

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 163510 B

Patentdirektoratet

TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2807/83

(22) Indleveringsdag: 17 jun 1983

(41) Alm. tilgængelig: 22 dec 1983

(44) Fremlagt: 09 mar 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 21 jun 1982 US 390728

(51) Int.Cl.5

C 07 D 417/12
//(C 07 D 417/12,
C 07 D 205:00,
C 07 D 277:00)

(71) Ansøger: *E.R. SQUIBB & SONS INC.; Lawrenceville-Princeton Road; Princeton, New Jersey 08540, US

(72) Opfinder: Jerome Leon *Moniot; US, Christopher Michael *Cimarusti; US, Rita Theresa *Fox; US

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af (3S)-3-[[[(2-amino-4-thiazolyl)-[(1-carboxy-1-methylethoxy)imino]acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonsyre og 4-alkylsubstituerede derivater deraf samt mellemprodukt til brug ved fremgangsmåden

(56) Fremdragne publikationer

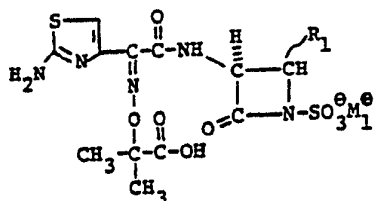
GB off.g. skrift nr. 2071650
US pat. nr. 4237128

(57) Sammendrag

2807-83

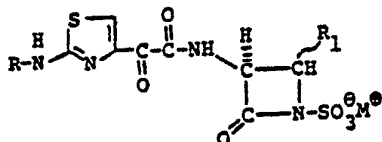
Fremgangsmåde til fremstilling af (3S)-3-[[[(2-amino-4-thiazolyl)-[(1-carboxy-1-methylethoxy)imino]acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonsyre og 4-substituerede derivater deraf

Azetidinsulfonsyrer med formlen



V

hvor R_1 er hydrogen eller C_{1-4} -alkyl, og M_1^{\oplus} er hydrogen, en uorganisk kation eller en substitueret ammoniumion, fremstilles ved, at en forbindelse med formlen



IV

DK163510 B

fortsættes

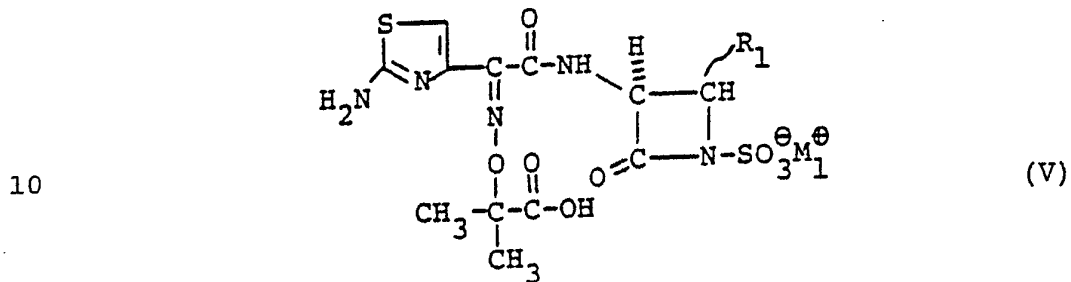
2807-83

hvor R er hydrogen eller en amino-beskyttende gruppe, omsættes med 2-aminooxy-2-methyl-propansyre eller et salt deraf, og, dersom R er en amino-beskyttende gruppe, ved at beskyttelsen fjernes fra forbindelsen.

Forbindelserne med formlen V er β -lactam-antibiotika og er anvendelige til bekæmpelse af bakterieinfektioner, såsom urinvejs- og luftvejsinfektioner, hos pattedyr.

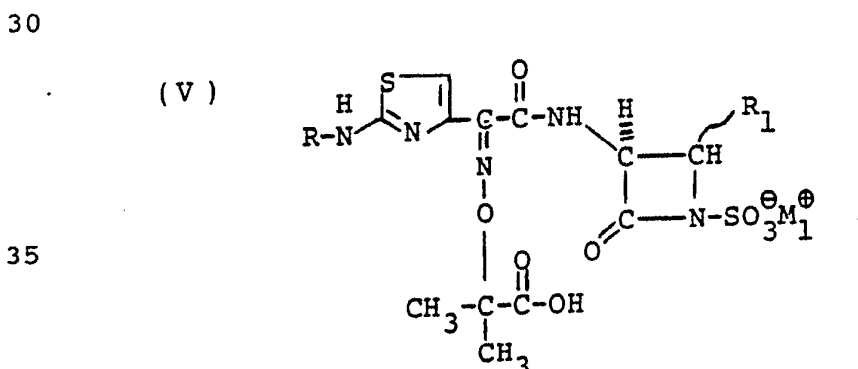
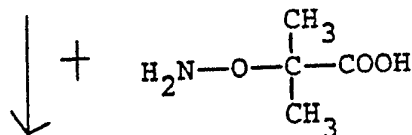
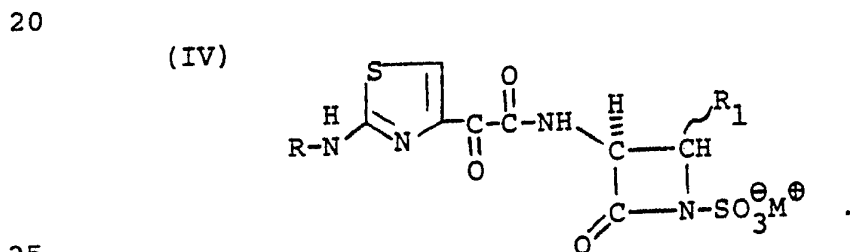
Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af (3S)-3-[[[(2-amino-4-thiazolyl)-[(1-carboxy-1-methylethoxy)imino]acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonsyre og 4-alkylsubstituerede derivater deraf med

5 den almene formel



15 hvor R_1 er hydrogen eller C_{1-4} -alkyl, og M_1^{\oplus} er hydrogen, en uorganisk kation eller en substitueret ammoniumion.

20 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i den kendtegnende del af krav 1 angivne og kan illustreres skematisk som vist nedenfor:



En lignende fremgangsmåde er beskrevet i US patentskrift nr. 4.237.128, hvor azetidingrupperingen (som ydermere er en del af et bicyclisk ringsystem) dog først tilknyttes efter omsætning med propansyrederivatet. Det kunne derfor
 5 ikke forudses, at den her omhandlede fremgangsmåde vil forløbe glat fra forbindelse (IV) til forbindelse (V) uden sidereaktioner ved azetidingruppens CO-gruppe.

I formel (IV) og (V) er R hydrogen eller en aminobeskyttende gruppe, hvor udtrykket "aminobeskyttende gruppe"
 10 refererer til en hvilken som helst gruppe, der beskytter det nitrogenatom, hvortil den er knyttet, mod omsætning i ovennævnte reaktionsskema, og som, når reaktionerne er afsluttet, kan fraspaltes fra nitrogenatomet under betingelser, der ikke ændrer den øvrige del af molekylet. Eksempler på
 15 aminobeskyttende grupper er triphenylmethyl, formyl, t-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, 1,1-dimethylpropoxycarbonyl, allyloxycarbonyl og

20 $\text{Cl}(\text{CH}_2)_n-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$, hvor n er 1-4, fortrinsvis 1 eller 4.

Udtrykket "uorganisk kation" refererer til et hvilket som helst positivt ladet uorganisk atom eller en gruppe af atomer. Eksempler på uorganiske kationer er alkalimetallerne (f.eks. lithium, natrium og kalium), jordalkalimetaller
 25 (f.eks. calcium og magnesium), mangani-, ferro-, cobalt, thallium, mangano- og ammonium- (NH_4^{\oplus}) .

Udtrykket "substitueret ammoniumion" refererer til organiske kationer, især de tri- og tetra-substituerede ammoniumioner. Eksempler på substituerede ammoniumioner er
 30 pyridinium-, triethylammonium- og tetrabutylammoniumsalte.

Sådanne forbindelser med formlen (V), hvor R ikke er hydrogen, kan befries for beskyttelse, således at der fås en tilsvarende forbindelse med formlen (V), hvor R er hydrogen. Som beskrevet i GB offentliggørelsesskrift nr. 2.071.650
 35 er forbindelserne med formlen (V) β -lactamantibiotika, der er nyttige til bekæmpelse af bakterieinfektioner (herunder urinvejsinfektioner og infektioner i luftvejene) hos patte-

dyr. Der omtales endvidere, at der, når man skal bekæmpe bakterieinfektioner hos pattedyr, kan indgives et pattedyr, som har behov herfor, en dosis på ca. 1,4 mg/kg/dag til ca. 350 mg/kg/dag, fortrinsvis ca. 14 mg/kg/dag til ca. 100 mg/kg/dag.

Opfindelsen angår endvidere et azetidinsulfonsyrederivat med ovenstående formel (IV), hvor symbolerne har den ovenfor angivne betydning, til anvendelse ved den her omhandlede fremgangsmåde.

Ketoamidet med formlen (IV) kan kondenseres i vand eller i et organisk opløsningsmiddel med 2-aminooxy-2-methylpropansyre eller et salt deraf, hvilket selektivt giver den tilsvarende syn-oxim med formlen (V). Dersom kondensationsreaktionsblandingsens pH-værdi hidtil har været sur (dvs. ca. 2,5 eller derunder), vil syn-oximen med formlen (V) foreligge i form af zwitterionen (dvs. M_1^{\oplus} er hydrogen). Hvis kondensationsreaktionsblandingsens pH-værdi er over ca. 3,2, vil syn-oximen med formlen (V) være et salt svarende til saltet af forbindelsen med formlen (IV) (dvs. M_1^{\oplus} i formlen (V) er det samme som M^{\oplus} i formlen (IV)).

Fremstillingen af ketoamidet med formel (IV) er nærmere beskrevet i DK patentansøgning nr. 1465/91 (delansøgning af nærværende ansøgning), men også illustreret i nedenstående eksempler.

Opfindelsen vil i det følgende blive nærmere forklaret ved hjælp af eksempler.

Eksempel 1

(3S-trans)-3-[[[2-(Formylamino)-4-thiazolyl]oxacetyl]amino]-
-4-methyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyre-kaliumsalt

A. 2-Formylamino-4-thiazolyldikesyre. I en 3-halset kolbe monteret med termometer, tilbagesvalingskondensator og argontilførsel kommes 36 ml eddikesyreanhydrid og 16 ml 98% myresyre, og blandingen opvarmes til 60°C i 90 minutter. Til denne opløsning tilsættes derefter 50 ml iseddike, der får temperaturen til at falde til ca. 40°C, hvorefter der tilsættes

0

47,1 g 2-amino-4-thiazolyleddikesyre i 3 portioner i løbet af 5 minutter. Temperaturen stiger til ca. 60°C, afkøles til 40°C, og reaktionsblandingen omrøres derefter ved 40°C i 90 minutter. Derefter afkøles opløsningen til 15°C, fortyndes med 200 ml vand og omrøres ved 15°C i 20 minutter. Det fremkomne faststof fjernes ved filtrering, vaskes med koldt vand (0-5°C) og tørres under vakuum, hvilket giver 45 g af den i overskriften nævnte forbindelse som et pulver, der smelter ved 195-198°C.

10

B. (3S-trans)-3-[[[2-(Formylamino)-4-thiazolyll]acetyl]amino]-4-methyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyre-kaliumsalt. Til en opløsning af 9,6 ml pyridin og 150 ml methylenchlorid i en 1-liters kolbe udstyret med mekanisk omrører og termometer og i forvejen afkølet til -15°C tilsættes en opløsning af 15 ml pivaloylchlorid i 15 ml methylenchlorid med en sådan hastighed, at temperaturen holdes under -10°C. Efter 2 minutters forløb tilsættes en i forvejen afkølet (-15°C) opløsning af 22,5 g 2-formylamino-4-thiazolyleddikesyre og 18,3 ml triethylamin i 240 ml methylenchlorid med en sådan hastighed, at der opretholdes en intern temperatur på under -5°C. Efter 5 minutters forløb tilsættes en i forvejen afkølet opløsning (-15°C) af 21,6 g (3S-trans)-3-amino-4-methyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyre og 18 ml triethylamin i 180 ml acetonitril med en sådan hastighed, at den interne temperatur reguleres til under 0°C. Reaktionsblandingen afkøles og holdes ved -10°C i 90 minutter. Reaktionsblandingen inddampes under formindsket tryk til et volumen på 150 ml og fortyndes derefter med absolut ethanol til 750 ml. Under mekanisk omrøring tilsættes 225 ml af en 10%'s ethanolisk kaliumacetatopløsning. Det fremkomne bundfald omrøres ved -15°C i 20 minutter, filtreres under nitrogenatmosfære, vaskes med to 200 ml-portioner kold absolut ethanol og tørres ved 40°C under vakuum, hvilket giver 44,35 g af den i overskriften nævnte forbindelse, der indeholder 1 mol krystallisationsvand.

35

0

C) (3S-trans)-3-[[[2-(Formylamino)-4-thiazolyl]-oxoacetyl]amino]-4-methyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyre-kaliumsalt

En blanding af 50 ml eddikesyre, 12 ml eddikesyreanhydrid og 6,32 g (0,0258 mol) mangandiacetattetrahydrat opvarmes ved tilbagesvaling (118°C) i 35 minutter under argon. Blandingen afkøles til 70°C, der tilsættes portionsvis 1,03 g (6,48 mmol) kaliumpermanganat, og blandingen opvarmes ved tilbagesvaling i 60 minutter og afkøles derefter til 30°C. Til denne opløsning tilsættes 5,8 g (13 mmol) (3S-trans)-3-[[[2-(formylamino)-4-thiazolyl]acetyl]amino]-4-methyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyre-kaliumsalt, og denne blanding omrøres ved 30°C, medens en langsom (2-10 ml/min) luftstrøm ledes igennem. Reaktionen overvåges med TLC indtil den er fuldstændig (silicagelplader, opløsningssystem = ethylacetat/acetoneitril/vand/eddikesyre, 4:4:1:1, produkt $R_f = 0,6$). Efter at den tykke reaktionsblanding er centrifugeret, og faststofferne er vasket med 30 ml kold iseddike og 20 ml absolut ethanol og tørret i vakuum, giver det første udbytte 3,55 g af den i overskriften nævnte forbindelse.

20

Eksempel 2

(3S-trans)-3-[[[2-(t-Butoxycarbonylamino)-4-thiazolyl]oxoacetyl]amino]-4-methyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyre-kaliumsalt

A) (3S-trans)-3-[[[2-(t-Butoxycarbonylamino)-4-thiazolyl]acetyl]amino]-4-methyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyre-kaliumsalt. Til en opløsning af 5,1 ml (36 mmol) triethylamin og 7,74 g (30 mmol) 2-(t-butoxycarbonylamino)-4-thiazolyldedikesyre i 80 ml methylenchlorid ved -10°C tilsættes en opløsning af 4,5 ml (36 mmol) pivaloylchlorid i 20 ml methylenchlorid i løbet af 15 minutter. Til ovennævnte blanding tilsættes derefter i en konstant strøm i løbet af 5 minutter en opløsning af 5,4 g (30 mmol) (3S-trans)-3-amino-4-methyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyre, 4,65 ml (33 mmol) triethylamin og 2,85 ml (36 mmol) pyridin i 50 ml acetoneitril ved -10°C; blandingen får lov at varme op til omgivelsernes temperatur under omrøring. Efter fjernelse af opløsningsmidlerne i vakuum opløses remanen-

35

0

sen i 100 ml 10%'s vandig tetrabutylammoniumhydrogensulfat (i forvejen indstillet til pH 3,5 med kaliumbicarbonat) og ekstraheres med 200 ml methylenchlorid. Det organiske lag tørres over natriumsulfat, filtreres og inddampes til tørhed, hvilket giver 16,3 g af den i overskriften nævnte forbindelse som tetrabutylammoniumsaltet.

Ovennævnte salt opløses i 75 ml acetone, behandles med en opløsning af 8,45 g (25 mmol) kaliumperfluorbutansulfonat i 75 ml acetone, omrøres ved stuetemperatur i 1 time, og opløsningsmidlerne fjernes i vakuum. Remanensen deles mellem 75 ml vand og 225 ml methylenchlorid/ethylacetat (1:2), og det vandige lag lyophiliseres, hvilket giver 11,68 g af den i overskriften nævnte forbindelse.

B) (3S-trans)-3-[[[2-(t-Butoxycarbonylamino)-4-thiazolyl]oxoacetyl]amino]-4-methyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyre-kaliumsalt. Til en suspension af 0,225 g selendioxid og 1,0 g pulveriseret 4Å molekylesigter i 5,0 ml dioxan tilsættes en opløsning af 1,322 g (2 mmol) (3S-trans)-3-[[[2-(t-butoxycarbonylamino)-4-thiazolyl]acetyl]amino]-4-methyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyre-tetrabutylammoniumsalt i 2,0 ml dioxan. Blandingen opvarmes til 100°C i 0,5 time og afkøles til stuetemperatur. Den afkølede blanding filtreres gennem "Celite"[®], og filtratet inddampes til en tæt olieagtig remanens, der vejer 1,65 g, og som opløses i 5,0 ml acetone og behandles med en opløsning af 0,5 g kaliumperfluorbutansulfonat i 5 ml acetone. Det fremkomne bundfald opsamles, vaskes med acetone og derefter ether og tørres under vakuum, hvilket giver 0,5 g af den i overskriften nævnte forbindelse.

C) (3S-trans)-3-[[[2-(t-Butoxycarbonylamino)-4-thiazolyl]oxoacetyl]amino]-4-methyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyre-kaliumsalt (alternativ oxidation). Til en filtreret opløsning af 3,48 g (13 mmol) manganiacetat-dihydrat i 50 ml iseddike tilsættes 17,15 g (26,5 mmol) (3S-trans)-3-[[[2-(t-butoxycarbonylamino)-4-thiazolyl]acetyl]amino]-4-methyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyre-tetrabutylammoniumsalt, og blandingen omrøres ved 35°C under en langsom luftstrøm i 24 timer. Den fremkomne

0
 blanding fortyndes med 75 ml 0,5 molær monobasisk kaliumphos-
 phat og ekstraheres med 200 ml methylenchlorid. Det organiske
 lag inddampes i vakuum og tages op i 150 ml ethylacetat, vaskes
 med vand (3 50-ml-portioner), tørres over magnesiumsulfat, og
 5 opløsningsmidlet fjernes i vakuum. Remanensen opløses i 50 ml
 acetone og behandles med en opløsning af 8,45 g (25 mmol) ka-
 liumperfluorbutansulfonat i 50 ml acetone og omrøres ved omgi-
 velsernes temperatur i en time. Opløsningsmidlerne fjernes i
 vakuum, erstattes med methylenchlorid/ethylacetat (1:2, 300 ml),
 10 og den organiske opløsning ekstraheres med 75 ml vand. Fjer-
 nelse af vandet under formindsket tryk og tørring af remanen-
 sen over phosphorpentoxid under 0,5 mm Hg vakuum i 15 timer
 giver 8,13 g af den i overskriften nævnte forbindelse.

15 Eksempel 3

D) [3S-[3 α (Z),4 β]]-3-[[2-Amino-4-thiazolyl)-(1-carboxy-1-me-
 thylethoxy)imino]acetyl]amino]-4-methyl-2-oxo-1-azetidinsul-
 fonsyre

Metode I

20 33 mg (0,1 mmol) (3S-trans)-3-[[2-amino-4-thiazolyl)-
 oxoacetyl]amino]-4-methyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyre-kaliumsalt
 opløses i 0,3 ml vand sammen med 12 mg (0,1 mmol) 2-aminooxy-
 -2-methylpropansyre, og blandingen henstår i 48 timer ved
 stuetemperatur. Sænkning af pH til 1,9 med 6N saltsyre får
 25 produktet til at krystallisere. Produktet vaskes med koldt
 vand efterfulgt af acetone, hvilket giver et udbytte på 17
 mg produkt som faststof.

Metode II

30 Fremgangsmåden under metode I gentages, idet der an-
 vendes 23 mg (0,1 mmol) af trifluoracetatsaltet af 2-aminooxy-
 -2-methylpropansyre. Det ønskede produkt udfældes fra opløs-
 ning og opsamles og tørres efter afkøling.

Metode III

35 50 mg (0,15 mmol) (3S-trans)-3-[[2-amino-4-thiazo-
 lyl)(oxoacetyl]amino]-4-methyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyre-ka-
 liumsalt og 18 mg (0,15 mmol) 2-aminooxy-2-methylpropansyre op-

0

løses i 0,5 molær phosphatpuffer med pH 5,8 og omrøres ved stuetemperatur i 24 timer. Efter henstand i 24 timer ved 5°C sænkes pH til 2, med 1N saltsyre, og opløsningen inddampes under en nitrogenstrøm. Efter afkøling ved 5°C opsamles krystaller fra den koncentrerede opløsning, vaskes med koldt vand, derefter med actone/ether og tørres, hvilket giver 30 mg produkt i form af et pulver.

Metode IV

25 mg (0,067 mmol) (3S-trans)-3-[[2-amino-4-thiazolyl]oxoacetyl]amino]-4-methyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyre-kaliumsalt og 9 mg (0,076 mmol) 2-aminooxy-2-methylpropansyre opløst i 0,3 ml vand opvarmes til 60°C. Efter 2 timer afkøles blandingen, pH sænkes til 1,8 med 1N saltsyre, og efter henstand ved 5°C opsamles det krystalliserede produkt. Vask med acetone/ether og tørring giver 14 mg produkt i form af et pulver.

15

Metode V

50 mg (0,134 mmol) (3S-trans)-3-[[2-amino-4-thiazolyl]oxoacetyl]amino]-4-methyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyre-kaliumsalt og 105 mg (0,450 mmol) 2-aminooxy-2-methylpropansyre opløses i 1 ml dimethylformamid og omrøres ved stuetemperatur i 24 timer. Opløsningsmidlet fjernes i vakuum, og remanensen krystalliseres ud fra vand efter afkøling. Faststoffet opsamles og vaskes med koldt vand, derefter med acetone/ether og tørres, hvilket giver 27 mg produkt i form af et pulver

25

Eksempel 4

[3S-[3 α (Z),4 β]]-3-[[2-(Formylamino)-4-thiazolyl][(1-carboxy-1-methylethoxy)imino]acetyl]amino]-4-methyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyre

30

En opløsning af 2,33 g (10,0 mmol) 2-aminooxy-2-methylpropansyre-trifluoracetatsalt fremstilles i 5 ml vand. Denne opløsnings pH indstilles fra 0,5 til 2 med vandigt mættet kaliumbicarbonat, det samlede volumen bringes derefter op på 10 ml med vand. Til denne opløsning tilsættes en 10 ml vandig suspension af 2,0 g (5,0 mmol) (3S-trans)-3-[[2-(formylamino)-4-thiazolyl]oxoacetyl]amino]-4-methyl-2-oxo-1-azetid-

35

0 sulfonsyre-kaliumsalt. Suspensionen omrøres ved omgivelsernes temperatur (ca. 20-25°C); pH holdes på 2 ved tildrypning af mættet vandigt kaliumbicarbonat. Suspensionen bliver en næsten klar opløsning efter 5 timers forløb. Opløsningen omrøres i 5 yderligere en time, filtreres derefter, og filtratet lyophiliseres i nattens løb. Det rå lyophilisat anvendes direkte i næste trin. Tyndtlagschromatografi af det rå lyophilisat viser, at den i overskriften nævnte forbindelse er et overvejende produkt, den ikke-formylerede analog er biprodukt samt et 10 mere polært produkt.

Eksempel 5

[3S-[3 α (Z),4 β]-3-[[2-Amino-4-thiazolyl)-(1-carboxy-1-methylethoxy)iminò]aminò]-4-methyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyre

15 Metode I

En opløsning af 4,3 ml 2N saltsyre fremstilles ved at tilsætte 0,71 ml koncentreret saltsyre (ca. 12N) til 3,6 ml vand. Til denne opløsning tilsættes 1,94 g (2,15 mmol) rå lyophilisat, der indeholder [3S-[3 α (Z),4 β]-3-[[2-(formylamino)-20 -4-thiazolyl][(1-carboxy-1-methylethoxy)imino]acetyl]amino]-4-methyl-2-oxo-1-azetidinsulfonsyre. Opløsningen omrøres ved omgivelsernes temperatur og i løbet af 90 minutter dannes et bundfald. Omrøringen fortsættes i yderligere 6 timer, og reaktionsopløsningen fortyndes med 4 ml isopropanol og filtreres. 25 Det første filtrat fraskilles, og det første udbytte vaskes med 10 ml isopropanol og 30 ml ethylacetat og tørres i vakuum ved omgivelsernes temperatur natten over, hvilket som udbytte giver 0,587 g faststof. Kvantitativ analyse versus standard viser, at stoffet indeholder 81% af det ønskede produkt.

30 Det første udbyttefiltrat fortyndes med en næste 4-ml-portion isopropanol og opbevares ved 0-5°C natten over. Det andet produktudbytte opsamles ved filtrering og vaskes med isopropanol og ethylacetat, tørres derefter i vakuum ved omgivelsernes temperatur i 3-4 timer. Der fås et faststof, der vejer 0,207 g. Kvantitativ analyse versus standard viser, at 35 stoffet indeholder 36,3% af det ønskede produkt.

0

Metode II

Til en opløsning af 0,186 kg 2-aminooxy-2-methylpro-
 pansyre-hydrochloridsalt i 1,5 liter vand og 1,5 liter aceto-
 nitril, der i forvejen er indstilles til pH 2,0-2,2 ved tilsæt-
 5 ning af triethylamin, tilsættes 0,278 g (3S-trans)-3-[[[2-(for-
 mylamino)-4-thiazolyl]oxoacetyl]amino(-4-methyl-2-oxo-1-azeti-
 dinsulfonsyre-kaliumsalt (se eksempel 1A) i to lige store por-
 tioner, og suspensionen omrøres ved 20°C i 8 timer, idet pH
 holdes på 2,0-2,2 ved yderligere tilsætning af triethylamin.
 10 Til den fremkomne klare opløsning tilsættes 216 ml koncentre-
 ret saltsyre under kraftig omrøring, der fortsættes i 12 ti-
 mer ved 20°C. Den fremkomne opslæmning indstilles til pH 3,5-
 4,0 ved tilsætning af mættet vandigt kaliumbicarbonat og eks-
 traheres med 3 liter vandigt tetrabutylammoniumhydrogensulfat
 15 (0,7 kg) justeret til pH 3,5 med mættet vandigt kaliumbicarbo-
 nat, og det vandige lag ekstraheres med 6 liter dichlormethan.
 Dichlormethanlaget tørres over natriumsulfat, filtreres og
 tildryppes 345 ml 97%'s myresyre og omrøres ved 20°C i 40 mi-
 nutter. Faststofferne opsamles ved filtrering, vaskes med me-
 20 thylenchlorid og tørres i vakuum i 4 timer ved 50°C og i 12
 timer ved 25°C, hvilket giver 0,25 kg af den i overskriften
 nævnte forbindelse som et fint hvidt krystallinsk pulver.
 (Moludbytte ved kvantitativ vs standard = 69%).

25

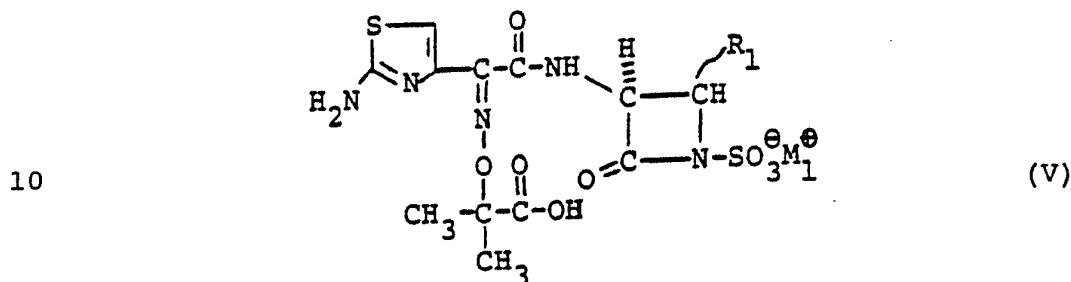
Eksempel 6

(3S)-3-[[[2-Amino-4-thiazolyl][(1-carboxy-1-methylethoxy)imi-
 no]acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonsyre-natriumsalt

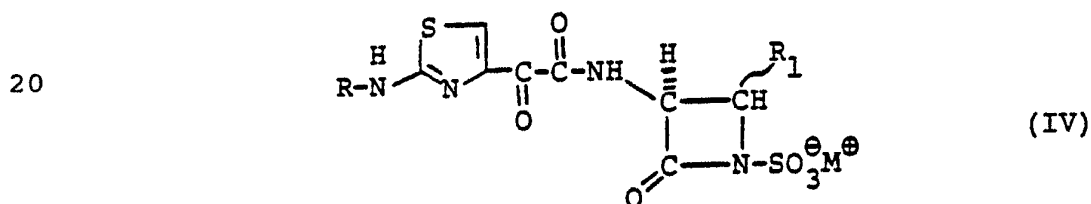
Til en opløsning af 90 mg (0,251 mmol) (3S)-3-[[[2-
 -amino-4-thiazolyl]oxoacetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonsyre-
 30 -kaliumsalt i 2 ml vand tilsættes 117 mg (0,503 mmol) 2-amino-
 oxy-2-methylpropanosyre-trifluoracetatsalt og 62 mg (0,75 mmol)
 natriumacetat. Blandingen (pH 4,2) omrøres ved stuetemperatur
 natten over. Derefter hæves pH til 6,7 med 0,5N natriumhydro-
 xid, og opløsningsmidlet fjernes i vakuum. Det rå produkt chro-
 35 matograferes på HP-20-harpiks, hvilket giver den i overskrif-
 ten nævnte forbindelse i et udbytte på 52 mg.

P a t e n t k r a v .

1. Fremgangsmåde til fremstilling af (3S)-3-[[[2-amino-4-thioazolyl)-[(1-carboxy-1-methylethoxy)imino]acetyl]amino]-2-oxo-1-azetidinsulfonsyre og 4-alkylsubstitue-
5 rede derivater deraf med den almene formel



15 hvor R_1 er hydrogen eller C_{1-4} -alkyl, og
 M_1^{\oplus} er hydrogen, en uorganisk kation eller en substitueret ammoniumion,
 k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse med den almene formel



25 hvor R er hydrogen eller en aminobeskyttende gruppe,
 R_1 har den ovenfor anførte betydning, og
 M^{\oplus} er en uorganisk kation eller en substitueret ammoniumion,
 omsættes med 2-aminooxy-2-methylpropansyre eller et salt deraf, og dersom R er en aminobeskyttende gruppe, beskyttelsen fjernes fra forbindelsen, hvorved det ønskede produkt
 30 opnås.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R er en aminobeskyttende gruppe.

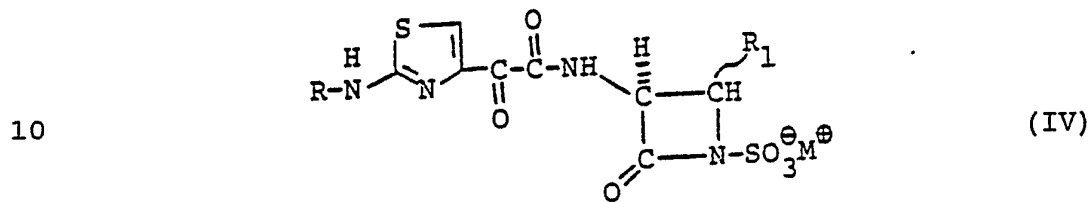
3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R_1 er hydrogen.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R_1 er hydrogen.

n e t ved, at R_1 er α -methyl.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at R er formyl eller hydrogen.

6. Azetidinsulfonsyrederivat til anvendelse ved frem-
5 gangsmåden ifølge krav 1-5, k e n d e t e g n e t ved, at
det har den almene formel



hvor symbolerne har den i krav 1 anførte betydning.

7. Derivat ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t
15 ved, at R er en aminobeskyttende gruppe.

8. Derivat ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t
ved, at R_1 er hydrogen.

9. Derivat ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t
ved, at R_1 er α -methyl.

20 10. Derivat ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t
ved, at R er formyl eller hydrogen.