsmilieu. I hvert glas fordeler man voksende  
mængder af det produkt, som skal undersøges, og derefter podes  
hvert glas med en bakteriestamme.

Efter inkubering i 24 eller 48 timer i varmeskab ved 37°C  
vurderes vækstinhiberingen ved gennemlysning, hvilket gør det mu-  
10 ligt at bestemme de minimale inhiberende koncentrationer MIC ud-  
trykt i µg/ml.

Opnåede resultater.

15

20

25

30

35

Stammer	Produkt ifl. eksempl 4, 6, 14, 16		Produkt ifølge eksempl 7	
	MIC i $\mu\text{g/ml}$ 24 h	MIC i $\mu\text{g/ml}$ 48 h	MIC i $\mu\text{g/ml}$ 24 h	MIC i $\mu\text{g/ml}$ 48 h
Staphylococcus aureus ATCC 5 638 peni- cillinfølsom = UC 1061	1	1	1	2
Staphylococcus aureus UC 1 128 peni- cillinresistent	2	2	2	3
Staphylococcus aureus exp. nr. 54 146	3	3	2	2
Streptococcus pyogenes A 561	0,02	0,05	0,01	0,01
Streptococcus faecalis 5 432	2	2	1	3
Streptococcus faecalis 99 F 74	2	3	3	10
Bacillus subtilis ATCC 6 633	0,2	1	1	2
Escherichia coli tetracyclinfølsom ATCC 9 637 = UC 1020	0,2	0,2	0,1	0,1

Produkt ifl. eksempel 4, 6, 14, 16	Produkt ifølge eksempel 7
<u>MIC i µg/ml</u>	<u>MIC i µg/ml</u>
<u>24 h</u> <u>48 h</u>	<u>24 h</u> <u>48 h</u>

Stammer

Escherichia coli tetracyclinresistent ATCC 11 303 = UC 1261	0,02	0,02	≤ 0,02	≤ 0,02	≤ 0,02
Escherichia coli exp. TO <sub>26</sub> B <sub>6</sub>	0,1	0,1	0,05	0,05	0,05
Escherichia coli gentamicinresistent tobramycin R 55 123 D	0,6	0,6-1	0,1	0,1	0,1
Klebsiella pneumoniae exp. 52 145	0,02	0,02	≤ 0,02	≤ 0,02	≤ 0,02
Klebsiella pneumoniae 2 536 gentamicin- resistent	0,6	0,6	0,2	0,2	0,2
Proteus mirabilis. (indol-) A 235	0,02	0,02	≤ 0,02	≤ 0,02	≤ 0,02
Proteus vulgaris (indol+) A 232	2	40	0,2	0,2	0,6
Salmonella typhimurium 420	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1

Stammer	Produkt ifl. eksempel 4, 6, 14, 16		Produkt ifølge eksempel 7	
	MIC i µg/ml		MIC i µg/ml	
	24 h	48 h	24 h	48 h
Providencia Du 48	5	5	1	2
Pseudomonas 3 935 exp. SG	10	40	10	20
Serratia gentamicinresistent 2 532	1	1	1	1
Enterobacter cloacae 681	40	40		
Pseudomonas 8951 RGT	40	>40		
Staphylococcus Smith	1	1		
Escherichia coli Galle	0,1	0,2		
Escherichia coli E <sub>6</sub>	0,05	0,05		
Escherichia coli T 25 575	0,05	0,05		
Escherichia coli T 96 875	0,05	0,05		

Stammer	Produkt ifølge eksempel 9	
	MIC i $\mu\text{g/ml}$	
	24 h	48 h
5 Staphylococcus aureus ATCC + 638 penicillinfølsom	1	2
Staphylococcus aureus UC 1 128 penicillinresistent	2	2
Staphylococcus aureus exp. nr. 54 146	2	2
10 Staphylococcus aureus Co 15 cephalexinresistent	10	20
Streptococcus pyogenes A 561	0,02	0,02
Streptococcus faecalis 5 432	2	10
15 Bacillus subtilis ATCC 6 633	1	1
Escherichia coli tetracyclinfølsom ATCC 9 637	1	1
Escherichia coli tetracyclinresistent ATCC 11 303	0,1	0,1
20 Escherichia coli exp. TO <sub>26</sub> B <sub>6</sub>	1	1
Escherichia coli gentamicinresistent tobramycin R 55 123 D	1	1
Klebsiella pneumoniae exp. 52 145	0,05	0,1
25 Klebsiella pneumoniae 2 536 gentamicinresistent	2	5
Proteus mirabilis (indol-) A 235	0,2	0,2

30

35

Stammer	<u>Produkt ifølge eksempel 9</u>	
	<u>MIC i µg/ml</u>	
	<u>24 h</u>	<u>48 h</u>
5 Proteus vulgaris (indol+) A 232	2	10
Salmonella typhimurium 420	1	10
Providencia Du 48	3	5
10 Pseudomonas 3 935 exp. SG	20	20
Serratia gentamicinresistent 2 532	0,4	1
15		
20		
25		
30		
35		

Produkt ifølge  
eksempel 11

MIC i µg/ml	
24 h	48 h

Stammer

Staphylococcus aureus ATCC 5 638 penicillin- følsom	2	2
Staphylococcus aureus UC 1 128 penicillin- resistent	2	3
Staphylococcus aureus exp. nr. 54 146	2	2
Streptococcus pyogenes A 561	0,02	0,02
Streptococcus faecalis 5 432	2	10
Streptococcus faecalis 99 F 74	2	20
Bacillus subtilis ATCC 6 633	0,4	0,4
Escherichia coli tetracyclinfølsom ATCC 9 637	1	1

Produkt ifølge  
eksempel 11

MIC i µg/ml  
24 h 48 h

Stammer

Escherichia coli tetracyclinresistent ATCC 11 303	0,2	0,2
Escherichia coli exp. TO <sub>26</sub> B <sub>6</sub>	0,4	0,4
Escherichia coli gentamicinresistent, tobramycin R 55 123 D	0,6	0,6
Klebsiella pneumoniae exp. 52 145	0,05	0,05
Klebsiella pneumoniae 2 536 gentamicin- resistent	2	2
Proteus mirabilis (indol-) A 235	0,05	0,05
Proteus vulgaris (indol+) A 232	1	2
Salmonella typhimurium 420	1	1
Providencia Du 48	5	5
Pseudomonas 3 935 exp. SG	20	40
Serratia gentamicinresistent 2 532	2	2

- 55 -

DK 161082 B

Produkt ifølge  
eksempel 13

MIC i µg/ml

24 h      48 h

Stammer

Staphylococcus aureus ATCC 5 638 penicillin-  
følsom

Staphylococcus aureus UC 1 128 penicillin-  
resistent

Staphylococcus aureus exp. nr. 54 146

Streptococcus pyogenes A 561

Streptococcus faecalis 5 432

Streptococcus faecalis 99 F 74

Bacillus subtilis ATCC 6 633

Escherichia coli tetracyclinfølsom  
ATCC 9 637

Escherichia coli tetracyclinresistent  
ATCC 11 303

2	5
3	5
2	5
0,02	0,02
5	40
5	20
0,5	2
2	2
0,5	0,5

- 56 -

DK 161082 B

Stammer

	Produkt ifølge eksempelet 13		Produkt ifølge eksempelet 17	
	MIC i µg/ml		MIC i µg/ml	
	24 h	48 h	24 h	48 h
<i>Escherichia coli</i> exp. TO <sub>26</sub> B <sub>6</sub>	1	1	100	100
<i>Escherichia coli</i> gentamicinresistent tobramycin R 55 123 D	1	1	100	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> exp. 52 145	0,2	0,2	40	40
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 2 536 gentamicin-resistent	10	10	>100	>100
<i>Proteus mirabilis</i> (indol-) A 235	0,5	0,5	10	20
<i>Proteus vulgaris</i> (indol+) A 232	0,5	1	>100	>100
<i>Salmonella typhimurium</i> 420	2	2	100	100
<i>Providencia</i> Du 48	5	5	>100	>100
<i>Pseudomonas</i> 3 935 exp. SG	40	40	>100	>100
<i>Serratia gentamicinresistent</i> 2 532	2	5	>100	>100
<i>Enterobacter cloacae</i> 681	40	40	100	100

Ekspérimentel infektion med Escherichia coli (T) O<sub>26</sub>B<sub>6</sub>.

5 A) Man undersøger virkningen af produktet ifølge eksempel 4, 6, 14 og 16 på en ekspérimentel infektion med Escherichia coli på mus. Man inficerer hold på 10 hanmus med en gennemsnitsvægt på 21,5 g ved intraperitoneal indsprøjtning af 0,5 ml af en 24 timer gammel kultur i næringsbouillon af stammen Escherichia coli (T) O<sub>26</sub>B<sub>6</sub> fra Pasteur-instituttet fortyndet til 1/6 med destilleret vand.

10 Man indgiver en bestemt mængde af produktet ved subkutan injektion eller oralt 1 time, 5 timer og 24 timer efter indsprøjtningen.

Man noterer dødeligheden i løbet af 8 dage.

Opnåede resultater:

15	Dosis	Dødelighed efter			Overlevende mus den 8.dag
		21 h 30	28h 30	32 h	
	Kontrol	9		1	0/10
	0,05 mg subkutant				10/10
	0,1 mg subkutant				10/10
	0,25 mg subkutant				10/10
20	0,1 mg oralt		1		9/10
	0,25 mg oralt				10/10
	0,5 mg oralt				10/10

25 B) Idet man arbejder under lignende betingelser, og idet man inficerer mus med en gennemsnitsvægt på 22,5 g ved intraperitoneal indsprøjtning af en 24 timer gammel kultur af stammen Escherichia coli (T) O<sub>26</sub>B<sub>6</sub> fortyndet til 1/5, får man følgende: Resultater med produktet ifølge eksempel 4, 6, 14 og 16:

30

35



Eksperimentel infektion med Salmonella typhimurium.

Man undersøger virkningen af produktet fra eksempel 7 på en eksperimentel infektion med Salmonella typhimurium på mus.

Man inficerer hold på 10 mus med en gennemsnitsvægt på 20,5 g ved intraperitoneal indsprøjtning af 0,5 ml af en 24 timer gammel kultur i oxoidbouillon af stammen Salmonella typhimurium 5210 fortyndet til 1/75 med destilleret vand.

Man indgiver en bestemt mængde af produktet ved subkutan injektion 4 timer, 8 timer, 24 timer og 32 timer efter injektionen.

10 Opnåede resultater:

15

20

25

30

35

<u>Dosis</u>	<u>Dødelighed efter</u>										<u>Overlevende mus den 8. dag</u>			
	<u>21h30</u>	<u>25h</u>	<u>28h</u>	<u>29h</u>	<u>45h30</u>	<u>56h</u>	<u>70h</u>	<u>4dg.</u>	<u>5dg.</u>	<u>6dg.</u>		<u>7dg.</u>	<u>8dg.</u>	<u>9dg.</u>
Kontrol	1	1	1	1	1	1	4							0/10
0,1 mg								3	3	3	1			3/10
0,25 mg									2	1	1	2		5/10
0,5 mg								1	1	1				7/10
1 mg											1			9/10
2 mg														10/10

Eksperimentel infektion med Proteus mirabilis.

Man undersøger virkningen af produkterne fra eksempel 11 på en eksperimentel infektion med Proteus mirabilis på mus.

5 Man inficerer hold på 10 mus med en gennemsnitsvægt på 22 g ved intraperitoneal indsprøjtning af 0,5 ml af en 24 timer gammel kultur i oxoidbouillon af stammen Proteus mirabilis A.25 fortyndet til 1/4.

Man indgiver en bestemt mængde af produktet 1 time, 5 timer og 24 timer efter indsprøjtningen.

10 Opnåede resultater:

15

20

25

30

35

	Dødelighed efter											Overlevende mus den 8. dag		
	<u>6h55</u>	<u>21h30</u>	<u>22h15</u>	<u>23h10</u>	<u>23h30</u>	<u>23h45</u>	<u>24h20</u>	<u>28h</u>	<u>29h</u>	<u>31h45</u>	<u>46h</u>		<u>52h</u>	<u>70h</u>
Kontrol	1	9												0/10
produkt ifl. eksempel 11 0,025 mg		3	1		1	2	1	2	1	2	2	1		0/10
produkt ifl. eksempel 11 0,05 mg			1		1			1		1		2		5/10
produkt ifl. eksempel 11 0,1 mg											2			7/10
produkt ifl. eksempel 11 0,25 mg							1							10/10
produkt ifl. eksempel 11 0,5 mg														10/10
produkt ifl. eksempel 11 1 mg														10/10

Undersøgelse af den akutte toksicitet på mus ad intravenøs vej.

Den akutte toksicitet af produktet fra eksempel 7 bestemmes på hunmus på 19-21 g, Swiss CDI Specific Pathogen Free (opdræt CH. River - Frankrig), på hold på 8-10 dyr pr. dosis af forbindelsen.

Dyrene holdes i observationsperiodens 4 dage i et beskyttet bur (temperatur 21°C  $\pm$  1°C, konstant fugtighed, luftovertrykslokale) med fri adgang til mad og drikkevand.

Produktet fra eksempel 7 opløses i en koncentration på 100 mg/ml i apyrogen sterilt destilleret vand. Det indsprøjtes i en halevene i et variabelt rumfang med en hastighed på 1 ml pr. minut.

Dosis mg/kg	Dødelig på dag nr.				Total dødelighed
	1	2	3	4	
500					0/10
1000					0/10
2000					0/8

Den dødelige dosis er over 2000mg/kg.

Symptomatologi.

Der konstateres intet forgiftningssymptom hverken under indsprøjtningen eller i iagttagelsesperioden.

5

10

15

20

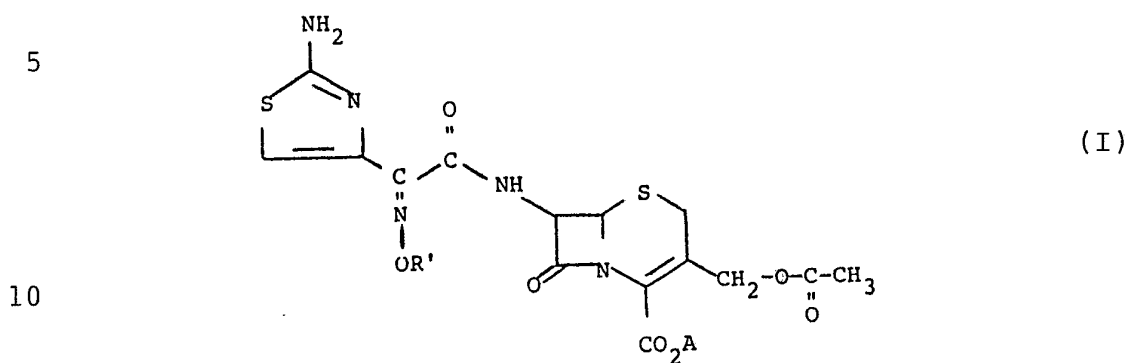
25

30

35

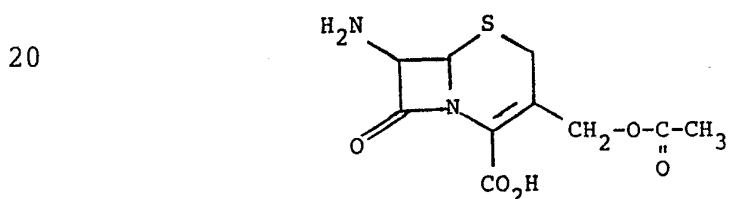
P A T E N T K R A V

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af syn-isomere cephalosporansyrederivater med formlen I

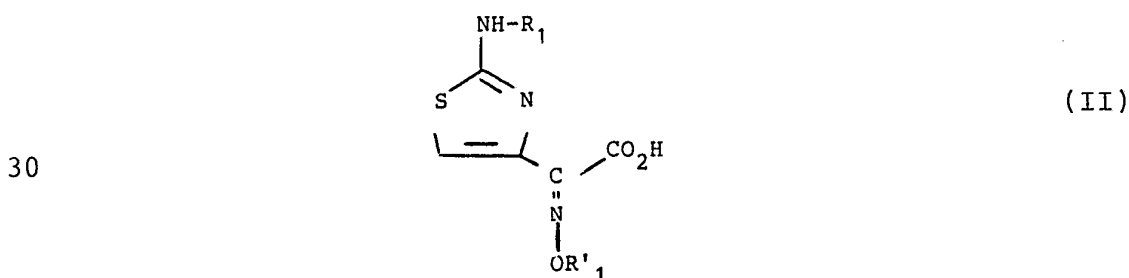


15 hvor R' betegner et hydrogenatom eller en mættet eller umættet alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, og A betegner enten et hydrogenatom eller et alkalimetald, jordalkalimetald, magnesium eller en protoneret organisk amin, k e n d e t e g n e t ved, at

a) 7-amino-cephalosporansyre med formlen

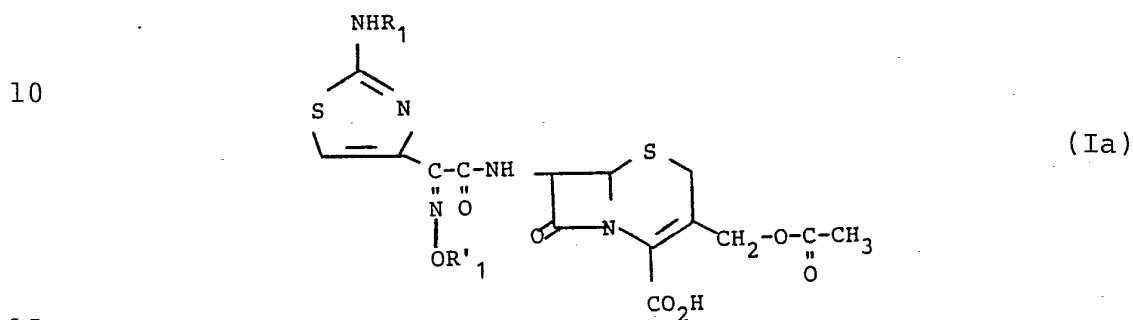


omsættes med en syre med formlen II



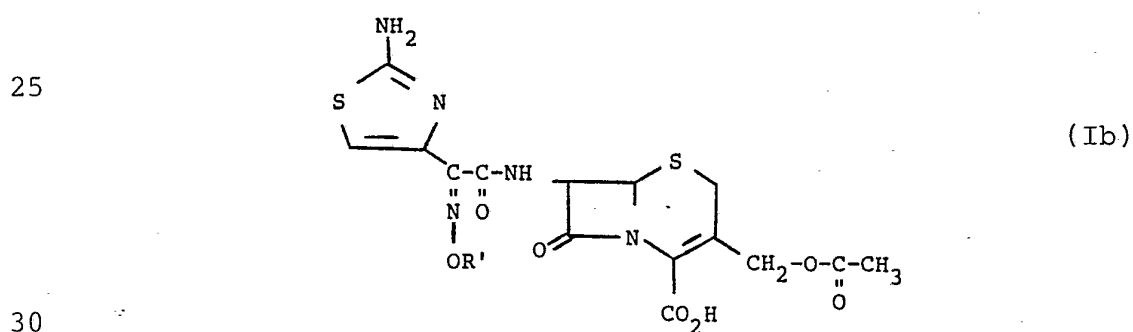
syn-isomer

eller et funktionelt derivat af denne syre, i hvilken  
 formel II R<sub>1</sub> betegner en gruppe, som let kan elimineres ved  
 sur hydrolyse eller ved hydrogenolyse, og R'<sub>1</sub> betegner en  
 gruppe, som let kan elimineres ved sur hydrolyse eller ved  
 5 hydrogenolyse, eller en mættet eller umættet alkylgruppe  
 med 1-4 carbonatomer, til fremstilling af et produkt med  
 formlen Ia



syn-isomer

hvor R<sub>1</sub> og R'<sub>1</sub> betegner det samme som ovenfor, og forbind-  
 20 elsen med formlen Ia hydrolyseres eventuelt i surt miljø  
 eller hydrogenolyses til fremstilling af en forbindelse  
 med formlen Ib

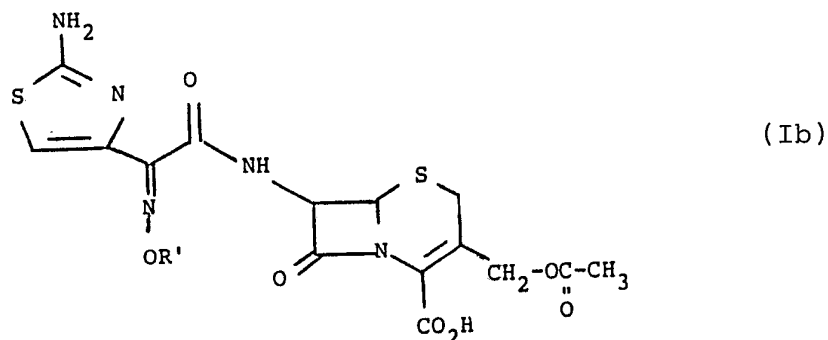


syn-isomer

hvor R' betegner et hydrogenatom eller en mættet eller  
 35 umættet alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, hvilken formel  
 svarer til en forbindelse med formlen I, hvor A betegner et  
 hydrogenatom, og forbindelsen med formlen Ib omdannes om

ønsket til salt, eller

b) til fremstilling af forbindelser med formlen Ib



syn-isomer

og salte deraf, i hvilken formel Ib R' betegner et  
15 hydrogenatom eller en mættet eller umættet alkylgruppe med  
1-4 carbonatomer, hvilken formel Ib svarer til en  
forbindelse med formlen I, hvor A betegner et hydrogenatom,  
behandles enten et salt af en forbindelse med formlen Ia,  
hvor R<sub>1</sub> betegner en gruppe, som let kan alimineres ved sur  
20 hydrolyse, og R'<sub>1</sub> betegner en gruppe, som let kan elimineres  
ved sur hydrolyse, eller en mættet eller umættet alkyl-  
gruppe med 1-4 carbonatomer, med en syre til fremstilling  
af en forbindelse med formlen Ib, eller også behandles et  
salt af en forbindelse med formlen Ia, hvor R<sub>1</sub> betegner  
25 en gruppe, som let kan elimineres ved hydrogenolyse, og R'<sub>1</sub>  
betegner en gruppe, som let kan elimineres ved sur  
hydrolyse, eller en mættet eller umættet alkylgruppe med  
1-4 carbonatomer, med et hydrogenolysemiddel til fremstil-  
ling af et salt af en forbindelse med formlen Ib.

30

2. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g-  
n e t ved, at man fremstiller 3-acetoxy-methyl-7-(2-(2-  
amino-4-thiazolyl)-2-methoxy-iminoacetamido)-ceph-3-em-4-  
carboxylsyre, syn-isomer.

35

3. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g-  
n e t ved, at man fremstiller natriumsaltet af 3-acetoxy-

-methyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxy-imino-acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer.

4. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, kendetegn  
5 net ved, at man fremstiller det krystallinske natrium-  
salt af 3-acetoxy-methyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-me-  
thoxy-imino-acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-iso-  
mer.

10 5. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, kendetegn  
net ved, at man fremstiller det krystallinske natrium-  
salt af 3-acetoxy-methyl-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-me-  
thoxy-imino-acetamido)-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-iso-  
mer, i hydratiseret eller solvatiseret form.

15

6. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, kendetegn  
net ved, at man fremstiller forbindelser med den almene  
formel I ifølge krav 1, hvor A betegner et hydrogenatom, et  
natriumatom eller en protoneret diethylaminbase.

20

7. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, kendetegn  
net ved, at man fremstiller 3-acetoxy-methyl-7-(2-(2-  
-amino-4-thiazolyl)-2-ethoxy-imino-acetamido)-ceph-3-em-4-  
-carboxylsyre, syn-isomer, og salte deraf med alkali-,  
25 jordalkalimetaller, magnesium eller protonerede organiske  
aminer.

8. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, kendetegn  
net ved, at man fremstiller 3-acetoxy-methyl-7-(2-(2-  
30 -amino-4-thiazolyl)-2-((2-propenyl)-oximino)-acetamido)-  
-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer, og salte deraf med  
alkali-, jordalkalimetaller, magnesium eller protonerede  
organiske aminer.

35 9. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, kendetegn  
net ved, at man fremstiller 3-acetoxy-methyl-7-(2-(2-  
-amino-4-thiazolyl)-2-((1-methyl-ethoxy)-imino)-acetamido)-

-ceph-3-em-4-carboxylsyre, syn-isomer, og denne forbindelses salte med alkali-, jordalkalimetaller, magnesium eller en protoneret organisk amin.

5

10

15

20

25

30

35