



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1973/91

(51) Int.Cl.5

C 07 D 501/36

(22) Indleveringsdag: 06 dec 1991

(24) Løbedag: 26 sep 1978

(41) Alm. tilgængelig: 06 dec 1991

(44) Fremlagt: 22 jun 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 4267/78

(30) Prioritet: 27 sep 1977 JP 115126/77 27 sep 1977 JP 115127/77

(71) Ansøger: *Toyama Chemical Co., Ltd.; 2-5, 3-chome, Nishishinjuku; Shinjuku-ku; Tokyo 160, JP

(72) Opfinder: Isamu *Saikawa; JP, Shuntaro *Takano; JP, Kaishu *Momonoi; JP, Isamu *Takakura; JP, Chiaki *Kutani; JP, Kiyoshi *Tanaka; JP, Kenshin *Hayashi; JP

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) N,N-dimethylacetamid-additionsprodukt af cephalosporin og fremgangsmåde til fremstilling deraf

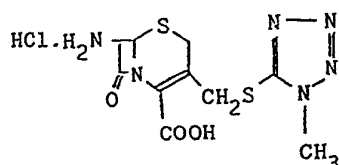
(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

1973-91

N,N-Dimethylacetamid-additionsproduktet af 7-[D(-)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- α -(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre med formlen er nyttigt som mellemprodukt ved fremstilling af 7-[D(-)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- α -(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre, der har udmærket antibakteriel aktivitet. N,N-dimethylacetamid-additionsproduktet udkrystalliseres med høj renhed og i højt udbytte, og den frie syre dannes som rent produkt ved behandling af additionsproduktet med et opløsningsmiddel.

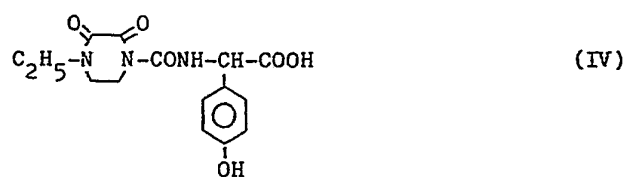
N,N-dimethylacetamid-additionsproduktet kan fremstilles ved omsætning af forbindelsen med formlen (III)



(III)

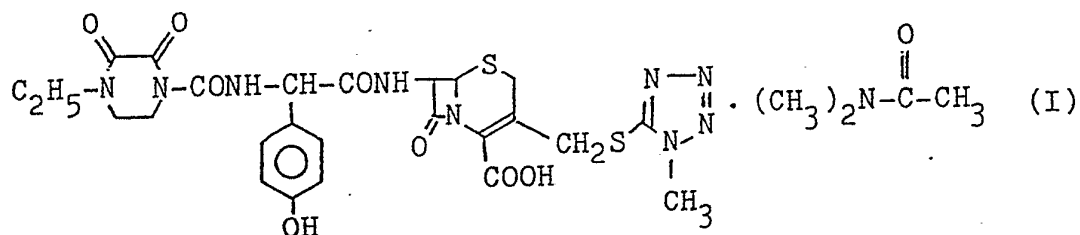
1973-91

med et reaktivt derivat af forbindelsen med formelen (IV)



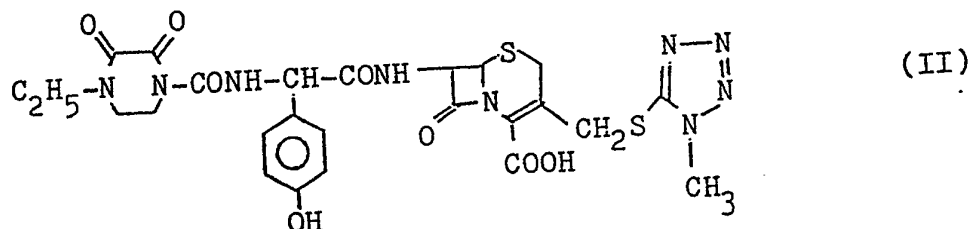
i nærvær af N,N-dimethylacetamid som opløsningsmiddel.

Opfindelsen angår det hidtil ukendte N,N-dimethylacetamid-additionsprodukt af 7-[D(-)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- α -(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre med formlen



og en fremgangsmåde til fremstilling deraf.

7-[D(-)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- α -(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre med formlen



eller farmaceutisk acceptable salte deraf er nu på udviklingsstadiet som terapeutisk middel, fordi forbindelsen og dens salte, som angivet i japansk fremlæggeskrift 10075/78 har udmærket antibakteriel aktivitet overfor ikke blot Gram-positive, men også Gram-negative bakterier, og har lav toxicitet og et bredt antibakterielt spektrum.

Ifølge det japanske fremlæggelsesskrift nr. 10075/78 fremstilles forbindelsen med formlen (II) ved kondensation af D(-)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- α -(4-hydroxyphenyl)eddikesyre eller et reaktivt derivat deraf, som f.eks. et syrechlorid eller blandet syreanhydrid, med 7-amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre i nærvær af et inert opløsningsmiddel, såsom methylenchlorid. En sådan reaktion er alment kendt som acylering af 7-aminocephalosporiner og er hyppigt anvendt.

Ifølge det japanske fremlæggelsesskrift nr. 10075/78 udføres acyleringen i nærvær af et eller flere opløsningsmidler, som er inerte overfor reaktionen, som f.eks. vand, acetone, tetrahydrofuran, dioxan, acetonitril, dimethylformamid, methanol, ethanol, methoxyethanol, diethylether, diisopropylether, benzen, toluen, methylenchlorid, chloroform, ethylacetat og methylisobutylketon. Ved en sådan fremgangsmåde kræver isoleringen af det ønskede produkt fra reaktionsblandingen imidlertid ekstraktion med et opløsningsmiddel, hvilket komplicerer proceduren, og der er vanskeligheder ved adskillelse af produktet fra biprodukter. Derfor kunne der ikke forventes nogen fordelagtig kommerciel produktion af forbindelsen med formlen (II) eller farmaceutisk acceptable salte deraf.

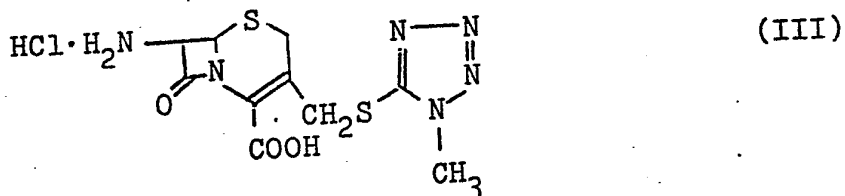
Anvendelsen af N,N-dimethylformamid og N,N-dimethylacetamid som opløsningsmidler ved acylering er angivet i US patentskrift nr. 3 502 665, og anvendelsen af N,N-dimethylacetamid er angivet i den japanske offentliggjorte ansøgning nr. 48 688/76. Imidlertid har opfinderne i den foreliggende ansøgning fundet, at selv hvis N,N-dimethylformamid anvendes ved den beskrevne reaktion, fås hverken udfældning af noget additionsprodukt fra reaktionsblandingen eller dannelse af højrent cephalosporin med formlen (II) ved simpel behandling af den danne-

de reaktionsblanding med et opløsningsmiddel.

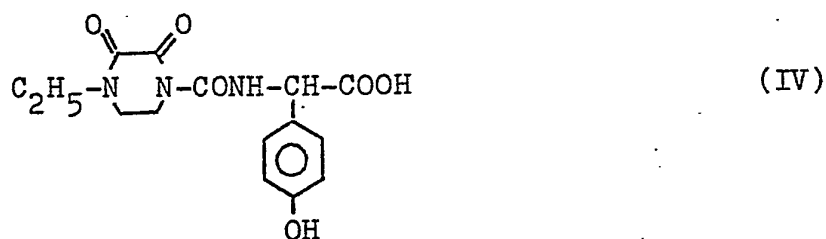
Som resultat af omfattende undersøgelser har det uventet vist sig, at når acyleringen udføres i nærvær af N,N-dimethylacetamid, foregår reaktionen glat, og forbindelsen med formlen (I) udkrystalliseres med høj renhed og i højt udbytte, og når den resulterende forbindelse med formlen (I) behandles med et opløsningsmiddel, fraspaltes N,N-dimethylacetamidet let og giver forbindelsen med formlen (II) med høj renhed og i højt udbytte med tilstrækkelig lethed til kommerciel produktion. Ved yderligere undersøgelse har det vist sig, at når den ved den konventionelle metode opnåede forbindelse med formlen (II), indeholdende biprodukter, behandles med N,N-dimethylacetamid, dannes forbindelsen med formlen (I) i form af højrene krystaller, og at forbindelsen med formlen (II) dannes som rent produkt ved efterfølgende behandling med et opløsningsmiddel som nævnt ovenfor. Det har også vist sig, at additionsproduktet med formlen (I) i sig selv har en udmærket antibakteriel aktivitet.

Ifølge opfindelsen kan forbindelsen med formlen (I) fremstilles ved enten

(a) at omsætte 7-amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre-hydrochlorid med formlen



med et reaktivt derivat af D(-)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- α -(4-hydroxyphenyl)eddikesyre med formlen



i nærvær af N,N-dimethylacetamid som opløsningsmiddel
[Metode (a)] eller

(b) at omsætte en forbindelse med formlen (II), fremstillet ved en kendt metode, med N,N-dimethylacetamid
[Metode (b)].

Endvidere kan forbindelsen med formlen (II) fremstilles ved behandling af den ved Metode (a) eller (b) opnåede forbindelse med formlen (I) med et opløsningsmiddel for at fjerne N,N-dimethylacetamidet.

Ved den hidtil ukendte fremgangsmåde til fremstilling af forbindelsen med formlen (II) eller farmaceutisk acceptable salte deraf via Metode (a) kan denne forbindelse eller dens salte specielt opnås på kommerciel simpel måde som rent produkt i højt udbytte, og ved fremgangsmåden via Metode (b) kan forbindelsen med formlen (II) eller dens farmaceutisk acceptable salte meget let renses.

Det reaktive derivat af D(-)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- α -(4-hydroxyphenyl)eddikesyre med formlen (IV), der skal anvendes som acyleringsmiddel ved Metode (a), kan fremstilles i forvejen ud fra den tilsvarende syre i N,N-dimethylacetamidet som opløsningsmiddel, og den således dannede reaktionsblanding kan derefter anvendes ved acyleringsreaktionen, eller det reaktive derivat kan fremstilles i forvejen i et andet opløsningsmiddel end N,N-dimethylacetamid og derpå anvendes som det er el-

ler isoleres og renses før brugen. Ved fremstilling af det reaktive derivat er det også muligt foruden N,N-dimethyl-acetamid at anvende et egnet hjælpeopløsningsmiddel, som f.eks. acetonitril, acetone, methylenchlorid eller chloroform. Det resterende hjælpeopløsningsmiddel i reaktionssystemet skader ikke acyleringen ifølge opfindelsen.

De reaktive derivater af D(-)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- α -(4-hydroxyphenyl)eddikesyre med formlen (IV) inkluderer syrehalogenider og reaktionsprodukter af forbindelsen med formlen (IV) med et Vilsmeier-reagens. Disse reaktive derivater fremstilles ved konventionelle metoder. Halogeneringsmidler, som kan anvendes til fremstilling af det nævnte syrehalogenid eller Vilsmeier-reagenset, inkluderer f.eks. fosgen, thionylchlorid, phosphortrichlorid, phosphortribromid, phosphoroxychlorid, phosphoroxybromid, phosphorpentachlorid, trichloromethylchlorformiat og oxalylchlorid. Et foretrukket reaktivt derivat af forbindelsen med formlen (IV) er reaktionsproduktet af forbindelsen (IV) med et Vilsmeier-reagens.

Acylering af 7-amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl] - Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre-hydrochlorid med formlen (III) frembringes ved hjælp af det ovenstående reaktive derivat af forbindelsen med formlen (IV). Selvom det er tilstrækkeligt at anvende ækvimolære mængder af forbindelsen med formlen (IV) og forbindelsen med formlen (III) ved acyleringsreaktionen, anbefales det i praksis at anvende et svagt overskud af det reaktive derivat af forbindelsen med formlen (IV) for at tillade den ikke så let tilgængelige forbindelse med formlen (III) at reagere effektivt.

Acyleringen udføres ved en temperatur, som i almindelighed er fra omkring -40 til 30°C, fortrinsvis fra omkring -30 til omkring 0°C, og reaktionen fuldføres på fra omkring 15 minutter til omkring 2 timer. Da det er ønskeligt at holde

reaktionssystemet vandfrit, tørres reagenserne og opløsningsmidlerne grundigt før brug, og reaktionen gennemføres under en nitrogenatmosfære. Et dehydratiseringsmiddel, såsom trimethylchlorsilan, kan tilsættes for at fjerne eventuelt tilstedeværende fugtighed i reaktionssystemet.

Efter den ovenstående acylering sættes en base, såsom natriumhydrogencarbonat, og vand til reaktionsblandingen, og blandingen omrøres, hvorefter N,N-dimethylacetamid-additionsproduktet med formlen (I) i det væsentlige frit fra biproduktet udfældes som krystaller. Disse krystaller opsamles let ved filtrering til opnåelse af det rene N,N-dimethylacetamid-additionsprodukt med formlen (I) ifølge opfindelsen. Den mængde vand, som tilsættes ved acyleringens afslutning, er 0,25-2,5 gange, fortrinsvis 1,0-1,5 gange, den ved reaktionen anvendte mængde N,N-dimethylacetamid. Da det er ønskeligt, at reaktionsblandingen pH-værdi ved dette tidspunkt er 1-3, indstilles pH-værdien passende ved tilsætning af en base, såsom natriumhydrogencarbonat.

Den biproduktholdige forbindelse (II), som er fremstillet ved en kendt metode, såsom den der er beskrevet i det japanske fremlæggeskrift nr. 10075/78, sættes til N,N-dimethylacetamid til dannelsen af forbindelsen med formlen (I), som derpå blandes med vand og behandles som beskrevet ovenfor i forbindelse med Metode (a) til opnåelse af den meget rene forbindelse med formlen (I).

Ifølge opfindelsen kan forbindelsen med formlen (II) være i form af et hydrat, uanset om den er udgangsmaterialet eller den ønskede forbindelse.

Den rene forbindelse med formlen (II) opnås ved omrøring af en suspension af det ved den før nævnte fremgangsmåde (a) eller (b) opnåede N,N-dimethylacetamid-additionsprodukt af 7-[D(-)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxami-

do)- α -(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl - Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre med formelen (I) i vand, et hydrofilt organisk opløsningsmiddel, såsom methanol, ethanol eller acetonitril, eller et hydrofob organisk opløsningsmiddel, såsom methylenchlorid eller benzen, eller en blanding af det hydrofile eller hydrofobe organiske opløsningsmiddel og vand, eller alternativt ved først at opløse additionsproduktet i vand, det nævnte hydrofile eller hydrofobe organiske opløsningsmiddel eller den nævnte blanding i nærvær eller fravær af base og derpå udfælde krystaller fra opløsningen, f.eks. ved neutralisering eller fortynding med vand. Den ovennævnte behandling med vand eller en blanding af vand og det hydrofile opløsningsmiddel foretrækkes.

Forbindelsen med formlen (II) kan omdannes til et farmaceutisk acceptabelt salt på konventionel måde. Sådanne salte inkluderer salte med alkalimetaller, såsom natrium og kalium, jordalkalimetaller, såsom calcium og magnesium, salte med ammonium og med farmaceutisk acceptable nitrogenholdige organiske baser. Typiske eksempler på sådanne baser inkluderer procain, dibenzylamin, N-benzyl- β -phenethylamin, 1-ephenamin og N,N'-dibenzylethyldiamin.

Opfindelsen belyses nærmere ved de efterfølgende eksempler.

EKSEMPEL 1

(1) I 16 ml N,N-dimethylacetamid opløstes 4,0 g D(-)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- α -(4-hydroxyphenyl)eddikesyre. Til opløsningen sættes under afkøling til mellem -20 og -22°C 2,02 g phosphoroxychlorid i løbet af 10 minutter, og blandingen fik lov at reagere i 1 time ved denne temperatur. En blanding af 7-amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre-hydrochlorid, 12 ml N,N-dimethylacetamid og 0,60 g trimethylchlorsilan sættes dråbevis til den oven-

stående reaktionsblanding i løbet af 7 minutter, medens temperaturen holdtes mellem -20 og -22°C . Den resulterende blanding fik lov at reagere i 90 minutter ved den samme temperatur. Reaktionsblandingen blev derpå bragt op til stuetemperatur, der tilsattes 3,5 g natriumhydrogencarbonat og 28,8 ml vand, og blandingen blev omrørt i 2 timer til udfældning af krystaller. Blandingen blev fortyndet med 1,4 ml vand og omrørt i 2 timer ved stuetemperatur og i 1 time under isafkøling. De således udfældede krystaller blev opsamlet ved filtrering, vasket med 8 ml vandigt N,N-dimethylacetamid (indeholdende 80 volumen-% vand) og tørret, hvorved der blev opnået 6,85 g N,N-dimethylacetamid-additionsprodukt af 7-[D(-)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- α -(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre, smp. $161-163^{\circ}\text{C}$ (decomp.), udbytte: 85,3%.

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C}} = 0$ 1773, 1702, 1670

NMR ($\text{D}_2\text{O}-\text{NaHCO}_3$) ppm-værdier; 1,20 (3H, t, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$),

2,11 (3H, s, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$), 2,94 (3H, s, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$),

3,07 (3H, s, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,20 - 4,20 (8H, m, $>\text{CH}_2 \times 4$),

3,97 (3H, s, $>\text{N}-\text{CH}_3$), 4,94 (1H, d, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,46 (1H, s, $\text{C}_\alpha\text{-H}$), 5,66 (1H, d, $\text{C}_7\text{-H}$), 7,09 (4H, AB_q, $>\text{C}_6\text{H}_4$).

(2) Til en blanding af 12,5 ml acetonitril og 6,2 ml vand sættes 5,5 g af N,N-dimethylacetamid-additionsproduktet af 7-[D(-)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- α -(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre. Til blandingen sættes 0,50 g natriumhydrogencarbonat til opløsning af additionsproduktet. Den resulterende opløsning blev op-

varmet til 30°C, og der tilsattes 1,0 ml 6N saltsyre, hvorefter opløsningen blev omrørt i 1 time ved samme temperatur til udfældning af hvide krystaller. Medens blandingen holdtes ved 35°C tilsattes 14,8 ml vand. Den resulterende blanding blev gradvist afkølet til stuetemperatur, og de udfældede krystaller blev opsamlet ved filtrering og tørret, hvorved der blev opnået 4,6 g 7-[D(-)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- α -(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre-hydrat.

Den ønskede forbindelse, som blev opnået ved den ovenstående procedure, indeholdt i det væsentlige ingen biprodukter, såsom 7-[D(-)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- α -(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^2 -cephem-4-carboxylsyre og et γ -lactoniseret produkt af forbindelsen med formlen (II), og kunne let isoleres i form af rene hvide krystaller. F.eks. var den opnåede forbindelses absorptions ved 400 nm, målt under anvendelse af vand som kontrol, meget lille.

EKSEMPEL 2

(1) I en blanding af 8 ml N,N-dimethylacetamid og 1 ml acetonitril opløstes 2,0 g D(-)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- α -(4-hydroxyphenyl)eddikesyre. Til den resulterende opløsning sættes dråbevis en blanding af 0,65 g trichlormethylchlorformiat og 1 ml acetonitril i løbet af 15 minutter ved -20°C. Efter den dråbevis tilsætning fik blandingen lov at reagere ved -20°C i 1 time. Til reaktionsblandingen sættes derpå dråbevis en blanding af 2,0 g 7-amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre, 6 ml N,N-dimethylacetamid og 0,3 g trimethylchlorsilan i løbet af 10 minutter ved -20°C. Den resulterende blanding fik lov at reagere ved -20°C i 90 minutter. Reaktions-

blandingen blev koncentreret under formindsket tryk i 30 minutter (badtemperatur 30°C, 15 mmHg) for at fjerne acetonitrilet. Til remanensen sættes 1,2 g natriumhydrogencarbonat og 14 ml vand, og den resulterende opløsning blev omrørt i 2 timer ved stuetemperatur til udfældning af krystaller. Blandingen blev igen fortyndet med 7 ml vand og omrørt i 2 timer ved stuetemperatur og derpå i 1 time under isafkøling. De udfældede krystaller blev opsamlet ved triturering, vasket med 4 ml vandigt N,N-dimethylacetamid (indeholdende 80 volumen-% vand) og tørret, hvorved der blev opnået 3,50 g N,N-dimethylacetamid-additionsprodukt af 7-[D(-)-α-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)-α-(4-hydroxyphenyl)-acetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]-Δ³-cephem-4-carboxylsyre, udbytte 87,1%. Smeltepunktet og IR- og NMR-værdierne var i overensstemmelse med dem, der blev opnået i eksempel 1 - (1).

(2) Under anvendelse af det ovenfor fremstillede additionsprodukt blev reaktionen fra eksempel 1 - (2) gentaget til opnåelse af 7-[D(-)-α-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)-α-(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]-Δ³-cephem-4-carboxylsyre-hydrat.

EKSEMPEL 3

(1) Til en suspension af 2,0 g D(-)-α-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)-α-(4-hydroxyphenyl)eddikesyre i 20 ml methylenchlorid sættes 1,52 ml trimethylchlor-silan. Til blandingen sættes dråbevis under afkøling 1,58 ml triethylamin i løbet af 3 minutter ved 10-15°C, og reaktionen fik lov at foregå ved den samme temperatur i 1 time. Reaktionsblandingen blev afkølet til -25°C, og der tilsattes 0,46 ml N,N-dimethylformamid og 1,66 g oxalylchlorid i den rækkefølge, hvorefter reaktionen fik lov at foregå i 1 time ved mellem -20 og -25°C. Reaktions-

blandingen blev befriet fra opløsningsmidlet ved destillation under formindsket tryk. Remanensen blev opløst i 8 ml N,N-dimethylacetamid, og den resulterende opløsning sættes dråbevis til en i forvejen afkølet opløsning af 2,0 g 7-amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre-hydrochlorid i 6 ml N,N-dimethylacetamid i løbet af 4 minutter ved mellem -20 og -22°C. Reaktionen fik lov at foregå ved denne temperatur i 90 minutter. Derefter blev reaktionsblandingen bragt til stuetemperatur og fortyndet med 14 ml vand, hvorefter den fortyndede blandings pH-værdi blev indstillet til 2 med natriumhydrogencarbonat. Blandingen blev omrørt i 2 timer til udfældning af krystaller. Blandingen tilsattes igen 7 ml vand og omrørtes i 2 timer ved stuetemperatur og derpå i 1 time under isafkøling. De udfældede krystaller blev opsamlet ved filtrering, vasket med 4 ml vandigt N,N-dimethylacetamid (indeholdende 80 volumen-%) og tørret, hvorved der blev opnået 3,25 g N,N-dimethylacetamid-additionsprodukt af 7-[D(-)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- α -(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre, udbytte 80,8%. Smeltepunktet og IR- og NMR-værdierne var i overensstemmelse med værdierne for den tilsvarende forbindelse fremstillet i eksempel 1.

(2) Til 20 ml vandigt methanol (indeholdende 80 volumen-% vand) sættes 2,0 g N,N-dimethylacetamid-additionsprodukt af 7-[D(-)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- α -(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre. Blandingen blev omrørt i 1 time ved stuetemperatur og derpå i 1 time under isafkøling. Krystallerne blev opsamlet ved filtrering og tørret, hvorved der blev opnået 1,72 g 7-[D(-)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- α -(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre-

hydrat, udbytte 95,0%.

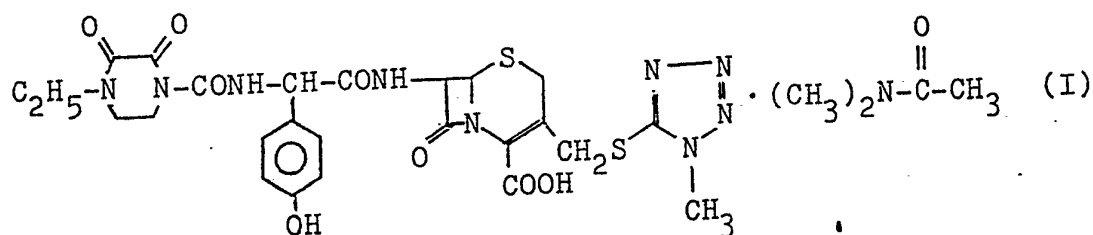
EKSEMPEL 4

(1) Der fremstilledes en opløsning ved langsom tilsætning af 2,91 g 7-[D(-)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- α -(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre-hydrat, fremstillet ifølge den procedure, der er beskrevet i eksemplet i den japanske offentligt tilgængelige ansøgning nr. 70 788/76, til 12 ml N,N-dimethylacetamid. Medens opløsningen holdtes ved 40-45°C tilsattes dråbevis 18 ml vand. Blandingen blev afkølet til stuetemperatur og omrørt i 12 timer ved denne temperatur og derpå i 1 time under afkøling. De udfældede krystaller blev opsamlet ved filtrering, vasket med 3,0 ml afkølet vandigt N,N-dimethylacetamid (indeholdende 80 volumen-% vand) og tørret, hvorved der blev opnået 3,03 g N,N-dimethylacetamid-additionsprodukt af 7-[D(-)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- α -(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre, udbytte 94,4%. Smeltepunktet og IR- og NMR-værdierne var i overensstemmelse med værdierne for den tilsvarende forbindelse fremstillet i eksempel 1 - (1).

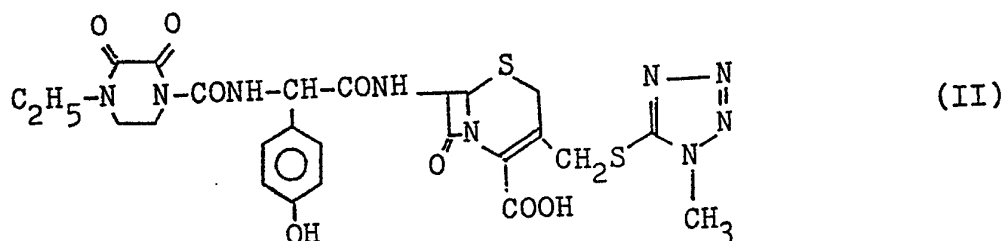
(2) Under anvendelse af det ovenfor fremstillede additionsprodukt gentoges reaktionen fra eksempel 1 - (2) til opnåelse af 7-[D(-)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- α -(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre-hydrat.

P a t e n t k r a v :

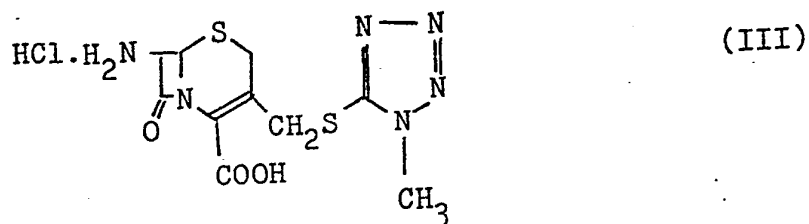
1. N,N-Dimethylacetamid-additionsproduktet af 7-[D(-)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- α -(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre med formlen



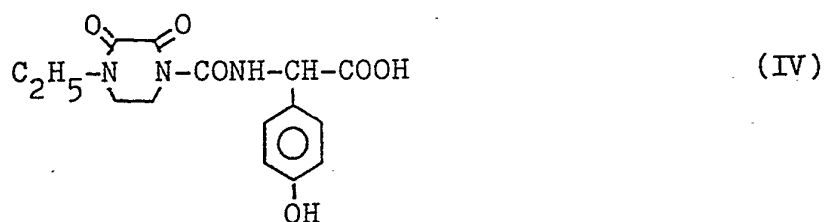
til anvendelse ved fremstilling af 7-[D(-)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- α -(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre med formlen



2. Fremgangsmåde til fremstilling af N,N-dimethylacetamid-additionsproduktet med formlen (I) ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen med formlen



omsættes med et reaktivt derivat af forbindelsen med formlen



i nærvær af N,N-dimethylacetamid som opløsningsmiddel.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at det reaktive derivat af forbindelsen med formlen (IV) er et syrehalogenid eller reaktionsproduktet af forbindelsen med formlen (IV) med et Vilsmeier-reagens.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 2 eller 3, k e n d e t e g n e t ved, at det reaktive derivat af forbindelsen med formlen (IV) er reaktionsproduktet af forbindelsen med formlen (IV) med et Vilsmeier-reagens.