

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 149282 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 2226/79

(51) Int.Cl.⁴: C 07 D 501/36

(22) Indleveringsdag: 29 maj 1979

(41) Alm. tilgængelig: 01 dec 1979

(44) Fremlagt: 21 apr 1986

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 30 maj 1978 CH 5882/78 08 mar 1979 CH 2248/79

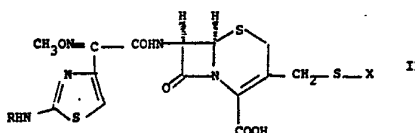
(71) Ansøger: F. *HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT; Basel, CH.

(72) Opfinder: Marc *Montavon; CH, Roland *Reiner; CH.

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft Patentbureau

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af et
cephemderivat

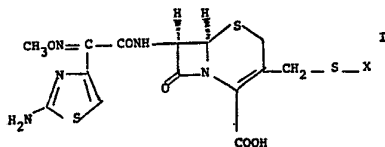
(57) Sammendrag:



hvor R betegner en fraspaltelig beskyttelsesgruppe, og carboxylgruppen kan være beskyttet med en gruppe, der eventuelt fraspaltes samtidig, eller ved forestring eller forethring af en carboxylsyre eller en enol med formelen I.
Forbindelserne I har antibakteriel virkning.
Mellemprodukterne II er hidtil ukendte, og kan fås ved acylering af en tilsvarende 7-aminocephalosporin med tilsvarende thiazolyl-oximnoeddikesyrederivater.

2226-79

Cephalosporinderivater I



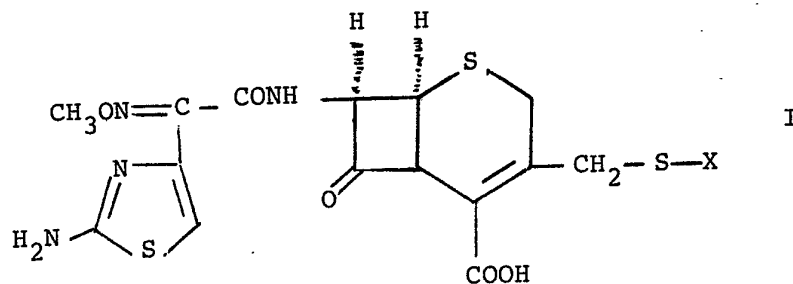
hvor X betegner en 1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-, 2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo- eller 1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-ylgruppe, eller hydrolyserbare estere, ethere og salte af disse forbindelser samt hydrater deraf fremstilles ved fjernelse af beskyttelsesgruppen fra en cephalosporinforbindelse II

D 707641 VJ

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af et hidtil ukendt cephemderivat, nemlig et cephalosporinderivat med den almene formel I

5

10



15

hvor X betegner en 1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-
-as-triazin-3-ylgruppe eller en 2,5-dihydro-6-hydroxy-2-
-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl-gruppe, eller C₁₋₄-alkyl-
-CO-O-C₁₋₄-alkylestere/ethere eller salte af denne for-
bindelse eller hydrater af forbindelsen med formlen I
eller af de nævnte estere/ethere eller salte.

20

Ved estere af forbindelsen med formlen I forstås for-
bindelser svarende til formlen I, hvis carboxygruppe
foreligger i form af en estergruppe som ovenfor defineret.
Eksempler på sådanne estere er acetoxymethyl-, pivaloyl-
oxymethyl-, l-acetoxyethyl- og l-pivaloyloxyethylestere.

25

Ved ethere af forbindelsen med formlen I forstås forbin-
delse svarende til formlen I, hvor X betegner en 2,5-
-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-ylgruppe,
hvis enoliske OH-gruppe foreligger i form af en ether-
gruppe som ovenfor angivet. Som ethergrupper kan anven-
des samme grupper, som ovenfor er omtalt som estergrup-
per. Eksempler på sådanne ethere er altså acetoxymethyl-,
pivaloyloxyethyl-, l-acetoxyethyl- og l-pivaloyloxyethyl-
ether.

30

35

Estere/ethere (diderivater) dannes for begge betydninger
af X; det drejer sig om tilsvarende, tautomere former
af X, der står i ligevægt med hinanden.

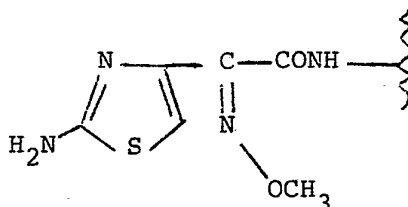
Eksempler på salte af forbindelsen med formlen I er alkali-
 metalsalte, f.eks. natrium- og kaliumsaltet; ammoniumsaltet;
 jordalkalimetalsalte, f.eks. calciumsaltet; salte med or-
 ganiske baser, f.eks. salte med aminer såsom salte med
 5 N-ethylpiperidin, procain, dibenzylamin, N,N'-dibenzyl-
 ethylethylendiamin, alkylaminer eller dialkylaminer samt
 salte med aminosyrer, f.eks. salte med arginin eller lysin.
 Saltene kan være monosalte eller disalte. Den anden salt-
 dannelselse kan optræde i forbindelser med hydroxygruppen i
 10 2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-ylgruppen.

Forbindelsen med formlen I danner ligeledes additions-
 salte med organiske eller uorganiske syrer. Eksempler på
 sådanne salte er hydrohalogenider, f.eks. hydrochlorider,
 15 hydrobromider og hydroiodider, samt andre mineralsyresalte
 såsom sulfater, nitrater og phosphater, alkyl- og mono-
 arylsulfonater såsom ethansulfonater, toluensulfonater og
 benzensulfonater samt andre organiske syresalte såsom
 acetater, tartrater, maleater, citrater, benzoater, salicylater
 20 og ascorbater.

Forbindelserne med formlen I samt salte og estere/ethere
 deraf kan være hydratiserede. Hydratiseringen kan fore-
 tages under fremstillingsfremgangsmåden eller efterhånden
 25 på grund af hygroskopiske egenskaber i et i starten vand-
 frit produkt.

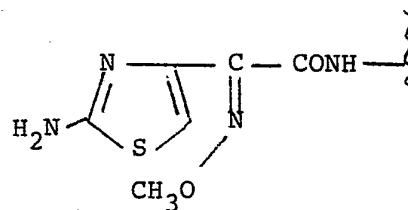
De omhandlede produkter kan foreligge i den syn-isomere
 form

30



35

eller i den anti-isomere form



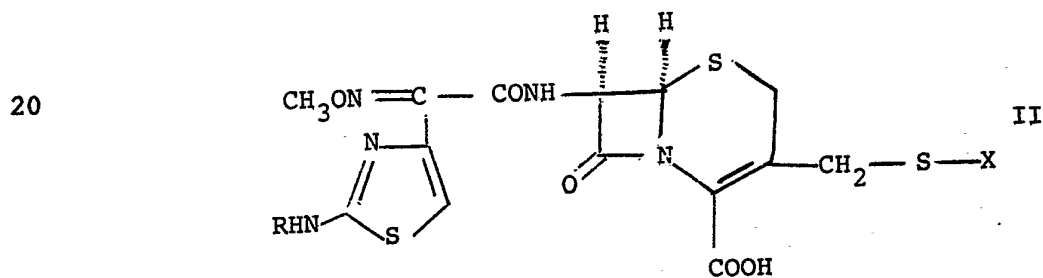
eller som blandinger af disse to former. Der foretrækkes den syn-isomere form eller blandinger, i hvilke den syn-isomere form dominerer.

5 Foretrukne produkter er

(6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(Z-methoxyimino)-
-acetamido]-3-([(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-
-triazin-3-yl)thio]-methyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-
10 -[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylsyre og salte deraf samt de
tilsvarende hydrater.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling
af forbindelserne med formlen I er ejendommelig ved, at
15

a) beskyttelsesgruppen R spaltes fra forbindelser med
den almene formel II



25

hvor X har den ovenfor anførte betydning, og R betegner en fraspaltelig beskyttelsesgruppe, og hvor carboxygruppen og en eventuel hydroxygruppe i X kan foreligge i beskyttet
30 form, hvorhos sidstnævnte beskyttelsesgrupper om nødvendigt eller ønsket også fraspaltes, og eventuelt til fremstilling af en C₁₋₄-alkyl-CO-O-C₁₋₄-alkylester/ether af forbindelsen med formlen I denne omsættes med et C₁₋₄-alkyl-CO-O-C₁₋₄-alkyl-halogenid, og eventuelt til fremstilling af salte eller hydrater eller hydrater af disse salte den vundne forbindelse om-
35 dannes til et salt eller hydrat eller et hydrat af saltet, eller

b) til fremstilling af en C_{1-4} -alkyl-CO-O- C_{1-4} -alkylester/ether af forbindelsen med formlen I denne omsættes med et C_{1-4} -alkyl-CO-O- C_{1-4} -alkylhalogenid, eller

5 c) til fremstilling af salte eller hydrater af forbindelsen med formlen I eller hydrater af disse salte forbindelsen med formlen I omdannes til et salt eller et hydrat af dette salt.

10 Den i udgangsforbindelsen med formlen II tilstedeværende carboxygruppe kan om ønsket være beskyttet, f.eks. ved forstring til en let spaltelig ester, f.eks. silylesteren, f.eks. trimethylsilylesteren. Der kan også anvendes de ovenfor angivne, let hydrolyserbare estere. Carboxygruppen kan også være beskyttet ved saltdannelse med en uorganisk eller tertiær organisk base såsom triethylamin. En eventuel

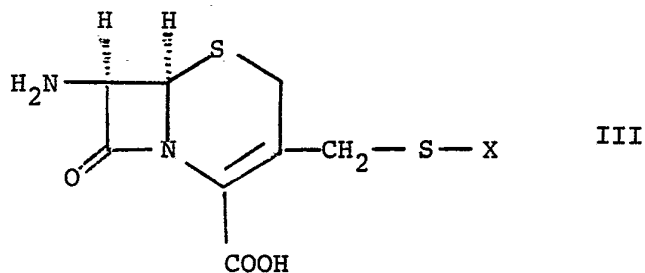
15 hydroxygruppe i X kan ligeledes være beskyttet, f.eks. som en let spaltelig ether, f.eks. silyletheren såsom trimethylsilyl-etheren.

20 Mulige beskyttelsesgrupper R er f.eks. ved sur hydrolyse fraspaltelige beskyttelsesgrupper, f.eks. tert.butoxycarbonyl eller trityl, eller ved basisk hydrolyse fraspaltelige beskyttelsesgrupper, f.eks. trifluoracetyl. Foretrukne beskyttelsesgrupper R er chlor-, brom- og iodacetyl, især chloracetyl.

25 De sidste beskyttelsesgrupper kan fraspaltes ved behandling med thiourinstof.

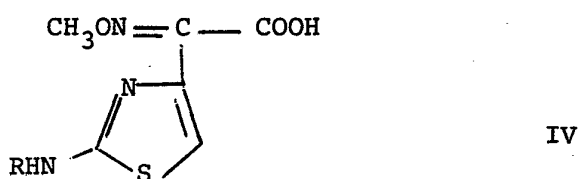
Udgangsforbindelserne med formlen II kan f.eks. fremstilles ved N-acylering af den tilsvarende 7-aminoforbindelse, idet en forbindelse med den almene formel III

30



35

hvor X har den ovenfor anførte betydning, og carboxygruppen og/eller aminogruppen kan foreligge i beskyttet form, omsættes med en syre med den almene formel IV



5 hvor R har den ovenfor anførte betydning, eller med et reaktivt funktionelt derivat af denne syre, og en eventuelt tilstedeværende carboxybeskyttelsesgruppe eventuelt fraspaltes.

10 Den i 7-aminoforbindelsen med formlen III tilstedeværende carboxygruppe kan om ønsket være beskyttet, hvilken beskyttelse kan være foretaget på den måde, der ovenfor er beskrevet i forbindelse med den udgangsforbindelse med formlen II, der skal fremstilles. Aminogruppen i forbindelsen med formlen III kan f.eks. være beskyttet med en
15 silylbeskyttelsesgruppe såsom trimethylsilyl.

Som reaktive funktionelle derivater af syrer med formlen IV kan f.eks. nævnes halogenider, dvs. chlorider, bromider
20 og fluorider; azider; anhydrider, især blandede anhydrider med stærke syrer; reaktive estere såsom N-hydroxysuccinimid-ester; og amider såsom imidazolider.

Omsætningen mellem 7-aminoforbindelsen med formlen III og syren med formlen IV eller et reaktivt funktionelt derivat deraf kan udføres på i og for sig kendt måde. Således kan f.eks. en fri syre med formlen IV kondenseres med en af de nævnte estere svarende til formlen III ved hjælp af et carbodiimid, f.eks. dicyclohexyl-
30 carbodiimid, i et inert opløsningsmiddel, f.eks. ethylacetat, acetonitril, dioxan, chloroform, methylenchlorid, benzen eller dimethylformamid, hvorefter estergruppen fraspaltes. I stedet for carbodiimider kan der som kondensationsmidler også anvendes oxazoliumsalte, f.eks.
35 N-ethyl-5-phenyl-isoxazolium-3'-sulfonat.

Ved en anden udførelsesform omsættes et salt af en syre med formlen III, f.eks. et trialkylammoniumsalt, f.eks.

triethylammoniumsaltet, med et reaktivt funktionelt derivat af en syre med formlen IV som ovenfor omtalt i et inert opløsningsmiddel, f.eks. et af de ovenfor anførte.

5 Ved en yderligere udførelsesform omsættes et syrehalogenid, fortrinsvis chloridet, af en syre med formlen IV, med aminen med formlen III. Omsætningen foretages fortrinsvis i nærværelse af et syrebindende middel, f.eks. i nærværelse af vandig base, fortrinsvis natriumhydroxidopløsning, eller i nærværelse af et alkalimetalscarbonat, f.eks. kalium-
10 carbonat, eller i nærværelse af en lavere alkyleret amin, f.eks. triethylamin. Som opløsningsmiddel anvendes fortrinsvis vand, eventuelt i blanding med et inert organisk opløsningsmiddel såsom tetrahydrofuran eller dioxan. Der kan også arbejdes i et aprot organisk opløsningsmiddel,
15 f.eks. dimethylformamid, dimethylsulfoxid eller hexamethylphosphorsyretriamid. Ved anvendelse af silylerede udgangsforbindelser med formlen III arbejdes der i vandfrit medium.

20 Omsætningen mellem 7-aminoforbindelsen med formlen III og syren med formlen IV eller et reaktivt funktionelt derivat deraf kan hensigtsmæssigt foretages ved temperaturer mellem ca. -40°C og stuetemperatur, f.eks. ved ca. $0 - 10^{\circ}\text{C}$.

25 Ved fremgangsmådevariant a) af fremgangsmåden ifølge opfindelsen spaltes aminobeskyttelsesgruppen R fra en udgangsforbindelse med formlen II. Ved sur hydrolyse fraspaltelige beskyttelsesgrupper fjernes fortrinsvis ved
30 hjælp af en lavere alkancarboxylsyre, som eventuelt kan være halogeneret. Især anvendes myresyre eller trifluoreddikesyre. Temperaturen er i reglen stuetemperatur, selv om der kan anvendes lidt højere eller lidt lavere temperaturer, f.eks. i området mellem ca. 0 og $+40^{\circ}\text{C}$. Alkalisk fraspaltelige beskyttelsesgrupper hydrolyseres generelt
35 med fortyndede vandige baser ved $0 - 30^{\circ}\text{C}$. Chloracetyl-, bromacetyl- og iodacetylbeskyttelsesgrupper kan fraspaltes ved hjælp af thiourinstof i surt, neutralt eller

alkalisk miljø ved ca. 0 - 30°C. Hydrogenolytisk fraspaltning (f.eks. fraspaltning af benzyl) er uegnet her, da oximfunktionen ved hydrogenolysen reduceres til en aminogruppe.

5 Efter udførelse af fremgangsmådevariant a) kan, om nødvendigt eller ønsket, en eventuelt i reaktionsproduktet tilstedeværende carboxybeskyttelsesgruppe eller hydroxybeskyttelsesgruppe i X fraspaltes. Når beskyttelsesgruppen er en silylgruppe (silylester/ether), kan denne gruppe fraspaltes særlig let ved behandling af omsætningsproduktet med
10 vand. Lavere alkanoyloxyalkyl-, alkoxy-carbonyloxyalkyl-, lactonyl-, alkoxymethyl- og alkanoylaminomethylestere fraspaltes fortrinsvis enzymatisk ved hjælp af en egnet esterase (ved ca. 20 - 40°C). Når carboxylgruppen er beskyttet ved saltdannelse (f.eks. med triethylamin), kan
15 fraspaltningen af denne saltdannende beskyttelsesgruppe foretages ved behandling med syre. Som syre kan der til dette formål f.eks. anvendes saltsyre, svovlsyre, phosphorsyre eller citronsyre.

20 Carboxybeskyttelsesgruppen og/eller hydroxybeskyttelsesgruppen i X kan fraspaltes på lignende måde som ovenfor beskrevet før fraspaltning af beskyttelsesgruppen R.

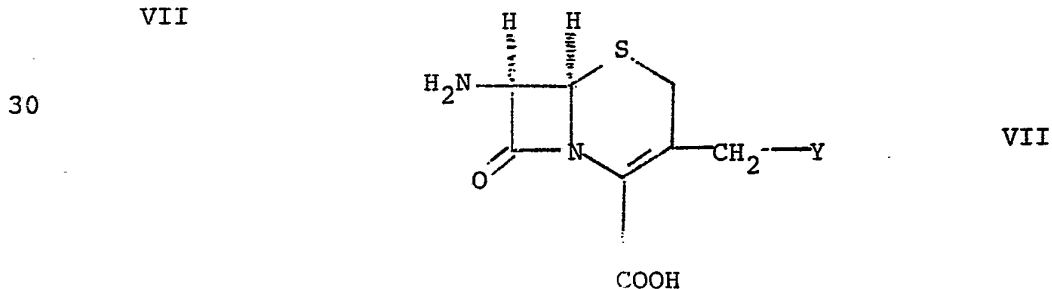
Ved det fakultative trin i fremgangsmådevariant a) og
25 i fremgangsmådevariant b) til fremstilling af C₁₋₄-alkyl-CO-O-alkylestere/ethere af forbindelsen med formlen I omsættes carboxylsyren med det tilsvarende halogenid, fortrinsvis med iodidet. Reaktionen kan fremskyndes ved hjælp af en base, f.eks. et alkalimetallhydroxid eller -carbonat eller en organisk amin såsom triethylamin. 2,5-Dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-ylgruppen X med sin enoliske funktion forethres under dannelse af en tilsvarende ether. (De således vundne, samtidig
30 forestrede og forethrede produkter benævnes ovenfor og nedenfor "estere/ethere"). Der anvendes dertil fortrinsvis et overskud af det tilsvarende halogenid. Forestrings-/forethreingsreaktionen udføres fortrinsvis i et inert organisk opløsningsmiddel, f.eks. dimethylacetamid, hexa-

methylphosphorsyretriamid, dimethylsulfoxid eller, fortrinsvis, dimethylformamid. Temperaturen ligger fortrinsvis i området mellem ca. 0 og 40°C.

5 Fremstillingen af saltene og hydraterne af forbindelsen med formlen I eller hydraterne af disse salte kan foretages på i og for sig kendt måde, f.eks. ved omsætning af carboxylsyren med formlen I med en ækvivalent mængde af den ønskede base, hensigtsmæssigt i et opløsningsmiddel såsom vand eller i et organisk opløsningsmiddel såsom 10 ethanol, methanol eller acetone. Ved anvendelse af et yderligere ækvivalent base foregår saltdannelse også på den tautomere enolform (2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-ylgruppe X), hvorved der dannes et disalt. Temperaturen ved saltdannelsen er ikke kritisk. Den ligger 15 almindeligvis ved stuetemperatur, men kan også ligge lidt derover eller derunder, f.eks. i området mellem 0 og +50°C.

Fremstillingen af hydraterne foretages ofte automatisk under fremstillingsprocessen eller på grund af et i starten vandfrit produkts hygroskopiske egenskaber. Et hydrat kan 20 fremstilles ud fra et helt eller delvis vandfrit produkt (carboxylsyre med formlen I eller ester, ether eller salt deraf) ved at udsætte det for en fugtig atmosfære, f.eks. ved ca. 10 - 40°C.

25 De ovenfor anvendte 7-aminoforbindelser med formlen III kan fremstilles ud fra forbindelser med den almene formel VII



35 hvor Y betegner en fraspaltelig enhed, og carboxygruppen kan foreligge i beskyttet form, ved omsætning med en thiol med den almene formel VI

HS - X

VI

hvor X har den ovenfor anførte betydning.

5 Som fraspaltelig enhed Y i en forbindelse med formelen VII kan der f.eks. nævnes halogener, f.eks. chlor, brom eller iod, acyloxygrupper, f.eks. lavere alkanoyloxygrupper, såsom acetoxy, lavere alkyl- eller arylsulfonyloxygrupper såsom mesyloxy eller tosyloxy eller azido.

10 Omsætningen af forbindelsen med formelen VII med thiolen med formelen VI kan foretages på i og for sig kendt måde, f.eks. ved en temperatur mellem ca. 40 og 80°C, hensigtsmæssigt ved ca. 60°C, i vand eller i en pufferopløsning med en pH-værdi på ca. 6 - 7, fortrinsvis 6,5.

15 En eventuelt vundet syn/anti-blanding af forbindelsen med formelen I kan opspaltes på sædvanlig måde i de tilsvarende syn- og anti-former, f.eks. ved omkrystallisation eller ved chromatografiske metoder under anvendelse af et egnet opløsningsmiddel eller en egnet opløsningsmiddelblanding.

25 Forbindelsen med formelen I samt de tilsvarende estere/etherer og salte eller hydraterne af disse produkter er antibiotisk, især baktericidt virksomme. De har et bredt virkningsspektrum mod gram-positive og gram-negative mikroorganismer, herunder β -lactamase-dannende staphylokokker og forskellige β -lactamase-dannende og gram-negative bakterier, f.eks. *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Proteus*- og *Klebsiella*arter.

30 Forbindelsen med formelen I samt de tilsvarende estere/etherer og salte eller hydraterne af disse produkter kan anvendes til behandling og profylakse af infektionssygdomme. Til voksne kan anvendes en daglig dosis på ca. 0,1 - ca. 2 g. Den parenterale administration af de omhandlede forbindelser er særlig foretrukket.

35 Til påvisning af den antimikrobielle aktivitet af de omhandlede produkter er følgende repræsentative forbindelse afprøvet:

(6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(Z-methoxyimino)acetamido]-3-[(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio]-methyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0.]oct-2-en-2-carboxylsyre.

5

Aktivitet in vitro: Mindste hæmmende koncentration ($\mu\text{g/ml}$)

10	Haemophilus influenzae Stamme 1	0,08
	Stamme 2	0,005
	Stamme 3	0,005
	Stamme 4	0,005
	Stamme 5	0,0025
15	Stamme 6	0,0025
	Stamme 7	0,0025
	Klebsiella pneumoniae	1,2
	Escherichia coli Stamme 1	0,02
	Stamme 2	0,6
20	Proteus mirabilis Stamme 1	$\leq 0,01$
	Stamme 2	$\leq 0,01$
	Proteus vulgaris	$\leq 0,01$
	Proteus rettgeri	$\leq 0,01$
25	Staphylococcus aureus Stamme ATCC 6538	2,5
	Penicillin-resistent stamme	2,5
	Pseudomonas aeruginosa Stamme 1	0,3
30	Stamme 2	10
	Stamme 3	2,5
	Stamme 4	5
	Stamme 5	5
	Stamme 6	10
35	Stamme 7	5
	Serratia marcescens	0,08

Aktivitet in vivo.

Grupper på hver 5 mus inficeres intraperitonealt med en vandig suspension af *Escherichia coli*. Tre gange, dvs. 1
 5 time, 2 1/2 timer og 4 timer efter infektionen administreres forsøgsstoffet subcutant i fysiologisk kogsaltopløsning. Antallet af overlevende dyr bestemmes den 4. dag. Der administreres forskellige doseringer, og ved interpolering bestemmes den dosis, ved hvilken 50% af forsøgsdyrene overlever (CD_{50} , mg/kg)

CD_{50} , mg/kg $\leq 0,005$

Toxicitet

15 LD_{50} , mg/kg intra-venøst 250 - 500
 subcutant >4000
 20 peroralt >5000

I tysk fremlæggelsesskrift nr. 27 15 385 og 27 07 565 er der beskrevet cephalosporinderivater, der i lighed med de ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede cephalosporiner indeholder en 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(Z-methoxyimino)-acetamido]-gruppe. De ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede cephalosporiner adskiller sig imidlertid på karakteristisk måde fra de kendte forbindelser ved konfigurationen af substituenten i 3-stilling, og der er således tilvejebragt hidtil ukendte forbindelser med overraskende virkningsfordele. Således har en sammenligning med en strukturelt nærmestliggende, sammenlignelig forbindelse fra den kendte teknik (den eneste forbindelse, som i 3-stilling, i lighed med de omhandlede cephalosporiner, indeholder en 6-leddet N-heterocyclisk thiomethylgruppe, nemlig en (6-methyl-1-oxido-pyridazin-3-yl)-thiomethylgruppe), vist, at en repræsentativ forbindelse

blandt de ifølge opfindelsen fremstillede cephalosporiner med formlen I, hvor X er en 1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-ylgruppe eller dennes tilsvarende tautomere form, en 2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-ylgruppe, har en massiv (over 50 gange kraftigere) virkningsoverlegenhed i en profylaktisk in vivo test på mus imod de patogene mikroorganismer *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* og *Proteus vulgaris*.

De omhandlede produkter kan anvendes som lægemidler, f.eks. i form af farmaceutiske præparater, som indeholder dem eller salte deraf i blanding med et til enteral eller parenteral applikation egnet farmaceutisk, organisk eller uorganisk inert bærestof, f.eks. vand, gelatine, gummi arabicum, lactose stivelse, magnesiumstearat, talkum, vegetabiliske olier, polyalkylenglykoler eller vaseline. De farmaceutiske præparater kan foreligge i fast form, f.eks. som tabletter, dragéer, suppositorier eller kapsler; eller i flydende form, f.eks. som opløsninger, suspensioner eller emulsioner. De er eventuelt steriliserede og/eller indeholder hjælpestoffer såsom konserverings-, stabiliserings-, befugtnings- eller emulgeringsmidler, salte til ændring af det osmotiske tryk, anæstetika eller puffere. De kan også indeholde andre terapeutisk værdifulde stoffer. Forbindelserne med formlen I og salte deraf eller hydrater deraf kan fortrinsvis anvendes til parenteral applikation og tilberedes til dette formål fortrinsvis som lyophilisater eller tørt pulver til fortynding med sædvanlige bærestoffer såsom vand eller isotonisk kogsaltopløsning. De let hydrolyserbare estere/ethere af forbindelserne med formlen I og salte deraf eller hydrater deraf kan anvendes til enteral administration.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved nedenstående eksempler:

Eksempel 1.

5 Fremstilling af dinatriumsaltet af (6R,7R)-7-[2-(2-
-amino-4-thiazolyl)-2-(Z-methoxyimino)acetamido]-3-([2,5-
-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio]-
-methyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-car-
boxylsyre.

10 15,3 g (6R,7R)-7-(2-[2-(2-chloracetamido)-4-thia-
zolyl]-2-(Z-methoxyimino)acetamido)-3-([2,5-dihydro-6-
-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl)-8-
-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylsyre
15 (fraktion I, se nedenfor) suspenderes sammen med 5 g
thiourinstof i 150 ml vand. Under god nitrogenbegasning
og omrøring indstilles pH-værdien på 6,8 - 7,0 med mættet
natriumhydrogencarbonatopløsning, hvorved der dannes en
orangefarvet opløsning. Ved hjælp af autotitrator holdes
20 pH-værdien i reaktionsopløsningen konstant ved 6,8 i 6
timer under tilsætning af natriumhydrogencarbonatopløsning.
Derefter tilsættes yderligere 2,5 g thiourinstof, og
opløsningen omrøres i yderligere 3 timer, medens pH-
værdien holdes på 6,8 under tilsætning af mættet natrium-
hydrogencarbonatopløsning. Derefter opbevares den røde
25 opløsning natten over i køleskab, hvorved den bliver
mørkere. pH-værdien i denne opløsning indstilles på 2,0 -
2,5 ved tilsætning af 100%'s myresyre, hvorved stoffet
udfælder. Dette isoleres ved sugefiltrering og vaskes
med 100 ml 10%'s myresyreopløsning. Moderluden kasseres.

30 Det brunlige sugefiltreringsprodukt suspenderes i 200
ml vand, og pH-værdien indstilles på 7 med triethylamin,
hvorved der dannes en brun opløsning. Denne opløsning
røres med 2 g aktivkul i 30 minutter, kullet frafiltreres,
35 og det stadig brune filtrat indstilles under kraftig om-
røring på pH-værdi 3,5 med 100%'s myresyre. Det derved
udfældede stof isoleres ved sugefiltrering, vaskes med 50
ml 10%'s myresyreopløsning og kasseres. Det mørkegule

filtrat indstilles på pH-værdi 2 - 2,5 med 100%'s myresyre, hvorved stoffet udfældes. Dette isoleres ved sugefiltrering, vaskes med isvand og tørres. Den vundne cephalosporinsyre suspenderes med henblik på omdannelse til dinatriumsaltet i en blanding af 40 ml acetone og 40 ml vand og tilsættes 20 ml af en 2-N-opløsning af 2-ethylcapronsyre-natriumsalt i ethylacetat. Til den derved dannede orangefarvede opløsning sættes 50 ml acetone, hvorved der udfældes en brun harpiks, som fraskilles ved filtrering. Det gule filtrat omrøres i 30 minutter, hvorved dinatriumsaltet krystalliserer. Til blandingen sættes 50 ml acetone portionsvis, og blandingen opbevares natten over i køleskab. Krystalliseret isoleres ved sugefiltrering, vaskes med en acetone-vand-blanding i forholdet 85:15, rent acetone og lavtkogende petroleumsether i den anførte rækkefølge og tørres natten over i vakuum ved 40°C. Der fås den i overskriften nævnte forbindelse i form af beigefarvede krystaller, $\alpha_D^{20} = -144^\circ$ (c = 0,5 i vand). Kerneresonansspektrum og mikroanalyse svarer til den angivne struktur.

NMR-Spektrum (D₂O): δ (ppm) = ca. 3,58 (2-CH₂) (AB-q, 2),
 3,62 (NCH₃) (s, 3) 3,98 (OCH₃) (s, 3,4,22)
 (3-CH₂) (AB-q,2), 5,20 (H-6) (d,1)
 5,77 (H-7), 6,99 (thiazol-H) (s, 1)

Mikroanalyse:

(Beregnet for C₁₈H₁₆N₈O₇S₃Na₂·3,5H₂O:

	C	32,68	H	3,50	N	16,94	S	14,54	H ₂ O	9,53 %	
30	Fundet:	C	32,89	H	3,46	N	16,96	S	14,54	H ₂ O	9,50 %

Beregnet molvægt: 661,59

Den som udgangsprodukt anvendte (6R,7R)-7-(2-[2-(2-chloracetamido)-4-thiazolyl]-2-(Z-methoxyimino)acetamido)-3-
 -([(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)-
 -thio]methyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-
 -carboxylsyre kan fremstilles på følgende måde:

22,24 g 2-(2-chloracetamido-thiazol-4-yl)-2-(Z-methoxy-
imino)eddikesyre suspenderes i 240 ml methylenchlorid.
Til denne suspension sættes 13,39 ml triethylamin, hvor-
ved der dannes en lysebrun opløsning. Denne opløsning af-
5 køles til 0 - 5°C, tilsættes 16,72 g phosphorpentachlorid
og omrøres i 5 minutter ved 0 - 5°C og i 20 minutter uden
afkøling. Den gule opløsning inddampes i vakuum ved 35°C.
Inddampningsremanensen udrystes to gange med n-heptan, som
fradekanteres. Den harpiksagtige remanens behandles med
10 240 ml tetrahydrofuran, og det uopløste triethylamin-hydro-
chlorid frafiltreres. Det gule filtrat indeholder syre-
chloridet.

22 g (7R)-7-amino-3-desacetoxy-3-[(2,5-dihydro-6-hydroxy-
-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio]cephalosporansyre
15 suspenderes i en blanding af 300 ml vand og 150 ml tetra-
hydrofuran. Til suspensionen dryppes under godt dække
af nitrogengas 2N natriumhydroxidopløsning ved hjælp af
en autotitrator, til der dannes en brunrød opløsning med
20 pH-værdi 8. Denne afkøles til 0 - 5°C og tilsættes i løbet
af 15 minutter dråbevis den ovenfor fremstillede opløsning
af syrechloridet i tetrahydrofuran. Derefter omrøres der i
2 1/2 timer ved 25°C. pH-værdien i acyleringsblandingen
holdes konstant på 8 ved tilsætning af 2N natriumhydroxid-
25 opløsning. Den praktisk taget sorte opløsning befries for
tetrahydrofuran i vakuum ved 40°C. Der tilsættes derefter
100 ml 2N svovlsyreopløsning. Det derved udfældede stof
isoleres ved sugefiltrering, vaskes med vand og afsuges
grundigt. Det fugtige, brune filtreringsprodukt opløses i
30 1,5 liter acetone. Den mørke opløsning frafiltreres en
ringe mængde mørkt uopløst materiale over "Hyflo"®,
tilsættes kul, omrøres i 30 minutter og filtreres igen
over "Hyflo"®. Det orangerøde filtrat tørres over natrium-
sulfat, inddampes i vakuum og afdampes med ethylacetat.
35 Derved udfældes en sort harpiks, som frafiltreres og
kasseres. Det 2-fasede, stadig vandholdige filtrat under-
kastes azeotrop destillation 3 gange med benzen i vakuum
ved 40°C. Det derved udfældede stof isoleres ved sugefil-

trering og tørres i vakuum ved 40°C. Stoffet udrøres 2 gange med hver gang 1 liter acetone, hvorved der som remanens fås en brun harpiks, som kasseres. De samlede orange-farvede acetoneekstrakter inddampes i vakuum til 150 ml ved 40°C, hvorhos en brun harpiks frafiltreres og kasseres. Til filtratet sættes 1 liter ethylacetat, og der indampes i vakuum ved 40°C. Det derved udfældede stof isoleres ved sugfiltrering, vaskes med ethylacetat og derefter med ether [(6R,7R)-7-(2-[2-(2-chloracetamido)-4-thiazolyl]-2-(Z-methoxyimino)acetamido)-3-((2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio)methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylsyre, fraktion I: en beigefarvet, amorf syre]. Denne fraktion I kan direkte anvendes til fremstilling af det ønskede slutprodukt.

Ethylacetatmoderluden indampes kraftigt i vakuum ved 40°C og fortyndes med ether, og det udfældede stof isoleres ved sugfiltrering [(6R,7R)-7-(2-[2-(2-chloracetamido)-4-thiazolyl]-2-(Z-methoxyimino)acetamido)-3-((2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio)methyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylsyre, fraktion II: en lysbeige, amorf syre, tyndtlagschromatografisk noget renere end fraktion I].

Til fremstilling af dinatriumsaltet opløses 3,5 g syre (fraktion II) i en blanding af 20 ml acetone og 11 ml vand. Til denne opløsning sættes 7 ml af en 2N opløsning af 2-ethylcapronsyre-natriumsalt i ethylacetat, hvorved dinatriumsaltet krystalliserer. Der tilsættes derefter portionsvis 25 ml acetone, og blandingen opbevares i dybfryser i 2 timer. Derefter isoleres krystalliseret ved sugfiltrering, vaskes med 25 ml af en iskold acetone-vand-blanding (80:20), rent acetone og lavtkogende petroleumsether i den anførte rækkefølge og tørres natten over i højvakuum ved 40°C. Der fås dinatriumsaltet af (6R,7R)-7-(2-[2-(2-chloracetamido)-4-thiazolyl]-2-(Z-methoxyimino)-

acetamido)-3-([(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-
-triazin-3-yl)thio]methyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]-
oct-2-en-2-carboxylsyre i form af lysegule krystaller.

$\alpha_D^{20} = -142,7^0$ (c = 1 i vand). Kerneresonansspektrum og
5 mikroanalysen svarer til den angivne struktur.

Eksempel 2.

10 Fremstilling af methylen-(6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-
-2-(Z-methoxyimino)acetamido]-3-[[[2,5-dihydro-2-methyl-
-5-oxo-6-[(pivaloyloxy)methoxy]-as-triazin-3-yl]thio]-
methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-car-
boxylat-pivalat.

15

1,85 g af det ifølge eksempel 1 fremstillede cephalosporin-dinatriumsalt suspenderes i 50 ml dimethylformamid og tilsættes under nitrogenatmosfære ved 0 - 5°C 1,35 g pivaloyloxymethyliodid. Reaktionsblandingen omrøres i 30
20 minutter ved 0 - 5°C og hældes derefter ud i 500 ml ethylacetat. Blandingen vaskes 3 gange med vand, 2 gange med 5%'s natriumhydrogencarbonatopløsning og derefter igen med vand. Opløsningen tørres over natriumsulfat og inddampes kraftigt i vakuum ved 35°C. Efter tilsætning af ether
25 udfældes den i overskriften nævnte forbindelse i amorf form. Denne forbindelse isoleres ved sugefiltrering, vaskes med ether og lavtkogende petroleumsether og tørres natten over i højvakuum ved 25°C. Der fås den i overskriften nævnte
forbindelse i form af et beigefarvet amorft pulver. Kerne-
30 resonansspektrum og mikroanalyse er i overensstemmelse med den angivne struktur.

NMR-Spektrum (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1,17 (2x (CH₃)₃CO-) (s, 18),
ca. 3,6 (2-CH₂) (AB-q, 2), 3,64
35 (NCH₃) (s, 3), 3,83 (OCH₃) (s, 3),
4,28 (3-CH₂) (AB-q, 2), 5,18 (H-6)
(d, 1), ca. 5,8 (H-7) (q, 1), ca.

5,9 (2x-O-CH₂-O-) (m,4), 6,75
 (thiazolyl-H) (s,1), 7,17, (NH₂)
 (b,2), 9,70 (NH) (d,1)

Mikroanalyse:

5 Beregnet for C₃₀H₃₈N₈O₁₁S₃: C 46,03 H 4,89 N 14,31 %
 Fundet: C 45,82 H 4,90 N 14,13 %
 Beregnet molvægt: 782,86

10 Eksempel 3.

Hvis der i eksempel 1 i stedet for (6R,7R)-7-(2-[2-(2-chloracetamido)-4-thiazolyl]-2-(Z-methoxyimino)acetamido)-3-([2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl])thio)methyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylsyre som udgangsmateriale anvendes
 15 én af nedenstående forbindelser:

(6R,7R)-7-(2-[2-(2-bromacetamido)-4-thiazolyl]-2-(Z-methoxyimino)acetamido)-3-([2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl])thio)methyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylsyre
 20 eller

(6R,7R)-7-(2-[2-(2-iodacetamido)-4-thiazolyl]-2-(Z-methoxyimino)acetamido)-3-([2,5]-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)-thio)methyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylsyre
 25

fås der under iverigt samme betingelser (behandling med vandigt thiourinstof) det samme produkt, dvs. dinatriumsaltet af (6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(Z-methoxyimino)acetamido)-3-([2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-2-yl])thio)methyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylsyre, som i enhver henseende viser sig at være identisk med det ifølge eksempel 1 vundne produkt.
 30

35

Eksempel 4.

Hvis der i eksempel 1 i stedet for (6R,7R)-7-(2-[2-(2-chloracetamido)-4-thiazolyl]-2-(Z-methoxyimino)acetamido)-3-([(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylsyre som udgangsmateriale anvendes én af nedenstående forbindelser:

(6R,7R)-7-(2-[2-(2-butoxycarbonylamino)-4-thiazolyl]-2-(Z-methoxyimino)acetamido)-3-([(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylsyre,

(6R,7R)-7-(2-[2-(2-tritylamino)-4-thiazolyl]-2-(Z-methoxyimino)acetamido)-3-([(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylsyre eller

(6R,7R)-7-(2-[2-(2-formamido)-4-thiazolyl]-2-(Z-methoxyimino)acetamido)-3-([(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylsyre

fås der under iøvrigt samme betingelser (idet dog behandlingen med vandigt thiourinstof erstattes af behandling med 80% vandig myresyre) dinatriumsaltet af (6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(Z-methoxyimino)acetamido]-3-([(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-2-yl)thio]methyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylsyre, som i enhver henseende viser sig at være identisk med det ifølge eksempel 1 vundne produkt.

25

Eksempel 5.

Hvis der i eksempel 1 i stedet for (6R,7R)-7-(2-[2-(2-chloracetamido)-4-thiazolyl]-2-(Z-methoxyimino)acetamido)-3-([(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylsyre som udgangsmateriale anvendes (6R,7R)-7-(2-[2-(2-trifluoracetamido)-4-thiazolyl]-2-(Z-

30

methoxyimino)acetamido)-3-([(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylsyre fås under iverdigt samme betingelser (idet dog behandlingen med vandigt thiourinstof erstattes af behandling med 0,1N
 5 vandig natriumhydroxidopløsning) dinatriumsaltet af (6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(Z-methoxyimino)acetamido)-3-([(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-2-yl)thio]methyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylsyre, som i enhver henseende viser sig at være identisk med det ifølge eksempel 1 vundne produkt.

10

Eksempel 6.

Fremstilling af (6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(Z-methoxyimino)-acetamido]-3-([(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)-thio]methyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylsyre:
 15

Den på nedenstående måde fremstillede, rå (6R,7R)-7-(2-[2-(2-chloracetamido)-4-thiazolyl]-2-(Z-methoxyimino)acetamido)-3-([(2,5-dihydro-6-trimethylsilyloxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylsyre-trimethylsilyl-
 20 ester opløses i 50 ml absolut methanol, og der tilsættes 23 g (0,3 mol) thiourinstof og 14 ml (0,1 mol) triethylamin. Den resulterende orange-farvede opløsning omrøres i 3,5 timer ved 25°C. Der tilsættes derefter
 25 100 ml af en 2N opløsning af 2-ethylcapronsyre-natriumsalt i ethylacetat. Efter fortynding med 500 ml ethanol isoleres det udfældede dinatriumsalt ved sugfiltrering, vaskes med ethanol og lavtkogende petroleumsether og tørres natten over i vakuum ved 25°C. Der fås
 30 det rå dinatriumsalt af titelforbindelsen. Til rensning opløses dette stof i 150 ml vand, og pH-værdien i opløsningen indstilles på 2,5 ved hjælp af 3N saltsyre, hvorved den frie syre udfælder. Efter omrøring i 1 time ved 0-5°C isoleres den frie syre ved sugfiltrering, vaskes
 35 med vand, alkohol og lavtkogende petroleumsether og tørres natten over i højvakuum ved 40°C. Titelforbindelsen fås som ren syre, hvis egenskaber er identiske med egenskaberne ved den ifølge eksempel 1 fremstillede forbindelse.

Den som udgangsmateriale anvendte, rå (6R,7R)-7-(2-[2-(2-chloracetamido)-4-thiazolyl]-2-(Z-methoxyimino)acetamido)-3-([(2,5-dihydro-6-trimethylsilyloxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylsyre-trimethylsilyl-
5 ester kan fremstilles på følgende måde:

11,1 g (0,03 mol) (7R)-7-amino-3-desacetoxy-3-[(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio]cephalosporansyre suspenderes i 120 ml tetrahydrofuran og tilsættes 29 ml N,O-bis(trimethylsilyl)acetamid. Blandingen omrøres under udelukkelse af fugtighed i 1
10 time ved 40°C, hvorved der dannes en opløsning. Denne opløsning indeholder (7R)-7-amino-3-desacetoxy-3-[(2,5-dihydro-6-trimethylsilyloxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio]cephalosporansyre-trimethylsilylester.
15

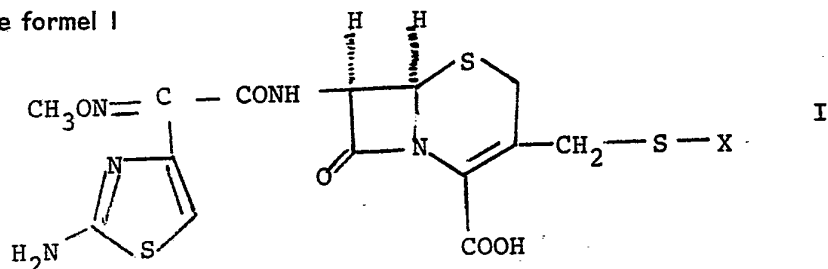
12,2 g (0,044 mol) 2-(chloracetamido-thiazol-4-yl)-2-(Z-methoxyimino)eddikesyre suspenderes i 70 ml tetrahydrofuran og tilsættes 0,6 ml dimethylformamid. Suspensionen afkøles til -10°C, og i løbet af ca. 15 minutter tildryppes 4 ml (0,047 mol) oxalylchlorid. Reaktionsblandingen omrøres i 1 time ved -10°C. Derefter tilsættes 50 ml benzen, og den vundne gule opløsning indampes i vakuum ved 30°C. Der fås
20 2-(chloracetamido-thiazol-4-yl)-2-(Z-methoxyimino)eddikesyrechlorid i form af en gul olie, som optages i 50 ml dichlormethan.

Den på den ovenfor beskrevne måde fremstillede (7R)-7-amino-3-desacetoxy-3-[(2,5-dihydro-6-trimethylsilyloxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio]cephalosporansyre-trimethylsilylesteropløsning afkøles til -10°C. I løbet af en halv time tildryppes den på den ovenfor beskrevne måde fremstillede 2-(chloracetamidothiazol-4-yl)-2-(Z-methoxyimino)eddikesyrechloridopløsning. Reaktionsblandingen omrøres i 3
30 timer ved 0-5°C og indampes derefter i vakuum ved 40°C. Der fås rå (6R,7R)-7-(2-[2-(2-chloracetamido)-4-thiazolyl]-2-(Z-methoxyimino)acetamido)-3-([(2,5-dihydro-6-trimethylsilyloxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio]methyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylsyre-trimethylsilylester i form af en harpiksagtig remanens,
35 som henstår i 12 timer ved ca. -20°C og derefter omsættes direkte ved den ovennævnte reaktion.

PATENTKRAV

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af et cephemderivat med den almene formel I

5.



10

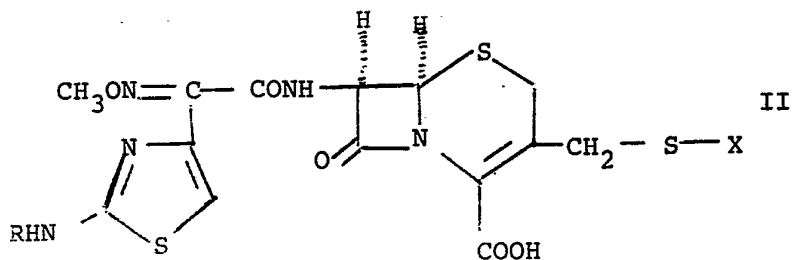
hvor X betegner en 1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-ylgruppe eller en 2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-ylgruppe, eller C_{1-4} -alkyl-CO-O- C_{1-4} -alkylestere/ethere eller salte af denne forbindelse eller hydrater af forbindelsen med formlen I eller af de nævnte estere/ethere eller salte,

15

kendetegnet ved, at

a) beskyttelsesgruppen R spaltes fra forbindelser med den almene formel II

20



25

30

hvor X har den ovenfor anførte betydning, og R betegner en fraspaltelig beskyttelsesgruppe, og hvor carboxygruppen og en eventuel hydroxygruppe i X kan foreligge i beskyttet form, hvorhos sidstnævnte beskyttelsesgrupper om nødvendigt eller ønsket også fraspaltes, og eventuelt til fremstilling af en C_{1-4} -alkyl-CO-O- C_{1-4} -alkylester/ether af forbindelsen med formlen I denne omsættes med et C_{1-4} -alkyl-CO-O- C_{1-4} -alkylhalogenid, og eventuelt til fremstilling af salte eller

35

hydrater eller hydrater af disse salte den vundne forbindelse omdannes til et salt eller hydrat eller et hydrat af saltet, eller

- 5 b) til fremstilling af en C_{1-4} -alkyl-CO-O- C_{1-4} -alkyl-ester/ether af forbindelsen med formlen I denne omsættes med et C_{1-4} -alkyl-CO-O- C_{1-4} -alkylhalogenid, eller
- 10 c) til fremstilling af salte eller hydrater af forbindelsen med formlen I eller hydrater af disse salte forbindelsen med formlen I omdannes til et salt eller et hydrat eller et hydrat af dette salt.
- 15 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at den udgangsforbindelse med formlen II, hvor R betegner chloracetyl, behandles med thiourinstof.
- 20 3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2 til fremstilling af en forbindelse i den syn-isomere form eller som syn/anti-blandinger, i hvilke syn-isomerformen er den overvejende,
k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes en udgangsforbindelse med formlen II med denne konfiguration, eller at en vunden syn/anti-blanding opspaltes på sædvanlig måde.
- 25 4. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1-3 til fremstilling af (6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(Z-methoxyimino)-acetamido]-3-([(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio]-methyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylsyre eller salte af denne forbindelse eller hydrater af denne forbindelse eller af disse salte,
30 k e n d e t e g n e t ved, at man udfører trin a) ifølge krav 1 og eventuelt omdanner en således vunden forbindelse med formlen I til et salt eller hydrat eller et hydrat af dette salt.
- 35 5. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1-3 til fremstilling af methylen(6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(Z-methoxyimino)acetamido]-3-([(2,5-dihydro-2-methyl-5-oxo-6-[(pivaloyloxy)-

methoxy]-as-triazin-3-yl)thio]-methyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo
[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat-pivalat eller salte af denne ester eller
hydrater af denne ester eller af disse salte,
k e n d e t e g n e t ved, at (6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-
2-(Z-methoxyimino)acetamido]-3-([(2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-
5-oxo-as-triazin-3-yl)thio]-methyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]-
oct-2-en-2-carboxylsyre, fortrinsvis i form af dinatriumsaltet, om-
sættes med et pivaloyloxymethylhalogenid, fortrinsvis iodidet, og det
vundne produkt, om ønsket, omdannes til et salt eller hydrat eller et
hydrat af dette salt.

Fremdragne publikationer:

DE off.g.skrifter nr. 2534071, 2707565, 2713272, 2715385.