

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 147143 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 2455/79

(22) Indleveringsdag: 12 jun 1979

(24) Løbedag: 21 jun 1972

(41) Alm. tilgængelig: 12 jun 1979

(44) Fremlagt: 24 apr 1984

(86) International ansøgning nr.: —

(62) Stamansøgning nr.: 3096/72

(30) Prioritet: 14 aug 1971 JP 61777/71 18 aug 1971 JP 62687/71

(51) Int.Cl.³: C 07 D 501/14
C 07 D 501/10

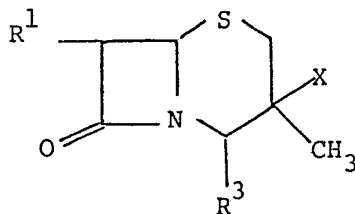
(71) Ansøger: *FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO. LTD.; Osaka 541, JP.

(72) Opfinder: Takashi *Kamiya; JP, Yoshihisa *Saito; JP, Tsutomu *Teraji; JP, Masashi *Hashimoto; JP,
Osamu *Nakaguti; JP, Teruo *Oku; JP, Hitoshi *Nakamura; JP.

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft Patentbureau

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af et halogeneret
cephamderivat

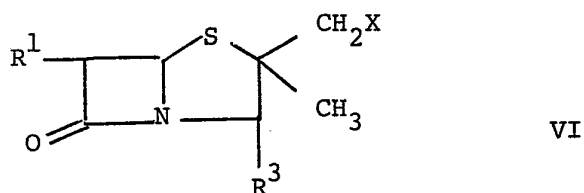
Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte, halogenerede cephamderivater, som kan anvendes som mellemprodukter, nemlig forbindelser med den almene formel



VII

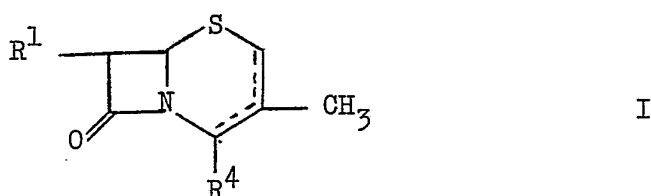
DK 147143 B

hvor R^1 betegner amino eller acylamino, R^3 betegner carboxy, beskyttet carboxy, ester, syreamid, syreanhydrid, syrehalogenid, syreazid eller carboxysalt, og X betegner halogen, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at et halogeneret penamderivat med den almene formel



hvor R^1 , R^3 og X har den ovenfor anførte betydning, i nærværelse af et opløsningsmiddel omlejres ved henstand ved stuetemperatur eller ved let opvarmning.

Det er kendt, at 3- og 2-cephemderivater med den almene formel I



hvor R^1 betegner et eventuelt substitueret aminoradikal, og R^4 betegner hydrogen eller R^3 som ovenfor defineret, og hvor de stiplede linier viser en fakultativ binding til dannelsen af 3-cephem- eller 2-cephem-isomere, har gunstig antibakteriel virkning mod både grampositive og gramnegative bakterier. Aktiviteten vides at være større end de fleste antibakterielle forbindelsers, uden at de dog forårsager uønskede kontraindikationer, når de skal administreres til mennesker, som de mere almindeligt tilgængelige antibakterielle forbindelser, f.eks. penicillin, gør det. Hidtil har de kendte metoder til fremstilling af sådanne cephemderivater

Imidlertid i almindelighed vist sig at være ufordelagtige ud fra et industrielt synspunkt, idet det opnåelige udbytte var lavt og krævede temmelig komplicerede isolations- og rensningsforanstaltninger. Den totale fremstillingsmåde var derfor urimelig kostbar, således at produktet økonomisk ikke kunne konkurrere med de kommercielt tilgængelige antibakterielle forbindelser med mindre fysiologisk virkning.

Det har været overvejet at fremstille cephemderivater ud fra cephalosporin C. Imidlertid må anvendelsen af et sådant udgangsmateriale betragtes som uønskelig, idet det er ret kostbart at fremstille. Det har senere været udbredt omtalt, at cephamderivater kunne fremstilles ud fra mindre kostbare og lettere tilgængelige penamforbindelser. Imidlertid resulterer de omhandlede processer almindeligvis i lave udbytter og almindeligvis et urent produkt, og det var derfor ikke muligt at fremstille et produkt, som er økonomisk konkurrencedygtigt med de tidligere kendte antibakterielle forbindelser.

USA patentskrift nr. 3.725.397 angår omdannelse af 6 β -acylamido-penicillansyre-1-oxid-estere, som ikke er halogenerede, til 7 β -acylamido-3-methylcephemcarboxylsyrederivater i nærværelse af en katalysator og i et opløsningsmiddel, som opvarmes kraftigt.

USA patentskrift nr. 3.725.399 angår omdannelse af 6 β -acylamido-penicillansyre-1-oxidestere, som heller ikke er halogenderivater, til 7 β -acylamido-3-methylcephem-carboxylsyrederivater i nærværelse af bestemte katalysatorer og ved det anvendte opløsningsmiddels kogetemperatur.

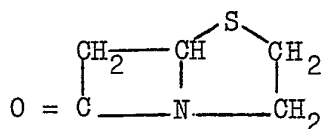
USA patentskrift nr. 3.862.181 angår omdannelse af forbindelser indeholdende en beskyttet aminogruppe, nemlig 1-oxider af en Schiff'sk base af 6-aminopenicillansyrederivater, som ikke er halogenerede, i nærværelse af en katalysator, og i eksemplerne er der illustreret kogning under tilbagesvaling i toluen med p-toluensulfonsyre som katalysator og lignende kraftige betingelser.

USA patentskrift nr. 3.843.637 angår ej heller halogenerede derivater, men omlejring af 6-acylamidopenicillansyre-sulfoxider eller salte deraf ved kraftig opvarmning i et svagt basisk organisk opløsningsmiddelsystem

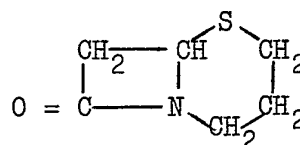
i nærværelse af en katalysator. Af eksemplerne fremgår det, at der fås meget lave udbytter.

Fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse adskiller sig fra de processer, der er beskrevet i den kendte teknik ved, at den kan udføres under yderst skånsomme betingelser på forbindelser, der indeholder en ubeskyttet aminogruppe i 6-stillingen.

Penamnomenklaturen for penicillinerne er beskrevet af Sheehan, Henery-Logan og Johnson i J. Am. Chem. Soc., 75.3293, fodnote 2 (1953) og den er overført til cephalosporinerne af Morin, Jackson, Flynn og Roeske i J. Am. Chem. Soc., 84.3400 (1962). Ifølge disse nomenklatorsystemer refererer "penam" og "cepham" til nedenstående mættede ringstrukturer:



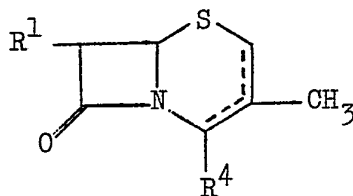
penam



cepham

medens "penem" og "cephem" refererer til de samme ringstrukturer med en dobbeltbinding.

Med de ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede cephamderivater kan der fremstilles et cephemderivat med den almene formel I



I

hvor R^1 har den ovenfor anførte betydning. Egnede acylsubstitutionsgrupper omfatter aliphatiske acylradikaler og acylradikaler indeholdende en aromatisk eller heterocyclisk ring. Egnede aliphatiske acylradikaler omfatter mættede eller umættede alkanoylradikaler,

som kan være forgrenede, eller som kan indeholde en cyclisk ring, f.eks. de aliphatiske acylradikaler, f.eks. formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, acryloyl, crotonoyl, 2-methyl-acryloyl, cyclopentylcarbonyl, cyclohexylcarbonyl, cycloheptylcarbonyl, cyclohexylacetyl, cycloheptylacetyl, cyclohexylpropionyl, cycloheptylpropionyl, dihydrobenzoyl, 2,4,6-cycloheptatrienylacetyl eller dihydrophenylacetyl, og mættede eller umættede alkanoylradikaler indeholdende oxygen eller svovl, f.eks. methoxyacetyl, methylthioacetyl, 2-propenylthioacetyl, cyclohexylthioacetyl, cyclohexyloxyacetyl, dihydrophenoxyacetyl, dihydrophenylthioacetyl, cyclopentyloxycarbonyl, cyclohexyloxycarbonyl, dihydrophenoxyacarbonyl eller cycloheptyloxycarbonyl. Egnede acylradikaler indeholdende en aromatisk ring omfatter f.eks. arylradikaler (f.eks. benzoyl, toluoyl, naphthoyl, α -methylnaphthoyl, phthaloyl eller tetrahydronaphthoyl) eller aralkanoylradikaler (f.eks. phenylacetyl, phenylpropionyl, phenylbutyryl, tolylacetyl, xylylacetyl, naphthylacetyl eller tetrahydronaphthylacetyl). Carbonatomet i alkylgruppen i de ovenfor anførte aralkanoylradikaler kan være erstattet med et oxygen- eller svovlatom, f.eks. phenoxyacetyl, benzoyloxycarbonyl, xylyloxycarbonyl, naphthoxycarbonyl, phenoxyacarbonyl, 2-phenoxypropionyl eller 2-phenoxybutyryl. Den heterocycliske ring i de ovenfor anførte acylradikaler kan være mættet eller umættet, monocyclisk eller polycyclisk, og kan indeholde mindst ét heteroatom, f.eks. et oxygen-, svovl- eller nitrogenatom, og er især thiophen, benzothiophen, furan, pyran, isobenzofuran, cremen, xanthen, 2H-pyrrol, 3H-pyrrol, pyrrol, imidazol, pyrazol, pyridin, pyrimidin, pyrazin, pyridazin, isoindol, indol, indazol, quinolin, isoquinolin, isoxazol, oxadiazol, pyrrolidin, pyrrolin, imidazolidin, piperidin, piperadin, diazol, triazol, oxazol, thiazol, thiadiazol, tetrazol, benzoxazol, benzoxadiazol, benzothiazol, benzothiadiazol, benzotriazol eller benzimidazol. Eksempler på de ovenfor anførte acylradikaler, som indeholder sådanne heterocycliske ringe er: 1H(eller 2H)-tetrazolylacetyl, thienylacetyl, thienylpropionyl, furylacetyl, piperazinylacetyl, pyrrolidinylacetyl, pyrrolidinylpropionyl, benzothiazolylacetyl, oxazolylacetyl eller benzoxazolylacetyl. Et eller flere carbonatomer i alkylgruppen i disse alkanoyler indeholdende en heterocyclisk ring kan være erstattet med et oxygen- eller svovlatom, f.eks. pyridylmethoxycarbonyl, 2-furyloxycarbonyl eller 8-quinolyloxycarbonyl. Endvidere kan det aliphatiske acylradikal og acyl-

radikalet indeholdende en aromatisk eller heterocyclisk ring have hensigtsmæssige substituentter såsom en alkylgruppe (f.eks. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, 1-propenyl, 2-propenyl, cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl eller cycloheptyl), en alkoxygruppe (f.eks. methoxy, ethoxy, propoxy eller isopropoxy), en alkylthiogruppe (f.eks. methylthio eller ethylthio), en arylgruppe (f.eks. phenyl, xylyl eller tolyl), en aralkylgruppe (f.eks. benzyl eller phenethyl), en amino-, mercapto-, nitro-, carboxy- eller hydroxygruppe eller et halogenatom (f.eks. chlor, brom eller fluor). Eksempler på acylradikaler er: Trichlorethoxycarbonyl, tribromethoxycarbonyl, 1-cyclopropylethoxycarbonyl, chloracetyl, 2-chlorpropionyl, trifluoracetyl, phenylglycyl, p-aminophenylacetyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl, o-brombenzyloxycarbonyl, o-nitrobenzyloxycarbonyl, p-methoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-dimethoxybenzyloxycarbonyl, p-hydroxyphenylacetyl, 2,6-dimethoxybenzoyl, 3-phenyl-5-methyl-4-oxazolylcarbonyl, 3-(2-chlorphenyl)-5-methyl-4-oxazolylcarbonyl, 3-(2,6-dichlorphenyl)-5-methyl-4-oxazolylcarbonyl og 3-(2-chlor-6-fluorphenyl)-5-methyl-4-oxazolylcarbonyl. Hvis acylradikalet indeholder et funktionelt radikal, f.eks. en amino-, hydroxy-, mercapto- eller carboxygruppe, kan det funktionelle radikal være beskyttet med en passende beskyttelsesgruppe. Egnede beskyttelsesgrupper for aminoradikalet omfatter alle de sædvanlige beskyttelsesradikaler, f.eks. sådanne acylradikaler, som let kan fraspaltes, f.eks. trichlorethoxycarbonyl, tribromethoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, p-toluensulfonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl, o-brombenzyloxycarbonyl, o-nitrophenylsulfonyl, chloracetyl, trifluoracetyl, formyl, tert.butoxycarbonyl, p-methoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-dimethoxybenzyloxy-carbonyl, 4-phenylazobenzyloxycarbonyl, 4-(4-methoxyphenylazo)benzyloxycarbonyl, pyridin-1-oxid-2-methoxycarbonyl, 2-pyridylmethoxycarbonyl, 2-furyloxycarbonyl, diphenylmethoxycarbonyl, 1,1-dimethylpropoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, 1-cyclopropylethoxycarbonyl, phthaloyl, succinyl, 1-adamantyloxycarbonyl og 8-quinolyloxycarbonyl samt andre radikaler, som let kan fraspaltes, f.eks. trityl, 2-nitrophenylthio, 2,4-dinitrophenylthio, 2-hydroxybenzyliden, 2-hydroxy-5-chlorbenzyliden, 2-hydroxy-1-naphthylmethylen, 3-hydroxy-4-pyridylmethylen, 1-methoxycarbonyl-2-propyliden, 1-ethoxycarbonyl-2-propyliden, 3-ethoxycarbonyl-2-butyliden, 1-acetyl-2-propyliden, 1-benzoyl-2-propyliden, 1-[N-(2-methoxyphenyl)carbamoyl]-2-propyliden, 1-[N-(4-methoxyphenyl)carbamoyl]-2-propyliden, 2-ethoxycarbonyl-cyclohexyliden, 2-ethoxycarbonylcyclopentyliden, 2-acetylcyclohexyliden, 3,3-dimethyl-5-oxocyclohexyliden (blandt disse

kan 1-methoxycarbonyl-2-propyliden- og 2-ethoxycarbonylcyclohexyldenradikaler illustreres med henholdsvis 1-methoxycarbonyl-1-propen-2-yl og 2-ethoxycarbonyl-1-cyclohexenyl), mono- eller disilyl. Egnede beskyttelsesgrupper til hydroxy- eller mercaptoradikaler omfatter alle de sædvanlige beskyttelsesgrupper for hydroxy- eller mercaptoradikaler, f.eks. en acylgruppe, som let kan fraspaltes, f.eks. benzyloxycarbonyl, 4-nitrobenzyloxycarbonyl, 4-methoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-phenylazobenzyloxycarbonyl, 4-(4-methoxyphenylazo)benzyloxycarbonyl, tert.butoxycarbonyl, 1,1-dimethylpropoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, diphenylmethoxycarbonyl, 2-pyridylmethoxycarbonyl, 2,2,2-trichlorethoxycarbonyl, 2,2,2-tribromethoxycarbonyl, 3-iodpropoxycarbonyl, 2-furfuryloxycarbonyl, 1-adamantyloxycarbonyl, 1-cyclopropylethoxycarbonyl, 8-quinolyloxycarbonyl eller trifluoracetyl, og sådanne radikaler, som let kan fraspaltes, og som er forskellige fra acylgrupper, f.eks. benzyl, trityl, methoxymethyl, 2-nitrophenylthio eller 2,4-dinitrophenylthio. En beskyttelsesgruppe for carboxyradikalet kan være en hvilken som helst af de sædvanlige beskyttelsesgrupper, som anvendes til beskyttelse af et carboxyradikal, f.eks. en estergruppe såsom methyl, ethyl, propyl, isopropyl, tert.butyl, butyl, benzyl, diphenylmethyl, triphenylmethyl, p-nitrobenzyl, p-methoxybenzyl, benzoylmethyl, acetylmethyl, p-nitrobenzoylmethyl, p-brombenzoylmethyl, p-methansulfonylbenzoylmethyl, phthalimidomethyl, trichlorethyl, tribromomethyl, 1,1-dimethyl-2-propynyl, acetoxymethyl, propionyloxymethyl, pivaloyloxymethyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,1-dimethyl-2-propenyl, 3-methyl-3-butenyl, succinimidomethyl, 1-cyclopropylethyl, 3,5-di(tert)butyl-4-hydroxybenzyl, methylsulfenylmethyl, phenylsulfenylmethyl, methylthiomethyl, phenylthiomethyl, dimethylaminomethyl, quinolin-1-oxid-2-methyl, pyridin-1-oxid-2-methyl eller di(p-methoxyphenyl)methylester, silylestergrupper afledt af en silylforbindelse, f.eks. dimethyldichlorsilan, som det er anført i japansk patentansøgning nr. 7332/1971, fremlagt under nr. 7073/1971, og i en hollandsk patentansøgning, som er fremlagt under nr. 7105259, og ikke-metalliske forbindelser ved carboxyradikalet afledt af sådanne ikke-metalliske forbindelser som titantetrachlorid, som det er anført i tysk Offenlegungsschrift nr. 2062925. Det aminobeskyttende radikal, forskelligt fra et acylradikal, som er nævnt som det substituerede aminoradikal R^1 , er det samme som det, der er eksemplificeret som beskyttelsesradikal for aminoradikalet i acylradikalet.

I den almene formel I betegner R^4 hydrogen eller R^3 som ovenfor defineret, hvori beskyttelsesgruppen er en silylgruppe eller en ikke-metallisk gruppe, f.eks. sådanne, som er anført ovenfor som anvendelige beskyttelsesgrupper for carboxygruppen. R^3 kan også betegne:

1) en ester; en mættet eller umættet alkylester (f.eks. methyl-, ethyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, tert.butyl-, cyclohexyl-, cycloheptyl-, vinyl-, 1-propenyl-, 2-propenyl- eller 3-butenylester), en aryler (f.eks. phenyl-, xylyl-, tolyl- eller naphthylester), en aralkylester (f.eks. benzyl- eller phenylethylester), eller en ester, i hvilken ét af carbonatomerne i alkylgruppen er erstattet med et nitrogen-, svovl- eller oxygenatom eller med en carbonylgruppe såsom en methoxymethylester, en ethoxymethylester, en methylthioethylester, en methylthiomethylester, en dimethylaminoethyl-ester, en diethylaminoethylester, en phenoxyethylester, en phenylthiomethylester, en methylsulfonylmethylester, en phenylsulfonylmethylester, en benzoylmethylester eller en toluoylmethylester, eller en ester indeholdende én eller flere passende substituentter (f.eks. halogen, alkoxy, alkansulfonyl eller phenylazo) såsom en chlor-methylester, en brommethylester, en trichlorethylester, en cyan-methylester, en p-nitrophenylester, en 2,4,5-trichlorphenylester, en 2,4,6-trichlorbenzylester, en pentachlorphenylester, en p-methansulfonylphenylester, en 4-phenylazophenylester, en 2,4-dinitrophenylester, en p-chlorphenylester, en o-nitrobenzylester, en p-methoxybenzylester, en p-nitrobenzylester, en 3,4,5-trimethoxybenzylester, en bis(p-methoxyphenyl)methylester, en pentachlorbenzylester, en trichlorbenzylester, en 3,5-di(tert)butyl-4-hydroxybenzylester, en p-nitrophenylthiomethylester, en p-nitrobenzoylmethylester eller en p-chlorbenzoylmethylester, eller en ester dannet af en thioalkohol, en substitueret thioalkohol, N-hydroxysuccinimid, N-hydroxyphthalimid, tetrahydrofuran, 1-cyclopropylethanol, 1-phenyl-3-methyl-5-pyrazolon, 3-hydroxypyridin, 2-hydroxymethylpyridin-1-oxid, 1-hydroxy-2(lH)-pyridin, dimethylhydroxyamin, diethylhydroxyamin, glycolamid, 8-hydroxyquinolin, 2-hydroxymethylquinolin-1-oxid, oxim, methoxyacetylen, ethoxyacetylen, tert.butylethynyldimethylamin, tert.butylethynyldiethylamin, ethylethynyldiethylamin eller et indre salt af 2-ethyl-5-(3-sulfofenyl)isoxazoliumhydroxid;

2) et syreamid: Et N-alkylsyreamid (f.eks. N-methylsyreamid eller N-ethylsyreamid), N,N-dialkylsyreamid (f.eks. N,N-dimethylsyreamid, N,N-diethylsyreamid eller N-methyl-N-ethylsyreamid) eller et syreamid med imidazol, f.eks. 4-substitueret imidazol;

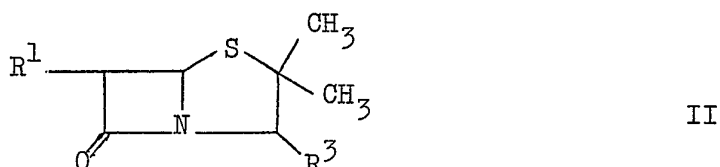
3) et syreanhydrid: Et syreanhydrid med et dialkylphosphat, dibenzylphosphat, phosphorsyre, svovlsyre, alkylcarbonat eller aliphatisk carboxylsyre (f.eks. pivalinsyre, pentanonsyre, isopentanonsyre, 2-ethylbutanonsyre, chloreddikesyre, crotonsyre, valerianesyre, propionsyre, 3-chlor-2-pentanonsyre, 3-brom-2-butenonsyre, phenyleddikesyre, phenoxyeddikesyre, furaneddikesyre eller thiopheneddikesyre), aromatisk carboxylsyre, f.eks. benzoesyre) eller et symmetrisk syreanhydrid;

4) et syrehalogenid;

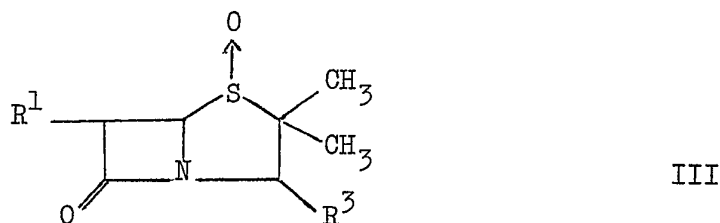
5) et syreazid; eller

6) et carboxysalt.

I det første trin til fremstilling af forbindelser med den almene formel VI oxideres en penam med den almene formel II



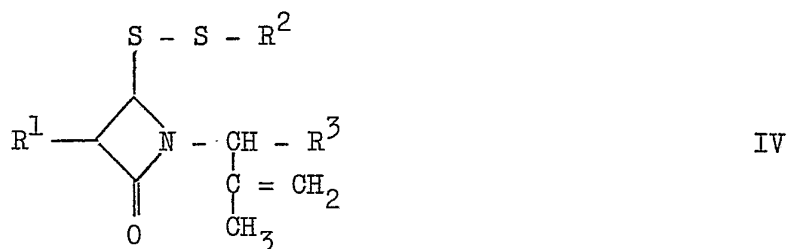
hvor R^1 og R^3 har den ovenfor anførte betydning, til dannelselse af det tilsvarende oxiderede penamderivat med den almene formel III



hvor R^1 og R^3 har den ovenfor anførte betydning.

Egnede oxidationsmidler ved denne proces er f.eks.: persyrer f.eks. hydrogenperoxid, perbenzoesyre, m-chlorperbenzoesyre, perkulsyre og periodsyre, og salte heraf samt hydropersyrerne.

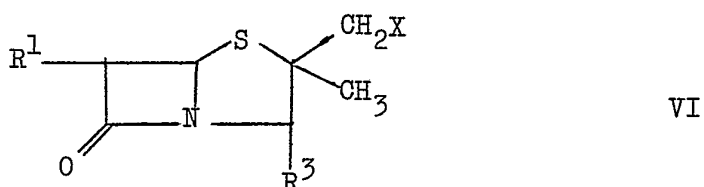
De oxiderede penamderivater kan omsættes yderligere til dannelse af et oxoazetidinderivat med den almene formel IV



hvor R^1 og R^3 har den ovenfor anførte betydning, og SR^2 er resten af en thiofil svovlnucleofil.

Omsætningen udføres fortrinsvis i et opløsningsmiddel såsom benzen, toluen, tert.butanol, isopropanol, methylisobutylketon, methyl-ethylketon, dioxan eller dimethylformamid eller i blandinger deraf eller i blandinger med andre inerte opløsningsmidler. Omsætningen udføres fortrinsvis ved en temperatur under det anvendte opløsningsmiddels kogepunkt, fortrinsvis mellem 50 og 150°C. Den thiofile svovlnucleofil kan anvendes i mindst ækvivalente mængder, omend overskydende mængder også kan anvendes. Den nøjagtige mængde, der skal anvendes til en given omsætning, afhænger naturligvis af den særlige nucleofile, reaktanterne og reaktionsbetingelserne.

Oxoazetidinderivatet med den almene formel IV omsættes derefter med et halogeneringsmiddel til dannelse af en bicyclisk β -lactam med den almene formel VI



hvor R^1 og R^3 har den ovenfor anførte betydning, og X betegner et halogenatom, fortrinsvis brom, chlor eller iod.

Ethvert halogeneringsmiddel, som sædvanligvis anvendes til adskillelse af bindinger mellem svovlatomer, kan anvendes hertil.

Det foretrækkes især at udføre omsætningen i nærværelse af et syreamid, f.eks. acetamid, og, om ønsket, kan omsætningen yderligere udføres i nærværelse af en katalysator.

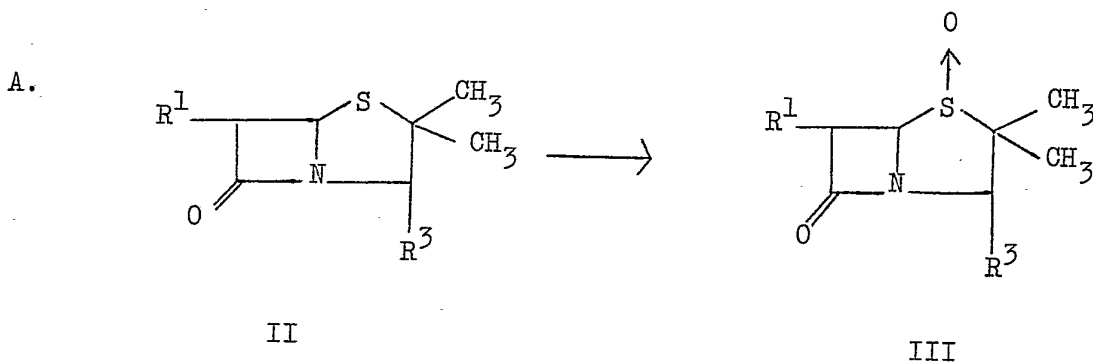
Det halogenerede cephamderivat med formlen VII kan omdannes til 2- eller 3-cephemderivatforbindelser med den almene formel I ved omsætning med et dehydrohalogenerende middel. Egnede dehydrohalogenerende midler, som kan anvendes til det formål, er f.eks. alkalimetahydroxider (f.eks. kaliumhydroxid eller natriumhydroxid), alkalimetacarbonater (f.eks. kaliumcarbonat eller natriumcarbonat), alkalimetahydrogencarbonater (f.eks. kaliumhydrogencarbonat eller natriumhydrogencarbonat), alkalimetalkoxider (f.eks. natriumethoxid eller kaliumethoxid), alkalimetacetater (f.eks. natriumacetat eller kaliumacetat), sølvoxid, trialkylaminer (f.eks. trimethylamin, triethylamin, ethyldicyclohexylamin eller ethyldiisopropylamin), N,N-dimethylanilin, N-phenylmorpholin, N,N-dimethylbenzylamin, pyridin, picolin, collidin, quinolin, kvaternære ammoniumsalte (f.eks. tetraethylammoniumchlorid eller benzyltrimethylammoniummesitoat), basiske ionbytterharpisker eller lithiumhalogenider (f.eks. lithiumchlorid eller lithiumbromid). Reagenserne skal anvendes i mindst ækvimolære mængder baseret på reaktanterne. Hvis reaktionsmediet indeholder et baseoverskud, vil 2-cephemderivatisomeren dannes på bekostning af 3-cephemderivatisomeren.

Omsætningen udføres fortrinsvis under anvendelse af opvarmning og i et opløsningsmiddel såsom acetonitril, tetrahydrofuran, chloroform, carbondisulfid, tetrachlorethan, ethylenchlorid, benzen, toluen, dioxan, dimethylformamid, 1,2-dimethoxyethan eller pyridin.

Hvis det anvendte dehydrohalogeneringsmiddel er en væske, kan denne tjene den dobbelte funktion ved at være reagens og opløsningsmiddel.

Hvis substituenten R^3 i cephamderivaterne med den almene formel VII er carboxy, må denne carboxygruppe beskyttes under omsætningen til undgåelse af, at decarboxylering sker simultant under omsætningen, omend det er ønsket at danne et cephamderivat, hvor R^4 er et hydrogenatom.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved nedenstående eksempler E1 og E2, fremstillingen af forbindelserne VI belyses nærmere i eksempel A1 - A4, B1 - B12 og D1 - D6, og omdannelsen af de halogenerede cephamderivater med formelen VII til cephemderivater med formelen I ved dehydrohalogenering belyses ved eksempel G1 - G3.



Eksempel A 1.

10 ml eddikesyre sættes til 3,50 g 6-(2-phenoxyacetamido)-2,2-dimethylpenam-3-carboxylsyre, og til denne blanding sættes 100 mg natriumwolfram-dihydrat. Blandingen tilsættes 1,2 ml 30% hydroperoxid under afkøling i isbad og omrøres i 1 time.

Der sættes vand til blandingen, og bundfaldet isoleres ved filtrering, vaskes med vand og tørres, hvorved der fås 3,24 g krystaller af 6-(2-phenoxyacetamido)-2,2-dimethylpenam-3-carboxylsyre-1-oxid; smeltepunkt 166 - 167°C.

Eksempel A 2.

10 ml eddikesyre sættes til 1,75 g 6-(2-phenoxyacetamido)-2,2-dimethylpenam-3-carboxylsyre, og til denne blanding sættes 1,89 g natriumpercarbonat ved en temperatur mellem 10 og 15°C. Til blandingen sættes 2 ml vand og 120 mg natriumwolframat-dihydrat, og der omrøres i 2 timer. Blandingen syrnes til pH-værdi 3 ved tilsætning af 50 ml vand og 10% 's saltsyre. Bundfaldet isoleres ved filtrering, vaskes med vand og tørres, hvorved der fås 1,31 g rå krystaller af 6-(2-phenoxyacetamido)-2,2-dimethylpenam-3-carboxylsyre-1-oxid; smeltepunkt 160 - 161°C.

Eksempel A 3.

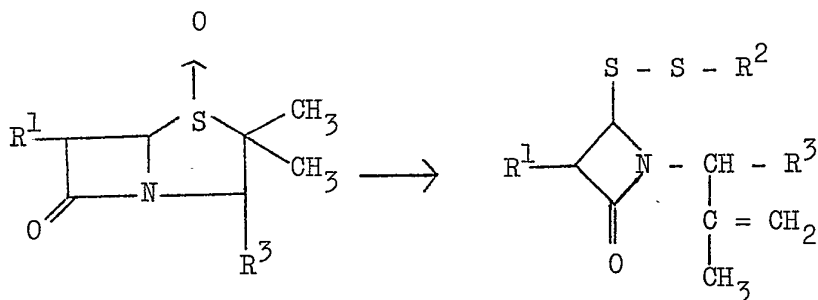
1,0 g 6-(2-phenoxyacetamido)-2,2-dimethylpenam-3-carboxylsyre suspenderes i 3 ml iseddikesyre, og til denne suspension sættes 0,01 g natriummolybdat. Til den omrørte blanding sættes dråbevis 0,7 ml 30% 's hydrogenperoxid under afkøling i et isbad i løbet af 5 minutter. 1 Time senere isoleres bundfaldet ved filtrering, vaskes med vand og tørres, hvorved der fås 0,85 g farveløse krystaller af 6-(2-phenoxyacetamido)-2,2-dimethylpenam-3-carboxylsyre-1-oxid; smeltepunkt 166,5°C.

Eksempel A 4.

Ved at gå frem i analogi med de ovenfor anførte fremgangsmåder kan nedenstående forbindelse fremstilles:

2,2,2-trichlorethyl-6-[2-(thiophen-2-yl)-acetamido]-2,2-dimethylpenam-3-carboxylat-1-oxid; smeltepunkt 167,5 - 168,5°C.

B.



Eksempel B 1.

En blanding af 3,80 g methyl-6-(2-phenoxyacetamido)-2,2-dimethylpenam-3-carboxylat-1-oxid og 1,32 g 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thiol i 50 ml tert.butanol koges under tilbagesvaling i 24 timer. Reaktionsblandingen indampes til tørhed under reduceret tryk, og remanensen opløses i 100 ml ethylacetat. Opløsningen vaskes med 5% vandig natriumcarbonatopløsning tre gange og derefter med vand, tørres over magnesiumsulfat og indampes, hvorved der fås 4,41 g remanens. Remanensen underkastes chromatografering på silicagel, hvorved der fås pulverformigt methyl-4-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)dithio-3-(2-phenoxyacetamido)- α -isopropenyl-2-oxazetidin-1-acetat. IR-Spektrum (chloroform): 3430, 1779, 1742 og 1692 cm^{-1} .

Eksempel B 2.

En blanding af 2,18 g 6-(2-phenoxyacetamido)-2,2-dimethylpenam-3-carboxylsyre-1-oxid (fremstillet ifølge eksempel A 1, 2 eller 3) og 1,00 g 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thiol i 100 ml tert.butanol opvarmes under tilbagesvaling i 25 timer. Reaktionsblandingen indampes til tørhed under reduceret tryk, og til remanensen sættes ethylacetat. Der udskilles krystaller, som isoleres ved filtrering og omkrystalliseres af ethylacetat, hvorved der fås 1,60 g krystaller af 4-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)dithio-3-(2-phenoxyacetamido)- α -isopropenyl-2-oxazetidin-1-eddikesyre; smeltepunkt 142-144°C.

Eksempel B 3.

En blanding af 3,80 g methyl-6-(2-phenoxyacetamido)-2,2-dimethylpenam-3-carboxylat-1-oxid og 1,67 g benzothiazol-2-thiol i 25 ml methylisobutylketon opvarmes under tilbagesvaling i 80 minutter. Reaktionsblandingen indampes til tørhed under reduceret tryk, og remanensen opløses i 20 ml ethylacetat under opvarmning. Efter afkøling udskilles krystaller, og de isoleres ved filtrering, og filtratet vaskes med 5% vandig natriumcarbonatopløsning og vand,

tørres og inddampes. Bundfaldet blandes med de tidligere vundne krystaller og omkrystalliseres af ethylacetat, hvorved der fås 3,92 g krystalformigt methyl-4-(benzothiazol-2-yl)dithio-3-(2-phenoxyacetamido)- α -isopropenyl-2-oxoazetidin-1-acetat; smeltepunkt 146 - 147°C.

Eksempel B 4.

En blanding af 0,18 g methyl-6-(2-phenoxyacetamido)-2,2-dimethylpenam-3-carboxylat-1-oxid og 0,08 g benzothiazol-2-thiol i 4 ml toluen opvarmes under tilbagesvaling i 4 timer. Reaktionsblandingen lades henstå, hvorefter der udskilles krystaller, som isoleres ved filtrering. Filtratet inddampes til tørhed, og remanensen opløses i 3 ml ethylacetat under opvarmning. Filtratet lades henstå, hvorved der udskilles krystaller, som isoleres ved filtrering og blandes med de tidligere fremstillede krystaller, hvorved der i alt fås 186 mg krystaller af methyl-4-(benzothiazol-2-yl)dithio-3-(2-phenoxyacetamido)- α -isopropenyl-2-oxoazetidin-1-acetat; smeltepunkt 146 - 147°C.

Eksempel B 5.

En blanding af 0,180 g methyl-6-(2-phenoxyacetamido)-2,2-dimethylpenam-3-carboxylat-1-oxid og 0,084 g benzothiazol-2-thiol i 4 ml benzen opvarmes under tilbagesvaling i 19 timer. Reaktionsblandingen behandles som beskrevet i eksempel B 4, hvorved der fås 185 mg krystaller af methyl-4-(benzothiazol-2-yl)dithio-3-(2-phenoxyacetamido)- α -isopropenyl-2-oxoazetidin-1-acetat; smeltepunkt 146 - 147°C.

Eksempel B 6.

En blanding af 10,9 g 6-(2-phenoxyacetamido)-2,2-dimethylpenam-3-carboxylsyre-1-oxid og 5,01 g benzothiazol-2-thiol i 500 ml tert.butanol koges under tilbagesvaling i 20 timer. Reaktionsblandingen inddampes til tørhed under reduceret tryk, og remanensen vaskes

med ether, hvorved der fås 11,95 g krystaller af 4-(benzothiazol-2-yl)dithio-3-(2-phenoxyacetamido)- α -isopropenyl-2-oxoazetidin-1-eddikesyre; smeltepunkt 146 - 148°C.

Eksempel B 7.

En blanding af 1,14 g methyl-6-(2-phenoxyacetamido)-2,2-dimethylpenam-3-carboxylat-1-oxid og 620 mg benzylthiol i 20 ml methylisobutylketon koges under tilbagesvaling i 15 timer. Reaktionsblandingen indampes under reduceret tryk, og remanensen opløses i ether, hvorefter der tilsættes petroleumsether. Det olieagtige lag fraskilles ved dekantering, underkastes chromatografering på silicagel og elueres med chloroform. Eluatet indampes, hvorved der fås 180 mg olieformigt methyl-4-benzylidithio-3-(2-phenoxyacetamido)- α -isopropenyl-2-oxoazetidin-1-acetat. IR-Spektrum (chloroform): 3400, 1780, 1750 og 1697 cm^{-1} .

Eksempel B 8.

En blanding af 1,84 g methyl-6-(2-phenoxyacetamido)-2,2-dimethylpenam-3-carboxylat-1-oxid og 0,552 g thiophenol i 80 ml benzen koges under tilbagesvaling i 30 timer. Reaktionsblandingen indampes under reduceret tryk, og remanensen opløses i chloroform. Opløsningen vaskes tre gange med 5%'s vandig natriumcarbonatopløsning og 1 gang med vand, tørres og indampes. Remanensen underkastes chromatografering på silicagel og elueres med 300 ml af en blanding af ether og petroleumsether i forholdet 1:3 og derpå med ether. Hver 50 ml af eluatet opsamles separat som fraktioner, og den femte fraktion indampes, hvorved der fås 0,58 g methyl-4-penyldithio-3-(2-phenoxyacetamido)- α -isopropenyl-2-oxoazetidin-1-acetat i form af en farveløs olie. IR-Spektrum (flydende film): 1780, 1747 og 1690 cm^{-1} .

Eksempel B 9.

En blanding af 0,368 g methyl-6-(2-phenoxyacetamido)-2,2-dimethylpenam-3-carboxylat-1-oxid, 117 mg thiazol-2-thiol og 15 ml tert.butanol opvarmes under tilbagesvaling i 30 timer. Reaktionsblandingen indampes, og remanensen underkastes chromatografering på silicagel og elueres med chloroform. Hver 50 ml af eluatet opsamles separat som fraktioner, og den første og anden fraktion indampes, hvorved der fås 0,405 g methyl-4-(thiazol-2-yl)dithio-3-(2-phenoxyacetamido)- α -isopropenyl-2-oxoazetidin-1-acetat i form af en farveløs olie. IR-Spektrum (flydende film): 1780, 1747 og 1687 cm^{-1} .

Eksempel B 10.

En blanding af 0,736 g methyl-6-(2-phenoxyacetamido)-2,2-dimethylpenam-3-carboxylat-1-oxid, 0,302 g benzoxazol-2-thiol og 20 ml benzen koges under tilbagesvaling i 19 timer. Reaktionsblandingen behandles på lignende måde som beskrevet i eksempel B 11, og den sjette fraktion indampes, hvorved der fås methyl-4-(benzoxazol-2-yl)dithio-3-(2-phenoxyacetamido)- α -isopropenyl-2-oxoazetidin-1-acetat i form af en farveløs olie. IR-Spektrum (flydende film): 1780, 1742 og 1685 cm^{-1} .

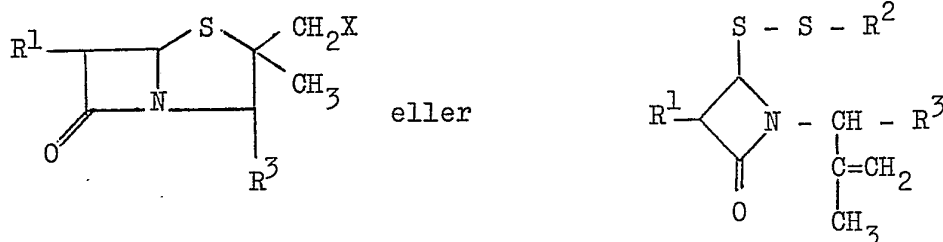
Eksempel B 11.

En blanding af 0,368 g methyl-6-(2-phenoxyacetamido)-2,2-dimethylpenam-3-carboxylat-1-oxid, 0,161 g quinolin-2-thiol og 10 ml methylisobutylketon koges under tilbagesvaling i 6 timer. Reaktionsblandingen indampes under reduceret tryk, og remanensen underkastes chromatografering på silicagel og elueres med chloroform. Hver 50 ml af eluatet opsamles separat som fraktioner, og den ottende og niende fraktion indampes. Remanensen underkastes chromatografering på silicagel og elueres med chloroform. Hver 30 ml af eluatet opsamles separat som fraktioner. Den ottende fraktion indampes, hvorved der fås methyl-4-(quinolin-2-yl)dithio-3-(2-phenoxyacetamido)- α -isopropenyl-2-oxoazetidin-1-acetat i form af en olie. IR-Spektrum (Nujol): 1775, 1745 og 1685 cm^{-1} .

Eksempel B 12.

4,39 g 2,2,2-trichlorethyl-6-[2-(thiophen-2-yl)acetamido]-2,2-dimethylpenam-3-carboxylat-1-oxid (fremstillet ifølge eksempel A4) og 1,51 g benzothiazol-2-thiol opløses i 44 ml toluen, og blandingen koges under tilbagesvaling i 2 timer. Blandingen tørres, mens den stadig er varm, og lades henstå. Bundfaldet isoleres ved filtrering, og filtratet indampes. Bundfaldet i remanensen isoleres ved filtrering. Bundfaldene forenes og omkrystalliseres af benzen, hvorved der fås 3,50 g krystaller af 2,2,2-trichlorethyl-4-(benzothiazol-2-yl)dithio-3-[2-(thiophen-2-yl)acetamido]- α -isopropenyl-2-oxoazetidin-1-acetat; smeltepunkt 136 - 137°C.

D.



Eksempel D 1.

2,06 g 4-(benzothiazol-2-yl)dithio-3-(2-phenoxyacetamido)- α -isopropenyl-2-oxoazetidin-1-eddikesyre (fremstillet ifølge eksempel B6) opløses i 20 ml tetrahydrofuran, og til den omrørte opløsning sættes dråbevis 3,2 g carbontetrachloridopløsning indeholdende 10 vægtprocent brom. Reaktionsblandingen omrøres i 1 time, hvorefter bundfaldet fraskilles ved filtrering. Filtratet indampes under reduceret tryk, og til remanensen sættes en ringe mængde ethylacetat. Ethylacetatopløsningen vaskes med mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres og indampes. Til remanensen sættes en ringe mængde ethylacetat, hvorefter bundfaldet isoleres ved filtrering, hvorved der fås 1,6 g krystaller af 6-(2-phenoxyacetamido)-2-methyl-2-brommethylpenam-3-carboxylsyre; smeltepunkt 164,5 - 165,5°C. IR-Spektrum (Nujol): 1790, 1745 og 1650 cm^{-1} .

Eksempel D 2.

4-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)dithio-3-(2-phenoxyacetamido)- α -isopropenyl-2-oxoazetidin-1-eddikesyre (fremstillet ifølge eksempel B2) omsættes på lignende måde som beskrevet i eksempel D1, hvorved der fås krystaller af 6-(2-phenoxyacetamido)-2-methyl-2-brommethylpenam-3-carboxylsyre; smeltepunkt 164,5 - 165,5°C.

Eksempel D 3.

800 mg carbontetrachloridopløsning indeholdende 10 vægtprocent brom sættes dråbevis under afkøling i isbad til en omrørt opløsning af 530 mg methyl-4-(benzothiazol-2-yl)dithio-3-(2-phenoxyacetamido)- α -isopropenyl-2-oxoazetidin-1-acetat (fremstillet ifølge eksempel B3-5) og 120 mg acetamid i 5 ml tetrahydrofuran. Blandingen filtreres, og filtratet indampes under reduceret tryk. Remanensen opløses i ethylacetat, og opløsningen vaskes først med vand, derpå med en vandig opløsning af natriumcarbonat og igen med vand. Opløsningen tørres og indampes, hvorved der som remanens fås 430 mg olieformigt methyl-6-(2-phenoxyacetamido)-2-methyl-2-brommethylpenam-3-carboxylat. IR-Spektrum (CDCl₃): 3350, 1785, 1748 og 1690 cm⁻¹.

Eksempel D 4.

Methyl-6-(2-phenoxyacetamido)-2-methyl-2-brommethylpenam-3-carboxylat, som er det samme slutprodukt, som fremstilles som beskrevet i eksempel D 3, kan fremstilles som beskrevet i eksempel D 3 under anvendelse af hver af de nedenfor anførte forbindelser som udgangsforbindelse i stedet for methyl-4-(benzothiazol-2-yl)dithio-3-(2-phenoxyacetamido)- α -isopropenyl-2-oxoazetidin-1-acetat:

a) Methyl-4-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)dithio-3-(2-phenoxyacetamido)- α -isopropenyl-2-oxoazetidin-1-acetat (jfr. eksempel B1),

b) methyl-4-benzylidithio-3-(2-phenoxyacetamido)- α -isopropenyl-2-oxoazetidin-1-acetat (jfr. eksempel B7),

- c) methyl-4-phenyldithio-3-(2-phenoxyacetamido)- α -isopropenyl-2-oxoazetidin-1-acetat (jfr. eksempel B8),
- d) methyl-4-(thiazol-2-yl)dithio-3-(2-phenoxyacetamido)- α -isopropenyl-2-oxoazetidin-1-acetat (jfr. eksempel B9),
- e) methyl-4-(benzoxazol-2-yl)dithio-3-(2-phenoxyacetamido)- α -isopropenyl-2-oxoazetidin-1-acetat (jfr. eksempel B11) og
- f) methyl-4-(quinolin-2-yl)dithio-3-(2-phenoxyacetamido)- α -isopropenyl-2-oxoazetidin-1-acetat (jfr. eksempel B12).

Eksempel D 5.

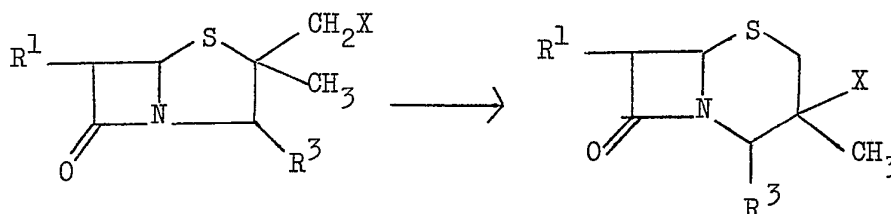
0,96 g 2,2,2-trichlorethyl-4-(benzothiazol-2-yl)dithio-3-[2-(thiophen-2-yl)acetamido]- α -isopropenyl-2-oxoazetidin-1-acetat (fremstillet ifølge eksempel B12) opløses i 15 ml methylenchlorid, og til denne opløsning sættes 0,09 g acetamid. Til den omrørte blanding sættes en carbontetrachloridopløsning indeholdende 10 vægtprocent brom under afkøling i isbad. Blandingen omrøres ved denne temperatur i 1 time, og bundfaldet isoleres ved filtrering. Filtratet vaskes med mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og derefter med vand, tørres over magnesiumsulfat og inddampes, hvorved der som remanens fås 0,85 g olieformigt 2,2,2-trichlorethyl-6-[2-(thiophen-2-yl)acetamido]2-methyl-2-brommethylpenam-3-carboxylat. IR-Spektrum (flydende film): 3250, 1780, 1760 og 1655 cm^{-1} .

Eksempel D 6.

800 mg carbontetrachloridopløsning indeholdende 10 vægtprocent brom sættes dråbevis til en blanding af 530 mg methyl-4-(benzothiazol-2-yl)dithio-3-(2-phenoxyacetamido)- α -isopropenyl-2-oxoazetidin-1-acetat, 120 mg acetamid og 5 ml tetrahydrofuran under afkøling i isbad. Efter 1 times forløb filtreres blandingen, og filtratet inddampes under reduceret tryk. Remanensen opløses i ethylacetat, og ethylacetatopløsningen vaskes med vand, natriumhydrogencarbo-

natopløsning og vand i den anførte rækkefølge, tørres og inddampes, hvorved der som reamanens fås 430 mg amorft methyl-6-(2-phenoxyacetamido)-2-methyl-2-brommethylpenam-3-carboxylat. IR-Spektrum: 3350, 1785, 1748 og 1690 cm^{-1} .

E.



Eksempel E 1.

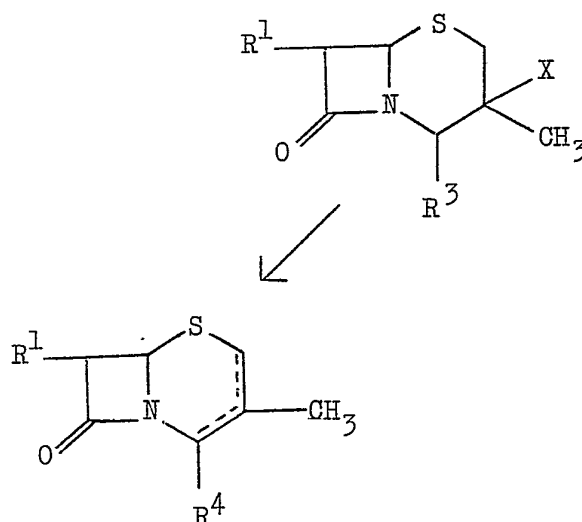
350 mg methyl-6-(2-phenoxyacetamido)-2-methyl-2-brommethylpenam-3-carboxylat opløses i 10 ml chloroform, og blandingen lades henstå i 4 dage og renses derefter ved chromatografering på silicagel, hvorved der fås 200 mg amorft methyl-7-(2-phenoxyacetamido)-3-brom-3-methylcepham-4-carboxylat. IR-Spektrum (carbontetrachlorid): 3450, 1794, 1745 og 1703 cm^{-1} .

Eksempel E 2.

De i nedenstående tabel i højre side anførte forbindelser fås ved omsætning af de i nedenstående tabel i venstre side anførte forbindelser som udgangsmateriale, under anvendelse af en fremgangsmåde i lighed med den, der er beskrevet i eksempel E 1:

Udgangsmateriale	Slutprodukt
Methyl-6-(2-phenoxyacetamido)-2=- -methyl-iodmethylpenam-3-carboxy= lat.	Methyl-7-(2-phenoxyacetamido)= -3-methyl-3-iod-cepham-4-car= boxylat. IR-Spektrum: 1780, 1740 og 1693 cm^{-1} .
6-(2-Phenoxyacetamido)-2-methyl-2= -brommethylpenam-3-carboxylsyre.	7-(2-phenoxyacetamido)-3-methyl= -3-bromcepham-4-carboxylsyre. IR-Spektrum: 3400, 1780, 1739 og 1690 cm^{-1} .
2,2,2-Trichlorethyl-6-[2-(thio= phen-2-yl)acetamido]-2-methyl-2= -brommethylpenam-3-carboxylat.	2,2,2-Trichlorethyl-7-[2-(thio= phen-2-yl)acetamido]-3-methyl= -3-bromcepham-4-carboxylat. IR-Spektrum (flydende film): 3300, 1775, 1760 og 1660 cm^{-1} .

G.



Eksempel G 1.

En blanding af 210 mg methyl-7-(2-phenoxyacetamido)-3-methyl-3-bromcepham-4-carboxylat i 5 ml acetonitril og 100 mg vandfrit natriumacetat opvarmes under tilbagesvaling i 6 1/2 time. Reaktionsblandingen inddampes under reduceret tryk, og remanensen opløses i ethylacetat. Opløsningen vaskes med vand, tørres og inddampes. Remanensen krystalliseres af en blanding af ether og methanol, hvorved der fås 40 mg krystalformigt methyl-7-(2-phenoxyacetamido)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat; smeltepunkt 124 - 125°C.

Eksempel G 2.

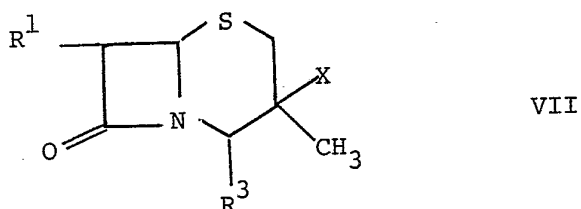
En blanding af 0,25 g methyl-7-(2-phenoxyacetamido)-3-methyl-3-iodcepham-4-carboxylat i 10 ml tørt acetonitril og 45 mg natriumacetat opvarmes under tilbagesvaling i 4 timer og inddampes. Remanensen blandes med vand og ekstraheres med chloroform. Chloroformfasen vaskes med vandig natriumthiosulfatopløsning og derefter med vand, tørres og inddampes. Remanensen underkastes chromatografering på silicagel og elueres med chloroform, hvorved der fås 50 mg krystalformigt methyl-7-(2-phenoxyacetamido)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat; smeltepunkt 124 - 125°C.

Eksempel G 3.

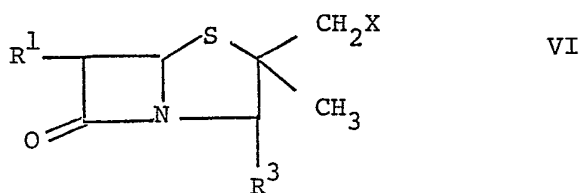
En opløsning af 860 mg 7-(2-phenoxyacetamido)-3-methyl-3-bromcepham-4-carboxylsyre i 20 ml tørt dichlorethan afkøles til en temperatur mellem -40 og -50°C, hvorefter der tilsættes pyridin og 4,7 g 10%'s dichlormethanopløsning af thionylchlorid. Blandingen omrøres ved en temperatur mellem -40 og -50°C i 1 time og derefter ved stuetemperatur natten over, hvorefter den hældes ud i isvand og omrøres i 30 minutter. Dichlorethanfasen ekstraheres med vandig natriumhydrogencarbonatopløsning, og den vandige fase syrnes ved tilsætning af phosphorsyre og ekstraheres med ethylacetat. Ethylacetatfasen vaskes med vand, tørres, behandles med aktivkul og inddampes, hvorved der fås 80 g krystaller af 7-(2-phenoxyacetamido)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylsyre; smeltepunkt 172 - 175°C.

Patentkrav.

Fremgangsmåde til fremstilling af et halogeneret cephamderivat med den almene formel



hvor R^1 betegner amino eller acylamino, R^3 betegner carboxy, beskyttet carboxy, ester, syreamid, syreanhydrid, syrehalogenid, syreazid eller carboxysalt, og X betegner halogen, k e n d e t e g n e t ved, at et halogeneret penamderivat med den almene formel



hvor R^1 , R^3 og X har den ovenfor anførte betydning, i nærværelse af et opløsningsmiddel omlejres ved henstand ved stuetemperatur eller ved let opvarmning.

Fremdragne publikationer:

US patenter nr. 3725397, 3725399, 3843637, 3862181.