



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (II) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 145918

(51) Int. Cl.³ C 07 D 501/06

(21) Patentsøknad nr. 4771/72

(22) Inngitt 27.12.72

(24) Løpedag 27.12.72

(41) Alment tilgjengelig fra 29.06.73

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 15.03.82

(30) Prioritet begjært 28.12.71, Japan, nr. 2201/72, 2202/72

(54) Oppfinnelsens benevnelse Fremgangsmåte for fremstilling av 7-acylamido-3-cefem-4-karboksylysyrer.

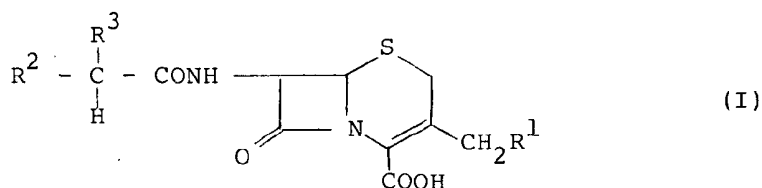
(71)(73) Søker/Patenthaver TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.,
18, 1-chome, Nihonbashi Kayaba-cho,
Chuo-ku, Tokyo,
Japan.

(72) Oppfinner TOSHIYASU ISHIMARU, Suita-shi, Osaka-fu,
YUTAKA KODAMA, Toyama-shi, Toyama-ken,
Japan.

(74) Fullmektig Cand. mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Norsk (NO) patent nr. 122925
BRD (DE) off. skrift nr. 2033493
USA (US) patent nr. 3503967

Denne oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av 7-acylamido-3-cefem-4-karboksylsyrer med den generelle formel



hvor R¹ betyr et hydrogenatom, en acetoksy-, metoksy-, azido- eller (2-metyl-1,3,4-tiadiazol-5-yl)-tiogruppe, R² betyr et hydrogenatom, en alkyl-, aryl-, aralkyl-, cykloalkyl-, cykloalkenyl-, cykloheksadienyl-, tienyl-, tetrazolyl-, 4-tiazolyl-, 5-tiazolyl- eller 4-pyridyltio-, 4-hydroksyfenyl-, 3,5-diklor-4-hydroksyfenyl-, 3,5-dibrom-4-hydroksyfenyl-, 3-klor-4-hydroksyfenyl-, 4-nitrofenyl-, 4-klorfenyl-, 4-metoksyfenyl-, 4-metyltiofenyl- eller 4-acetamidofenylgruppe, og R³ betyr et hydrogen- eller halogenatom eller en cyano-, hydroksy-, amino-, fenoksy- eller azidogruppe, ved omsetning av et mol av et tert.aminsalt eller et alkalisalt av en 7-amino-3-cefem-4-karboksylsyre med den generelle formel



med mer enn ett mol av et syrehalogenid eller et blandet syreanhydrid av en karboksylsyre med den generelle formel



hvor R⁵ betyr R³, bortsett fra NH₂, eller en med en enamingruppe beskyttet aminogruppe, i nærvær av et oppløsningsmiddel og eventuelt ved påfølgende fjernelse av beskyttelsesgruppen i resten R⁵.

Mange forsøk er gjort på å utvikle en fremgangsmåte som på økonomisk måte fører til cefalosporiner. Hittil er det imidlertid ikke oppnådd tilfredsstillende resultater.

Det er vanskelig å acylere 7-amino-3-cefem-4-karboksytsyre over trietylaminsaltet. Når man f.eks. oppløser 7-amino-3-cefem-4-karboksytsyre i acetonitril, tilsetter den 7- til 20-dobbelte molare mengde av trietylamin og oppvarmer blandingen i meget lang tid, oppløses 7-amino-3-cefem-4-karboksytsyren. Når man imidlertid fjerner oppløsningsmidlet, skjer det en dissosiasjon av saltet i 7-amino-3-cefem-4-karboksytsyre og trietylamin, slik at trietylaminsaltet ikke kan isoleres.

Det er kjent (japansk patentansøkning nr. 24714/1971 og US-patent 3 518 260) å utføre omsetningen i et vandig oppløsningsmiddel. Ved denne fremgangsmåte oppnås bare meget lave utbytter, f.eks. 23 til 40%, og fraskillelse og rensning av produktet fra uomsatt utgangsmateriale er meget vanskelig.

Det er videre kjent å først fremstille silylesteren av 7-amino-3-cefem-4-karboksytsyre og å anvende denne ved kondensasjonsreaksjonen. Til tross for den kompliserte flertrinnsprosess er utbyttene utilstrekkelige.

Formålet med foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe en fremgangsmåte for fremstilling av 7-acylamino-3-cefem-4-karboksytsyrer med høyt utbytte og under anvendelse av enkel isolering og rensning.

Denne oppgave ifølge oppfinnelsen løses ved at omsetningen utføres i metanol eller etylenglykol som oppløsningsmiddel ved en temperatur på -70 til 0°C.

Forbindelser med den generelle formel (III) er angitt i det følgende:

7-amino-3-acetoksymetyl-3-cefem-4-karboksytsyre,
7-amino-3-metyl-3-cefem-4-karboksytsyre,
7-amino-3-metoksymetyl-3-cefem-4-karboksytsyre,
7-amino-3-azidometyl-3-cefem-4-karboksytsyre,
7-amino-3-[(2-metyl-1,3,4-tiadiazol-5-yl)tiometyl]-3-cefem-4-karboksytsyre.

Egnede forbindelser med den generelle formel (II) er f.eks.

fenyleddiksyre,
 α -fenoksyeddiksyre,
 α -fenoksypropionsyre,
 α -fenoksysmørsyre,

naftyleddiksyre,
tienyleddiksyre,
 α -klorfenyleddiksyre,
 α -bromfenyleddiksyre,
 α -azidofenyleddiksyre,
mandelsyre,
tetrazoleddiksyre,
cyanoeddiksyre,
4-pyridyltioeddiksyre eller
(beskyttet i form av et enamin)
 α -aminofenyleddiksyre,
 α -amino-(4-hydroksyfenyl)-eddiksyre,
 α -amino-(3,5-diklor-4-hydroksyfenyl)-eddiksyre,
 α -amino-(3,5-dibrom-4-hydroksyfenyl)-eddiksyre,
 α -amino-(3-klor-4-hydroksyfenyl)-eddiksyre,
 α -amino-(4-nitrofenyl)-eddiksyre,
 α -amino-(4-klorfenyl)-eddiksyre,
 α -amino-(4-metoksyfenyl)-eddiksyre,
 α -amino-(4-metyltiofenyl)-eddiksyre,
 α -amino-(4-acetamidofenyl)-eddiksyre,
 α -amino-cykloheksadienyl-eddiksyre,
 α -aminocykloheksyleddiksyre,
 α -aminotienyleddiksyre,
 α -amino-4(eller 5)-tiazolyl-eddiksyre.

Som beskyttelsesgrupper for aminogruppen tjener enamin-grupper, nemlig med aldehyder, med β -diketoner og med β -ketosyre-derivater så som

benzaldehyd,
salicylaldehyd,
3,5-diklorsalicylaldehyd,
5-klorsalicylaldehyd,
2-hydroksy-1-naftylaldehyd,
aceteddikester,
acetylaceton,
benzoylaceton,
 α -formylpropionester,
aceteddiksyre,
N-metylacetoacetamid,
N,N-dimetylacetoacetamid,

N-etylacetoacetamid,
N,N-dietylacetoacetamid,
N-propylacetoacetamid,
pyrrolidinkarbonylaceton,
piperidinkarbonylaceton,
morfolinkarbonylaceton,
1,4-bis-acetoacetyl piperazin,
anilinkarbonylaceton,
2-metoksyanilinkarbonylaceton,
4-kloranilinkarbonylaceton eller
2,4-dikloranilinkarbonylaceton.

Uttrykket "blandet syreanhydrid" betyr f.eks. et blandet syreanhydrid med en substituert eddiksyre, med en alkylkarbon - syre, aralkylkarbon - syre, alkylsulfonsyre, arylsulfonsyre eller med et oksazolidin-2,5-dion.

Først fremstilles en alkoholisk oppløsning av forbindelsen med den generelle formel (III). Dette kan skje ved oppløsning av et salt av forbindelsen med den generelle formel (III) i alkoholen. Saltet kan fremstilles separat på forhånd. Tert.aminsalter, f.eks. med trimetylamin, trietylamin, tripropylamin, tributylamin, N-metyl-piperidin, N-etyl-piperidin, N-metyl-morfolin eller dimetyletylamin, eller alkalialter så som natrium- eller kaliumsalter, kan anvendes. Da imidlertid tertiæreaminsalter av forbindelsen med den generelle formel (III) er vanskelige å fremstille, anvender man fortrinnsvis følgende teknikk: Forbindelsen med den generelle formel (III) suspenderes i metanol eller etylenglykol, og to til syv ganger den molare mengde av det organiske amin pr. mol av forbindelsen med den generelle formel (III) tilsettes ved romtemperatur, for å oppløse forbindelsen med den generelle formel (III). Alkoholen kan da være blandet med et annet oppløsningsmiddel. Det foretrekkes at overskuddsmengden av det organiske amin i oppløsningen er 0,5 til 3 mol pr. mol av forbindelsen med den generelle formel (III). Denne reduserte mengde kan innstilles ved tilsetning av en syre, f.eks. saltsyre, eddiksyre, propionsyre eller p-toluensulfonsyre.

Den alkoholiske oppløsning settes derefter til en organisk oppløsning eller suspensjon av syrekloridet eller det blandede anhydrid av forbindelsen med den generelle formel (II), eller

omvendt. Egnede organiske oppløsningsmidler er f.eks. metylenklorid, kloroform, karbontetraklorid, etylenklorid, triklor-etylen, metylkloroform, aceton, tetrahydrofuran, dioksan, dimetylformamid eller dimetylacetamid. Det foretrekkes å anvende inntil 2 mol av syrekloridet eller det blandede anhydrid av forbindelsen med den generelle formel (II) pr. 1 mol av forbindelsen med den generelle formel (III).

Omsetningen utføres fortrinnsvis ved en temperatur fra -50 til 0°C , og særlig i løpet av 0,5 til 20 timer med de høyeste utbytter.

Hvis R^5 betyr en beskyttet aminogruppe, kan beskyttelsesgruppen fjernes på vanlig måte. Omsetningen for å fjerne beskyttelsesgruppen kan foretas i selve reaksjonsoppløsningen. Det foretrekkes imidlertid at reaksjonsproduktet med den beskyttede aminogruppe isoleres fra reaksjonsoppløsningen, hvis dette kan fraskilles i ren, krystallinsk form. Fjernelse av beskyttelsesgruppen kan så foretas ved hjelp av en sur hydrolyse.

De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen ytterligere.

Eksempel 1

1,1 g natrium-N-(1-N',N'-dimetylaminokarbonyl-1-propen-2-yl)-D(-)- α -aminofenylacetat ble suspendert i 8 ml metylenklorid, og dertil ble det satt en dråpe N-metylmorfolin og 0,46 g etylklorkarbonat ved -45°C , og blandingen ble omsatt ved den samme temperatur i 90 minutter.

På den annen side ble 0,75 g 7-amino-3-metyl-3-cefem-4-karboksytsyre suspendert i 20 ml metanol, og dertil ble det satt 1,45 ml trietylamin, for å oppnå oppløsning, og det ble dertil ytterligere tilsatt 0,2 ml eddiksyre. Denne oppløsning ble satt til oppløsningen av blandet syreanhydrid, fremstilt tidligere, ved -45°C . Temperaturen i reaksjonsblandingen ble hevet til -15°C i løpet av en periode på 60 minutter, og blandingen ble omsatt ved den samme temperatur i 1 1/2 time.

Reaksjonsblandingen ble så tilsatt 2 ml vann, og blandingen ble justert til en pH på 1,5 med kons. saltsyre. Det uoppløselige stoff ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Resten ble fortynnet med 20 ml aceton, og når de utfelte krystaller ble vasket med vandig etanol, ble det oppnådd 1,1 g (86%) med hvite krystaller av 7-[D(-)- α -aminofenylacetamid]-3-metyl-3-cefem-4-karboksytsyre-monohydrat.

Eksempel 2

1,1 g natrium-N-(1-etoksykarbonyl-1-propen-2-yl)-D(-)- α -amino-fenylacetat ble suspendert i 8 ml metylenklorid, og dertil ble det satt en dråpe N-metylmorfolin og 0,46 g etylklorkarbonat ved -45°C , og blandingen ble omsatt ved den samme temperatur i 90 minutter.

På den annen side ble 0,75 g 7-amino-3-metyl-3-cefem-4-karboksytsyre suspendert i 20 ml metanol, og dertil ble det satt 1,45 ml trietylamin, for å oppnå oppløsning, og det ble dertil satt 0,2 ml eddiksyre. Denne oppløsning ble tilsatt det blandede syreanhydrid, som var fremstilt tidligere, ved -50°C . Etter at blandingen var omsatt ved $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ i 2 timer, ble det dertil satt 2 ml vann, og blandingen ble justert til en pH på 1,0 med kons. saltsyre, og hydrolysert i 1 time. Så ble blandingen justert til en pH på 5,2 med trietylamin. Det utfelte stoff ble frafiltrert, og når filtratet ble konsentrert under redusert trykk og fortynnet med 20 ml aceton, ble det oppnådd 0,99 g (77%) med hvite krystaller av 7-[D(-)- α -aminofenylacetamid]-3-metyl-3-cefem-4-karboksytsyre-monohydrat.

Eksempel 3

1,1 g natrium-N-(1-N',N'-dimetylaminokarbonyl-1-propen-2-yl)-D(-)- α -aminofenylacetat ble suspendert i 8 ml metylenklorid, og dertil ble det satt en dråpe N-metylmorfolin og 0,46 g etylklorkarbonat ved -45 til -40°C , og blandingen ble omsatt ved den samme temperatur i 90 minutter.

På den annen side ble 0,75 g 7-amino-3-metyl-3-cefem-4-karboksytsyre suspendert i 15 ml etylenglykol, og dertil ble det satt 0,97 ml trietylamin, for å oppnå oppløsning. Til blandingen ble oppløsningen av blandet syreanhydrid, som tidligere var fremstilt, ved -50°C , tilsatt dråpevis. Temperaturen i reaksjonsblanding ble hevet til -20°C og blandingen ble omsatt ved den samme temperatur. Reaksjonsblanding ble så tilsatt 2 ml vann, og blandingen ble justert til en pH på 1,0 med kons. saltsyre, og hydrolysert i 30 minutter. Blanding ble ytterligere justert til en pH på 5,2 med trietylamin, og når blandingen ble fortynnet med 40 ml aceton, ble det oppnådd 1,1 g (86%) hvite krystaller av 7-[D(-)- α -aminofenylacetamid]-3-metyl-3-cefem-4-karboksytsyre-monohydrat.

Eksempel 4

1,1 g natrium-N-(1-N',N'-dimetylamino-karbonyl-1-propen-2-yl)-D(-)- α -aminofenylacetat ble suspendert i 8 ml metylenklorid, og dertil ble det satt en dråpe N-metylmorfolin og 0,46 g etylklorkarbonat ved -45°C , og blandingen ble omsatt ved den samme temperatur i 90 minutter.

På den annen side ble det suspendert 0,95 g 7-amino-3-acetoksy-metyl-3-cefem-4-karboksytsyre i 20 ml metanol, og dertil ble det satt 1,45 ml trietylamin, for å oppnå oppløsning, og det ble tilsatt 0,2 ml eddiksyre. Så ble denne oppløsning tilsatt oppløsningen med blandet syreanhydrid, som tidligere var fremstilt, ved -50 til -45°C . Blandingen ble omsatt ved samme temperatur i 1 time, og så ved $-30 \pm 5^{\circ}\text{C}$ i 1 time, og fremgangsmåten fra eksempel 1 ble gjentatt under samme reaksjonsforhold, og det ble oppnådd 1,18 g (80%) 7-[D(-)- α -aminofenylacetamid]-3-acetoksymetyl-3-cefem-4-karboksytsyre.

Eksempel 5

1,3 g natrium-N-(1-morfolinkarbonyl-1-propen-2-yl)-D(-)- α -amino-1,4-heksadienylacetat ble suspendert i 8 ml metylenklorid, og dertil ble det satt en dråpe N-metylmorfolin og 0,46 g etylklorkarbonat ved -30°C , og blandingen ble omsatt ved -45°C i 90 minutter.

På den annen side ble 0,75 g 7-amino-3-metyl-3-cefem-4-karboksytsyre suspendert i 20 ml metanol, og det ble dertil satt 1,46 ml trietylamin, for å oppnå oppløsning, og 0,3 ml eddiksyre ble tilsatt. Så ble denne oppløsning tilsatt oppløsningen med blandet syreanhydrid, som på forhånd var fremstilt, ved -20°C , og blandingen ble omsatt ved den samme temperatur i 3 timer, og så ved -20°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble tilsatt 2 ml vann, og blandingen ble justert til en pH på 1,0 med kons. saltsyre, og hydrolysert i 30 minutter. Blandingen ble så justert til en pH på 5,2 med trietylamin, og det utfelte stoff ble filtrert, og etter at filtratet var konsentrert ble resten fortynnet med 20 ml aceton. De utfelte krystaller ble vasket med vandig etanol, og det ble så oppnådd 1,2 g (87%) med 7-[D(-)- α -amino- α -(1,4-cykloheksadienyl)-acetamid]-3-metyl-3-cefem-4-karboksytsyre med et smeltepunkt på 140 til 142°C (spaltning).

Eksempel 6

(i) 0,59 ml etylklorkarbonat ble tilsatt suspensjonen av 1,8 g natrium-N-(1-morfolinkarbonyl-1-propen-2-yl)-D(-)- α -aminofenylacetat i 12 ml kloroform ved -50°C , og blandingen ble omsatt ved den samme temperatur i 90 minutter.

På den annen side ble 0,75 g 7-amino-3-metyl-3-cefem-4-karboksytsyre suspendert i 20 ml metanol, og dertil ble det satt 1,46 ml trietylamin, og så ble 0,3 ml eddiksyre tilsatt. Denne oppløsning ble tilsatt oppløsningen av blandet syreanhydrid, som på forhånd var fremstilt, ved -50 til -45°C . Når temperaturen i reaksjonsblandingen ble hevet til -15°C i løpet av en periode på 30 minutter, og omsatt ved samme temperatur i 2 timer, ble det utfelt krystaller. Krystallene ble filtrert slik at det ble oppnådd 1,9 g (90%) av trietylamin-saltet av 7-[N-(1-morfolino-karbonyl-1-propen-2-yl)-D(-)- α -aminofenylacetamid]-3-metyl-3-cefem-4-karboksytsyre med et smeltepunkt på 250°C (spalting).

$\text{IR}_{\text{cm}^{-1}}: \nu_{\text{C}} = \text{o}, 1760, 1665$

$\text{UV}(\text{H}_2\text{O}): \lambda_{\text{maks.}}: 296, 266 \text{ m}\mu$

(ii) Så ble det således oppnådde produkt suspendert i 95%-væddig etanol, og suspensjonen ble justert til en pH på 1,5 med kons. saltsyre, og hydrolysert i 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble så justert til en pH på 5,2 med trietylamin, og man lot den stå natten over. Når så de utfelte krystaller ble filtrert, ble det oppnådd 1,06 g 7-[D(-)- α -aminofenylacetamid]-3-metyl-3-cefem-4-karboksytsyre-monohydrat. Og det ble satt 2 ml vann til filtratet som ble oppnådd i avsnittet (i), og filtratet ble hydrolysert på samme måte som tidligere. Rest-oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk, og det ble dertil satt 20 ml aceton, og det ble så oppnådd 40 mg 7-[D(-)- α -aminofenylacetamid]-3-metyl-3-cefem-4-karboksytsyre-monohydrat. Det samlede utbytte som ble oppnådd ved de ovennevnte to fremgangsmåter var 1,1 g (86,2%).

Eksempel 7

Fremgangsmåten fra eksempel 6 ble gjentatt under samme reaksjonsforhold, bortsett fra at natrium-N-(1-pyrrolidinkarbonyl-1-propen-3-yl)-D(-)- α -amino-fenylacetat ble anvendt i stedet for natrium-N-(1-morfolinkarbonyl-1-propen-2-yl)-D(-)- α -aminofenylacetat, og det ble oppnådd 7-[D(-)- α -aminofenylacetamid]-3-metyl-3-cefem-4-karboksytsyre-monohydrat, med et utbytte på 91,5%.

Eksempel 8

Fremgangsmåten fra eksempel 6 ble gjentatt under de samme reaksjonsforhold, bortsett fra at dinatrium-saltet av 1,4-bis{3-

[D(-)- α -karboksybenzylamino]-krotonyl}-piperazin ble anvendt i stedet for natrium-N-(1-morfolinkarbonyl-1-propen-2-yl)-D(-)- α -aminofenylacetat, og det ble oppnådd 7-[D(-)- α -aminofenylacetamid]-3-metyl-3-cefem-4-karboksylsyre-monohydrat, med et utbytte på 78,5%.

Eksempel 9

Frengangsmåten fra eksempel 6 ble gjentatt under de samme reaksjonsforhold, bortsett fra at natrium-N-(1-piperidinkarbonyl-1-propen-2-yl)-D(-)- α -aminofenylacetat ble anvendt i stedet for natrium-N-(1-morfolinkarbonyl-1-propen-2-yl)-D(-)- α -aminofenylacetat, og det ble oppnådd 7-[D(-)- α -aminofenylacetamid]-3-metyl-3-cefem-4-karboksylsyre-monohydrat, med et utbytte på 89%.

Eksempel 10

1,15 g natrium-N-(1-morfolinkarbonyl-1-propen-2-yl)-D(-)- α -aminofenylacetat ble suspendert i 10 ml metylenklorid, og dertil ble det satt en dråpe N-metylmorfolin og 0,37 g etylklorkarbonat ved -45°C , og blandingen ble omsatt ved samme temperatur i 90 minutter.

På den annen side ble 0,75 g 7-amino-3-metoksy-metyl-3-cefem-4-karboksylsyre suspendert i 20 ml metanol, og dertil ble det satt 1 g trietylamin, for å oppnå oppløsning, og så ble det tilsatt 0,2 ml eddiksyre. Denne oppløsning ble tilsatt oppløsningen av blandet syreanhydrid, som var fremstilt på forhånd, ved -45°C . Temperaturen i blandingen ble øket til -15°C i løpet av 30 til 60 minutter, og ytterligere omsatt ved samme temperatur i 90 minutter. Reaksjonsblanding ble så tilsatt 2 ml vann, og justert til en pH på 1,5 med kons. saltsyre, og hydrolysert i 30 minutter. Blanding ble så justert til en pH på 5,2 med trietylamin. Det uoppløselige stoff ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Da resten ble fortynnet med aceton, ble det utfelt krystaller. De utfelte krystaller ble filtrert og vasket med vandig etanol, og det ble oppnådd 1,0 g (86%) med krystaller av 7-[D(-)- α -aminofenylacetamid]-3-metoksymetyl-3-cefem-4-karboksylsyre.

Eksempel 11

1,8 g natrium-N-(1-metoksykarbonyl-1-propen-2-yl)-D(-)- α -amino-(4-hydroksyfenyl)acetat ble suspendert i 10 ml aceton, og dertil ble det satt en dråpe N-metylmorfolin, og blandingen ble avkjølt til -15°C . Dertil ble det tilsatt 0,85 g etylklorkarbonat, og blandingen ble omsatt ved -13 til -10°C i 30 minutter, og reaksjons-oppløsningen ble så avkjølt til -20°C .

På den annen side ble 1 g 7-amino-3-metyl-3-cefem-4-karboksylsyre suspendert i 20 ml metanol, og dertil ble det satt 1,4 g

145918

10

trietylamin, for å oppnå oppløsning, og det ble ytterligere tilsatt 0,4 ml eddiksyre. Denne oppløsning ble avkjølt til -20°C og det blandede syreanhydrid, som var fremstilt på forhånd, ble tilsatt. Etter at blandingen var omsatt ved -20°C i 1 time, ble temperaturen i reaksjonsblandingen hevet til 0°C i løpet av en periode på 1 time, og blandingen ble omsatt i 3 timer ved samme temperatur.

Efter omsetningen ble 1 ml vann tilsatt reaksjonsblandingen, og blandingen ble justert til en pH på 1,0 med kons. saltsyre mens den ble avkjølt, og så rørt i 30 minutter. Det uoppløselige stoff ble frafiltrert, og filtratet ble justert til en pH på 5,5 med trietylamin. Denne oppløsning ble konsentrert under redusert trykk, og resten ble fortynnet med 20 ml aceton for å utfelle hvite krystaller. Krystallene ble oppsamlet ved filtrering og vasket med etanol, for å oppnå 1,46 g med hvite krystaller av 7-[D(-)- α -amino-(4-hydroksyfenyl)acetamid]-3-metyl-3-cefem-4-karboksytsyre, med et spaltningspunkt på 197°C .

Eksempel 12

Fremgangsmåten fra eksempel 11 ble gjentatt under de samme reaksjonsforhold, bortsett fra at det ble anvendt 2,0 g natrium-N-(1-anilinkarbonyl-1-propen-2-yl)-D(-)- α -amino-(4-hydroksyfenyl)-acetat i stedet for natrium-N-(1-metoksykarbonyl-1-propen-2-yl)-D(-)- α -amino-(4-hydroksyfenyl)acetat, og det ble oppnådd 1,35 g hvite krystaller av 7-[D(-)- α -amino-(4-hydroksyfenyl)acetamid]-3-metyl-3-cefem-4-karboksytsyre med et spaltningspunkt på 197°C .

Eksempel 13

3,5 g natrium-N-(1-morfolinkarbonyl-1-propen-2-yl)-D(-)- α -aminofenylacetat ble suspendert i 15 ml metylenklorid, og dertil ble det satt en dråpe N-metylmorfolin ved -45 til -40°C , og blandingen ble tilsatt 1,2 g etylklorformiat dråpevis, og blandingen ble så omsatt ved samme temperatur i 2 timer.

På den annen side ble 2,55 g 7-amino-3-azido-metyl-3-cefem-4-karboksytsyre suspendert i 40 ml metanol, og dertil ble det satt 3 g trietylamin, for å oppnå oppløsning, og det ble ytterligere tilsatt 0,9 g eddiksyre, og blandingen ble så avkjølt til -50°C . Denne oppløsning ble tilsatt den reaksjonsblanding som tidligere var fremstilt, og blandingen ble omsatt ved -35 til -30°C i 1 time, og så ved -20°C i 4 timer. Blandingens ble så tilsatt 4 ml vann, og den ble justert til en pH på 1,0 med saltsyre. Etter at blandingen var justert til en pH på 5,2 med trietylamin og uoppløselig stoff

var frafiltrert, ble filtratet inndampet under redusert trykk. Aceton ble satt til resten, og utfelte krystaller ble oppsamlet ved filtrering, for å oppnå 4,55 g (83,7%) med 7-[D(-)- α -amino-fenylacetamid]-3-azidometyl-3-cefem-4-karboksytsyre med et smeltepunkt på 240 til 250°C (spaltning).

Eksempel 14

0,75 g 7-amino-3-metyl-3-cefem-4-karboksytsyre ble suspendert i 20 ml metanol, og dertil ble det satt 1,46 ml trietylamin, for å oppnå oppløsning, og så ble det tilsatt 0,2 ml eddiksyre. Til denne oppløsning ble det så satt oppløsningen av 0,71 g fenoksypropionylklorid i 8 ml metylenklorid ved -50 til -45°C, og oppløsningen ble omsatt ved $-40 \pm 5^\circ\text{C}$ i 2 timer. Så ble temperaturen i reaksjonsblandingen hevet til -10°C , og den ble tilsatt 2 ml vann, og blandingen ble så justert til en pH på 1,0 med saltsyre. Oppløsningsmidlet ble inndampet under redusert trykk, og de hvite krystaller som således ble oppnådd, ble vasket, og da ble det oppnådd 1,26 g (95,3%) med hvite krystaller av 7-(α -fenoksypropionamino)-3-metyl-3-cefem-4-karboksytsyre-monohydrat, med et smeltepunkt på 145°C (spaltning).

IRcm: $\nu_{\text{C=O}}$: 1770, 1675

UV($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): λ_{maks} 264, 269, 275 m μ

Eksempel 15

0,95 g 7-amino-3-acetoksymetyl-3-cefem-4-karboksytsyre ble suspendert i 20 ml metanol, og dertil ble det tilsatt trietylamin, for å oppnå oppløsning, og så ble det tilsatt 0,2 ml eddiksyre. Denne oppløsning ble så tilsatt 0,36 g tienylacetylklorid i aceton ved -45 til -40°C , og blandingen ble omsatt ved -30 til -20°C i 2 timer. 2 ml vann ble tilsatt reaksjonsblandingen, og blandingen ble justert til en pH på 1,5, og metanol ble fordampet under redusert trykk. Når utfelte krystaller ble filtrert, ble det oppnådd 1,33 g (96,5%) hvite krystaller av 7-(tienylacetamid)-3-acetoksymetyl-3-cefem-4-karboksytsyre-monohydrat.

Eksempel 16

1,5 g 7-amino-3-acetoksymetyl-3-cefem-4-karboksytsyre ble suspendert i 40 ml metanol, og dertil ble det satt 2,2 g trietylamin, for å oppnå oppløsning, og så ble det tilsatt 0,4 ml eddiksyre. Denne oppløsning ble tilsatt 0,9 g 1-(1-H)-tetrazolylacetyl-klorid i 10 ml metylenklorid ved -50 til -45°C , og blandingen ble omsatt

ved $40 \pm 5^{\circ}\text{C}$ i 2 timer. Efter omsetningen ble temperaturen i blandingen hevet til -10°C , og det ble dertil satt 4 ml vann, og blandingen ble så justert til en pH på 1,0 med fortynnet saltsyre, og oppløsningsmidlet ble fordampet under redusert trykk, og når resten ble vasket med vann, ble det oppnådd 1,95 g (92%) med 7-[1-(1-H)-tetrazolylacetoamid]-3-acetoksymetyl-3-cefem-4-karboksylysyre.

Det infrarøde absorpsjons-spektrum til produktet var identisk med det til standard-prøven.

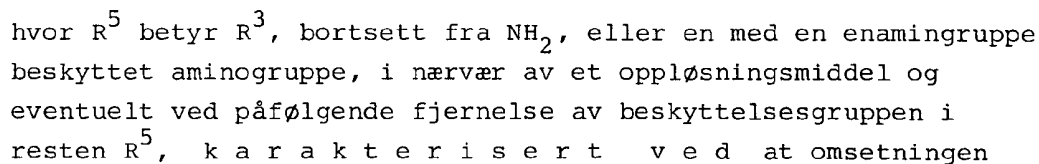
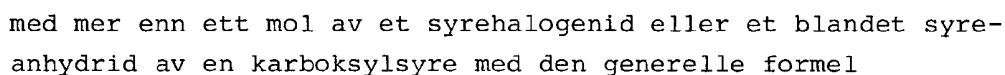
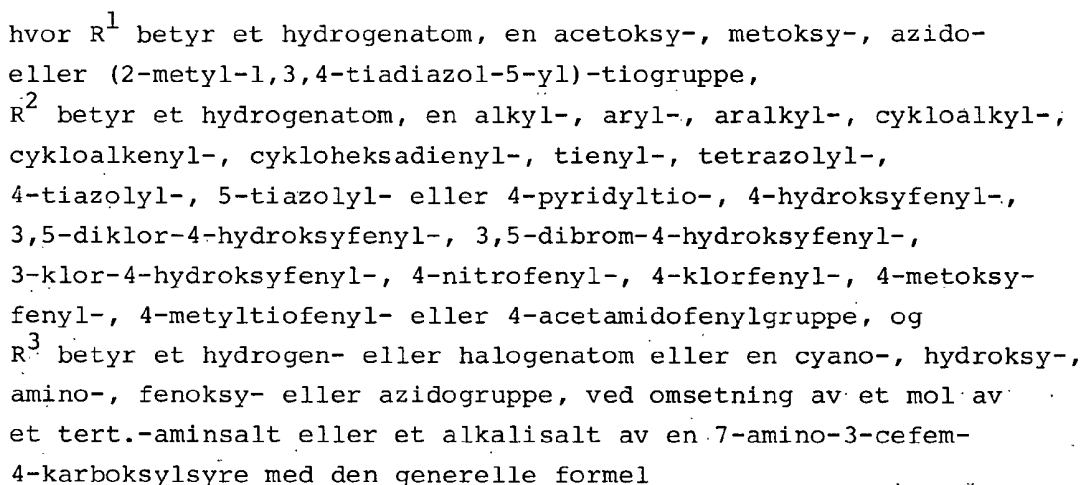
Eksempel 17

3 g trietylamin ble tilsatt suspensjonen av 3,44 g 7-amino-3-[(2-metyl-1,3,4-tiadiazol-5-yl)tiometyl]-3-cefem-4-karboksylysyre i 40 ml metanol, for å oppnå oppløsning, og blandingen ble avkjølt til -50°C . Denne ble så tilsatt oppløsningen av 1,6 g 1-(1H)-tetrazolylacetylklorid i 8 ml kloroform, hvilken var blitt avkjølt til -50°C , og blandingen ble omsatt ved -35°C i 1 time, og så ved -20°C i 3 timer. Reaksjonsblanding ble inndampet under redusert trykk, og til resten ble det satt 10 ml vann og 10 ml etylacetat. Vann-skiktet ble oppsamlet og behandlet med aktivt karbon, og justert til en pH på 2,0 med saltsyre, for å oppnå 3,9 g (86%) med 7-[2-[1-(1H)-tetrazolylacetamid]-3-[(2-metyl-1,3,4-tiadiazol-5-yl)-tiometyl]-3-cefem-4-karboksylysyre. Denne ble rekrystallisert fra aceton for å oppnå hvite krystaller med et smeltepunkt på 198 til 200°C (spaltning).

Eksempel 18

3 g trietylamin ble satt til suspensjonen av 2,72 g 7-amino-3-acetoksymetyl-3-cefem-4-karboksylysyre i 30 ml metanol, for å oppnå oppløsning, og blandingen ble avkjølt til -45°C . Så ble det dertil satt 2,5 g 4-pyridyl-tioacetylklorid-hydroklorid i 12 ml kloroform, og blandingen ble omsatt ved -35°C i 1 time, og så ved -20°C i 3 timer. Reaksjonsblanding ble inndampet under redusert trykk, og til resten ble det satt 10 ml vann og 10 ml etylacetat. Vann-skiktet ble oppsamlet, og det ble tilsatt 10 ml etylacetat, og oppløsningen ble justert til en pH på 2,0 til 1,8 med saltsyre, og så ble vann-skiktet oppsamlet. Vann-skiktet ble justert til en pH på 3,0 med trietylamin, og behandlet med aktivt karbon, og når det så gradvis ble tilsatt 200 ml aceton, ble det utfelt krystaller. Efter omrøring ved 0°C i 3 timer, ble de utfelte krystaller oppsamlet ved filtrering, hvorved det ble oppnådd 3,3 g (80%) med 7-[α -(4-pyridyltio)acetamid]-3-acetoksymetyl-3-cefem-4-karboksylysyre, med et smeltepunkt på 147 til 153°C (spaltning).

1. Fremgangsmåte for fremstilling av 7-acylamido-3-cefem-4-karboksylier med den generelle formel



145918

14

utføres i metanol eller etylenglykol som oppløsningsmiddel ved en temperatur fra -70 til 0°C .

2. Fremgangsmåte som angitt i krav 1, karakterisert ved at omsetningen utføres ved en temperatur fra -50 til 0°C .