



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) **NO**

(11) **168248**

(13) **B**

(51) Int Cl<sup>5</sup> C 07 D 501/04, C 07 D 501/18,  
C 07 D 501/20

## Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr 843283  
(22) Inng. dag 16.08.84  
(24) Løpedag 16.08.84  
(41) Alm. tilgj. 09.04.85  
(44) Utlegningsdag 21.10.91  
(62)

(86) Int. inng. dag og søknadsnummer

(85) Videreføringsdag  
(30) Prioritet 07.10.83, EP, 83201452

(71/73) Søker/Innehaver Gist-brocades NV, P.O. Box 1, NL-2600 MA Delft, NL  
(72) Oppfinner(e) Jan Verweij, Leiden, NL  
Herman Hendrik Grootveld, Benthuisen, NL  
Henri Gerard Julius Hirs, Zoetermeer, NL  
Gerardus Johannes van Veen, Zoetermeer, NL  
Jan Kalter, Je Hazerswoude-dorp, NL  
Peter Wolfgang Henniger, Leiden, NL  
(74) Fullmektig Jan Helgerud, Bryns Patentkontor AS, Oslo

(54) **Benevnelse Fremgangsmåte for deoksygenering av cefalosporin-1 $\beta$ - og/eller cefalosporin-1 $\alpha$ -oksyder.**

(56) **Anførte publikasjoner** Britisk (GB) patent nr. 1467610, USA (US) patent nr. 4044002, 4223133.

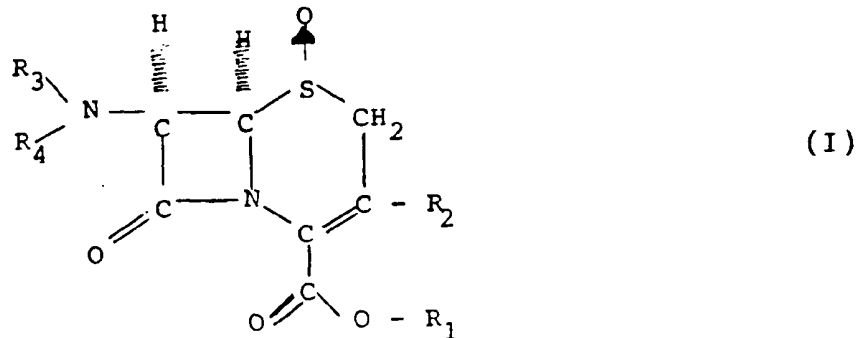
(57) **Sammendrag**

Enkolbeprosess for fremstilling av 7beta-amino og 7beta-acylamino-3-cefem-4-karboksylysyrederivater, eventuelt substituert i 7alfa- og/eller 3-stilling, omfattende en ny fremgangsmåte for deoksygenering av 7beta-acyl-amino-3-cefem-4-karboksylysyre-1-oksydderivater, eventuelt substituert i 7alfa og/eller 3-stilling, som kan anvendes som enkelttrinn eller kan innarbeides i flertrinnsprosesser uten isolering av mellomprodukter.

Deoksygenering foretas med fosforpentaklorid og et olefin for å fjerne klor i det minste delvis ved addisjon på karbon-karbon dobbeltbindingen.

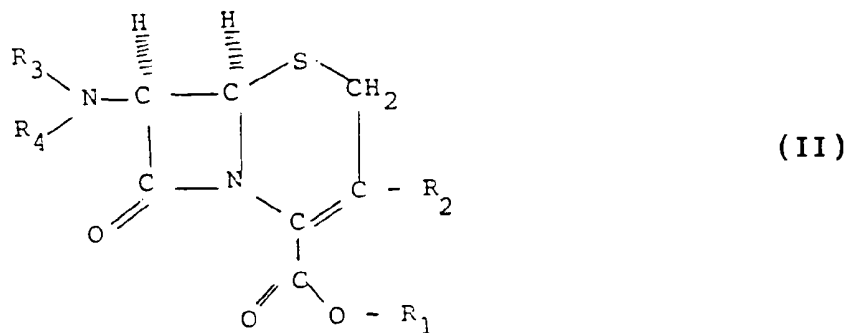
Foretrukne aspekter er varig beskyttelse av reaktive grupper ved silylering og fremstilling i industriell målestokk av 7beta-amino-3-heterocyklisk-tiometyl-3-cefem-4-karboksylysyrer ut fra 7beta-fenylacetamido-3-metyl-3-cefem-4-karboksylysyre-1beta-oksyd.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for deoksygering av cefalosporin-1 $\beta$ - og/eller cefalosporin-1 $\alpha$ -oksyder med formel I



ved omsetning med fosforpentaklorid til tilsvarende substituerte cefalosporiner med formel II,

15



der R<sub>1</sub> betyr hydrogen eller et saltdannende kation og/eller grupper innført for å beskytte reaktive grupper som er til stede i substituentene R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> og R<sub>4</sub>, der

R<sub>1</sub> er en silylgruppe som trimetylsilyl, via karboksylat-  
 30 oksygenet bundet til en ytterligere cefalosporanyldel med formel I, t-butyl;

R<sub>2</sub> er metyl og metyl substituert med et halogenatom, laverealkanoyloksy, en 1-pyridiniumgruppe eller en  
 35 heterocyklisk tiogruppe eventuelt substituert i den heterocykliske ring, der den heterocykliske rest er 1,3,4-tiadiazol og (1H)-tetrazol bundet via et ringkarbonatom til svovelatomet, hvorved eventuelle

168248

2

substituenter bundet til et ringkarbonatom av en heterocyklisk ring omfatter eventuelt substituert laverealkyl, og eventuelle substituenter bundet til det første eller andre karbonatom i en laverealkylgruppe bundet til et karbonatom eller et nitrogenatom i en heterocyklisk ring inkluderer di(lavere)alkylamino, karboksy og sulfo,

R<sub>3</sub> er hydrogen eller fenylacetyl,

R<sub>4</sub> er hydrogen.

Foreliggende oppfinnelse går inn i tre med hverandre forbundne en-kolbeprosesser for fremstilling av 7 $\beta$ -amino-3-substituerte-3-cefem-4-karboksylsyrederivater, eventuelt i tillegg substituerte i 7 $\alpha$ -stilling, fra tilsvarende 7 $\beta$ -acylamino-3-substituerte-3-cefem-4-karboksylsyre-1-oksydderivater, av 7 $\beta$ -acylamino-3-substituerte-metyl-3-cefem-4-karboksylsyrederivater fra tilsvarende 7 $\beta$ -acylamino-3-metyl-3-cefem-4-karboksylsyre-1 $\beta$ -oksydderivater, og av 7 $\beta$ -amino-3-substituerte-metyl-3-cefem-4-karboksylsyrederivater fra 7 $\beta$ -acylamino-3-metyl-3-cefem-4-karboksylsyre-1 $\beta$ -oksydderivater, idet alle disse en-kolbeprosesser ifølge oppfinnelsen omfatter en forbedret prosess for deoksygenering av cefalosporin-1-oksydderivater som i enkelt-trinnsdrift kan anvendes generelt for deoksygenering av 7 $\beta$ -acylamino-3-cefem-4-karboksylsyre-1-oksydderivater eventuelt substituert i 7 $\alpha$ -posisjon. Mere spesielt er de tre med hverandre forbundne en-kolbeprosesser gjensidig forbundet på en slik måte at beskyttelsen av cefalosporin-4-karboksygruppen ved silyle-ring, innført i et foregående trinn ved prosedyrer som fortrinnsvis gjennomføres in situ, kan bibeholdes gjennom hele prosessen som således ikke omfatter isolering av mellomprodukter.

Den nye prosess for deoksygenering av generelle cefalosporin-1-oksyder kan gjennomføres generelt for seg selv i et enkelt trinn eller i en mere begrenset ramme som et trinn som deltar i en flertrinns en-kolbeprosess, ved å anvende betingelser

klart adskilt fra tidligere kjente prosessbetingelser, eller på en måte der den forbedrer en tidligere kjent prosess ved å tilsette et ytterligere middel mens man anvender på annen måte heller ikke identiske betingelser.

5  
1-oksyder av cefalosporiner og cefalosporinderivater opptrer som mellomprodukter i mange synteser av verdifulle terapeutisk aktive cefalosporiner, for eksempel fordi oksydasjon av svovelatomet i dihydrotiazinringen letter innføring av  
10 substituenten i andre deler av molekylet. I enkelte andre synteser blir dobbeltbindingen i dihydrotiazinringen skiftet fra 3-posisjon til 2-posisjon. For å gjenopprette biologisk aktivitet blir dobbeltbindingen isomerisert tilbake til 3-posisjon ved monooksydasjon av svovelatomet fulgt av  
15 fjerning av det innførte oksygenatom.

En spesielt interessant anvendelse av cefalosporin-1-oksyder som hører til deoksygenering av 7 $\beta$ -acylamino-substituert metyl-3-cefem-4-karboksylysyre i 1 $\beta$ -oksyderivater innarbeides  
20 i en flertrinnsstilling av 7 $\beta$ -amino-3-substituerte metyl-3-cefem-4-karboksylysyre og estere derav fra 7 $\beta$ -acylamino-3-metyl-3-cefem-4-karboksylysyre-1 $\beta$ -oksydsyredrivater, fordi de resulterende 7 $\beta$ -aminforbindelser er direkte forløpere for fremstilling av verdifulle antibiotika mens utgangsmaterialene generelt kan oppnås på økonomisk måte fra penicilliner, tilgjengelige for eksempel ved penicillinfermentering  
25 i stor skala, ved sekvensiell oksydasjon til 1 $\beta$ -oksyder av disse penicilliner, ringforstørrelse til såkalte desacetoksycefalosporiner, og mono-oksydasjon til desacetoksycefalosporin-1 $\beta$ -oksyder.  
30

En mulig vei å arrangere en slik flertrinnsyntese av generelle 7 $\beta$ -aminocefalosporansyredrivater på omfatter sekvensen av følgende trinn:

35 a) I lys av nødvendigheten av å beskytte cefalosporin-karboksygruppen, fremstilling av en egnet ester av et utgangsdesacetoksycefalosporin-1 $\beta$ -oksyd, i mange tilfelle

fortrinnsvis som silylester i lys av relativt lett fremstilling og meget lett fjerning med hydrolyse derefter av en slik estergruppe. Meget egnet kan silylestrene fremstilles økonomisk in situ.

- 5 b) En lysindusert bromering av 3-metylgruppen.  
c) Hvis nødvendig, i vesentlig grad avhengig av arten av forestringsgruppen og acylaminingruppens karakter, selektiv erstatning av brom med hydrogen, innført i tillegg i metylengruppen nær svovelatomet i dihydrotiazinringen.  
10 d) Erstatning av bromatomet innført i 3-metylgruppen med et annet atom eller en annen gruppe, for eksempel en heterocyklisk tiogruppe, der den heterocykliske del kan representeres ved for eksempel substituert pyridyl, pyrimidyl, pyridazyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoksazolyl, oksazolyl, isotiazolyl, tiazolyl, triazolyl, 15 oksadiazolyl, tiadiazolyl, tiazotriazolyl og tetrazolyl.  
e) Deoksygenering av sulfoksygruppen.  
f) Fjerning av acylgruppen fra 7 $\beta$ -acylamino-substituenten for derved å gi den frie 7 $\beta$ -aminogruppe.

20 Det var et ledende incentiv til foreliggende oppfinnelse å kombinere og gjensidig å tilpasse de individuelle trinn til en en-kolbeprosess der behovet for å isolere mellomproduktene i vesentlig grad skulle reduseres, eventuelt fortrinnsvis 25 resulterende i en flertrinnsyntese uten noen isolasjon av mellomprodukter.

Et hovedproblem i forbindelse med en annen men beslektet gjenstand for oppfinnelsen, ved å nå dette mål, var å finne 30 en egnet deoksygeneringsmetode for de involverte sulfoksyder, spesielt med henblikk på den foretrukne bruk av silylbeskyttelsen under prosessen.

I den hensikt å oppnå en flertrinnsyntese av 7 $\beta$ -amino-3-substituerte metyl-3-cefem-4-karboksylsyrederivater fra 35 desacetoksycefalosporin-1 $\beta$ -oksyder, hvilken syntese kunne vise seg å være tilstrekkelig økonomisk ved produksjon i stor

målestokk sammenlignet med den vanlige kjente teknikk omfattende substitusjonsreaksjoner anvendt på 7 $\beta$ -amino-3-acetoksymetyl-3-cefem-4-karboksylysyre (7-ACA), slik som den som er beskrevet i EP-søkn. 0 074 316, måtte en egnet kandidat for deoksygenereringsreaksjonene oppfylle minst de følgende krav:

- 1) Deoksygenereringsprosessen måtte være minst like brukbar på "silisium"-estere av cefemkarboksylysyrene dreiet seg om som deres "karbon"-ester, hvorved det vil være klart for fagmannen at vellykket opprettholdelse av "silisium"-estrene under flertrinnsomdanningen fremdeles er et sjeldent fenomen i det så absolutt intrikate område for  $\beta$ -laktamkjemil.
- 2) Uansett eller ikke samtidig å innarbeide anvendelse av "silisium"-estere måtte betingelsene for en egnet deoksygenereringsprosess, ny eller i og for seg kjent, være gjensidig tilpassbar på enkel måte med minst betingelsene for det foregående trinn som nødvendiggjør isolering av deoksygenereringsproduktet, og/eller betingelsene for det siste trinn, som så involverer isolasjon av produktet av erstatningen av bromatomet i 3-brommetylgruppen. Fortrinnsvis burde det selvfølgelig være mulig å tilpasse alle trinnene til hverandre slik at ingen isolasjon av mellomprodukter var nødvendig, og slik at alle trinn eventuelt kunne gjennomføres i den samme reaksjonsbeholder.

I lys av den individuelle art av hver av de mange sulfoksydreduksjonsmetoder fra den kjente teknikk kunne det imidlertid ikke forventes i det hele tatt av fagfolk at noen av disse metoder virkelig skulle kunne tilfredsstille kravene til en en-kolbeprosess spesielt med henblikk på bruk av silylerte mellomprodukter. Videre reduserer ethvert avbrudd som involverer isolasjon av et

168248

6

mellomprodukt i vesentlig grad fordelene ved å benytte "silisium"-estere i stedet for "karbon"-estere.

5 3) Utbyttene av deoksygeneringsreaksjonen må være nær kvantitativ fordi hele prosessen allerede omfatter et trinn, det vil si trinn c, der omdanningsutbyttet ofte kun er moderat i relativ målestokk.

10 4) En egnet kandidat for deoksygeneringen hvis anvendelse på en-trinnsbasis syntes attraktiv med henblikk på for eksempel reaksjonstemperatur, reaksjonstid og de benyttede kjemikalier, måtte være anvendbar i kombinasjon med ett eller flere av de andre trinn i hele prosessen uten å gå bort fra slike gunstige aspekter som en-trinnsforsøkene gir. Hvis anvendelse skulle synes å kreve en betydelig økning i bruk av kjemikalier, og/eller energiomkostninger, som for eksempel i forbindelse med øket avkjøling, og/eller reaksjonstid, ville kandidaten ikke lenger være så attraktiv.

20 Ved første blick behøver det ikke å synes så vanskelig å finne og å utvikle en egnet metode fordi litteraturen klart indikerer et antall sulfoksyd-deoksygeneringsmetoder som for eksempel i en artikkel av J. Drabowitz et al., "Org. Prep. and Proc.", 9(2), 63-83 (1977). Imidlertid finner mange av de generelle metoder og spesifikke prosedyrer som der beskrives, ikke økonomisk anvendelse innenfor cefalosporin-kjemiområdet. Selv om således disse snaut eller over hodet ikke benyttede deoksygeneringsmetoder muligens i prinsippet kunne være brukbare for å utvikle egnede betingelser som deoksygenerering med sink i eddiksyre og med triklorsilan, ble de utprøvet i enkeltrinnsanvendelse for å undersøke hvorvidt eller ikke slike metoder ville være forenelige ved bruk av silylerte mellomprodukter. De ble funnet enten å være uoverkommelige idet hele tatt eller slett ikke effektive nok. Hvorved selvfølgelig kostbare metoder som reduksjon med tributyltinnhydrid ikke kunne tas med i betraktning.

Derefter ble muligheten for å benytte metoder og prosedyrer, kjent som effektive i cefalosporinkjemien, tatt opp til prøving og utprøvet når de ble bedømt å være eventuelt forenelige med en-kolbesynteser omfattende gjennomføring av minst to etter hverandre følgende trinn uten isolering av mellomprodukter.

B.R. Crowley et al., "Tetrahedron", vol. 39, sidene 337-342 og 467 (1983), beskriver en noe tilsvarende flertrinnssyntese av 7 $\beta$ -amino-3-substituerte metyl-3-cefem-4-karboksylysyre-derivater ut fra desacetoksycefalosporin-1 $\beta$ -oksydderivater, imidlertid ved kun å benytte "karbon"-estere for beskyttelse av 4-karboksylysyredelen og hvorved konsekvent ikke benyttet silylerte mellomprodukter behøvde ytterligere bromering av metylengruppen nær svovelet ikke nødvendigvis være en alvorlig sidereaksjon, slik at selektiv debromering ikke behøvde å tre inn i den totale sekvens av trinn.

Når i nevnte prosess acylgruppen festet til 7 $\beta$ -amino-substituenten ikke er formyl, anvendes den indikerte deoksygeneringsmetode kun ved enkeltrinnsanvendelse. Deoksygeneringsmetoden som der anvendes involverer som kombinert middel acetylklorid for å aktivere svoveloksygenbindingen og kaliumjodid som reduksjonsmiddel. Bortsett fra variasjonen i oppnådde utbytter, det vil si 60-90% selv i enkeltrinns-gjennomføring, er denne metode ikke forenelig med anvendelsen "silisium"-estere i lys av redusert oppløselighet av kaliumjodid, av reaktiviteten for acetylklorid overfor "silisium"-estere ved eller over romtemperatur, og av uforeneligheten for de to benyttede oppløsningsmidler, det vil si for iseddik som ikke er egnet per se, og av dimetylformamid fordi reaktiviteten for dette oppløsningsmiddel overfor fosforpentaklorid som benyttes i sluttrinnet fjerner, acylgruppen fra 7 $\beta$ -substituenten.

US-PS 4 044 002 beskriver en sulfoksyd-deoksygeneringsprosess som kan anvendes på forskjellige cefalosporansyre-1-oksyder

og generelt estere derav, og benyttes som middel en kombinasjon av et acylbromid, av for eksempel acetylbromid, innført i minst 100% overskudd, og en strukturelt heller variabel bromopppfanger som tar opp brom som dannes i omdanningen ved addisjon og/eller ved substitusjon. Antagelig hovedsakelig på grunn av økonomiske grunner er de foretrukne bromopppfangerne enkle  $C_2-C_5$ -monoolefiner selv om  $C_5-C_8$ -cykloolefiner sannsynligvis er like effektive i henhold til den andre tabell i kolonne 12.

På tross av sin tilsynelatende effektivitet i minst den foretrukne driftsmåte har den nevnte prosess så avgjort vist seg ikke å være et attraktivt utgangspunkt for utvikling av en egnet og anvendelig deoksygeneringsprosess innenfor foreliggende oppfinnelses ramme, spesielt i lys av antydningene i patentet om et temperaturområde som er for høyt for tilpasning til i de mere ømfintlige "silisium"-estere.

Det vil være klart for fagmannen at det er forskjellige vitenskapelige artikler som angår bruken av generelt trivalente fosfor-forbindelser, spesielt fosfortriklorid og fosfortribromid, for deoksygenering av 1-oksyder av penicilliner og cefalosporiner, som for eksempel:

P. Claes et al., "J. Chem. Soc. Perkin I", 932 (1973),  
I.G. Wright et al., "J. Med. Chem.", 14, 1420 (1971) og  
G.V. Kaiser et al., "J. Org. Chem.", 35, 2430 (1970).

På samme måte er det et antall patenter og patentsøknader som spesifikt eller blant annet beskriver vellykket bruk av fosfortrihalogenider for deoksygenering av generelt "karbon"-estere av cefalosporin-1-oksyder, for eksempel BE-PS 737 121.

Selv om det ikke er så klart fra denne kjente teknikk at "silisium"-estere av cefalosporin-1-oksyder også vil være tilpassbare til virkelig utbytterik deoksygenering med fosfortriklorid, ble det under undersøkelsen av enkelttrinn funnet at trimetylsilylestre av i det minste noen cefalo-

sporin-1-oksyder kunne reduseres med fosfortriklorid i tilfredsstillende utbytter kun når reaksjonstemperaturen ble holdt ved ca.  $-70^{\circ}\text{C}$  eller lavere.

5 Som man kunne slutte ut av denne kombinerte kjente teknikk, måtte videre aktiveringen av dette reduksjonsmiddel med en relativt betydelig mengde dimetylformamid innarbeides i betingelsene, spesielt ved anvendelse av "silisium"-estere, hvis ikke et betydelig overskudd av fosfortriklorid ble  
10 benyttet i stedet. Slike aspekter gjorde allerede bruken av en slik deoksygeneringsprosess i to-trinns en-kolbeomdanning av 7 $\beta$ -acylamino-cefalosporin-1-oksyder til de tilsvarende 7 $\beta$ -amino-3-cefem-4-karboksylsyrederivater også uattraktiv, fordi videre tilsetning i det andre trinn av fosforpenta-  
15 klorid ved ca.  $-5^{\circ}\text{C}$  til en reaksjonsblanding inneholdende meget dimetylformamid i stedet for et betydelig overskudd fosfortriklorid nødvendigvis involverte sterk avkjøling og også mere fosforpentaklorid.

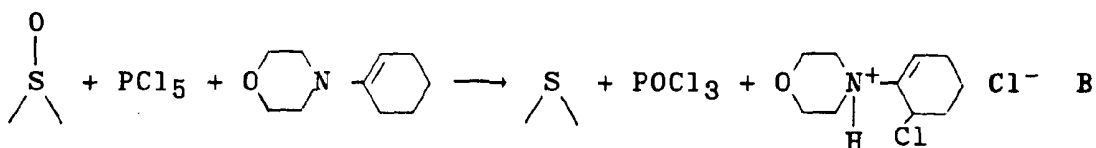
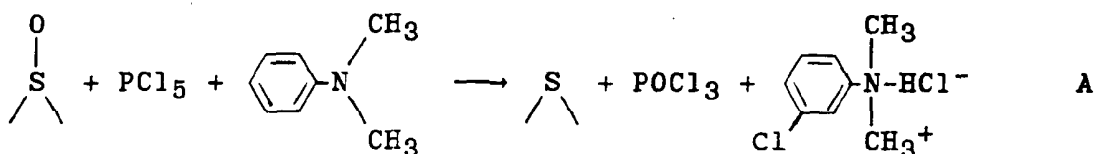
20 Relativ sterk avkjøling og antagelig konsekvent i forhold til gjenværende mengder av midler tilført tidligere, betydelig mere middel enn vanlig (fosfortriklorid i dette tilfelle) oppstod også i forsøk på å kombinere i en-kolbesyntese, deoksygeneringstrinnet med det foregående trinn i den totale  
25 prosess, slik at, uansett den totale en-kolbeprosess man tok sikte på og som ikke omfattet isolasjon av mellomprodukter, ble for fjern for betraktning.

I det håp til slutt å finne en egnet deoksygeneringsmetode  
30 hvis innarbeiding i to-trinns eller flertrinns en-kolbesynteser kunne gi mindre tilpasning til andre trinn, ble oppmerksomheten rettet mot en annen metode som i generell henseende angår bruken av fosforpentaklorid som reduksjons-  
35 middel, fordi midlet også benyttes fortrinnsvis i slutttrinnet i den totale sekvens. I henhold til forskjellige indikasjoner i den kjente teknikk har fosforpentaklorid i denne forbindelse vært benyttet gjentatte ganger i to med

168248

10

hverandre nært forbundne modifikasjoner hvorav begge omfattet fjerning av klor fra reaksjonsblandingen ved hjelp av substitusjon av et samtidig innført tertiært amin under samtidig dannelse av saltsyre som dannet et salt med det klorerte tertiære amin. De tilsvarende reaksjoner er formelt som følger:



Selv om begge metoder noen gang nevnes separat, er forskjellen mellom dem formelt kun at metode A benytter et N,N-dialkylaromatisk amin som blir substituert i den aromatiske ring i para- eller ortostilling, idet et kloratom blir bundet til et umettet aromatisk karbonatom, mens i metode B et kloratom innføres i en mettet allylposisjon.

I henhold til GB-PS 1 467 610 er det i lys av de leilighetsvis gode utbytter som der indikeres, dog uten korreksjon for det virkelige innhold av det ferdige isolerte produkt, også noe mer generelt mulig å benytte et tertiært amin som pyridin som ikke substitueres med klor under deoksygeneringen, men som allikevel kan fange opp klor i en viss grad ved dannelse av molekylærkomplekser mellom amin og molekylært klor.

I forbindelse med enkelte bemerkninger i forbindelse med mulige reaksjonsmekanismer har for eksempel metode A vært antydnet av M. Wakisaka et al., "Synthesis", pp. 67-68 (1980). Som allerede nevnt ovenfor er bruken av dimetylanilin og andre fortrinnsvis svake tertiære aminer som pyridin beskrevet i GB-PS 1 467 610, hvorved det som der hevdet også

ble oppnådd gode utbytter i to-trinns en-kolbesynteser av 7 $\beta$ -amino-3-substituerte metyl-3-cefem-4-karboksylsyre-derivater fra de tilsvarende 7 $\beta$ -acylamino-3-substituerte metyl-3-cefem-4-karboksylsyre-1 $\beta$ -oksydderivater selv under anvendelse av "silisium"-estere av utgangsstoffet.

Metode B som benytter enaminer som 1-morfolino-1-cykloheksan og fosforpentaklorid, har i mellomtiden blitt en standardmetode for deoksygenering av cefalosporin-1-oksyder. På samme måte er denne metode beskrevet av M. Wakisaka et al., supra, indikerende i tillegg at generelt sett er enaminer mere effektive enn dealkylaniliner for å fange opp klor på grunn av mindre oppstående sidereaksjoner.

Fordi denne kombinerte kjente teknikk for disse med hverandre forbundne metoder påpekte mulig gunstig anvendelse sogar når det gjelder "silisium"-estere, ble metodene A og B ansett å være de gunstigste kandidater for utvikling av to-trinns-metoden og spesielt de her beskrevne flertrinns en-kolbe-prosesser. I enkeltrinns-eksperimentering omfattende bruk av silylerte mellomprodukter viste således deoksygenering i nærvær av et slikt amin seg å være godt anvendelig, spesielt når man benytter relativt stabile substrater som fenylacet-amido-desacetoksycefalosporin-1 $\beta$ -oksyd, hvorved dimetylanilin oppførte seg overlegent overfor 1-morfolino-1-cykloheksan idet at optimale utbytter på over 90% ble oppnådd ved -45°C i løpet av betydelig kortere tid. Oppfangning av klor ved hjelp av slike midler var fremdeles i det vesentlige effektiv men definert allerede i mindre grad, når substratet omfattet som substituent i 3-stilling en heterocyklisk tiometylgruppe. Overraskende ble det imidlertid funnet omdanningsutbytter og sanne utbytter for isoleringen jevnt ned til et knapt interessant nivå ved kombineringsprosess med det siste trinn for å gi de endelige 7 $\beta$ -amino-3-cefem-4-karboksylsyrer, selv om anvendelse av utstrakt reaksjonstider under deoksygeneringen og/eller av et større overskudd av reagenser i en viss grad forbedret dette bildet.

Når det gjelder anvendelse og innføring av slike mer intrikate og mere interessante substituentter i 3-stilling syntes en kombinasjon av deoksygeneringstrinnet omfattende fosforpentaklorid og slike aminer eller enaminer med de foregående trinn i en flertrinns en-kolbesyntese, ved alle aspekter sett sammen, ikke interessante nok, slik at spesielt en total sekvens uten isolering av noe mellomprodukt ikke kunne gjennomføres på økonomisk attraktiv basis, spesielt under anvendelse av silylerte mellomprodukter.

Således ble det en gjenstand for oppfinnelsen å utvikle en ny deoksygeneringsprosess som under praktiske betingelser måtte være minst like effektiv som noen av de kjente 1-oksyd-deoksygeneringsprosesser i enkeltrinnsforsøkene, mens man spesielt benyttet "silisium"-estere ikke bare av relativt stabile desacetoksycefalosporin-1 $\beta$ -oksyder men også av cefalosporin-1 $\beta$ -oksyder med et mere intrikat substitueringsmønster i 3-stilling i cefemkjernen, idet håp at betingelsene for den nye prosess ville vise seg å være egnet for innpassing i flertrinns en-kolbesynteser.

Således angår foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte av den innledningsvis nevnte art og denne fremgangsmåte karakteriseres ved at deoksygeneringen gjennomføres ved -60 til -20°C i et inert organisk oppløsningsmiddel i nærvær av en ikke-enaminisk olefinisk forbindelse med minst en karbon-karbon-dobbeltbinding med ikke mer enn 3 hydrogenatomer bundet dertil, idet den ikke enaminiske olefiniske binding har funksjonen å fjerne klor i det minste delvis ved addisjon til en karbon-karbon-dobbeltbinding.

Rent generelt gir foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte som omfatter et antall reagenser og betingelser som i kombinasjon gir et viktig og overraskende resultat, nemlig:

1. bruken av en ekvivalent av en fosfor-forbindelse med valensen 5 i motsetning til den kjente teknikk som

beskriver reaksjoner med en fosfor-forbindelse med valensen 3 i stort overskudd;

2. bare en ikke-forutsigbar gruppe olefiner er effektiv (se oppfinnelsesbeskrivelsen ovenfor); og
- 5 3. ved anvendelse av den kjente teknikk ville en-kolbe-prosessen ikke kunne gjennomføres.

Av avgjørende betydning er her virkningen av den utmerkede reduksjon som oppnås ved oppfinnelsens en-kolbeprosess.

10 Fordi det primære basiske middel i deoksygeneringen, fosfor-pentaklorid, fortsatte å være interessant, ble det undersøkt hvorvidt en annen type sekundærmiddel i sin kapasitet til å fange opp klor, fortrinnsvis ved å arbeide ved en i det  
15 forskjellige mekanismer, kunne være mer effektivt spesielt med henblikk på anvendelse i flertrinnsynteser og på bruken av silylerte mellomprodukter. Sekundærmidler som pyrimidin tar under de involverte betingelser opp klor kun ved kompleksdannelse mens midler som dialkylanilin eller et  
20 klassisk enaminn, bortsett fra mulig opprinnelig oppfangning av klor ved kompleksdannelse, reagerer med klor kun ved substituering av hydrogen ved å danne en karbon-klorid-binding for hvert molekyl klor som forbrukes. Oppfangning av klor under denne type deoksygeneringsreaksjon ved tilsetning  
25 til en egnet karbon-karbon-dobbeltbinding under dannelse av to karbon-klorid-bindinger pr. molekyl klor som ble forbrukt, ble tilsynelatende hverken tatt i betraktning eller funnet å være effektiv, noe som til en viss grad kan synes overraskende, fordi reaksjonen, det vil si tilsetning og/eller  
30 substituering av klor med enkle ikke-enaminiske olefiner er vel kjent og en meget praktisert omdanning som kan avleses fra den foreliggende enorme mengde av litteratur.

Imidlertid er akkurat det faktum at det er en slik enorm mengde litteratur på denne tilsynelatende enkle reaksjon en  
35 indikasjon på at dette fremdeles ikke er tilstrekkelig forstått, slik det fremgår av innholdet av de mange artikler på dette emne. Den iboende komplekse tilstand uttrykkes

koherent av for eksempel S. Sharma et al. i "Halogenation of Olefines" ("Indian Chemical Manufacturer", 12, (no. 6), pp. 25-35 (1974)). Tilsynelatende er omdanningens hastighet, omdanningens hovedforløp, det vil si addisjon og/eller substituering, graden av mulig katalyse, påvirkning av lys og oksygen, påvirkning og deltagelse i sluttprodukter av benyttede oppløsningsmidler og så videre i en på ennu ikke måte forstått måte, bestemt av forskjellige faktorer som olefinets struktur, slik at det er meget godt mulig at forsøk har vært gjort andre steder ikke ga attraktive resultater på tross av anvendelse av åpenbart egnede betingelser, akkurat som et forsøk med et perfekt, normalt olefin som cykloheksan ikke ga noe lovende resultat i en tidligere fase av undersøkelsene som første til utvikling av den her beskrevne flertrinnsprosess.

Selv om den vellykkede addisjon av brom til enkle olefiner under deoksygenering av "karbon"-estere av cefalosporin-1-oksyder er kjent fra det ovenfor nevnte US-PS 4 044 002, vil det være klart at dette patent mangler tilstrekkelig antecedent basis i denne forbindelse, fordi, i lys av andre aspekter, prosessene i det vesentlige ikke er de samme, idet addisjon av brom i nevnte prosess skjer ved et betydelig høyere temperaturområde hvorved mulighetene for å benytte "silisium"-estere i nevnte prosess ikke vises, og reaksjonen av brom med karbon-karbon-dobbeltbindingen i henhold til den enorme litteratur uansett, er et relativt mindre problematisk foretagende.

Fordi et preliminært forsøk involverende ikke-katalytiske betingelser og et vanlig olefin, det vil si cykloheksen, som anvendt på trimetylsilyl-7 $\beta$ -fenylacetamido-3-(1-metyl-(1H)-tetrazol-5-yl-tiometyl)-3-cefem-4-karboksylat-1 $\beta$ -oksyd, fremstilt ved hjelp av silylering med heksametyldisilazan, ga et skuffende resultat, ble det undersøkt hvorvidt et noe uvanlig olefin, nemlig cis-cyklookten, anvendt på et mere stabilt substrat, kunne gi bedre ydelse.

I enkeltrinnsforsøk ga resultatene med anvendelse med små  
overskudd av fosforpentaklorid og cis-cyklookten på trimetyl-  
silylestere av 1 $\beta$ -oksydene av 7 $\beta$ -fenylacetamido-3-metyl-3-  
cefem-4-karboksylsyre (et relativt stabilt substrat) og på  
5 7 $\beta$ -fenylacetamido-3-(1-metyl-(1H)-tetrazol-5-yl-tiometyl)-3-  
cefem-4-karboksylsyre (et relativt ømfintlig substrat,  
fremstilt in situ i diklormetan ved hjelp av varierende, men  
gjensidig like overskudd av trimetylklorsilan og N,N-dimetyl-  
anilin var heller overraskende.

10 Tatt i betraktning de virkelige innhold av utgangs- og  
sluttprodukter var de virkelige utbytter for omdanning og  
isolering, oppnådd etter 15 minutters reaksjon ved -45°C,  
utmerkede, og overskred de som ble oppnådd ved noen annen  
15 kjent prøvet deoksygeneringsprosess.

Det vil være klart at under de ovenfor antydde betingelser  
som kun utgjør en driftsmåte for den foreliggende deoksyge-  
neringsprosess, blir en del av klorete forbrukt ved substi-  
20 tuering av N,N-dimetylanilin til en relativ grad som varierer  
med størrelsen av overskuddet av midlet når det tilføres for  
å bevirke hurtig og gjennomført silylering av substratet  
cefalosporansyre-1-oksyder, slik at, på en viss måte, den  
vellykkede driftsmåte kombinerer to klorforbrukende sekundær-  
25 midler, hvorav et, det vil si N,N-dimetylanilin, som var  
kjent å være effektivt om enn ikke under identiske betingel-  
ser.

I denne henseende må det imidlertid påpekes, at i motsetning  
30 til de tidligere kjente prosedyrer, dimetylanilin i denne  
modifikasjon av den foreliggende deoksygeneringsprosess  
benyttes i forbindelse med et minst i det vesentlige likt  
overskudd av klorsilanmidlet.

35 Ytterligere utstrakt praktisk undersøkelse av den sanne art  
av den foreliggende deoksygeneringsprosess avdekket for-  
skjellige viktige trekk som måtte tas i betraktning for å

komme frem til et antall fordelaktige driftsprosedyrer ved den brukbare nye deoksygenereringsprosess ifølge oppfinnelsen.

5 Det så ut til at de først skuffende resultater med sykloheksen under de antydede betingelser ikke så mye var forårsaket av den relativt ømfintlige art av det spesielle substrat som ble benyttet og heller ikke av den omstendighet at, under identiske betingelser som ikke spesifikt er tilpasset den individuelle art av dette olefin, er sykloheksen vanligvis mindre effektivt enn cis-cyklookten, 10 hvilket spesielle olefin idag av ikke forklarbare grunner viser seg å være mer effektivt enn de fleste andre olefiniske forbindelser inneholdende en etylenisk binding med tilsammen 2 eller 3 hydrogenatomer bundet til de umettede karbonatomer.

15 Når man benyttet "karbon"-estere av cefalosporin-1-oksyder syntes behovet for katalyse ikke å være så fremherskende og slike tilfeller kan leilighetsvis katalysen sogar utelates. Når man imidlertid benyttet "silisium"-estere, syntes 20 katalyse å være så og si en nødvendighet, i det minste når omdanningene skal gjennomføres ved den samme lavere temperatur og i samme korte reaksjonstider.

25 Det er velkjent fra den generelle teknikk at reaksjonen av molekylært klor med den olefiniske dobbeltbinding kan katalyseres på forskjellige måter. Imidlertid har denne materie vist seg å være ekstremt kompleks da den involverer variasjoner med den spesielle art av dobbeltbindingen og med ytterligere betingelser som konstitusjonen av reaksjons- 30 mediet. Produktkonstitusjonen kan også påvirkes av katalysen.

På omtrent samme måte, spesielt i forbindelse med fenomenets kompleksitet, kan også oppfangning av klor av sekundærmidlene av olefinisk art som benyttes ved den foreliggende deoksygenereringsprosess også katalyseres på forskjellige måter. 35

Et klart tilfelle av katalyse ble funnet ved som katalysator å benytte et N,N-di(lavere)alkylformamid som N,N-dimetylformamid av hvilke en relativ mengde opptil 30 mol-% med henblikk på mengden cefalosporin som var tilført vanligvis syntes å være tilfredsstillende. Denne type katalyse kan benyttes med hell spesielt når man starter med separat fremstilte, mer eller mindre rene estere, eller fra in situ fremstilte estere eller anhydrider, når slike preparater ikke involverer overskudd av katalyserende midler, slik tilfelle er med trimetylsilylering ved hjelp av heksametyldisilazan slik det er beskrevet i EP-søkn. 0 043 630, eller når reaksjonsbiproduktene som oppstår fra esterfremstillingsmetoden ikke utgjør katalyserende stoffer i seg selv.

I omtrent de samme relative mengder som antydnet ovenfor gir enkelte typer tertiære aminer i slike tilfeller også effektiv katalyse, uansett om de samtidig er kombinert med en minst ekvivalent mengde av en sur og ønsket kompleksdannende forbindelse som for eksempel trimetylklorsilan. Meget egnede aminer i denne henseende er N,N-dialkylaniliner. Således gir samtidig innføring av ca. 10 mol-% N,N-dimetylanilin til deoksygenering av en cefalosporansyre-1-oksyd-trimetylsilyl-ester fremstilt ved hjelp av heksametyldisilazan, en betydelig katalytisk virkning som ikke kan forklares kun ved den omstendighet at en liten del av klorret forbrukes ved kjernesubstituering av aminet.

Mens andre typer tertiære aminer, uansett om de er tilbøyelig til substituering av klor, på samme måte viser en katalytisk påvirkning, kan enkelte tertiære aminer som tilsynelatende ikke substitueres av klor under omdanningen, sogar betydelig sinke deoksygeneringen. Herved menes pyridin og enkelte aminer av pyridintypen, som synes å danne sterke molekylære komplekser med fosforpentaklorid, åpenbart også når de anvendes i forbindelse med en ekvivalent mengde av for eksempel trimetylklorsilan. De eksperimentelle observasjoner som er involvert er i akutt motsetning til prosessen i det

168248

18

tidligere nevnte GB-PS 1 467 610 der pyridin og N,N-dimetyl-anilin nevnes i samme åndedrag.

5 Generelt kan saltsyresalter av forskjellige tertiære aminer også bevirke katalyse i en viss grad. Slike salter dannes automatisk ved oppløsning av utgangs-1-oksydene av cefalospo-  
10 ransyrer ved hjelp av et halogenholdig middel og et tertiært amin. Forskjellige tertiære aminer som også de relativt sterke basiske alifatiske tertiære aminer, for eksempel trietylamin, kan derfor benyttes i denne forbindelse, men når man benytter enkelte baser av pyridintypen ble innføring av betydelige overskudd av slike baser funnet å kunne unngås i forbindelse med hurtig deoksygenering ved  
15 relativt lave temperaturer i lys av den sinking som var forårsaket av dannelsen av kompleksene mellom for eksempel pyridin og fosforpentaklorid selv når overskuddet av en slik base kompenseres av et i det minste ekvivalent overskudd av det halogenholdige forestringsmiddel, for eksempel trimetylklorsilan.

20 Et annet trekk som må betraktes for å komme frem til en egnet anvendelse av foreliggende deoksygeneringsprosess er i forbindelse med et aspekt som er velkjent i den generelle teknikk. Flere typer olefiniske forbindelser og et antall  
25 individuelle olefiniske forbindelser, gjør, selv når de er i stand til å forbruke molekylært klor i høy hastighet ved relativt lave temperaturer, dette ikke bare ved addisjon til karbon-karbon-dobbeltbindingen, men samtidig også ved substituering, for eksempel på et umettet karbonatom eller et  
30 nærliggende karbonatom slik at saltsyre dannes samtidig. Dette saksforhold har vist seg å være ekstremt kompleks og forholdet mellom addisjon og substituering er for eksempel avhengig av de valgte reaksjonsbetingelser.

35 Under henvisning til olefiniske forbindelser med relativ enkel struktur kan 1-olefiner som 1-heksen med 3 hydrogenatomer bundet til de 2 umettede karbonatomer, avhengig av de

ytterligere betingelser, i vesentlig grad ta opp molekylært klor ved substituering. Den relative grad av substituering kan betydelig reduseres når man samtidig benytter generelt meget hurtigere reagerende 1-olefiner uten noe hydrogenatom bundet til det ikke-terminale umettede karbonatom mens det ofte er neglisjerbart når man benytter olefiniske forbindelser med ikke-terminale karbon-karbon-dobbelbindinger som 2-heksen og så videre.

Når man benytter silylgrupper for beskyttelse av 4-karboksylgruppen, hvilke grupper i seg selv er ømfintlige og/eller gjør hele molekylet mere følsomt, ble dette aspekt i en viss grad undersøkt på samme måte ifølge oppfinnelsen, uansett det faktum at prosessen i det minste ved lave temperaturer sannsynligvis ikke involverte noen reaksjon med fritt molekylært klor.

I disse tilfeller ledsages anvendelsen av 1-olefiner som 1-heksen av innføring av mindre enn en ekvivalent mengde av et egnet tertiært amin som trietylamin, men ikke pyridin, for å bekjempe ugunstige virkninger som vises av sannsynligvis saltsyre som utvikles under reaksjonen. Det er da generelt tilstrekkelig å benytte ca. 50 mol-% av basen eller en mindre mengde hvis den relative grad av substituering av olefinet omtrent kan bedømmes ved eksperimentering eller ved informasjoner som kan avledes fra den generelle teknikk. Basen kan innføres på en gang ved begynnelsen av deoksygeneringen eller gradvis under omdanningen. Det skal her bemerkes at et overskudd av tertiær aminbase, eventuelt benyttet i den foregående forestringstrinn, ikke kan være tilstrekkelig i lys av en for stor total surhet i mediet som et resultat av bruken av dette overskudd i forbindelse med en i det minste like stor overskytende mengde av det halogenholdige middel, trimetylklorsilan.

Det skal påpekes at bruken av slike olefiner som heksen som beskrevet ovenfor involverer anvendelse av utvalgte betingel-

ser, justert individuelt, og som i tillegg krever relativt mere utstrakte reaksjonstider og/eller høyere temperaturer, generelt ikke er foretrukket når deoksygeneringsreaksjonen ifølge oppfinnelsen innarbeides i en-kolbe flertrinns-  
5 prosessene, i lys av eventuelle midler for å tilpasse dioksygeneringstrinnet til andre trinn deri, spesielt når slike prosesser forbindes med beskyttende silylering.

I henhold til dette ble det funnet at, i det minste ved  
10 enkeltrinnsforsøk, olefiner som sterkt varierte i arten av karbon-karbon-dobbeltbinding, kan anvendes som sekundærmidler i fosforpentaklorid-mediert deoksygenering av estere av forskjellige cefalosporansyre-1-oksyder og at egnetheten av et gitt olefin er relatert å finne individuelle egnede  
15 betingelser med henblikk på for eksempel arten av for-estringsgruppe, katalyse og graden av konkurrerende substi-tuering av olefinet, i stedet for selektiv addisjon til karbon-karbon-dobbeltbindingen.

Gjenstand for oppfinnelsen er som nevnt og i henhold til  
20 dette derfor en fremgangsmåte av den innledningsvis nevnte art for deoksygenering av cefalosporin-1 $\beta$ - og/eller cefalo-sporin-1 $\alpha$ -oksyder, og fremgangsmåten karakteriseres ved det som fremgår av side 12, 3. avsnitt.

25 Enaminer som 1-morfolino-1-cykloheksen ekskluderes fra oppfinnelsen fordi de fra den kjente teknikk er kjent å være effektiv i denne henseende.

30 Prinsipielt kan, i stedet for fosforpentaklorid, alternative midler kjent i teknikken som effektive ved deoksygenering av sulfoksyder, som fosforpentaklorid, brukes mer eller mindre generelt, men fosforpentaklorid er klart det industrielt foretrukne middel.

35 Fordi olefinenes evne til å fjerne klor fra fosforpenta-klorid-mediert deoksygenering av cefalosporin-1-oksyder ble

funnet å være meget parallell med olefinenes evne til å ta opp molekylært klor i det minste delvis ved addisjon til karbon-karbon-dobbeltbindinger, kan i prinsippet ethvert olefin som kan ta opp molekylært klor under tilsvarende betingelser ved en hurtig reaksjon under 0°C, benyttes ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen.

Som en konsekvens kan den olefiniske forbindelse være et monoolefin, et diolefin eller et polyolefin med en eller flere karbon-karbon-dobbeltbindinger i en kjede eller i en ring. Hvis den olefiniske forbindelse inneholder mer enn en karbon-karbon-dobbeltbinding kan den relative mengde olefin som benyttes reduseres i henhold til antallet dobbeltbindinger. I et diolefin eller polyolefin kan dobbeltbindingene eventuelt være i konjugert posisjon, selv om benzenoidforbindelser og heteroaromatiske forbindelser klart utelukkes da de ikke lett adderer klor til karbon-karbon-dobbeltbindinger.

I lys av omgivelsesbetraktninger kan en polyolefinisk forbindelse også være en polymerforbindelse med karbon-karbon-dobbeltbindinger mer eller mindre regulært bundet til en bærende ramme, spesielt når man benytter silylbeskyttelse av cefem-4-karboksylysrene.

Det er også mulig å benytte  $\alpha,\beta$ -umettede funksjonelle forbindelser som  $\alpha,\beta$ -umettede nitrider, dog i det tilfelle fortrinnsvis med ikke mer enn et hydrogenatom bundet til hvert karbonatom i karbon-karbon-dobbeltbindingen.

Den olefiniske forbindelse kan ha forskjellige substituenten i forskjellige posisjoner, men det er ingen grunn til å ha en meget elektronegativ gruppe som nitro bundet til et av de umettede karbonatomer eller til et nærliggende karbonatom i lys av den betydelige reduksjon av elektrondensiteten ved det umettede sentrum. Mindre forenelig er også substituenten som hydroksy, karboksy og karbamoyl som kan reagere med

fosforpentaklorid. Mulige substituenten plassert nær eller noe fjernere posisjoner er for eksempel alkoksy, alkyltio, brom eller klor, idet klor allerede er innført automatisk hvis et diolefin benyttes i omtrent halvekvimolare mengder.

5  
Spesielt i lys av de ekstra omkostninger som vanligvis forbindes med anvendelsen av polyolefiner og intrikat substituerte olefiniske forbindelser, omfatter et sett primære egnede olefiniske forbindelser monoolefiner og 10 diolefiner med en eller begge karbon-karbon-dobbeltbindinger anbragt i en kjede på 3-20 karbonatomer eller i en ring på 4-12 ringkarbonatomer, hvorved det totale antall hydrogenatomer bundet til karbonatomene i en karbon-karbon-dobbeltbinding ikke er større enn 2, omfattende ikke-terminale karbon-karbon-dobbeltbindinger og terminale slike uten 15 hydrogenatomer bundet til de indre umettede karbonatomer.

Selv om det vanligvis og i lys av de foreliggende betingelser ved prosessen ikke lett er mulig nøyaktig å forutsi 20 graden av addisjon av klor i forhold til graden av substitusjon av klor, er det generelt og spesielt ved anvendelse av "silisium"-estere av cefalosporansyre-1-oksydene mere foretrukket å bruke en monoolefinisk eller diolefinisk forbindelse med en eller to ikke-terminale karbon-karbon-dobbeltbindinger, fordi det kan slutes fra den kjente 25 teknikk at substitusjonsgraden generelt økes ved å plassere dobbeltbindingen i terminalposisjon. De omfattede olefiniske forbindelser kan oppvises cis-trans-isomeri, men det er ofte ingen preferanse eller kun liten fordel ved å benytte trans-isomeren i stedet for den tilsvarende cis-isomer og vise 30 versa.

I henhold til det velkjente aspekt at trisubstituerte olefiniske bindinger og tetrasubstituerte olefiniske 35 bindinger i større grad tar opp molekylært klor betydelig hurtigere enn ikke-terminale disubstituerte olefiniske bindinger, er heller egnede olefiner ved fremgangsmåten

ifølge oppfinnelsen de olefiniske forbindelser som inneholder en eller to ikke-terminale karbon-karbon-dobbeltbindinger, hvorved en eller begge karbonatomer i dobbeltbindingen i tillegg er substituert med en rett lavere- $C_{1-4}$ -alkylgruppe.

Et generelt meget effektivt og med henblikk på andre olefiner med en ikke-terminal disubstituert dobbeltbinding noe foretrukket olefin viste seg å være cis-cyklookten. Den noe foretrukne posisjon for dette olefin med henblikk på tilsvarende olefiner som cyklohepten og heksen-2 har ikke så mye forbindelse med bedre omdanningsutbytte som oppnås, fordi forskjellen i denne henseende ofte er meget liten. Imidlertid ble det overraskende funnet at ut fra forskjellige substrater med formel I var det med cis-cyklookten ofte lettere på få forsøk å nå meget tilfredsstillende isolering. Ved bruk av cis-cyklookten under praktiske betingelser viste det seg ikke lenger å være nødvendig å behandle moderluten for å oppnå isolasjonsutbytter nær omdanningsutbyttene bestemt ved høytrykkskromatografi.

Et generelt egnet område for temperaturen under deoksygeneringen viste seg å være  $-60$  til  $-20^{\circ}\text{C}$ . Valget av temperatur bestemmes i stor grad av strukturen av det valgte olefin og stabiliteten til den beskyttende gruppe  $R_1$  hvis art også viste seg å påvirke reaktiviteten for sulfoksygruppen overfor deoksygenering. Hvis  $R_1$  er en ømfintlig gruppe lik trimetylsilyl er det generelt fordelaktig å benytte temperatur under  $-30^{\circ}\text{C}$  hvorved det er en forskjell i hvilken grad "silisium"-esteren fremstilles in situ. Hvis en slik ester fremstilles ved hjelp av like overskudd av et klorsilanmiddel og et egnet tertiært amin som trietylamin eller dimetylanilin, er det tilrådelig å benytte temperaturer på ca.  $-40^{\circ}\text{C}$  for helt å utelukke muligheten for ytterligere spalting av 7 $\beta$ -acylamino-substituenten på grunn av det lille overskudd fosforpentaklorid som vanligvis innføres for deoksygeneringen. Faren for dette er imidlertid i praksis minimal

168248

24

fordi i henhold til den silyleringsmetode som benyttes blir  
overskuddet av base som innføres under silyleringen alltid  
kompensert av en i det minste vesentlige ekvivalent mengde  
klorsilanmiddel.

5  
Deoksygeneringen ifølge oppfinnelsen gjennomføres i et egnet  
inært oppløsningsmiddel. I denne henseende kan forskjellige  
typer oppløsningsmidler benyttes, for eksempel oppløsnings-  
midler av eter- og alkylestertypen. Gode utbytter og liten  
10 tilpasning til arten av oppløsningsmidler oppstår fra bruken  
av alkylnitriler som acetonitril og propionitril. Spesielt  
gode oppløsningsmidler er halogenerte hydrokarboner som  
kloroform, diklormetan og 1,2-dikloretan. Hvis ønskelig, for  
eksempel ut fra oppløslighetsgrunner for estrene med formel  
15 I, kan oppløsningsmidler av forskjellige typer benyttes.

Som antydnet ovenfor blir deoksygeneringsprosessen ifølge  
oppfinnelsen generelt mere hensiktsmessig utført i nærvar av  
en katalysator eller et additiv som fremmer hurtig omdanning  
ved relativt lav temperatur. Som forklart kan stoffer som  
20 fremmer hurtig omdanning allerede være til stede når den  
beskyttende forestringsgruppe  $R_1$  innføres, fortrinnsvis in  
situ, ved å omsette utgangscefalosporansyre-1-oksydet med  
for eksempel et halogenholdig middel som trimetylklorsilan i  
nærvar av et egnet tertiært amin.  
25

Generelt, og spesielt når man går ut fra tidligere fremstilte  
mer eller mindre rene "karbon"-estere eller fra andre typer  
estere eller anhydrider, fortrinnsvis fremstilt in situ, ved  
30 hjelp av midler som ikke tilveiebringer katalyse den  
etterfølgende deoksygenering av seg selv eller på grunn av  
deres omdanningsprodukter ved forestrings- eller anhydrid-  
dannelsesprosessen, slik som for eksempel saltsyresalter av  
et tertiært amin, tilsettes en katalysator eller en omdan-  
ningspromotor med hensikt.  
35

Fortrinnsvis blir en slik med hensikt tilsatt katalysator eller omdanningspromotor mest økonomisk benyttet i relative mengder som ikke overskrider 30 mol-% med henblikk på mengden benyttet cefalosporinoksyd.

5 Foretrukne forbindelser i denne henseende er N,N-dilavereformamider som N,N-dimetylformamid, og/eller generelt tertiære aminer som fortrinnsvis ikke engasjeres i relativt sterke komplekser med fosforpentaklorid og som eventuelt kan  
10 ved substituering forbruke endel av klorete som kan fjernes fra deoksygeneringsreaksjonen. Foretrukne tertiære aminer i denne henseende er N,N-dilavere-alkylaniliner som N,N-dimetylanilin.

15 I lys av det ovenfor indikerte aspekt at en vilkårlig olefinisk forbindelse benyttes som sekundærmiddel ved deoksygeneringsprosessen ifølge oppfinnelsen i varierende relative mengder ikke kan forbruke klor kun ved addisjon til en karbon-karbon-dobbeltbinding, kan oksygenerings-  
20 betingelsen kompletteres ved samtidig eller gradvis tilsetning av maksimalt 50 mol-% av et relativt sterkt basisk tertiært alifatisk amin som trietylamin eller N-metylmorfolin eller lignende, for å nøytralisere utviklet saltsyre. Hvis så graden av katalyse som tilveiebringes ved denne fase  
25 og/eller ved dets saltsyresalt ikke er tilstrekkelig for hurtig omdanning ved lav temperatur, tilsettes også noen mol-% av et N,N-dilavere-alkylformamid.

Utgangsforbindelsene med formel I for fremgangsmåten av den  
30 første gjenstand for oppfinnelsen omfatter en beskyttende gruppe  $R_1$  som gir disse forbindelser karakteren av enten et blandet anhydrid eller en ester.

De blandede anhydridene med formel I fremstilles generelt  
35 hensiktsmessig in situ. Den beskyttende gruppe fjernes etter deoksygenering ved mild hydrolyse, fortrinnsvis utført in situ, for å gi forbindelse med formel II der  $R_1$  er hydrogen



4-brombenzoylmetanol, trimetylacetyloksymetanol, acetoksy-  
metanol, 5-hydroksy-5-metyl-tetrahydrofuran-1-en, 3-hydroksy-  
3-metyl-1,3-dihydroisobenzofuran-1-en og tilsvarende  
forbindelser som brukes i cefalosporinkjemien. Mere spesielt  
5 er hydroksy-karbon-forbindelsene pentaklorfenol, 2,2,2-  
trikloretnol, difenylmetanol, benzylalkohol, 4-nitro- og  
4-metoksybenzylalkohol og t-butanol.

Hvis karbonestrene med formel I som skal benyttes i deoksyge-  
neringen inneholder sekundære substituentter som trenger  
beskyttelse, for eksempel hydroksy-, karboksy- og sulfo-  
grupper bundet til substituentene  $R_2$  og  $R_3$ , gjennomføres  
beskyttelsen hensiktsmessig in situ før deoksygeneringen,  
fortrinnsvis ved silylering ved bruk av for eksempel  
15 trimetylklorsilan og et egnet tertiært amin som trietylamin,  
N,N-dimetylanilin, eller for eksempel heksametyldisilazan, og  
en katalysator som sakkarin. Sekundære umettede hetero-  
cykliske amingrupper som til stede i imidazol og 1,2,3-(1H)-  
triazol kan på samme måte beskyttes ved silylering eller ved  
20 acylering ved hjelp av et enkelt syreklorid som acetylklorid  
eller benzoylklorid, eller et laverealkylklorformat i lys av  
lett fjerning av slike acylgrupper ved mild hydrolyse  
etterpå. Hvis karboksylsyrene eller karboksylatsaltene med  
formel I skal benyttes som utgangsstoffer gjennomføres  
25 beskyttelsen av cefalosporin 4-karboksylsyregruppen for-  
trinnsvis in situ ved å danne et blandet anhydrid. Hvis slike  
utgangscefalosporansyre 1-oksyder i tillegg omfatter en eller  
flere av de ovenfor nevnte reaktive sekundære substituentter,  
blir beskyttelsen av alle substituentter som trenger beskyt-  
30 telse fortrinnsvis oppnådd ved silylering, eventuelt  
kombinert med acylering av den type sekundære heterocykliske  
amingrupper som antydes ovenfor.

I praksis er imidlertid slik ytterligere beskyttelse av  
35 reaktive substituentter inneholdt i  $R_2$  og  $R_3$ , ofte ikke  
nødvendig.

168248

28

Den eksperimentelle manipulasjon av prosessen i henhold til foreliggende oppfinnelses første gjenstand er enkel. Oppløsningen av en ester eller et blandet anhydrid med formel I i et egnet oppløsningsmiddelsystem, eventuelt efter foregående fremstilling in situ av et blandet anhydrid og beskyttelsen av reaktive sekundære substituenten, for eksempel ved silylering, bringes til den valgte reaksjonstemperatur eller til en til å begynne med noe lavere temperatur. Eventuelt under avkjøling efter oppnåelse av den valgte lave temperatur blir den olefiniske forbindelse tilsatt i fortrinnsvis 0-30 %-ig molart overskudd hvis denne forbindelse er et monoolefin. Hvis den olefiniske forbindelse inneholder mer enn 1 karbon-karbon-dobbelbinding kan den relative molarmengde av den olefiniske forbindelse eventuelt reduseres vesentlig i forhold til antallet dobbelbindinger mens man holder et overskudd lik 0-30%.

Bortsett fra mulige noe eksepsjonelle tilfeller er de generelle betingelser for bruk av eller ikke nødvendigvis bruk av katalysatorer eller hurtige omdanningspromotorer som følger:

Som antydnet tidligere blir fortrinnsvis 0-30 mol-% av en egnet katalysator innført eventuelt hvis utgangsforbindelsen med formel I er en ester eller et blandet anhydrid avledet fra et cefalosporansyre-1-oksyd og for eksempel en karboksylsyre. Noe avhengig av arten av den olefiniske forbindelse er innføring av en katalysator vanligvis nødvendig når man som utgangsmateriale benytter andre typer blandede anhydrider, spesielt under henvisning til "silisium"-estere, når slike blandede anhydrider ikke fremstilles in situ ved et kombinert middel som efterlater ubrukte mengder av det kombinerte middel og/eller reaksjonsprodukter som HCl-salter av egnede tertiære aminer. Hvis den valgte olefinforbindelse reagerer med kloreringsmidler i det vesentlige ikke bare ved addisjon av klor, innføres nu ca. 50 mol-% eller mindre av et egnet tertiært amin som trietylamin på en gang eller gradvis, hvis

nødvendig sammen med noen mol-% av et N,N-dilavere-alkylformamid.

I enkelte tilfeller, der arten av substituenten  $R_2$  i praksis utøver en relativt høy negativ virkning på reaktiviteten for sulfoksygruppen, for eksempel når  $R_2$  er 1-pyridinium-metyl, kan anvendelsen av en katalytisk mengde av for eksempel N,N-dimetylformamid være fordelaktig ved enhver driftsprosedyre ved deoksygeneringsprosessen ifølge oppfinnelsen.

Et ca. 5-30 %-ig molart overskudd av fosforpentaklorid innføres derefter fulgt av en omrøringsperiode ved den valgte lave temperatur der graden hovedsakelig avhenger av den valgte reaksjonstemperatur. Som en indikasjon er, selv når man benytter egnede "silisium"-estere, ca. 15 minutters ytterligere omrøring ved  $-45^{\circ}\text{C}$  vanligvis lenge nok. Den oppnådde reaksjonsblanding hydrolyseres omhyggelig på vanlig måte.

I lys av de vanskeligheter man har med kombinasjonen i en kolbe av sogar de beste og mest egnede kjente cefalosporin-1-oksyd-deoksygeneringsprosesser med andre tilskattede trinn, kunne det slett ikke forventes av fagmannen at den foreliggende deoksygeneringsprosess, på tross av god og sogar overlegen oppførsel i enkelt trinnsforsøk, virkelig skulle virke tilfredsstillende og uten vanskeligheter deoksy i to-trinns- og flertrinns en-kolbeprosesser.

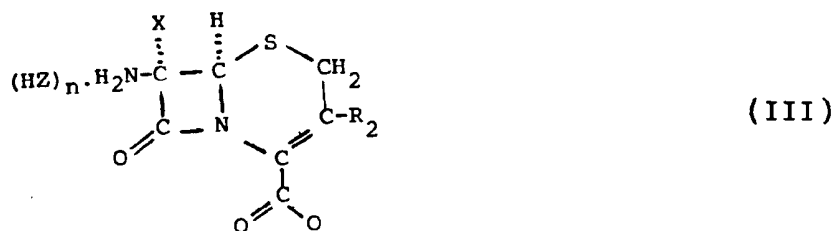
Derfor ble den tilsynelatende letteste kombinasjon, det vil si en to-trinns en-kolbeprosess omfattende den nye deoksygeneringsprosess ifølge oppfinnelsen og spalting av 7 $\beta$ -acylamino-substituenten, fortrinnsvis ved som middel å benytte fosforpentaklorid i forholdet til i det vesentlige kjente metoder, prøvet først. Overraskende var behovet for tilpassning heldigvis lett i praksis slik at den nye deoksygeneringsprosess var tilpassbar til en-kolbeomdanninger med minst en vesentlig del av forbindelsene omfattet av formel I

168248

30

for å gi de i posisjonene 3 og 7 tilsvarende substituerte 7β-aminocefalsporansyrederivater.

I henhold til dette forløper samtidig med oppfinnelsens fremgangsmåte en andre prosess for syntese av 7β-aminocefalosporansyrederivater med formel III,



15 eventuelt omfattende fjerning av "karbon"-esterresten R<sub>1</sub>' for å oppnå forbindelser med formel III der R<sub>1</sub>' er hydrogen eller et saltet dannende kation, og der videre

X er som angitt ovenfor,

20 R<sub>1</sub>' er hydrogen eller et saltdannende kation eller en "karbon"-esterrest som pentaklorfenyl, benzyl, 4-nitrobenzyl, 4-metoksybenzyl, 1-benzhydrylgruppe, 2,2,2-trikloretyl og t-butyl,

25 R<sub>2</sub> er som angitt ovenfor, men implikerende at foregående innførte silylgrupper for å beskytte hydrokso, karbokso og sulfogrupeer og/eller silylgrupper eller acylgrupper for å beskytte umettede heterocykliske sekundære amingrupeer, er fjernet for å gi den frie substituent eller salter derav,

30 HZ er en saltdannende sterk syre som p-tolylsulfonsyre eller saltsyre, som vanligvis benyttet i cefalosporinkjemien, og

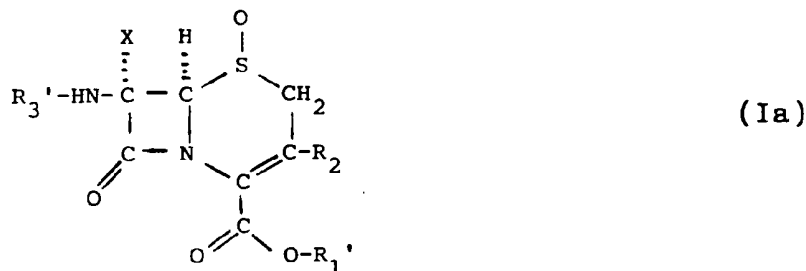
n er 1 eller 2 når X er hydrogen og når X ikke er hydrogen kombinert med at R<sub>1</sub>' er hydrogen, eller

n er 1 når X ikke er hydrogen og R<sub>1</sub>' er "karbon"-esterrest.

35 I henhold til aspekter velkjente i cefalosporinkjemien er isoleringen av forbindelser med formel III i form av

syreaddisjonssalter, ovenfor angitt som (HZ) n, hovedsakelig noe som dreier seg om isolasjonsprosedyren og stabiliteten. Uavhengig arten av gruppe  $R_1'$  kan n være 0 eller 1 hvis X er hydrogen. Hvis så  $R_1'$  er hydrogen, er  $R_1$  vanligvis 0 mens når  $R_1'$  er en "karbon"-esterrest som t-butyl, kan det være hensiktsmessig å isolere forbindelsen som syreaddisjonssalt ( $n=1$ ). Hvis imidlertid X ikke er hydrogen kan stabiliteten for sluttproduktet nødvendiggjøre isolering som syreaddisjonssalt ved å følge metoder som 1 og for seg er kjent, mere spesielt når på den samme tid  $R_1'$  er en "karbon"-esterrest. Slik det også er kjent er det å danne syreaddisjonssalter en variant av å danne indre salter på grunn av nærværet av ytterligere karboksy-, sulfo-, umettede heterocykliske sekundære aminogrupeer og tertiære dialkylaminogrupeer i substituenten  $R_2$ , og tilfeller der  $R_2$  er en 1-pyridinium-metylgruppe.

I henhold til dette omfatter en slik to-trinnsprosess for fremstilling av forbindelser med formel III ved at 7 $\beta$ -acylamino-3-cefem-4-karboksylysyre 1-oksydderivater med formel Ia



der

X er som angitt ovenfor,

$R_1'$  er hydrogen eller et saltdannende kation, eller en "karbon"-esterrest som angitt ovenfor,

$R_2$  er som angitt ovenfor, eventuelt implikerende beskyttelse av reaktive substituenten inneholdt i  $R_2$  før deoksygenering som beskrevet ovenfor, og

$R_3'$  er en substituert acetylgruppe  $R_5$ -CH<sub>2</sub>-CO tilsvarende en gruppe som kan innføres ved penicillin-fermentering, og

der  $R_5$  er hydrogen, aryl, alkyl, cykloalkyl, alkenyl, aryloksy, aryltio, alkyltio, eller  $R_3'$  er en benzoyl-gruppe,

5 omdannes uten isolering av produktet etter deoksygeneringen ved de sekvensielle følgende trinn, eventuelt gjennomført i den samme reaksjonsbeholder:

- a) en silylering av cefalosporin-4-karboksylgruppen når man går ut fra forbindelsen med formel Ia der  $R_1'$  er hydrogen eller et saltdannende kation, og/eller en eventuell beskyttelse av silylering og/eller acylering på reaktive substituenten inneholdt i  $R_2$  som beskrevet ovenfor,
- 10 b) en deoksygenering i et halogenert hydrokarbonopløsningsmiddel under anvendelse av fosforpentaklorid i nærvær av 1 ethvert tilfelle en olefinisk forbindelse, med minst en karbon-karbon-dobbeltbinding med ikke mer enn 2 hydrogenatomer bundet dertil, som fjerner klor hovedsakelig ved addisjon til karbon-karbon-dobbeltbindinger og eventuelt i nærvær av tilsatt eller allerede tilstedeværende katalysator eller additiv,
- 15 c) en deacyleringsreaksjon som spalter 7 $\beta$ -acylamino-substituenten i henhold til kjente prosedyrer ved tilsetning sekvensielt av et egnet tertiært amin som dimetylanilin og fosforpentaklorid for in situ og danne det tilsvarende imidklorid, og et egnet monohydroksyalkan som isobutanol eller et alkandiol som 1,3-dihydroksypropan for å danne den tilsvarende iminoeter og til slutt vann for hydrolyse av iminoetergruppen og av lett fjernbar beskyttende grupper.
- 20

30 Det er eksperimentelt mulig å gjennomføre hele sekvensen av trinn i en og samme reaksjonsbeholder opp til slutthydrolysen, som i det minste delvis også kan gjennomføres i samme beholder. Det er leilighetsvis fordelaktig å tilsette den imidkloridholdige reaksjonsblanding i trinn c) til overskudd av foravkjølt hydroksyalkan anbragt i en annen beholder.

35 Sluttproduktene med formel III isoleres ved i og for seg

kjente metoder, eventuelt inkludert hydrolytisk eller reduktiv spalting av en "karbon"-esterrest  $R_1'$ .

5 Mens andre typer oppløsningsmidler kan benyttes på utmerket måte leilighetsvis i prosessen som nettopp beskrevet, er det generelt foretrukket å benytte halogenerte hydrokarboner som kloroform, 1,2-dikloreten og spesielt diklormetan.

10 Også i lys av den generelt egnede temperatur på under  $-35^\circ\text{C}$  for det fosforpentaklorid-medierte imidkloriddannende trinn c), er det foretrukket å gjennomføre deoksygeneringstrinnet b) ved temperaturer mellom  $-35$  og  $-65^\circ\text{C}$  for å minimalisere ekstraomkostninger i forbindelse med ytterligere avkjøling.

15 Spesielt av økonomiske grunner og i lys av den mest egnede tilpasning til den etterfølgende amidbindingsspaltning er det foretrukket å gjennomføre deoksygeneringen med fosforpentaklorid i nærvær av en monoolefinisk forbindelse med en ikke-terminal karbon-karbon-dobbeltbinding, anordnet i en  
20 kjede på 4-12 karbonatomer eventuelt substituert på et eller begge umettede karbonatomer med en metyl eller etylgruppe, eller i en karbocyklisk ring på 5-8 karbonatomer, eventuelt substituert og et umettet karbonatom med en metyl- eller etylgruppe.

25 Spesielt i lys av den omfattende isolering av sluttproduktene i isoleringsutbytter som nærmer seg omdanningsutbyttene, har en spesielt enkelt olefin vist seg å være meget effektiv, nemlig cis-cyklookten.

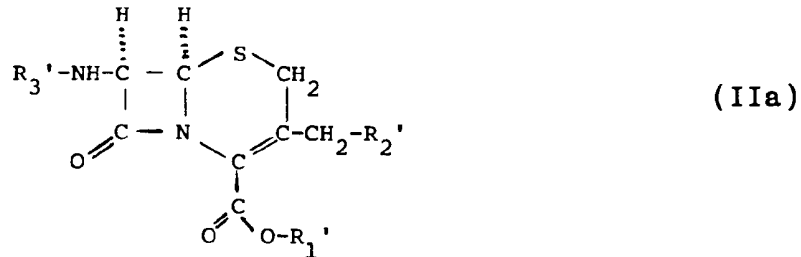
30 Ved å benytte utgangsforbindelsene ifølge formel Ia er den generelt foretrukne beskyttende gruppe  $R_1'$  trimetylsilylgruppen. Når man benytter "karbon"-estere med formel Ia er t-butylgruppen foretrukket i forhold til andre tilsvarende  
35 grupper  $R_1'$ .

Gruppene  $R_3'$  som fortrinnsvis benyttes er fenylacetyl og fenoksyacetyl.

Et tredje aspekt ved den her beskrevne teknikk er en flertrinnsyntese, opp til slutt-isolasjonsprosedyren, fortrinnsvis gjennomført i en og samme reaksjonsbeholder, av 7 $\beta$ -acylamino-cefalosporansyrederivater ut fra 7 $\beta$ -acylamino-desacetoksycefalosporansyre-1 $\beta$ -oksydderivater, hvorved 7 $\beta$ -acylamino-substituenten fortrinnsvis er den samme som en 6 $\beta$ -acylamino-substituent av penicilliner som kan fremstilles ved fermentering, for eksempel fenylacetyl eller fenoksyacetylamino, men kan også omfatte en benzoylgruppe eller formylgruppe som substituenten  $R_3'$ . Ved denne prosess blir deoksygeneringsprosessen ifølge oppfinnelsen anvendt i det siste trinn. De foregående trinn etterlater rester av forskjellige kjemikalier som generelt forringet tilfredsstillende deoksygenering i henhold til kjente prosesser, idet sluttutbyttene ikke var gode nok når man benyttet vanlige mengder av de involverte midler, mens vesentlige utbytteforbedringer hvis overhode mulig krevet uøkonomiske overskudd av slike midler og også utvidede reaksjonstider.

Overraskende og i motsetning til kjente prosesser har den nye deoksygenering vist seg å være anvendelig uten slike uøkonomiske faktorer. Selv når man benytter silylerte mellomprodukter, krevet dens tilpasning i denne flertrinns en-kolbesyntese heldigvis få eller ingen endringer i de relative mengder benyttede kjemikalier, reaksjonstider og reaksjonstemperaturer sammenlignet med anvendelsen i enkeltrinnsforsøk.

I henhold til dette forløper samtidig også en syntese av 7 $\beta$ -acylamino-3-substituerte metyl-cefalosporansyrederivater med formel IIa,



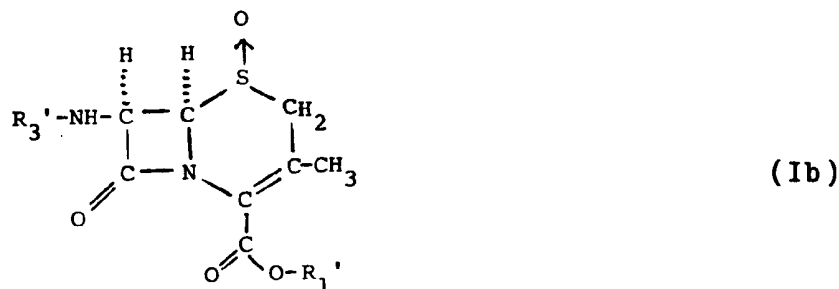
eventuelt med fjerning av "karbon"-esterrester  $R_1'$  for å oppnå forbindelser med formel IIa der  $R_1'$  er hydrogen eller et saltdannende kation, der

$R_1'$  er hydrogen eller et saltdannende kation eller en "karbon"-esterrest som angitt ovenfor,

$R_2'$  er (lavere)alkoksy, (lavere)alkyltio, (lavere)alkanoyl-  
oksy, (lavere)alkanoyltio, brom når  $R_1'$  er en "karbon"-  
esterrest, en 1-pyridingruppe eventuelt med substitu-  
enter bundet til den heterocykliske ring, eller en  
eventuelt substituert heterocyklisk tiogruppe som angitt  
ovenfor, implisitt at silylgrupper som eventuelt er  
innført for å beskytte hydrokso-, karbokso- og sulfo-  
og/eller silylgrupper eller acylgrupper som eventuelt er  
innført for å beskytte umettede heterocykliske sekundære  
amingrupper er fjernet for å gi den frie substituent  
eller salter derav, og

$R_3'$  er formyl eller en gruppe som angitt ovenfor.

I henhold til dette omfatter en slik flertrinnsfremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel IIa ved at 7 $\beta$ -acylamino-3-metyl-3-cefem-4-karboksylysyre-1 $\beta$ -oksyd-derivater med formel Ib



der

$R_1$ ' er hydrogen eller et saltdannende kation, eller en "karbon"-esterrest som angitt ovenfor, og

$R_3$ ' er formyl eller en gruppe som angitt ovenfor,

5 omdannes uten isolering av mellomprodukter ved i sekvens de følgende trinn, eventuelt utført i samme reaksjonsbeholder:

a) en silylering av karboksygruppen for å innføre en silylgruppe som trimetylsilylgruppen eller dimetylsilylgruppen via karboksylatoksygen bundet til en ytterligere cefalosporanyldel med formel Ib, eventuelt gjennomført in situ, når man går ut fra en forbindelse med formel Ib hvori  $R_1$ ' ikke er en "karbon"-estergruppe,

10 b) en lysindusert bromering av 3-metylgruppen i en forbindelse med formel Ib for å oppnå en forbindelse med 3-brommetylgruppen ved bruk av et N-bromamid eller et N-bromid som bromeringsmiddel,

15 c) hvis nødvendig, og hovedsakelig bestemt av arten av substituentene  $R_1$ ' og  $R_3$ ', erstatning med hydrogen av bromatomet eller -atomene ført i trinn b) i tillegg i metylengruppen er svovelatomet dihydrotiazinringen ved hjelp av omsetning med et trialkyl eller triarylfosfitt,

20 d) hvis det ikke er ønskelig å fremstille forbindelser med formel IIa der  $R_1$ ' er "karbon"-esterrest og  $R_2$ ' er brom, innføring av substituenten  $R_2$ ' ved erstatning av bromatomet innført i trinn b) i metylgruppen, og

25 e) deoksygenering av sulfoksygruppen under anvendelse av fosforpentaklorid i nærvær av i ethvert tilfelle en olefinisk forbindelse, med minst en karbon-karbon-dobbeltbinding med ikke mer enn 2 hydrogenatomer bundet dertil, som fjerner klor hovedsakelig ved addisjon til en karbon-karbon-dobbeltbinding, og eventuelt i nærvær av tilsatt eller allerede tilstedeværende katalysator eller additiv.

30 Hvis det er ønskelig å gjennomføre prosessen i henhold til dette uten bruk av "karbon"-estere for beskyttelse av 4-karboksylgruppen i cefalosporindelen, innføres beskyttelsen

for denne gruppen fortrinnsvis ved silylering som gjennomføres i det første trinn a) hensiktsmessig ved en in situ-prosedyre. Hvis utgangsmateriale ter et salt, for eksempel et natriumsalt eller et trietylaminsalt, blir et monohalogensilan som trimetylklorsilan eller dimetyloxyklorsilan tilsatt til suspensjonen av salt i et egnet vannfritt organisk oppløsningsmiddel. Et dihalogensilan som dimetyldiklorsilan kan også benyttes på en slik måte at produktet overveiende til utelukkende er et dicefalosporanyl-dimetylsilan.

Hvis utgangsmaterialet er et cefalosporansyre-1 $\beta$ -oksyd kan silyleringen gjennomføres med de samme klorsilanmidler under tilsetning av i det vesentlige ekvivalente mengder av et egnet tertiært amin som trietylamin. I lys av å minimalisere gjenværende mengder av kjemikalier, spesielt med henblikk på den best egnede og flytende gjennomføring av trinn b), er det imidlertid foretrukket å gjennomføre silylering ved hjelp av i det vesentlige den fremgangsmåte som er beskrevet i EP 0 043 630, ved bruk av silyleringshjelpemidler i form av en avbalansert mengde av et fortrinnsvis lavt kokende heksa-substituert disilazan med den generelle formel



der UVW hensiktsmessig er laverealkyl- og/eller laverealkoksygrupper som metyl og metoksy, mens man tilsetter en egnet sterk silyleringskatalysator som sakkarin.

Denne silyleringskatalysator har vist seg å være tilfredsstillende nok ved anvendelse i det første trinn i flertrinns en-kolbeprosessen i redusert målestokk. Med henblikk på den av åpenbare grunner ønskede enkle gjennomføring av hele prosessen ble imidlertid et silyleringstrinn nøyaktig som antydnet i EP 0 043 630 funnet ikke å være tilstrekkelig pålitelig å reproduserbart under anvendelse i industriell målestokk under de selektive og optimaliserte involverte be-

tingelser. Et hovedproblem syntes å ha forbindelse med den i stor skala mere vanskelige totale fjerning og/eller uvirksomgjøring av de siste rester av ammoniakk utviklet under silyleringen, fordi selv meget små gjenværende mengder av ikke tilstrekkelig inaktivert ammoniakk syntes å forstyrre det etterfølgende bromeringstrinn. Et relativt mindre problem oppstod leilighetsvis med opprettholdelse av silylbeskyttelsen under hele prosessen spesielt ved gjennomføring av bromeringstrinn som beskrevet nedenfor.

Ved forsøk ble det overraskende funnet mulig å omgå slike problemer ved å endre silyleringsbetingelsene for utgangsdessacetoksycefalosporansyre-1 $\beta$ -oksydderivatet med et heksasubstituert disilazan i et halogenert hydrokarbonoppløsningsmiddel, for eksempel diklormetan, på en slik måte at silyleringsblandingen i tillegg ikke bare inneholdt en fortrinnsvis relativt sterk silyleringskatalysator som sakkarin i relative mengder på 0,005 til 5 mol-%, men også en organisk forbindelse i relative mengder på 1 til 50 mol-%, hvilken organisk forbindelse er tilbøyelig til silylering ved for eksempel heksametyldisilazan under påvirkning av for eksempel sakkarin.

Fortrinnsvis innføres den ytterligere organiske forbindelse i en mengde større enn mengden av for eksempel sakkarin.

Den ytterligere organiske forbindelse i den første tilnær- melse har en funksjon med henblikk på å lette ekstrudering av ammoniakk i gassform, og/eller å binde ammoniakk, for eksempel ved å danne et tilstrekkelig sterkt kompleks eller salt, for derved å binde ammoniakkenes kapasitet. I et annet aspekt ble det funnet å være hensiktsmessig at den andre forbindelse var tilbøyelig til silylering, slik at den kan fjerne det vanligvis innførte lille overskudd av de heksasubstituerte disilazan, men dog ikke på en slik måte at silyleringen skjedde på bekostning av en total silylering av desacetoksycefalosporindelen. Det sistnevnte betyr at

silylderivatet av den ytterligere organiske forbindelse kan virke som silyleringsmiddel for desacetoksycefalosporeindelen, mens den altså fortrinnsvis er mere reaktiv overfor luftfuktighet enn det silylerte desacetoksycefalosporein-1 $\beta$ -oksydderivat, idet innslipp av luftfuktighet er vanskelig å forhindre helt under arbeidet i industriell skala.

Foretrukne midler i denne henseende er derfor de vanligvis noe sure forbindelser som hører til de følgende klasser, som vanligvis utgjør relativt svakere silyleringskatalysatorer i henhold til EP 0 043 630:

- åpne imider som 3,3-dimetylglutarimid eller mettede cycliske imider som succinimid,
- åpne acylurinstoffer som 3-benzoyl-1-fenylurinstoff eller mettede cycliske acylurinstoffer som hydantoin, og
- åpne eller mettede cycliske N-sulfonylkarbonamider.

Disse forbindelser inneholder derfor en hård rest mellom to acyltyperester (karbonyl eller sulfonyl).

Et spesielt foretrukket middel i denne henseende er succinimid.

For å indikere hva som menes med en relativt sterk silyleringskatalysator skal oppmerksomheten henvises til linjene 4-19 på side 6 i EP 0 043 630 som inneholder en oppsummering av egnede katalysatorer, og til linjene 20-23 på samme side som antyder de spesielt foretrukne katalysatorer. Av de ovenfor antydene forbindelser i generell henseende er relativt svakere silyleringskatalysatorer gjøres tilkjenne av eksemplene i EP 0 043 630, for eksempel i tabellene som følger med eksemplene 7 og 85.

Det vil være klart for fagmannen at silylering med heksametyldisilazan ved bruk av en liten til meget liten relativ mengde av en relativt sterk silyleringskatalysator som sakkarin i kombinasjon med, noe som vanligvis vil være

168248

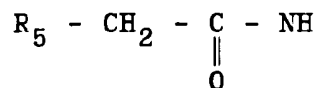
40

tilfelle, en vesentlig større mengde av for eksempel succinimid, ikke er det samme som silylering i nærvær av sakkarin under anvendelse av en blanding av for eksempel heksametyldisilazan i ekvivalent mengde og i tillegg trimetylsilylsuccinimid fremstilt separat, hvilket alternativ er mulig i henhold til EP 0 047 560 (for eksempel eksempel I samme steds), spesielt fordi den ytterligere anvendelse av succinimid ikke krever bruken av større mengder heksametyldisilazan.

Det vil også være klart at en forbedring i silyleringsbetingelsene av den ovenfor beskrevne art kan oppnås på lignende måte og også praktisk ved å innføre en kombinasjon av 0,005 til 5 mol-% av en egnet sterk silyleringskatalysator som sakkarin med en noe mindre enn ekvivalent mengde av et heksasubstituert disilazan og en relativt mindre ekvivalent mengde av et silylderivat av en svakere silyleringskatalysator som antydnet ovenfor, for eksempel N-trimetylsilylsuccinimid. Når som vanlig utgangdesacetoksycefalosporin-1 $\beta$ -oksydderivat inneholder en silylerbar gruppe med behov for beskyttelse, for eksempel generelt 4-karboksygruppen, vil det i forhold til mengden cefalosporin benyttes ca. 0,8 til høyst en ekvivalent (eller ca. 40 til høyst 50 mol-%) disilazan i kombinasjon med 0,01 til ca. 0,5 ekvivalenter) eller vanligvis 1 til ca. 50 mol-%) av for eksempel N-trimetylsilylsuccinimid, på en slik måte at det benyttes et overskudd på 0,01 til 0,03 silylgruppeekvivalenter. Dette gode alternativ kan synes mindre økonomisk fordi det står i relasjon til bruken av et andre silyleringsmiddel som må prepareres separat, men dets fordel kan inter alia være at det i sammenligning kan være mindre succinimiddeler til stede i blandingen.

Det er i prinsippet mulig å benytte cefalosporinsyre-1 $\alpha$ -oksyder, men anvendelse av de tilsvarende 1 $\beta$ -oksyder resulterer vanligvis i bedre sluttutbytter og 1 $\beta$ -oksydene er også lettere å fremstille rent generelt.

Ved storskalafermentering av penicilliner kan det oppnås forbindelser som som 6 $\beta$ -substituent generelt har gruppen:



5  
10  
15  
der  $R_5$  kan varieres vesentlig. Slike penicilliner kan overføres økonomisk og gi høyt utbytte via deres 1 $\beta$ -oksyd til de tilsvarende substituerte 3-metylcefalosporsyrer (også kalt desacetoksycefalosporiner) ved prosesser velkjent i denne teknikk. Etter omdanning til deres 1 $\beta$ -oksyder er slike desacetoksycefalosporsyrer de økonomisk mest egnede utgangsstoffer, spesielt når  $R_5$  er fenyl eller fenoksy. I henhold til dette kan gruppen  $R_5$  omfatte substituenten som trenger beskyttelse, for eksempel spesielt hydrokso, som like lett kan silyleres i trinn a).

20  
25  
Avhengig av arten av gruppene  $R_5$  og  $R_1'$  og de nøyaktige betingelser i trinn b) kan noe materiale gå tapt på grunn av en viss grad av samtidig bromering i metylengruppen i substituenten  $R_5-CH_2$ , hvilken bromsubstituent og høyst partielt erstattes med hydrogen i trinn c). Hvis det er ønskelig på noen måte å eliminere denne sidereaksjon kan en annen substituent  $R_3'$  benyttes, for eksempel formyl- eller benzoyl, hvilke substituenten ikke bromeres i noen vesentlig grad.

30  
35  
Spesielt i lys av den omstendighet at prosessen som her beskrevet ikke omfatter noen sidekjedeoppspaltningstrinn, er en viss variasjon i det benyttede oppløsningsmiddel absolutt mulig. Generelt mest egnet er imidlertid halogenerte hydrokarboner, spesielt lavtkokende eksempler som kloroform, eller mere hensiktsmessig 1,2-dikloretan, og helst diklorometan.

Det lysinduserte bromeringstrinn b) er i det vesentlige det samme som det som er beskrevet i fremgangsmåten ifølge EP

0 034 394. Avhengig av forsøksskalaen og konstruksjonsvinklene, kan bestrålingen gjennomføres for eksempel i en enhet, eller i en serie enheter, gjennom hvilke oppløsningen føres ved pumping fra en reservoarbeholder, som kan være avkjølt for å gi en så og si enhetlig indre temperatur i alle bestrålingsenheter, hvorfra små prøver kan hentes for å verifisere analytisk bromeringens fremskriden, for eksempel ved å gjennomføre en NMR-analyse, og som hyppig ble benyttet for å gjennomføre det foregående silyleringstrinn.

Som beskrevet i EP 0 034 394 er det generelt effektivt før oppstartning av bestrålingen å innføre et additiv som ødelegger eller nøytraliserer små gjenværende mengder av silazanet som ble benyttet eller nedbrytningsprodukter derav. Egnet som et slikt additiv er sulfaminsyre.

Som antydnet i det samme patent kan anvendelse av en hvilken som helst av de kjente midler i denne teknikk benyttet for termisk, peroksydkatalysert eller lysindusert bromering av reaktive karbon-hydrogen-bindinger benyttes, for eksempel et bromkarbonamid som N-bromacetamid og N-bromkaprolaktam, eller N-bromkarbonimider som N-bromftalimid eller 1,3-dibromhydantoin, eller N-bromsulfonamider og N-bromsulfonimider som N-bromsakkarin. Fortrinnsvis er bromeringsmidlet en bromsuccinimid.

Fullstendig eller i det vesentlige fullstendig bromering av metylgruppen bundet til ringkarbon 3 i dihydrotiazinringen ledsaget vanligvis av en viss bromering av etylengruppen ved siden av svovelet, graden av denne sidereaksjon påvirkes av de nøyaktige betingelser og av arten av substituenten av  $R_3'$  og  $R_1'$ . Brom som innføres i tillegg i denne metylengruppe må ofte erstattes av hydrogen for å oppnå relativt gode sluttutbytter. Dette kan gjennomføres i trinn c) ved hjelp av den prosess som er beskrevet i EP 0 001 149, generelt ved bruk av fosfiner som trialkyl- og triarylfosfitter. Tributylfosfitt ble funnet å være egnet i det hele.

Fordi estere av 7 $\beta$ -substituerte-3-brommetyl-3-cefem-4-karboksylsyre per se er brukbare og verdifulle verktøy når det gjelder cefalosporinkjemien, kan den foreliggende prosess som beskrevet tilpasses syntese og isolering av slike forbindelser ved direkte å anvende deoksygeneringstrinnet e) 5 etter trinn c) mens man utelukker substitusjonstrinnet d). I en viss grad er dette aspekt kompatibel med å benytte silylbeskyttelse av karboksygruppen, men i lys av den velkjente tendens til 3-brommetyl-3-cefem-4-karboksylyrer til å danne sammensmeltede laktonderivater ved intramolekylar ringslutning, noe som er vanskelig helt og holdent å forhindre, er det her foretrukket å bruke beskyttelse med "karbon"-estere. Det er i denne henseende noe foretrukket for R<sub>1</sub>' å benytte t-butylgruppen. 10

I trinn d) erstattes bromatomet i 3-brommetylgruppen av resten R<sub>2</sub>' i henhold til prosedyrer kjent per se. For å øke, hvis dette skulle være nødvendig, substitusjonsreaksjons- 15 hastigheten, og/eller å øke oppløseligheten for enkelte R<sub>2</sub>'-holdige midler, kan et mindre volum av et i det vesentlige vannfritt sterkt dipolart aprotisk oppløsningsmiddel som N,N-dimetylformamid, N-metylpyrrolidon og heksametylfosfortriamid, tilføres, fordi relativt små mengder av slike oppløsningsmidler ikke i alvorlig grad skader hurtig og belønnende ydelse av den etterfølgende deoksygeneringsprosess ifølge oppfinnelsen og sogar kan gi en viss katalyse av 20 deoksygeneringen.

En i denne henseende på det nuværende tidspunkt viktig 30 samling av sluttprodukter med formel IIa inneholder for substituentgruppen R<sub>2</sub>' en vanligvis umettet heterocyklisk tiogruppe. Slike tioler kan bringes til reaksjon i nærvær av en nær ekvivalent mengde av et egnet tertiært amin slik som trietylamin eller N,N-dimetylanilin, eller kan også på 35 hensiktsmessig måte innføres som et tilsvarende tiolat som for eksempel et metalltiolat som natrium- eller kaliumtiolat. I henhold til EP 0 047 560 er det imidlertid mulig innenfor

prosessens ramme for fremstilling av forbindelser med formel I Ia leilighetsvis fordelaktig å gjennomføre substitueringsreaksjonen under anvendelse som tioleringsmiddel av den tilsvarende trimetylsilyltioeter. Hvis ønskelig kan reaksjonstiden reduseres og/eller reaksjonstemperaturen, vanligvis innenfor området -10 til +25°C, reduseres ved tilsetning til reaksjonen mellom 3-brommetylcefalosporin-mellomproduktet og trimetylsilyltioeter-heksametylfosforsyretriamid i vesentlig mindre enn ekvivalent mengde, noe som gjør hensiktsmessig bruk av det som er beskrevet i EP 0 091 141.

Det vil være klart at denne spesielle modifikasjon som involverer bruken av trimetylsilyltioetere kan være spesielt effektiv hvis den heterocykliske del av tiolet inneholder en substituent som trenger beskyttelse, eventuelt for å oppnå maksimale utbytter, som hydroksy, karboksy og lignende, hvilke substituenten så silyleres sammen med tiolgruppen, fortrinnsvis ved bruk av heksametyldisilazan og katalysator.

I slutttrinnet e) blir den nye deoksygenereringsprosess ifølge oppfinnelsen benyttet under anvendelse av olefiniske forbindelser innen en redusert ramme, omtrent som antydnet ovenfor, idet at i lys av tilstrekkelig tilpasning med de foregående trinn er det foretrukket å benytte olefiniske forbindelser som tar opp klor hurtig så vel som overveiende til eksklusivt ved addisjon. Selv om det, selv ved individuell hensiktsmessig utviklede betingelser, de generelt hurtigreagerende terminalolefiner i en ytterligere substituent på det indre umettede karbonatom kan benyttes, og generelt diener også, er det foretrukket å benytte en monoolefinisk forbindelse med en ikke-terminal karbon-karbon-dobbeltbinding, plassert i en kjede på 4-12 karbonatomer eventuelt substituert på ett eller begge umettede karbonatomer med en metyl- eller etylgruppe, eller i en karbo-cyklisk ring med 5-8 karbonatomer, eventuelt substituert på et umettet karbonatom med en metyl- eller etylgruppe. Av

generelle effektivitetsgrunner og med henblikk på høy omdanning og høye isolasjonsutbytter, har cis-cyklookten igjen vist seg å være et usedvanlig egnet olefin.

5 Det vil være klart ut fra den tidligere presenterte diskusjon at det er generelt foretrukket å gjennomføre deoksygenerings-  
trinnet under hensiktsmessig tilsetning av en katalysator. Meget gode katalysatorer er N,N-dialkylformamider der det vanligvis ikke er nødvendig å benytte mer enn 30 mol-% med  
10 henblikk på mengden innført cefalosporin. Det er også mulig å tilveiebringe tilsiktet katalyse ved å tilsette i tilsvarende reaktive mengder visse tertiære aminer, spesielt et N,N-dialkylarylamid, under erkjennelse av at en mindre del av  
15 klor tas opp ved substitusjon på den aromatiske kjerne, for eksempel N,N-dimetylanilin. Det er også mulig å kombinere slike katalytiske additiv, for eksempel å innføre mindre mengder av for eksempel N,N-dimetylformamid så vel som N,N-dimetylanilin. Det skal derfor igjen påpekes at avhengig av de nøyaktige betingelser for ett eller flere av de  
20 foregående trinn, spesielt med henblikk på bestanddelene i trinn a) og d), kan tilsiktet katalyse av trinn e) eventuelt utelates.

Det skal påpekes at deoksygeneringsprosessen ifølge oppfin-  
25 nelsen er primært relatert anvendelsen av minst en ekvivalent mengde av den olefiniske forbindelse som kloropppfangende middel, ikke tatt i betraktning at i praksis kan det like godt være mulig å utvikle en likeledes egnet deoksygenerings-  
prosedyre som med hensikt kombinerer en i det vesentlige  
30 mindre enn ekvivalent mengde av olefin med en annen type kloropppfangende middel, for eksempel et N-amin eller N,N-dialkylaromatisk amin eller sogar pyridin, hvilket ytterligere middel forbruker klor ved en annen type kjemisk binding. Slike intervensjoner betraktes herved ikke å utgjøre  
35 et resultat av uavhengig inventivvirksomhet.

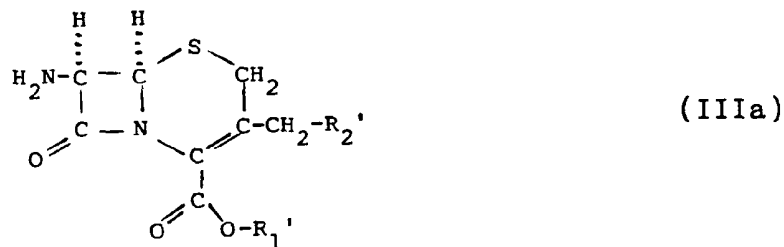
Slik det har vært indikert i begynnelsen har den primære gjenstand for foreliggende oppfinnelse å utvikle egnede, brukbare og gjensidig tilpassbare betingelser for forskjellige omdanninger som deltar i en flertrinns syntese, fortrinnsvis utført i en og samme reaksjonsbeholder, av forskjellige 7 $\beta$ -amin-3-substituerte-metyl-3-cefem-4-karboksytsyrederivater ut fra visse 7 $\beta$ -acylamino-3-metyl-3-cefem-4-karboksytsyre-1-oksydderivater, spesielt i forbindelse med de lettere oppnåelige 1 $\beta$ -oksyder, og med henblikk på arten av 7 $\beta$ -acylamino-substituenten til godt tilgjengelige eller økonomiske fremstillbare utgangsstoffer, hvilken totalsyntese derfor ikke vil involvere isolering av noe mellomprodukt, og hvilken syntese i tillegg ville være tilpassbar en varende beskyttelse av for eksempel cefalospurin-4-karboksygruppen ved fortrinnsvis silylering hensiktsmessig gjennomført in situ hvorved en hovedbetragtning hadde relasjon til effektiv og flytende innføring av et sulfoksyddeoksygeneringstrinn, for hvilket en ny prosess måtte utvikles.

Ut fra den gunstige anvendelse av den nylig fundne deoksygeneringsprosess som beskrevet ovenfor i forbindelse med enkolbefremstilling av 7 $\beta$ -amino-3-substituerte-3-cefem-4-karboksytsyrederivater fra 7 $\beta$ -acylamino-3-substituert-3-cefem-4-karboksytsyre-1-oksydderivater, og videre med henblikk på fremstilling av 7 $\beta$ -acylamino-3-substituerte-metyl-3-cefem-4-karboksytsyrederivater fra 7 $\beta$ -acylamino-3-metyl-3-cefem-4-karboksytsyre-1 $\beta$ -oksydderivater, kunne man kanskje få det inntrykk at kombinasjonen av resultatene av begge de foregående prosesser for å oppnå den totale syntese av 7 $\beta$ -amino-3-substituert-metyl-3-cefem-4-karboksytsyrederivater fra 7 $\beta$ -acylamino-3-metyl-3-cefem-4-karboksytsyre-1 $\beta$ -oksydderivater, gjennomført uten isolering av mellomprodukter, skulle være enkel.

Det skal imidlertid være klart at det ikke uten videre kunne forutsies at det endelige sidekjedespaltingstrinn kan

gjennomføres uten å forringe eller å gjøre uøkonomisk uattraktiv, dette siste trinn i lys av nærværet av eventuelt hindrende relativt betydelige mengder av et antall kjemikalier som er tilbake fra de første trinn på side 36, for eksempel spesielt succinimid, trimetylsilylsuccinimid, 5  
overskuddet av fosfitt anvendt i vesentlig overskudd, og de prinsipielt ikke godt kjente biprodukter fra den forbrukte mengde av fosfitt i trinn c).

10 Sammen med oppfinnelsen henger derfor en fremgangsmåte for syntese av 7β-amino-3-substituerte metylcefalosporansyrederivater med formel IIIa



20 eventuelt omfattende isolering av sluttproduktene i form av syreaddisjonssalter ved bruk av en generelt kjent sterk mineral- eller organisk syre, og fjerning av "karbon"-esterrester  $R_1'$  for å oppnå forbindelser med formel IIIa der  $R_1'$  er hydrogen eller et saltdannende kation, der  $R_1'$  er hydrogen eller et saltdannende kation eller en "karbon"-esterrest som angitt ovenfor, og  $R_2'$  er som angitt ovenfor.

30 I henhold til dette omfatter en slik flertrinnsprosess for fremstilling av forbindelser med formel IIIa ved at 7β-acyl-amino-3-metyl-3-cefem-4-karboksytsyre-1β-oksydderivater med formel Ib, hvor

35 substituentene er  $R_1'$  og  $R_3'$  er som definert ovenfor med unntak av at  $R_3'$  ikke inkluderer formyl. omdannes uten

isolering av mellomprodukter ved sekvensielt de følgende trinn, eventuelt gjennomført i samme reaksjonsbeholder:

- a) en silylering av karboksygruppen, eventuelt gjennomført in situ, når man går ut fra en forbindelse med formel Ib der  $R_1$ ' er hydrogen eller et saltdannende kation,
- b) en lysindusert bromering av etylgruppen som beskrevet og antydnet tidligere,
- c) hvis nødvendig, som antydnet tidligere, en selektiv rebromeringsreaksjon ved hjelp av et triorganisk fosfitt,
- d) en innføring av substituenten  $R_2$ ', hvis ikke det mens man benytter en "karbon"-esterrest  $R_1$ ', det er foretrukket å beholde brom som substituenten  $R_2$ ' i et sluttprodukt med formel IIIa,
- e) en deoksygenering av sulfoksygruppen som beskrevet tidligere, og
- f) en deacyleringsreaksjon som spalter 7 $\beta$ -acylamino-substituenten i henhold til kjente prosedyrer ved hjelp av fosforpentaklorid som beskrevet tidligere.

Det ble funnet eksperimentelt mulig å gjennomføre hele sekvensen av trinn i en og samme reaksjonsbeholder opptil den endelige hydrolyse, som i det minste delvis også kan gjennomføres i den samme beholder, hvorved, slik fagmannen vil forstå, det ved større målestokk kan være teknisk fordelaktig å benytte reaksjonsbeholderen som sentral tilførsel for den lysinduserte bromering gjennomført i en serie bestrålingsenheter ved tilbakeføring. Sluttproduktene med formel IIIa isoleres med i og for seg kjente metoder eventuelt inkludert hydrolytisk eller reduktiv spalting av en "karbon"-esterrest  $R_1$ '.

Som ovenfor er det også her foretrukket å arbeide med en "karbon"-ester når det gjelder bevaring av brom som substituenten  $R_2$ '.

Prosessen som er beskrevet for trinnene a) til e) er den samme som den som er gitt for disse trinn ovenfor, meget like

til identiske er også de foretrukne arbeidsmåter og de fortrinn som er antydnet for for eksempel oppløsningsmiddel, temperatur og kjemikalier som de olefiniske forbindelser som mere hensiktsmessig anvendes i deoksygeneringstrinnet e).  
 5 Fordi tilpasning av slutttrinnet f) overraskende ikke involverte spesifikt tilpassede forholdsregler, kan dette trinn gjennomføres som trinn c) ovenfor ved å anvende i og for seg kjente metoder,.

10 Ved fortrinnsvis å gå ut fra 7 $\beta$ -fenylacetamido-(eller fenoksyacetamido)-3-metyl-3-cefem-4-karboksylysyre-1 $\beta$ -oksyd-derivater er en foretrukket fremstilt forbindelse med formel IIIa  
 7 $\beta$ -amino-3-acetoksymetyl-3-cefem-4-karboksylysyre (7-ACA), hvorved det er foretrukket med for R<sub>1</sub>' å benytte  
 15 t-butylgruppen i stedet for en annen "karbon"-estergruppe eller en "silyl"-gruppe, slik at den primært isolerte sluttforbindelse hensiktsmessig er t-butylesteren av ACA eller et salt derav inneholdende en sterk mineral- eller organisk syre.

20 Generelt er det imidlertid foretrukket å gjennomføre prosessen med "silyl"-beskyttelse av cefalosporinkarboksygruppen, ved å benytte for eksempel trimetylsilylgruppen. Ved fortrinnsvis å benytte "silyl"-beskyttelse gjennom det hele,  
 25 og mens man mest hensiktsmessig går ut fra descetoksycefalospurin-1 $\beta$ -oksyder med 7 $\beta$ -fenylacetamido- eller 7 $\beta$ -fenoksyacetamidogruppen, er de foretrukne fremstilte sluttforbindelser med formel IIIa, eventuelt omfattende isolering i form av et salt:

30 7 $\beta$ -amin-3-(1-metyl-(1H)-tetrazol-5-yl-tiometyl)-3-cefem-4-karboksylysyre,

7 $\beta$ -amino-3-(1-(2-dimetylamino)etyl-(1H)-tetrazol-5-yl-tiometyl)-3-cefem-4-karboksylysyre,

35 7 $\beta$ -amino-3-(1-sulfometyl-(1H)-tetrazol-5-yl-tiometyl)-3-cefem-4-karboksylysyre,

168248

50

7 $\beta$ -amino-3-(1-karboksymetyl)-(1H)-tetrazol-5-yl-tiometyl)-3-  
cefem-4-karboksylysyre,

7 $\beta$ -amino-3-(1,2,3-(1H)-triazol-5-yl-tiometyl)-3-cefem-4-  
karboksylysyre,

5 7 $\beta$ -amino-3-(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl-tiometyl)-3-cefem-  
4-karboksylysyre,

7 $\beta$ -amino-3-(1,3,4-tiadiazol-2-yl-tiometyl)-3-cefem-4-  
karboksylysyre,

10 7 $\beta$ -amino-3-(2,5-dihydro-6-hydroksey-2-metyl-5-oksy-1,2,4-  
triazin-3-yl-tiometyl)-3-cefem-4-karboksylysyre.

Ved igjen fortrinnsvis å benytte "silyl"-beskyttelse under  
prosessen er det mest foretrukne sluttprodukt 7 $\beta$ -amino-3-(1-  
metyl)-(1H)-tetrazol-5-yl-tiometyl)-3-cefem-4-karboksylysyre.

15

Oppfinnelsen er illustrert i de følgende eksempler.

#### Eksempel I

20

Deoksygenering av 7 $\beta$ -fenylacetamido-3-metyl-3-cefem-4-  
karboksylysyre-1 $\beta$ -oksyd ved bruk av cyklohepten.

25

Til en suspensjon av 3,48 g (renhet 96 vekt-%; 9,59 mmol)  
7 $\beta$ -fenylacetamido-3-metyl-3-cefem-4-karboksylysyre-1 $\beta$ -oksyd i  
40 ml diklormetan som ble holdt under nitrogen, ble det  
tilsatt 2,3 ml (18,09 mmol) trimetylklorsilan og 2,3 ml  
(17,75 mmol) N,N-dimetylanilin under omrøring ved 0°C.  
Temperaturen ble hevet til ca. 20°C fulgt av omrøring i 30  
minutter. Blandingen ble avkjølt til -60°C fulgt av sekven-  
siell innføring av 1,3 ml (11 mmol) cyklohepten og 2,4 g  
30 (11,5 mmol) fosforpentaklorid hvorefter blandingen ble  
omrørt videre i 15 minutter ved -45°C. Omrøringen ble  
fortsatt under forsiktig tilsetning av 10 ml vann og derefter  
15 minutter ved -10°C. Tilsetning av 30 ml toluen og omrøring  
i 3 timer ved -5°C ga et bunnfall som ble samlet ved  
35 filtrering, fulgt av vasking med toluen og vann, og tørking i  
vakuum til konstant vekt. Isolert vekt var 2,92 g 7 $\beta$ -fenyl-  
acetamido-3-metyl-3-cefem-4-karboksylysyre. Identiteten for de

isolerte produkt ble undersøkt ved TLC og PMR. En renhet på 97 vekt-% ble fastslått ved HPLC, noe som tilsvarte isolering av 8,52 mmol.

5 Renheten for utgangsmaterialet tatt i betraktning, er utbyttet 88,9%. I henhold til HPLC-prøven inneholdt de kombinerte filtrater fremdeles en mengde ønsket produkt tilsvarende 7,1%. Det totale omdanningsutbytte var derfor 96%.

10 PMR (pyridin- $d_5$ ,  $\delta$ -verdier i ppm, 60 Mc, TMS):

2,12 (s, 3H); 3,01, 3,32, 3,41 og 3,72 (AB-q, J=18 Hz, 2H); 3,83 (s, 2H); 5,18 (d, J=4,5 Hz, 1H); 6,19 (dd, J=4,5 Hz, 1H); 6,19 (dd, J=4,5 Hz, J=8 Hz, 1H); 7,13 til 15 7,58 (m, 5H); 10,06 (d, J=8 Hz, ca. 1H); 10,16 (s, ca. 1H).

IR (KBr-skive, verdier i  $\text{cm}^{-1}$ ):

3270, 3060, 1760, 1700, 1665, 1626 og 1545.

20 Eksempel II

Deoksygenering av 7 $\beta$ -fenylacetamido-3-metyl-3-cefem-4-karboksylysyre-1 $\beta$ -oksyd ved bruk av cis-cyklookten.

a) Det første forsøk var en eksakt replika av forsøket 25 beskrevet i eksempel 1 bortsett fra en forandring: 11 mmol cyklohepten ble erstattet med 10 mmol eller 1,3 ml cis-cyklookten. Den isolerte vekt var 2,98 g, noe som tilsvarte et isolert utbytte på 89,7% ut fra en renhet på 96 vekt-%, bestemt ved HPLC. I henhold til HPLC-prøving 30 inneholder de kombinerte filtrater fremdeles en mengde ønsket produkt tilsvarende 9,4%. Renheten i utgangsmaterialet, 96 vekt-%, tatt i betraktning, var det totale omdanningsutbyttet derfor 99,1%.

35 b) Forsøket ble gjentatt på nøyaktig samme måte. Isolasjonsutbytte var 3,02 g. Direkte isolering ga et utbytte på

168248

52

92,4%, renheten tatt i betraktning (HPLC-prøving 97,5%) og renheten for utgangsmaterialet (96%).

5 c) Forsøket ble gjentatt i dobbelt skala (6,96 g sulfoksyd) under ellers like betingelser. Det direkte isolasjonsutbytte var 5,59 g eller 91,2%, renheten tatt i betraktning (97,5% ifølge HPLC) og renheten for utgangsmaterialet tatt i betraktning. Moderluten inneholdt ytterligere 3,0 ønsket produkt. Det totale omdanningsutbytte 10 var derfor 94,2%.

15 d) Forsøk c) ble gjentatt i samme målestokk ved bruk av de samme betingelser, men med en forandring. I stedet for 40 ml toluen ble 40 ml n-heksan tilsatt, fulgt av 3 timers omrøring ved 0°C. Bunnfallet ble samlet ved filtrering, vasket med en heksan og vann og tørket i vakuum. Den 20 isolerte vekt var 6,42 g. I lys av renheten på 97,5 vekt-% ifølge HPLC, var det direkte isolasjonsutbytte 97,1%.

### 20 Eksempel III

Deoksygenering av 7β-fenylacetamido-3-acetoksymetyl-3-cefem-4-karboksytsyre-1β-oksyd ved bruk av cis-cyklookten.

25 Dette forsøk ble gjennomført i omtrent samme målestokk som eksempel I mens man benyttet de samme driftsmetoder. Man benyttet 4,06 g (8,59 mmol i lys av en renhet på 86% ifølge HPLC) av utgangssulfoksydet, 2,4 ml (18,5 mmol) N,N-dimetylanilin, 40 ml diklormetan, 1,3 ml (10 mmol) cis-cyklookten, 2,4 g (11,5 mmol) fosforpentaklorid, 10 ml vann og 30 ml toluen. Isolert vekt for i det vesentlige tørt produkt var 3,48 g. Renheten på 90,5 vekt-%, bestemt ved HPLC, antydte 35 nærvær av 8,07 mmol 7β-fenylacetamido-3-metyl-3-cefem-4-karboksytsyre i det isolerte produkt. Det virkelige isolasjonsutbytte er derfor 94%. Det ble fastslått ved HPLC at de kombinerte filtrater fremdeles inneholdt 3,9% av den ønskede forbindelse. Det totale omdanningsutbytte er derfor 97,9%. Produktet ble identifisert ved TLC, PMR og IR.

PMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ-verdier i ppm, 60 Mc, TMS):

2,04 (s, 3H); ca. 3,6 (4H); 4,59, 4,80, 4,95 og 5,16 (AB-q, J=13 Hz, 2H); 5,08 (d, J=4,5 Hz, 1H); 5,69 (dd, J=4,5 Hz, J=8 Hz, 1H); 7,27 (s, 5H); 9,04 (d, J=8 Hz, ca. 1H).

IR (KBr-skive, verdi i cm<sup>-1</sup>):

3265, 3050, 1785, 1752, 1740, 1715, 1662, 1230.

#### Eksempel IV

Deoksygenering av 7β-fenylacetamido-3-(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)tiometyl-3-cefem-4-karboksylylsyre-1β-oksyd ved bruk av cis-cyklookten.

I henhold til HPLC har utgangsmateriale en renhet på 85%. Til en suspensjon av 8,00 g (14,21 mmol) av sulfoksydet i 80 ml diklormetan som ble holdt under nitrogen, ble det tilsatt 4,6 ml (36,2 mmol) trimetylklorosilan og 4,5 ml (35,5 mmol) N,N-dimetylanilin under omrøring ved 0°C. Temperaturen ble hevet til 20°C fulgt av omrøring i 30 minutter. Blandingen ble avkjølt til -66°C fulgt av omrøring i 30 minutter. Blandingen ble avkjølt til -66°C fulgt av sekvensiell innføring av 2,6 ml fosforpentaklorid hvorefter blandingen ble omrørt ytterligere 10 minutter ved -45°C. Etter tilsetning av 5 ml N,N-dimetylformamid ble 20 ml vann tilsatt forsiktig under kontinuerlig omrøring. I mellomtiden ble kjølebadet fjernet og sjiktene separert etter at blandingen hadde nådd -5°C. Mens pH-verdien ble justert til 7 ved tilsetning av fortynnet ammoniakk, ble den organiske fase ekstrahert noen ganger med et totalt volum på 60 ml vann. Den organiske fase ble kassert hvorefter de kombinerte vannsjikt ble fortynnet med 50 ml kald metanol. Mens pH-verdien ble holdt på 2 ved kontrollert tilsetning av 4N saltsyre ble oppløsningen som var fremstilt gradvis og langsomt helt til en omrørt blanding av 20 ml vann og 20 ml metanol. Etter henstand en stund ved 0°C ble det utfelte produkt samlet ved filtrering fulgt av vasking med kaldt vann og tørking til konstant vekt i vakuum. Det ble isolert 7β-fenylacetamid-

168248

54

3-(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)tiometyl-3cefem-4-karboksyly-  
syre i en form. I henhold til HPLC-analyse var renheten for  
det isolerte produkt 87,5 vekt-%. Utbytte var derfor 12,48  
mmol eller 89%. Moderluten inneholdt ytterligere 2% ønsket  
5 produkt. Den totale omdanning var derfor 91%.

PMR ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ -verdier i ppm, 60 Mc, TMS):

2,67 (s, 3H); 4,10, 4,30, 4,43 og 4,63 (AB-q, J=12,5  
10 Hz, 2H); 5,06 (d, J=8,5 Hz, 1H); 5,70 (dd, J=4,5 Hz,  
J=8,5 Hz, 1H); 7,28 (5H); 9,14 (d, J=8,5 Hz, ca. 1H).

IR (KBr-skiver, verdier i  $cm^{-1}$ ):

3280, 3035, 1777, 1720, 1661, 1535, 1500 og 1458.

#### 15 Eksempel V

Deoksygenering av 7 $\beta$ -fenylacetamido-3-(1-metyl-1H-tetrazol-5-  
yl)tiometyl-3-cefem-4-karboksylysyre-1 $\beta$ -oksyd ved bruk av  
cis-cyklookten.

a) Utgangsmaterialet ble omdannet på nøyaktig samme måte som  
20 beskrevet i eksempel IV. Man benyttet 5,24g urent  
utgangsmateriale, i henhold til HPLC inneholdende 9,99  
mmol (prøven hadde en renhet på 88,2 vekt-%), 2 ml (15,7  
mmol) trimetylklorsilan, 2 ml (15,4 mmol) N,N-dimetyl-  
anilin og 40 ml diklormetan, hvorefter den resulterende  
25 blanding ble avkjølt til  $-60^{\circ}C$  fulgt av sekvensiell  
innføring av 1,4 ml (10,8 mmol) cis-cyklookten og 2,4 g  
(11,5 mmol) fosforpentaklorid og omrøring i 15 minutter  
ved  $-50^{\circ}C$ . 10 ml vann ble forsiktig tilsatt. Etter til-  
setning av 2 ml N,N-dimetylformamid ble blandingen omrørt  
30 i 15 minutter ved  $-10^{\circ}C$ . 30 ml toluen ble tilsatt fulgt  
av 3 timers omrøring ved  $-5^{\circ}C$ . Bunnfallet som ble dannet  
ble filtrert av, vasket med kaldt vann og toluen og  
derefter tørket i vakuum. Produktet veiet 4,76 g. I  
35 henhold til HPLC-prøving var 85% av produktet 7 $\beta$ -fenyl-  
acetamido-3-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)tiometyl-3cefem-4-  
karboksylysyre tilsvarende et utbytte på 90,8%. Moderluten

inneholdt i henhold til HPLC ytterligere 6,3% av det ønskede produkt. Den totale omdanning var derfor 97,1%.

PMR (blanding av  $\text{CDCl}_3$  og  $d_6$ -DMSO,  $\delta$ -verdier i ppm, 300 Mc, TMS):

3,56, 3,60, 3,62 og 3,66 (AB-q,  $J=14$  Hz, 2H); 3,67 (s, 2H); 3,94 (s, 3H); 4,28, 4,32, 4,32, 4,34 og 4,38 (AB-q,  $J=13,5$  Hz, 2H); 4,96 (d,  $J=5$  Hz, 1H); 5,74 (dd,  $J=5$  Hz,  $J=8,5$  Hz, 1H); 7,21-7,34 (m, 5H); 8,27 (d,  $J=8,5$  Hz, ca. 1H).

IR (KBr-skiver, verdier i  $\text{cm}^{-1}$ ):

3260, 1780, 1725, 1657, 1619, 1535, 1492, 1155, 1085.

- b) For sammenligning av fremgangsmåten ifølge foreliggende søknad med en metode kjent i teknikken, ble det ovenfor beskrevne eksempel gjentatt under erstatning av dicyklo-okten med 10,8 mmol N,N-dimetylanilin. HPLC av en prøve tatt direkte etter 15 minutter ytterligere omrøring antydte at den ønskede forbindelse var dannet i et utbytte av 86,6%. I isoleringsprosedyren ga de tre timers omrøring ved  $-5^\circ\text{C}$  ikke et krystallinsk precipitat. Tilsetning av 10 ml vann og 10 ml diklormetan resulterte i et oljelignende precipitat. Det overstående sjikt ble dekantert og restoljen tritureert med 15 ml diklormetan hvorved man oppnådde et fast stoff. Under omrøring ble 10 ml toluen tilsatt ved  $0^\circ\text{C}$ . Filtrering, vasking med 1:1 diklormetan:toluen og tørking i vakuum ga 4,92g av den ønskede forbindelse med en renhet på kun 66,5 vekt-%. Isolasjonsutbytte var derfor 73,4%. Moderlutene inneholdt fremdeles ca. 13% godt produkt. Omdanningsutbytte på 86,5% ble derfor bekreftet.

168248

56

Eksempel VI

Deoksygenering av t-butyl-7 $\beta$ -fenylacetamido-3-metyl-3-cefem-4-karboksyilat-1 $\beta$ -oksyd ved bruk av cis-cyklookten.

Ved -20°C ble 1,3 ml (10 mmol) cis-cyklookten og 2,4 g (11,5 mmol) satt til en omrørt oppløsning av 4,08 g t-butyl-7 $\beta$ -fenylacetamido-3-metyl-3-cefem-4-karboksyilat-1 $\beta$ -oksyd (9,08 mmol i lys av 90% renhet i henhold til HPLC) i 80 ml diklormetan. Temperaturen ble redusert til -40°C fulgt av 15 minutters omrøring. 10 ml vann ble tilsatt forsiktig med etterfølgende omrøring i 15 minutter ved 0°C. Sjiktene ble separert, det organiske sjikt underkastet vasking med vann, tørking over vannfri magnesiumsulfat, filtrering og konsentrasjon i vakuum til et volum på ca. 25 ml. Gradvis tilsetning av lett petroleum resulterte i et bunnfall. Faststoffet ble samlet ved filtrering, vasket med lett petroleum og tørket i vakuum. Man oppnådde 4,1 g t-butyl-7 $\beta$ -fenylacetamido-3-metyl-3-cefem-4-karboksyilat tilsvarende et utbytte på 93% i lys av en HPLC-renhet på 80,5%.

PMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ -verdier i ppm, 60 Mc, TMS):

1,50 (s, 9H); 2,06 (s, 3H); 2,93, 3,23, 3,23, 3,36, 3,66 (AB-q, J=18,5 Hz, 2H); 3,61 (s, 2H); 4,90 (d, J=4,5 Hz, 1H); 5,75 (dd, J=4,5 Hz og J=9 Hz, 1H); 6,85 (d, J=9 Hz, ca. 1H); 7,31 (s, 5H).

IR (KBr-skiver, verdier i cm<sup>-1</sup>):

3260, 1780, 1725, 1657, 1619, 1535, 1492, 1155 og 1085.

Eksempel VII

Deoksygenering av 7 $\beta$ -fenylacetamido-3-metyl-3-cefem-4-karboksylsyre-1 $\alpha$ -oksyd ved bruk av cis-cyklookten.

Prosedyren som ble benyttet var nøyaktig den samme som beskrevet under eksempel 1. Man benyttet 0,245 g (maksimalt 0,70 mmol) 1 $\alpha$ -oksyd av fenylacetamidodesacetoksycefalosporin av ukjent kvalitet, 0,14 ml (1,10 mmol) trimetylklorsilan, 0,14 ml (1,10 mmol) N,N-dimetylanilin, 2,8 ml diklormetan, 0,103 ml (0,79 mmol) cis-cyklookten, 0,175 g (0,84 mmol)

fosforpentaklorid og i isolasjonsprosedyren 1,4 ml toluen. Reaksjonsbetingelsen under reduksjonssekvensen var som vanlig 15 minutter ved  $-45^{\circ}\text{C}$ . 0,1579 g av det ønskede fenylacetamidodesacetoksy-cefalosporin ble isolert i fast form. Dette tilsvarer et direkte utbytte på 57% i lys av ca. 84,0% HPLC-renhet. Moderlutene inneholdt ca. 15% av den samme forbindelse som bestemt ved HPLC. Den minimale totale omdanning var derfor ca. 72%.

#### Eksempel VIII

Variasjon av olefinisk forbindelse benyttet ved deoksygenering av  $7\beta$ -fenylacetamido-3-metyl-3-cefem-4-karboksylsyre-1 $\beta$ -oksyd via trimetylsilylesteren.

Et antall olefiniske forbindelser omfattet av oppfinnelsen ble underkastet den samme standardprosedyre. Resultatene av disse forsøk er samlet i tabell I som også henviser til et forsøk (den siste post) der det ikke var noe sekundærmiddel for oppfangning av klor, og til to forsøk der sekundærmidlene kjent i teknikkens stand, det vil si en 1-morfolin-4-ylcykloheksen og N,N-dimetylanilin, ble benyttet.

Prosedyren som ble fulgt er den som er beskrevet i eksempel I. Mengder og volumer som ble benyttet er som følger:

6,96 (effektivt 19,38 mmol)  $7\beta$ -fenyl-acetamido-3-metyl-3-cefem-4-karboksylsyre-1 $\beta$ -oksyd med 97% HPLC-renhet,

80 ml diklormetan,

4,6 ml (36,2 mmol) trimetylklorosilan,

4,6 ml (35,5 mmol) N,N-dimetylanilin,

22 mmol olefinisk forbindelse eller av et kjent middel,

4,8 g (23 mmol) fosforpentaklorid.

Under etterbehandlingen av reaksjonsblandingen ble det tilsatt 20 ml vann og 40 ml toluen.

Hvis ikke annet er angitt omfattet all dioksygenering 15 minutters reaksjon ved  $-45^{\circ}\text{C}$ . Ved hjelp av HPLC-prøving ble

168248

58

alle utbytteprosentandeler korrigeret for det virkelige innhold av 7 $\beta$ -fenylacetamido-3-metyl-3-cefem-4-karboksylysyre.

Eksempel IX

5 Deoksygenering av t-butyl-7 $\beta$ -fenylacetamido-3-brommetyl-3-cefem-4-karboksylylat-1 $\beta$ -oksyd ved bruk av cis-cyklookten.

Ved -20°C ble 0,325 ml (2,5 mmol) cis-cyklookten og 0,6 g (2,9 mmol) fosforpentaklorid sekvensielt tilsatt til en omrørt oppløsning av 1,21 g t-butyl-7 $\beta$ -fenylacetamido-3-brommetyl-3-cefem-4-karboksylylat-1 $\beta$ -oksyd (2,33 mmol i lys av 10 93% HPLC-renhet) i 25 ml diklormetan. Etter avkjøling til -40°C og omrøring i ytterligere 15 minutter ble 3 ml vann tilsatt forsiktig, fulgt av 15 minutters omrøring ved 0°C. Sjiktene ble separert, det organiske sjikt vasket to ganger 15 med 3 ml volumer av isavkjølt vann, tørket over vannfri magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert i vakuum til et volum på ca. 5 l. Tilsetning av lett petroleum (40-60) resulterte i et bunnfall. Faststoffet ble samlet ved filtrering, vasket med n-heksan og tørket i vakuum.

20 Man oppnådde 1,0 g t-butyl-7 $\beta$ -fenylacetamido-3-brommetyl-3-cefem-4-karboksylylat tilsvarende et utbytte på 85% i lys av 92,5% HPLC-renhet.

25 PMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ -verdier i ppm, 60 Mc, TMS):

1,52 (s, 9H); 3,15, 3,45, 3,53 og 3,83 (AB-q, 2H, J=18 Hz, 2H); 3,60 (s, 2H); 4,33 (s, 2H); 4,89 (d, J=4,5 Hz, 1H); 5,76 (dd, J=4,5 Hz og J=9 Hz); 6,46 (d, J=9 Hz, ca. 1H); 7,27 (s, 5H).

30 IR (KBr-skive, verdier i cm<sup>-1</sup>):

3345, 1765, 1705, 1655, 1610, 1500, 1360, 1300, 1260, 1200, 1140, 1080, 1000, 835, 710, 690 og 600.

35

TABELL I

Deoksygenering av 7 $\beta$ -fenylacetamido-3-metyl-3-cefem-4-karboxylsyre-1 $\beta$ -oksyd via trimetylsilylesteren med fosforpentaklorid i diklormetan i nærvær av en olefinisk forbindelse (15 minutter, -45°C).

| Eksperimentell olefinisk forbindelse | Utbytte i gram | Renhet (%) | Renhet utbytte (%) | Isolasjons-utbytte (%) | Moderlut (%) | Totalomdanning (%) |
|--------------------------------------|----------------|------------|--------------------|------------------------|--------------|--------------------|
| 1. 1-heksen                          | 4,00           | 96,5       | 60,0               | 3,0                    | 63,0         |                    |
| 2. tran-2-heksen                     | 5,71           | 98,5       | 87,3               | 2,9                    | 90,2         |                    |
| 3. kommersiell 2-heksen (a)          | 5,63           | 96,5       | 84,3               | 3,8                    | 88,1         |                    |
| 4. 1-okten                           | 3,89           | 89,5       | 52,7               | 9,4                    | 62,1         |                    |
| 5. trans-2-okten                     | 5,79           | 99,0       | 89,0               | 2,5                    | 91,5         |                    |
| 6. 2-metyl-1-penten                  | 5,44           | 95,5       | 80,7               | 7,0                    | 87,7         |                    |
| 7. 2,3-dimetyl-2-buten               | 5,88           | 97,5       | 88,9               | 4,2                    | 93,1         |                    |
| 8. syklopenten                       | 5,84           | 97,0       | 87,8               | 3,1                    | 90,9         |                    |
| 9. sykloheksen                       | 4,94           | 94,5       | 72,5               | 5,0                    | 77,5         |                    |
| 10. 1-metyl-cykloheksen              | 5,50           | 98,5       | 84,1               | 1,6                    | 85,6         |                    |
| 11. 1-metyl-cyklookten               | 6,11           | 92,5       | 87,7               | 8,5                    | 96,2         |                    |
| 12. syklododecen                     | 4,84           | 97,8       | 73,5               | 16,0                   | 89,5         |                    |
| 13. 2-cvano-but-2-en                 | 3,40           | 93,5       | 49,3               | 9,2                    | 58,5         |                    |
| 14. 1-morfolin-4-yl-cykloheksen (b)  | 5,19           | 85,5       | 68,9               | 10,4                   | 79,4         |                    |
| 15. N,N-dimetylanilin                | 5,59           | 99,0       | 85,8               | 7,0                    | 92,8         |                    |
| 16. intet                            | 4,42           | 80,0       | 54,8               | 3,2                    | 58,0         |                    |

(a) Kommersiell 2-heksen inneholdt ved siden av trans-2-heksen en betydelig mengde cis-2-heksen.

(b) Etter 75 minutter ved -45°C var resultatene sekvensielt som følger:  
5,74 g, 99,5%, 88,7%, 3,2% og 91,9%

168248

60

Eksempel X

Deoksygenerering av 7 $\beta$ -fenoksyacetamido-3-metyl-3-cefem-4-karboksylsyre-1 $\beta$ -oksyd ved bruk av cis-cyklookten.

Til en suspensjon av 7,29 g 7 $\beta$ -fenoksyacetamido-3-metyl-3-cefem-4-karboksylat-1 $\beta$ -oksyd (19,7 mmol i lys av en 98,6 %-ig HPLC-renhet) i 80 ml diklormetan, holdt under nitrogen, ble det tilsatt 4,6 ml (36 mmol) trimetylklorsilan og 4,6 ml (35,5 mmol) N,N-dimetylanilin under omrøring ved 0°C. Etter ytterligere omrøring i 30 minutter ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen avkjølt ned til -50°C fulgt av innføring av i rekkefølge 2,86 ml (22 mmol) cis-cyklookten og 4,8 g (23 mmol) fosforpentaklorid. 15 minutters omrøring ved -45°C ble fulgt av forsiktig tilsetning av 20 ml vann og 15 minutters omrøring ved ca. -15°C. 80 ml toluen ble tilsatt og omrøringen ble fortsatt i 3,5 timer ved 0°C. Det dannede bunnfall ble samlet ved filtrering, vasket med vann og toluen og tørket i vakuum. Isolert vekt 6,37 g 7 $\beta$ -fenoksyacetamido-3-metyl-3-cefem-4-karboksylsyre (utbytte 97,7% i lys av 98,8 %-ig HPLC-renhet).

PRM (pyridin-d<sub>5</sub>,  $\delta$ -verdier i ppm, 60 Mc, TMS):

2,14 (s, 3H); 3,02, 3,32, 3,39, 3,69 (AB-q, J=18 Hz, 2H); 5,23, (d, J=4,5 Hz, 1H), 6,19 (dd, J=4,5 Hz, J=8,5 Hz, 1H); 4,81 (s, 2H); 6,78-7,50 (m, 5H); ca. 9,1 (bred, ca. 1H); 9,82 (d, J=8,5 Hz, ca. 1H).

IR (KBr-skive, verdier i cm<sup>-1</sup>):

3400, 1755, 1730, 1670, 1592, 1585, 1520, 1492, 1225, 754 og 683.

Eksempel XI

Deoksygenerering av 7 $\beta$ -fenylacetamido-3-metyl-3-cefem-4-karboksylsyre-1 $\beta$ -oksyd ved bruk av diener.

De følgende forsøk ble gjennomført ved nøyaktig de samme betingelser som beskrevet i eksempel I. I alle forsøk ble det benyttet:

6,93 g av tittelforbindelsen (19,40 mmol i lys av en HPLC-renhet på 97,5%),

80 ml diklormetan,

4,6 ml (36,2 mmol) trimetylklorsilan,

4,6 ml (35,5 mmol) N,N-dimetylanilin,

4,8 g (23 mmol) fosforpentaklorid,

20 ml vann og

40 ml toluen.

Kun identiteten og mengden av dietet ble variert. Alle utbytter ble beregnet på basis av innholdet av det ønskede produkt, bestemt ved HPLC-analyse.

a) Reaksjonen med fosforpentaklorid ble gjennomført i nærvær av 1,36 ml (11 mmol) 1,3-cyklooktadien. Isolert vekt 4,27 g 7 $\beta$ -fenylacetamido-3-metyl-3-cefem-4-karboksylysyre. Isolert utbytte 61,9% i lys av en HPLC-renhet på 93,5%. Moderluten inneholdt 8,6% av denne forbindelse. Det totale omdanningsutbytte var derfor 70,5%

b) Deoksygeneringen ble gjennomført i nærvær av 2,72 ml (22 mmol) 1,3-cyklooktadien. Isolert vekt 4,80 g. Isolasjonsutbytte 71,5% i lys av 96 %-ig renhet. Moderluten inneholdt fremdeles 5,6% av det ønskede produkt. Totalt omdanningsutbytte 77,1%.

c) Reaksjonen med fosforpentaklorid ble gjennomført i nærvær av 1,26 ml (11 mmol) trans-2-trans-4-heksadien. Isolert vekt 5,86 g. Isolasjonsutbytte 86,8% i lys av 95,5 %-ig renhet. Moderluten inneholdt fremdeles 6,7% ønsket produkt. Det totale omdanningsutbytte var derfor 93,5%.

d) Deoksygeneringen ble gjennomført i nærvær av 2,51 ml (22 mmol) trans-2-trans-4-heksadien. Isolert vekt 5,75 g. Isolasjonsutbytte 87,4% i lys av en HPLC-renhet på 98%. Moderluten inneholdt fremdeles 4,1% av det ønskede produkt. Det totale omdanningsutbytte var derfor 91,5%.

168248

62

e) Deoksygeneringen ble gjennomført i nærvær av 1,24 ml (10 mmol) 1,5-cyklooktadien. Isolert vekt 4,92 g. Isolasjonsutbytte 74% i lys av en HPLC-renhet på 95,5%. Moderluten inneholdt fremdeles 4,7% ønsket produkt. Totalt omdanningsutbytte var derfor 78,7%.

#### Eksempel XII

Deoksygenering av 7β-fenylacetamido-3-metyl-3-cefem-4-karboksylsyre-1β-oksyd i acetonitril ved bruk av cis-cyklookten.

Til en suspensjon av 6,93 g (19,4 mmol) av det 97,5 %-ig rene 1β-oksyd i 160 ml acetonitril som ble holdt under nitrogen ble det tilsatt 4,6 ml (36,2 mmol) trimetylklorsilan og 2,3 ml (35,5 mmol) N,N-dimetylanilin under omrøring ved ca. 0°C. Temperaturen ble hevet til ca. 20°C fulgt av 30 minutters omrøring. Blandingen ble avkjølt til under -40°C fulgt av sekvensiell tilsetning av 2,86 ml (22 mmol) cis-cyklookten og 4,8 g (23 mmol) fosforpentaklorid, hvorefter blandingen ble omrørt i ytterligere 15 minutter ved -45°C. Omrøringen ble fortsatt under forsiktig tilsetning av 20 ml kaldt vann og derefter i 15 minutter ved -10°C. Acetonitril ble fjernet azeotropt ved konsentrasjon i vakuum ved ca. 0°C. Tilsetning av 40 ml toluen og 10 ml kaldt vann resulterte i et krystallinsk presipitat. Etter 1 times henstand ved 0°C ble produktet samlet ved filtrering, vasket med kaldt vann og toluen og tørket i vakuum til konstant vekt. Isolert vekt 5,45 g 7β-fenylacetamido-3-metyl-3-cefem-4-karboksylsyre. Fordi produktet i henhold til HPLC hadde en renhet på 97 vekt-% var isolasjonsutbyttet 82%. I lys av nærværet av ytterligere 2,7% ønsket produkt i moderluten var den totale omdanning 84,7%.

35

Eksempel XIII

Fremstilling av 7 $\beta$ -amino-3-(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl-tiometyl)-3-cefem-4-karboksytsyre fra 7 $\beta$ -fenyl-acetamido-3-(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl-tiometyl)-3-cefem-4-karboksytsyre-1 $\beta$ -oksyd.

5 a) I en nitrogenatmosfære ble 3,6 ml (28,3 mmol) trimetylklorsilan og 3,55 ml (28,0 mmol) N,N-dimetylanilin ved 0-5°C og under omrøring tilsatt til en suspensjon av 8,0 g (84 vekt-% renhet, 14,04 mmol) 7 $\beta$ -fenylacetamido-3-(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl-tiometyl)-3-cefem-4-karboksytsyre-1 $\beta$ -oksyd i 60 ml diklormetan. Blandingen ble omrørt ved ca. 20°C i 30 minutter hvorefter temperaturen ble redusert til -60°C, fulgt av sekvensiell tilsetning av 2,25 ml (17,3 mmol) cis-cyklookten og 3,9 g (18,7 mmol) fosforpentaklorid. Resulterende reaksjonsblanding ble omrørt i 10 minutter ved -45°C hvorefter temperaturen ble redusert til -55°C, fulgt av sekvensiell tilsetning av 5,5 g (26,4 mmol) fosforpentaklorid og 3,7 ml (29,2 mmol) N,N-dimetylanilin. Blandingen ble omrørt i 3 timer ved -45°C. Temperaturen ble bragt til -60°C, 25 ml kald isobutanol ble tilsatt og omrøringen fortsatt i 1 time ved -45°C. Etter tilsetning av 25 ml 4N svovelsyre og omrøring i 2 minutter ved -10°C ble det resulterende to-sjiktssystem separert og det organiske sjikt ekstrahert med 20 ml 2N svovelsyre. Det organiske sjikt ble kassert og de kombinerte vandige sjikt behandlet med 2 g aktivt kull. Etter fjerning av aktiv kull ved filtrering ble pH-verdien hevet til 1,0 ved tilsetning av 25% ammoniakk i vann. Etter 1 times avkjøling i is ble det dannede bunnfall samlet ved filtrering, vasket med vann og aceton og tørket til konstant vekt.

Man isolerte 4,47 g 7 $\beta$ -amino-3-(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl-tiometyl)-3-cefem-4-karboksytsyre som i henhold til HPLC hadde en renhet på 92,5 vekt-%. Det totale utbytte var derfor 86%.

168248

64

- b) Meget betydelige forsøk ble foretatt samtidig for å komme frem til den relativt mest egnede tilpasning av den kjente fosfortriklorid/N,N-dimetylformamid-deoksygenering i to-trinnssyntesen av det samme sluttprodukt, imidlertid ved å gå ut fra en betydelig renere sats 7 $\beta$ -fenylacetamido-3-(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yltiometyl)-3-cefem-4-karboksylsyre-1 $\beta$ -oksyd.

Ved eksakt den samme prosedyre som beskrevet ovenfor ble 19,8 mmol utgangsstoff (til stede i 10,0 g ifølge en HPLC-prøve som viste 95 vekt-% renhet) silylert i 70 ml diklormetan ved bruk av 39,9 mmol trimetylklorsilan og 39,5 mmol N,N-dimetylanilin. Da det var nødvendig med kontinuerlig sterk avkjøling til -75 til -70°C ble deoksygeneringen gjennomført med 13 mmol N,N-dimetylformamid og 31,4 mmol fosfortriklorid (tilsatt dråpevis i 5 minutter) i løpet av 20 minutter. Mens man benyttet 55,1 mmol N,N-dimetylanilin og 48 mmol fosforpentaklorid ble den etterfølgende imidkloriddannelse gjennomført i 2,5 time, begynnende ved -70°C og ferdig ved -45°C. Den derpå følgende behandling med isobutanol og vann på vanlig måte ga til slutt 5,82 isolert produkt med en renhet på 94,0 vekt-% ifølge HPLC-prøving. Det totale utbytte var 80,3%.

For en sammenligning er de viktigste detaljer for begge prepareringsveier samlet i tabell II i forbindelse med eksempel XIV hvorved mengdene av de forskjellige midler som ble benyttet i eksempel a) proporsjonalt er hevet til nivået 19,8 mmol utgangsstoff.

- c) Forsøket beskrevet under a) ble gjentatt på nøyaktig samme måte bortsett fra en endring: cis-cyklookten ble utelatt slik at deoksygeneringstrinnet ikke omfattet anvendelsen av et sekundært reduksjonsmiddel. Den hydrolyserte reaksjonsblanding inneholdt ifølge HPLC-analyse en mengde av 7 $\beta$ -aminoderivatet tilsvarende et

omdanningsutbytte på 32%. Ferdig isolert oppnådde man 1,0 g med dårlig kvalitet.

5 d) Forsøket under a) ble gjentatt på nøyaktig samme måte men med en endring: de 17,3 mmol cis-cyklookten ble erstattet av 17,3 mmol N,N-dimetylanilin. Man isolerte 4,05 g sluttprodukt med en renhet på 89,0 vekt-% ifølge HPLC-analyse. Det totale utbytte var derfor 75%.

10 Med henblikk på forsøk a) er det 11% lavere isolasjonsutbytte ikke forårsaket av en relativt mindre effektiv isolering fordi de kombinerte moderluter inneholdt en normal mengde restprodukt, nemlig 2,5%.

15 Eksempel XIV

Fremstilling av 7 $\beta$ -amino-3-(1-metyl-(1H)-tetrazol-5-yl-tiometyl)-3-cefem-4-karboksylysyre fra 7 $\beta$ -fenylacetamido-3-(1-metyl-(1H)-tetrazol-5-yl-tiometyl)3-cefem-4-karboksylysyre-1 $\beta$ -oksyd.

20 a) I en nitrogenatmosfære ble 3 ml (23,5 mmol) trimetylklor-silan og 2,95 ml (23,1 mmol) N,N-dimetylanilin tilsatt ved 0°C og under omrøring til en omrørt suspensjon av 7,8 g (renhet 83 vekt-%, 14,0 mmol) 7 $\beta$ -fenylacetamido-3-(1-metyl-(1H)-tetrazol-5-yl-tiometyl)-3-cefem-4-karboksylysyre-1 $\beta$ -oksyd i 60 ml diklormetan. Derefter ble blandingen omrørt ved ca. 20°C i 30 minutter og derefter avkjølt til -60°C. Sekvensiell tilsetning av 2,05 ml (15,7 mmol) cis-cyklookten og 3,6 g (17,3 mmol) fosfor-pentaklorid ble fulgt av 10 minutters omrøring ved -45°C og avkjøling til -60°C. Tilsetning av 4,0 g (19,2 mmol) fosforpentaklorid og 3,45 ml (27,2 mmol) N,N-dimetylanilin ble fulgt av 3 timers omrøring ved -45°C. Temperaturen ble senket til -60°C, 45 ml forkjølt isobutanol ble tilført og omrøringen ble fortsatt i 1 time ved -45°C. Etter tilsetning av 45 ml 4N svovelsyre og omrøring i 10 minutter ved -15°C ble det resulterende to-sjiktssystem separert og det organiske sjikt ekstra-

35

hert med 30 ml 6N svovelsyre. Under ekstraheringen ble det tilsatt et totalt volum på 70 ml vann for å løse opp utfallende produkt. Den organiske fase ble derefter kassert. Etter omrøring med 2 g aktivt kull og filtrering ble den klare kombinerte sure vandige oppløsning behandlet med 25% ammoniakk i vann for å gi en pH-verdi på 1,5 ved ca. 0°C. Kort derefter ble det utfelte produkt samlet ved filtrering, vasket med kaldt vann og aceton og tørket til konstant vekt. Man isolerte 4,46 g 7β-amino-3-(1-metyl-(1H)-tetrazol-5-yl-tiometyl)-3-cefem-4-karboksylysyre med en renhet på 93,0 vekt-% i henhold til HPLC-analysen. Det totale utbytte var derfor 90,2%.

b) På samme måte som beskrevet i eksempel 13 pkt. b) ble fosfortriklorid/N,N-dimetylformamid-deoksygeneringsmetoden optimalisert for å gi den relativt mest egnede prosedyre for syntesen av tittelforbindelsen mens man gikk ut fra betydelig mere rent 7β-fenylacetamido-3-(1-metyl-(1H)-tetrazol-5-yl-tiometyl)-3-cefem-4-karboksylysyre-1β-oksyd.

Forsøket ble gjennomført på en skala av 7,33 mmol utgangsforbinding som til stede i 3,83 g med en renhet på 88,5 vekt-%. Man benyttet 25 ml diklormetan, 12,3 mmol trimetylklorsilan, 14,6 mmol N,N-dimetylanilin, 5,8 mmol N,N-dimetylformamid, 12,6 mmol fosfortriklorid, 19,2 mmol fosforpentaklorid og 25,8 mmol N,N-dimetylanilin for å gi imidklorid, hvis oppløsning ble behandlet med isobutanol som beskrevet under pkt. a). Deoksygeneringstrinnet måtte gjennomføres ved -75 til -70°C (i tilsammen 20 minutter) under anvendelse av sterk avkjøling. Man isolerte 2,15 g sluttprodukt med en renhet på 86,0 vekt-%. Det totale utbyttet var derfor 76,4%.

For sammenligningens skyld er de viktigste detaljer for begge prepareringsveier samlet i tabell II sammen med de til eksempel III hvorved mengden av de forskjellige midler som

ble benyttet i forsøk XI Va og b er skalert proporsjonalt til et nivå som tilsvarer anvendelsen av 19,8 mmol utgangsstoff.

#### Eksempel XV

5 En-kolbesyntese av 7 $\beta$ -amino-3-(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl-tiometyl)-3cefem-4-karboksylsyre fra 7 $\beta$ -fenylacetamido-3-metyl-3-cefem-4-karboksylsyre-1 $\beta$ -oksyd

Ved kontinuerlig å arbeide i en nitrogenatmosfære ble 102,6 g 7 $\beta$ -fenylacetamido-3-metyl-3-cefem-4-karboksylsyre-1 $\beta$ -oksyd (renhet 97,5 vekt-% ifølge HPLC-analyse) omdannet til den tilsvarende trimetylsilylester i henhold til den metode som er beskrevet i EP-søkn. 0 043 630 under anvendelse av 2 l diklormetan, 35,5 ml heksametyldisilazan, 10 g succinimid og 0,075 g sakkarin. Reaksjonsblandingen som ble oppnådd ble bromert under bestråling ifølge den metode som er beskrevet i EP-søkn. 0 034 394 og 0 015 629 ved bruk av 74 g N-bromsuccinimid og 2,64 g sulfaminsyre. Den oppnådde reaksjonsblanding ble selektivt debromert ifølge den metode som er beskrevet i EP-søkn. 0 001 149 ved bruk av 20 ml tributylfosfitt.

I mellomtiden ble 40 g 5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl-tiol omdannet til den tilsvarende trimetylsilyltioeter ifølge den prosess som er beskrevet i EP-søkn. 0 043 630 ved bruk av 200 ml diklormetan, 50 ml heksametyldisilazan og 0,1 g sakkarin.

Ifølge den prosess som er beskrevet i EP-søkn. 0 047 560 ble den sistnevnte oppløsning inneholdende den silylerte tiol ved 5°C tilsatt til den førstnevnte oppløsning, fulgt av omrøring i 5,5 time ved 5°C.

TABELL II

Detaljer ved to-trinns, en-kolbepreparering av 7 $\beta$ -amino-3-substituert-metyl-3-cefem-4-karboksylysyre fra eksemplene XIII og XIV, der som deoksygeneringsmetode ble benyttet den nye PCl<sub>5</sub>/olefin-metode (a) eller den kjente PCl<sub>3</sub>/DMF-metode b) fra 19,8 mmol av de tilsvarende 7 $\beta$ -fenylacetamido-1 $\beta$ -oksyd-derivater (alle mengder i mmol).

| Forsøk | Renhet utgangsstoff | Silvlering |      | 1. Deoksygenerering |              |                  |      | 2. Imidklorid-dannelse |                  | Total mengde midler i trinnene 1+2 | Prod.-renhet | Totalt utbytte |       |
|--------|---------------------|------------|------|---------------------|--------------|------------------|------|------------------------|------------------|------------------------------------|--------------|----------------|-------|
|        |                     | TMCS       | DMA  | Temp. °C (A)        | cyklo- okten | PCl <sub>5</sub> | DMF  | PCl <sub>3</sub>       | PCl <sub>5</sub> |                                    |              |                | DMA   |
| XIIIa) | 84%                 | 39,9       | 39,5 | -45                 | 24,4         | 26,4             | -    | 37,2                   | 41,2             | 129,2                              | 92,5%        | 86,0%          |       |
|        |                     |            |      | (-60)               |              |                  |      |                        |                  |                                    |              |                |       |
| XIIIb) | 95%                 | 39,9       | 39,5 | -70                 | -            | -                | 13,0 | 31,4                   | 48,0             | 55,1                               | 147,5        | 94,0%          | 80,3% |
|        |                     |            |      | (-75)               |              |                  |      |                        |                  |                                    |              |                |       |
| XIVa)  | 83%                 | 33,3       | 32,7 | -45                 | 22,2         | 24,5             | -    | 26,9                   | 38,5             | 112,1                              | 93,0%        | 90,2%          |       |
|        |                     |            |      | (-60)               |              |                  |      |                        |                  |                                    |              |                |       |
| XIVb)  | 88,5%               | 33,3       | 32,7 | -70                 | -            | -                | 14,8 | 34,0                   | 51,9             | 69,7                               | 170,4        | 86,0%          | 76,4% |
|        |                     |            |      | (-75)               |              |                  |      |                        |                  |                                    |              |                |       |

Temperaturen ved hvilken deoksygeneringen begynner er gitt i parentes.

Den oppnådde reaksjonsblanding ble avkjølt til  $-52^{\circ}\text{C}$  fulgt av sekvensiell tilsetning av 6 ml N,N-dimetylformamid, 42 ml cis-cyklookten og 68 g fosforpentaklorid. Etter omrøring i 15 minutter ved  $-48$  til  $-52^{\circ}\text{C}$  ble 64 ml N,N-dimetylanilin og 60 g fosforpentaklorid tilsatt ved  $-50^{\circ}\text{C}$  fulgt av 2 timers omrøring ved  $-50^{\circ}\text{C}$ . 200 ml forkjølt isobutanol ble tilført langsomt ved maksimalt  $-45^{\circ}\text{C}$  fulgt av 1 times omrøring ved  $-45^{\circ}\text{C}$ .

Den oppnådde reaksjonsblanding ble behandlet med 400 ml vann og omrørt i 15 minutter ved  $-15^{\circ}\text{C}$ . Den vandige fase ble separert fra de organiske sjikt. Det sistnevnte ble ekstrahert med 100 ml vann. De kombinerte vandige oppløsninger ble fortynnet med 400 ml aceton hvorefter det ved  $10^{\circ}\text{C}$  langsomt ble tilsatt 25% natriumhydroksyd i løpet av 30 minutter for å oppnå en pH-verdi lik 3. Preparatet ble lagret i en time ved 0 til  $5^{\circ}\text{C}$ . Det resulterende bunnfall ble samlet ved filtrering, vasket etter hverandre med 100 ml isavkjølt vann, 100 ml 1:1 aceton:vann og 200 ml aceton. Etter tørking i vakuum oppnådde man en produktvekt på 55,5 g. I henhold til HPLC-analyse inneholdt det isolerte produkt 85,5 vekt-% 7 $\beta$ -amin-3-(5-metyl-1,2,4-tiadiazol-2-yl-tiometyl)-3-cefem-4-karboksytsyre. Urenhetene var 0,5 vekt-% 7 $\beta$ -amino-3-metyl-3-cefem-4-karboksytsyre. I lys av dette innhold var det totale utbytte derfor ca. 48%.

#### Eksempel XVI

En-kolbesyntese av 7 $\beta$ -amino-3-(1-metyl-(1H)-tetrazol-5-yl-tiometyl)-3-cefem-4-karboksytsyre fra 7 $\beta$ -fenylacetamido-3-metyl-3-cefem-4-karboksytsyre-1 $\beta$ -oksyd.

I en tørr atmosfære ble 5 l diklormetan fjernet ved koking fra en blanding av 3,078 kg av sulfoksydet (renhet 97,5 vekt-%), 0,3 kg succinimid, 2,3 kg sakkarin og 612 l diklormetan. Innføring av 1065 ml heksametyldisilazan ble fulgt av koking under tilbakeløp inntil det var oppnådd en klar oppløsning.

168248

70

Efter innføring av 80 g sulfaminsyre og 2,225 kg N-brom-succinimid ble blandingen bestrålt i 2 timer ved 0 til -5°C ifølge den prosess som er beskrevet i EP-søkn. 0 034 394. Omrøring ble tilveiebragt ved tilbakeføring. Derefter ble 0,6 l tributylfosfitt tilsatt ved -10°C fulgt av 15 minutters omrøring ved -5°C.

1,29 kg vannfri natrium 1-metyl-(5H)-tetrazol-5-yl-tiolat ble tilsatt, hvorefter blandingen ble omrørt i 1 time ved 0 til -5°C.

Efter avkjøling til -53°C ble 180 ml N,N-dimetylformamid og 1,26 l cis-cyklookten tilsatt til reaksjonsblandingen hvorefter 1,8 kg fosforpentaklorid ble tilført gradvis under omrøring i løpet av ca. 15 minutter mens man holdt den indre temperatur nær -53°C. Den resulterende blanding ble omrørt i 30 minutter ved -48 til -52°C. 1,92 l N,N-dimetylanilin og 1,8 kg fosforpentaklorid ble tilsatt i løpet av ca. 15 minutter fulgt av 2 timers omrøring ved -47 til -45°C.

Mens man holdt reaksjonstemperaturen mellom -42 og -40°C ble 6 l forkjølt isobutanol tilsatt i løpet av ca. 10 minutter fulgt av 1 times omrøring. Reaksjonsblandingen ble overført til en annen beholder og behandlet der med tilsammen 12 l vann i løpet av 10 minutter ved til slutt -5°C. Den vandige fase ble separert fra den organiske fase. Den sistnevnte ble ekstrahert med tilsammen ca. 3 l kaldt vann. De vandige faser ble i kombinert tilstand fortynnet med 6 l aceton. Den resulterende oppløsning ble ved ca. 25°C tilført gradvis under omrøring til en blanding av 6 l vann og 6 l aceton under kontinuerlig tilsetning av 25% natriumhydroksyd i vann for å opprettholde en pH-verdi lik 3. Etter 1 times ytterligere omrøring ved 10°C ble preparatet satt til side ved ca. 10°C i 1,5 timer. Det krystallinske produkt ble samlet ved filtrering, vasket etter hverandre med 6 l isavkjølt vann, 3 l 1:1 aceton: vann og 6 l aceton. Etter tørking i en ventilert beholder veiet det oppnådde produkt 1,704 kg. I

henhold til HPLC-analyse inneholdt det isolerte produkt 89,2 vekt-% 7 $\beta$ -amin-3-(1-metyl-(1H)-tetrazol-5-yltiometyl)-3-cefem-4-karboksytsyre. Tatt i betraktning det virkelige innhold i utgangssulfoksydet og sluttproduktet var det totale utbyttet derfor 53,7%. Blant urenheterne var ca. 1,5 vekt-% hver av 7 $\beta$ -amino-3-metyl-3-cefem-4-karboksytsyre og 7 $\beta$ -amino-3-(1-metyl-(1H)-tetrazol-5-yltiometyl)-3-cefem-4-karboksytsyre-1 $\beta$ -oksyd.

#### Eksempel XVII

Fremstilling av 7 $\beta$ -amino-3-(pyridin-1-yl-metyl)-3-cefem-4-karboksylat-dihydroklorid fra 7 $\beta$ -fenylacetamido-3-(pyridin-1-yl-metyl)-3-cefem-4-karboksylat-1 $\beta$ -oksyd.

Det urene utgangsmateriale ble oppnådd ved å avbryte en prosess tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 15 under anvendelse av et egnet overskudd av pyridin i stedet for den deri benyttede silylerte tiol.

17,0 g av dette produkt inneholdende 33 mmol forbindelse basert på 82,5 vekt-% renhet ble suspendert i 200 ml diklormetan. På grunn av nærværet av en betydelig mengde vann og andre hydroksylurenheter måtte 16,9 ml (132 mmol) N,N-dimetylanilin og 17,0 ml (133 mmol) trimetylklorosilan tilføres for å oppløse produktet i løpet av 10 minutters omrøring ved -30 til -32°C i en nitrogenatmosfære.

Den resulterende oppløsning ble avkjølt til -40°C fulgt av sekvensiell tilsetning av 4,7 ml (36,3 mmol) cis-cyklookten, 0,6 ml N,N-dimetylformamid og 8,61 g (41,3 mmol) fosforpentaklorid. Etter omrøring i 20 minutter ble 4 ml (31,5 mmol) N,N-dimetylanilin og 12,9 g (62 mmol) fosforpentaklorid tilsatt fulgt av 70 minutters omrøring ved -35°C. Temperaturen ble redusert til -55°C hvorefter 50 ml 1,3-dihydroksypropan ble tilsatt. Omrøringen ble fortsatt 0 minutter ved -10°C. Den oppnådde blanding ble fortynnet med 50 ml toluen og derefter fordampet i vakuum, slutt ved 1 mm Hg. Resten ble oppløst i metanol hvorefter 500 ml acetylacetat ble tilsatt

168248

72

gradvis under heftig omrøring. Avkjøling i et isbad i 1 time ga et bunnfall som ble samlet ved filtrering og derefter tritureert i 100 ml etylacetat. Etter fjerning av oppløsningsmidlet ved filtrering ble faststoffet oppløst i metanol. 200 ml isopropanol ble tilsatt, fulgt av konsentrering i vakuum til et volum på ca. 100 ml. Den oppnådde suspensjon ble underkastet sentrifugering. Det resulterende faststoff ble to ganger vasket med 50 ml isopropanol ved sentrifugering. Sluttproduktet ble tørket i vakuum. Man oppnådde 12,5 g 7 $\beta$ -amino-3-(pyridinium-1-yl-metyl)-3-cefem-4-karboksy-lat-dihydroklorid, noe som utgjorde et utbytte på 81% sett i lys av en renhet på 78 vekt-% i henhold til HPLC-analyse. Urenhetene i sluttproduktet skyldtes i utstrakt grad nærværet av isopropanol og 1,3-dihydroksoypropan slik det fremgår av PMR-spekteret.

PMR (D<sub>2</sub>O,  $\delta$ -verdier i ppm, 60 Mc, int. ref. 2,2-dimetylsila-pentan-5-sulfonat):

3,21, 3,52, 3,66 og 3,96 (AB-q, J=18,5 Hz, 1H); 5,20 og 5,29 (d, J=5,2 Hz, 1H); 5,34 og 5,42 (d, J=5,2 Hz, 1H); 5,29, 5,54, 5,75 og 5,99 (AB-q, J=14,7 Hz, 2H); 7,97 til 9,14 (m, 5H).

IR (KBr-skive, verdier i cm<sup>-1</sup>):

3400, 1785, 1715, 1630, 1485, 1400, 1210.

#### Eksempel XVIII

Fremstilling av 7 $\beta$ -amino-3-(1-(2-dimetylamino)etyl-(1H)-tetrazol-5-yltiometyl)-3-cefem-4-karboksylysyre·hydroklorid fra en oppløsning av urent trimetylsilyl 7 $\beta$ -fenylacetamido-3-brommetyl-3-cefem-4-karboksylylat-1 $\beta$ -oksyd.

Man gjennomførte en prosess som beskrevet i eksempel XV, noe som etter debromeringsreaksjonen ga en oppløsning av 5,59 mmol trimetylsilyl-fenylacetamido-3-brommetyl-3-cefem-7 $\beta$ -4-karboksylylat-1 $\beta$ -oksyd i 65 ml diklormetan.

I en nitrogenatmosfære og under omrøring og ved  $-10^{\circ}\text{C}$  ble det tilsatt 0,12 ml N,N-dimetylformamid og 1,88 g (9,9 mmol) ammonium 1-(2-dimetylamino)etyl-(1H)-tetrazol-5-yl-tiolat, fulgt av 45 minutters omrøring der temperaturen i blandingen ble tillatt å stige ca.  $10^{\circ}\text{C}$ . Den resulterende reaksjonsblanding ble avkjølt til  $-55^{\circ}\text{C}$  fulgt av sekvensiell tilsetning av 0,94 ml (7,26 mmol) cis-cyklookten, 0,14 ml (1,1 mmol) N,N-dimetylanilin og 2,0 g (9,5 mmol) fosforpentaklorid. Blandingen ble omrørt i 30 minutter ved  $-48^{\circ}\text{C}$  fulgt av sekvensiell tilsetning av 2,0 ml (15,8 mmol) N,N-dimetylanilin og 2,0 g (9,5 mmol) fosforpentaklorid.

Blandingen ble omrørt i 135 minutter ved  $-45^{\circ}\text{C}$  fulgt av dråpevis tilsetning av 6,7 ml isobutanol og 90 minutters omrøring ved  $-40^{\circ}\text{C}$ . Det ble tilsatt 25 ml vann. Etter 10 minutters omrøring ved  $-5^{\circ}\text{C}$  ble sjiktene separert og det organiske sjikt ekstrahert med 15 ml vann. De kombinerte vannsjikt med 15 ml diklormetan. De organiske sjikt ble kassert og den vandige oppløsning behandlet med trietylamin under et sjikt av 25 ml etylacetat til pH-verdien hadde steget til 6,0. Etter separering ble det organiske sjikt kassert og det vandige sjikt behandlet med 6N saltsyre inntil en pH-verdi lik 3,2 hvorefter aktiv kull ble tilsatt, fulgt av omrøring ved 0 til  $5^{\circ}\text{C}$  og filtrering. Filtratet ble konsentrert i vakuum inntil det opptrådte et bunnfall. Ca. 100 ml etanol ble innført gradvis for å bevirke i det vesentlige total utfelling, hvorefter omrøringen ble fortsatt i 30 minutter ved  $3^{\circ}\text{C}$ . Faststoffet ble samlet ved filtrering, vasket respektivt med etanol og aceton og tørket i vann.

Man isolerte 1,70 g 7 $\beta$ -amino-3-(1-(2-dimetylamino)etyl-(1H)-tetrazol-5-yltiometyl-3-cefem-4-karboksylysyre·hydroklorid med en HPLC-analyserenhet på 87,3 vekt-%. Det totale utbyttet over tre trinn var derfor 63% mens utbyttet over hele sekvensen ut fra 7 $\beta$ -fenylacetamido-3-metyl-3-cefem-4-karboksylylat-1 $\beta$ -oksyd lå i nærheten av 40%.

168248

74

PMR ( $D_2O$ ,  $\delta$ -verdier i ppm, 60 Mc, int. ref. 2,2-dimetylsilapentan-5-sulfonat):

3,07 (s, 6H); 3,86 (t, J=6 Hz, 2H); 3,83 (s, 2H); 4,32 (s, 2H); 5,02 (t, J=6 Hz, 2H); 5,17 (d, J=5,2 Hz); 5,31 (d, J=5,2 Hz, 1H).

IR (KBr-skive, verdier i  $cm^{-1}$ ):

3360, 1802, 1618, 1530, 1410, 1345, 1285.

#### Eksempel XIX

Fremstilling av et mononatriumsalt av 7 $\beta$ -amino-3-(1-sulfometyl-(1H)-tetrazol-5-yl-tiometyl)-3-cefem-4-karboksylsyre fra en oppløsning av urent trimetylsilyl-7 $\beta$ -fenylacetamido-3-brommetyl-3-cefem-4-karboksyilat-1 $\beta$ -oksyd.

Det ble gjennomført en prosess som beskrevet i eksempel XV. Silylering, bromering og debromering ga 323 g av en blanding inneholdende 20,24 mmol trimetylsilyl 7 $\beta$ -fenylacetamido-3-brommetyl-3-cefem-4-karboksyilat-1 $\beta$ -oksyd i henhold til HPLC-analyse.

I en nitrogenatmosfære og under omrøring ble 7,8 g eller 31,85 mmol tørt dinatriumsalt av 1-sulfometyl-1(1H)-tetrazol-5-yl-tiol tilsatt ved  $-5^{\circ}C$  i løpet av 2 minutter til denne blanding, fulgt av 60 minutters ytterligere omrøring ved  $-10$  til  $0^{\circ}C$ .

Under avkjøling av den resulterende blanding til  $-60^{\circ}C$  ble det tilført 0,3 ml (2,3 mmol) N,N-dimetylanilin, 0,3 ml N,N-dimetylformamid og 3,4 ml (26,1 mmol) cis-cyklookten. Ytterligere 7,2 g (34,6 mmol) fosforpentaklorid ble tilsatt fulgt av 40 minutters omrøring ved  $-60^{\circ}C$  hvorefter 7,2 ml (56,8 mmol) N,N-dimetylanilin og 7,2 g (34,6 mmol) fosforpentaklorid ble tilført sekvensielt.

Den oppnådde blanding ble omrørt i 2 timer ved  $-40$  til  $-50^{\circ}C$  fulgt av gradvis tilføring av 24 ml isobutanol og 1 times omrøring ved  $-40^{\circ}C$ . 45 ml vann ble tilsatt og den resulter-

ende blanding ble omrørt heftig ved  $-9$  til  $-15^{\circ}\text{C}$  i 15 minutter. Ved en temperatur noe under  $0^{\circ}\text{C}$  ble ca. 25 ml 4N NaOH tilsatt under omrøring til den meget sure oppløsning for derved ved  $0^{\circ}\text{C}$  å oppnå en pH-verdi på 0,2. Den lett uklare oppløsning ble klaret ved filtrering ved hjelp av filterhjelpe-  
5 hjelpemiddel. De resulterende sjikt ble separert og den organiske fase ekstrahert med 12 ml kaldt vann. De vandige sjikt ble separat vasket med den samme andel 25 ml diklor-  
10 metan. De organiske sjikt ble kassert og de kombinerte vandige oppløsninger på ca. 90 ml ble behandlet kolde med en vandig oppløsning av 0,5 g natriumbisulfitt hvorefter 200 ml metanol ble tilsatt under omrøring mens man samtidig tilførte ca. 25 ml 4N NaOH og derved øket pH-verdien fra ca. 0,5 til 4,0 ved ca.  $10^{\circ}\text{C}$ . Den oppnådde blanding ble satt hen i 16  
15 timer ved  $3^{\circ}\text{C}$  hvorefter det dannede bunnfall ble samlet ved filtrering, vasket med 70% metanol og aceton og tørket i vakuum. Man isolerte 7,73 g av mononatriumsaltet av 7 $\beta$ -amino-3-(1-sulfometyl-(1H)-tetrazol-5-yl-tiometyl)-3-cefem-4-karboksylysyre med en HPLC-analyserenhet på 76 vekt-%. Tre-  
20 trinnsutbyttet var derfor 67,5%.

PMR ( $\text{D}_2\text{O}+\text{NaHCO}_3$ ,  $\delta$ -verdier i ppm, 60 Mc, int. ref. 2,2-dimetylsilapentan-5-sulfonat):

3,21, 3,51, 3,64, og 3,93 (AB-q,  $J=18$  Hz, 2H); 3,95,  
25 4,18, 4,32 og 4,54 (AB-q,  $J=13,5$  Hz, 2H); 4,71 (d,  $J=4,5$  Hz, 1H); 4,99 (d,  $J=4,5$  Hz, 1H); 5,51 (s, 2H).

IR (KBr-skiver, verdier i  $\text{cm}^{-1}$ ):

1800, 1615, 1530, 1405, 1340, 1220, 1040, 995 og 590.

#### Eksempel XX

Deoksygenering av 7 $\beta$ -fenylacetamido-3-metyl-3-cefem-4-karboksylysyre-1 $\beta$ -oksyd via trimetylsilylesteren under anvendelse av variable betingelser.

35 Resultatene samlet i tabell III reflekterer blant annet innflytelsen for katalysatoren på utbytte. Mesteparten av forsøkene, det vil si nr. 1 til 12 samt 18 involverte den

følgende standard silyleringsprosedyre så vel som den etterfølgende reduksjonsprosedyre. For å fjerne fuktigheten på azeotrop måte ble 15 ml diklormetan destillert av fra en blanding bestående av 6,93 g (19,40 mmol i lys av en renhet på 97,5 vekt-% ifølge HPLC-analyse), 5 mg sakkarin og 125 ml diklormetan. Ved kontinuerlig å arbeide under et teppe av nitrogen ble 2,42ml (11,6 mmol eller 1,29 trimetylsilyl-ekvivalent) heksametyldisilazan tilsatt dråpevis i løpet av 15 minutter til den mildt kokende suspensjon. Kokingen ble fortsatt i 205 minutter hvorefter temperaturen ble senket til -60°C, fulgt av tilførsel av 22 mmol av olefinet (38,8 mmol i post 4), eventuelt en katalysator ifølge tabell III og 4,8 g eller 23 mmol fosforpentaklorid med som unntak post 18 der succinimid ble innført ved begynnelsen av silyleringsprosedyren. Etter omrøring ved -45°C ble 20 ml vann tilsatt langsomt og omhyggelig, fulgt av 15 minutters omrøring ved -10°C. Etter tilsetning av 40 ml toluen ble omrøringen fortsatt i 3 timer ved 0°C. Det dannede bunnfall ble samlet ved filtrering, ble vasket med vann og toluen og tørket i vakuu. Det virkelige isolasjonsutbytte ble bestemt ved HPLC-analyse. På samme måte ble det bestemt hvor mye 7β-fenylacetamido-3-metyl-3-cefem-4-karboksylysyre som fremdeles var til stede i de kombinerte moderluter.

Den benyttede silyleringsprosedyre som ble valgt for å vise katalysatorvirkningen er så definert ikke ideal i den hensikt å realisere optimale omdanningsutbytter fordi, bortsett fra post 15, overskuddet av silyleringsmidlet som kan hindre reaksjonen med fosforpentaklorid ikke ble ødelagt, heller ikke ble gjenværende ammoniakk gjort inaktiv ved for eksempel amidosulfonsyre. Resultatene fra post 18 antyder den positive virkning av fjerningen av overskytende silyleringsmiddel. At denne silyleringsprosedyre ikke er ideal antydes videre av den uvanlige mengde produkt som fremdeles er til stede i moderluten, selv når man benytter cis-cyklookten. At cis-cyklookten som under praktiske betingelser er et valgt middel, ikke alltid er blant de best og/eller hurtigst

reagerende midler vises av en sammenligning mellom resultatene av duplikatforsøk 1-2 med de på den ene side postene 3, 4 og på den andre side postene 10, 12. Postene 5, 9 sammenlignet med postene 1 og 2 viser definitivt katalyse ved hjelp av N,N-dimetylformamid og N,N-dimetylanilin og av i mindre grad trietylamin. At en mulig katalyserende virkning av pyridin kompenseres ved retardering på grunn av kompleksdannelse med fosforpentaklorid antydes av resultatet fra post 5 mens kompleksdannelse av dette middel med kinolin tilsynelatende ikke helt maskerer den katalyserende evne for denne base.

Postene 13 til 17 angår de følgende forsøksbetingelser:

Når det gjelder silylering med pyridin og trimetylklorsilan, er disse midler sekvensielt innført med et intervall på 5 minutter ved 0°C i den omrørte suspensjon av 19,4 mmol av utgangsmaterialet i 80 ml diklormetan, fulgt av 30 minutters omrøring ved omgivelsestemperatur. Når pyridin ble benyttet i stedet for trietylamin skjer innføringen av midlene ved -10°C på samme måte fulgt av 60 minutters omrøring ved -10°C. De etterfølgende manipuleringer ble utført som antydnet ovenfor.

Resultatene i postene 13 til 17 viser meget klart at selv når de tilpasses et likt overskudd av trimetylklorsilan, kan pyridin kun benyttes fordelaktig i lavt overskudd.

Det meget gode resultat i post 15 er muligens en indikasjon på katalyse av saltsyresaltet av pyridin.

168248

78

TABELL III

Deoksygenering av 7 $\beta$ -fenylacetamido-3-metyl-3-cefem-4-karboxylsyre-1 $\beta$ -oksyd (A) via trimetylesteren, ved hjelp av fosforpentaklorid og olefinisk forbindelse i diklormetan i -45°C under anvendelse av varierende betingelser.

| For- søk | Silylering                       | Olefinisk forbindelse (avvik) | Reaksjonstid (min.) | Isolasjonsutbytte (%) | Moderlut (%) | Total (a) omd. (%) | Forb. A i reaks.-bland. (%) |
|----------|----------------------------------|-------------------------------|---------------------|-----------------------|--------------|--------------------|-----------------------------|
| 1.       | HMDS/sakkarin                    | cis-cyklo-okten               | 15                  | 70,3                  | 7,8          | 78,1               | ND                          |
| 2.       | ibidem                           | ibidem                        | 15                  | 76,0                  | 1,7          | 77,7               | ND                          |
| 3.       | ibidem                           | ibidem                        | 45                  | 76,8                  | 8,4          | 85,2               | ND                          |
| 4.       | ibidem                           | ibidem (2.ekv.)               | 15                  | 71,7                  | 13,9         | 85,6               | ND                          |
| 5.       | ibidem                           | ibidem (+0,2 pyr.)            | 15                  | 69,4                  | 10,5         | 79,7               | ND                          |
| 6.       | ibidem                           | ibidem                        | 15                  | 75,7                  | 7,1          | 82,8               | ND                          |
| 7.       | ibidem                           | ibidem (+0,1 TEA)             | 15                  | 69,4                  | 13,8         | 83,2               | ND                          |
| 8.       | ibidem                           | ibidem                        | 15                  | 74,8                  | 14,1         | 88,9               | ND                          |
| 9.       | ibidem                           | ibidem (+0,1 DMF)             | 15                  | 81,0                  | 4,0          | 85,0               | ND                          |
| 10.      | ibidem                           | 1-metyl-cykloheksen           | 15                  | 70,2                  | 14,0         | 84,2               | ND                          |
| 11.      | ibidem                           | cykloheksen                   | 15                  | 64,2                  | 6,6          | 70,8               | 13,0                        |
| 12.      | ibidem                           | 2,3-dimetyl-2-buten           | 15                  | 73,5                  | 11,9         | 85,4               | ND                          |
| 13.      | 1,8 TMCS+ 1,8 pyr.               | cis-cyklo-okten               | 15                  | 37,5                  | 2,9          | 40,4               | 60,0                        |
| 14.      | ibidem                           | ibidem                        | 120                 | 81,2                  | 2,3          | 83,5               | ND                          |
| 15.      | 1,13 TMCS+ 1,13 pyr.             | ibidem                        | 15                  | 78,2                  | 2,2          | 80,4               | 14,0                        |
| 16.      | ibidem                           | ibidem                        | 45                  | 94,0                  | 3,3          | 97,3               | ND                          |
| 17.      | 1,13 TMCS+ 1,13 TEA              | ibidem                        | 15                  | 81,0                  | 4,6          | 85,6               | ND                          |
| 18.      | HMDS/sakkarin (+0,35 succinimid) | cis-cyklo-okten               | 15                  | 74,8                  | 9,6          | 84,4               | ND                          |

(a) Selv om det eksperimentelt er noe mere vanskelig å oppnå nøyaktige tall for prosentandelen totalomdanning ut fra HPLC-analysen av reaksjonsblandingen, er disse prosentandeler (ikke vist i tabellen) nær bestandig innen 3% absolutt fra de som ble beregnet etter isolering.

Forkortelser: HMDS: heksametyldisilazan, pyr.: pyridin, TEA: trietylamin, DMF: N,N-dimetylformamid, TMCS: trimetylsilan.

Eksempel XXI

En-kolbesyntese av 7 $\beta$ -amin-3-(1-karboksymetyl-(1H)-tetrazol-5-yltiometyl)-3-cefem-4-karboksylsyre fra 7 $\beta$ -fenylacetamido-3-metyl-3-cefem-4-karboksylsyre-1 $\beta$ -oksyd.

5 Det ble gjennomført en prosess som beskrevet i eksempel XV. Silylering, bromering og debromering ga 325 ml av en oppløsning i diklormetan, inneholdende 26,6 mmol trimetylsilyl-7 $\beta$ -fenylacetamido-3-brommetyl-3-cefem-4-karboksylat-1 $\beta$ -oksyd.

10 I mellomtiden ble 7,2 g (45 mmol) 1-karboksymetyl-(1H)-tetrazol-5-yl-tiol, 80 ml 1,2-dikloretan, 80 mg sakkarin og 13,6 ml heksametyldisilazan kokt under tilbakesløp i 3,5 time. Fordamping i vakuum ga trimetylsilyl-5-trimetylsilyltio-(1H)-tetrazol-1-yl-acetat som en viskøs olje.

15 Til oppløsningen av silylert 3-brommetylcefalosporin-mellomprodukt ble det ved 5°C tilsatt 0,9 ml N,N-dimetylformamid og den silylerte tiol ved hjelp av noen ml tørr diklormetan. Den resulterende blanding ble omrørt i 5,5 time ved 5°C i nitrogenatmosfære. Den oppnådde reaksjonsblanding ble avkjølt til -52°C fulgt av sekvensiell innføring av 0,4 ml N,N-dimetylanilin, 5,5 ml cis-cyklookten og 9,9 g fosforpentaklorid fulgt av 30 minutters omrøring ved -45°C.

20 Derefter ble det tilsatt 10,2 ml N,N-dimetylanilin og 9,9 g fosforpentaklorid, fulgt av 1 times omrøring ved -45°C.

25 Mellom -45 og -35°C ble det langsomt tilsatt 31,5 ml forkjølt isobutanol hvorefter blandingen ble omrørt i 1 time ved -40°C.

30 Tilsetning av 50 ml vann ble fulgt av 15 minutters omrøring ved 0°C. Den vandige fase ble separert fra det organiske sjikt som ble ekstrahert to ganger med 40 ml metanol. De vandige sjikt i kombinert tilstand ble vasket to ganger med diklormetan og derefter fortynnet med 300 ml metanol. Etter langsom tilsetning av 4N natriumhydroksyd til en pH-verdi lik

168248

80

3,4 ble preparatet satt hen over natt ved 0°C. Det dannede bunnfall ble samlet ved filtrering. Produktet ble tritureert ved 0°C i 12 ml av en 1:1 blanding metanol:vann, samlet ved filtrering, vasket med den samme blanding, derefter med acetone og derefter tørket i vakuum til konstant vekt. Produktet veiet 7,4 g. I henhold til PMR-analyse inneholdt det isolerte produkt 15,74 mmol av den ønskede forbindelse som i henhold til titrering med natriumhydroksyd var en ca. 3:1 blanding av 7β-amin-3-(1-(karboksymetyl-(1H)-tetrazol-5-yltiometyl)-3-cefem-4-karboksylsyre og mononatriumsaltet derav. Utbyttet beregnet på virkelig tilstedeværende forbindelse var derfor 59,7% basert på det bromerte cefalosporinderivat og ca. 36,8% basert på 7β-fenylacetamido-3-metyl-3-cefem-4-karboksylsyre-1β-oksyd.

Produktets renhet var ca. 84 vekt-%.

Tittelforbindelsen, fri for gjenværende mononatriumsalt, ble oppnådd i et ca. 30 %-ig totalt utbytte og med en renhet på 95 vekt-% i henhold til PMR, ved oppløsning av det urene produkt i et minimalt volum vann ved hjelp av saltsyre til pH 1,4, fortykning med 3 deler metanol, filtrering og tilsetning av natriumhydroksyd til pH 2,6. Bunnfallet ble samlet ved filtrering og vasket og tørket som antydnet ovenfor.

PMR (DCO<sub>2</sub>D, δ-verdier i ppm, 250 Mc, int. ref. TMS):

3,83, 3,90, 3,90, 3,97 (AB-q, J=18 Hz, 1H); 4,50, 4,55, 4,64, 4,69 (AB-q, J=14 Hz, 2H); 5,43, 5,45, 5,47, 5,49 (AB-q, J ca. 5 Hz, 2H); 5,50 (s, 2H).

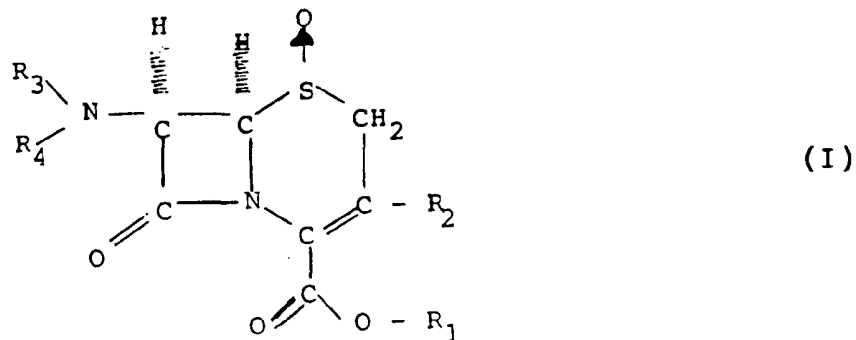
IR (KBr-skive, verdier i cm<sup>-1</sup>):

1820, 1635, 1550, 1370, 1130, 1080.

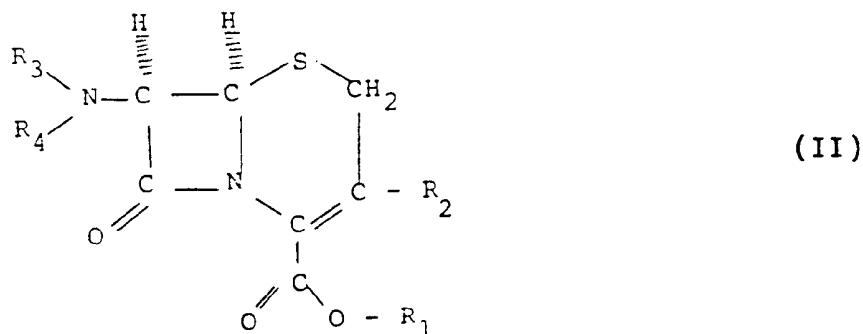
P a t e n t k r a v

1.

5 Fremgangsmåte for deoksygenering av cefalosporin-1 $\beta$ - og/eller cefalosporin-1 $\alpha$ -oksyder med formel (I)



15 ved omsetning med fosforpentaklorid til tilsvarende substituerte cefalosporiner med formel (II),



30 der R<sub>1</sub> betyr hydrogen eller et saltdannende kation og/eller grupper innført for å beskytte reaktive grupper som er til stede i substituentene R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> og R<sub>4</sub>, der

R<sub>1</sub> er en silylgruppe som trimetylsilyl, via karboksylat-  
oksygenet bundet til en ytterligere cefalosporanyldel med  
formel (I), t-butyl;

35 R<sub>2</sub> er metyl og metyl substituert med et halogenatom, lavere-  
alkanoyloksy, en 1-pyridiniumgruppe eller en heterocy-  
klisk tiogruppe eventuelt substituert i den hetero-  
cykliske ring, der den heterocykliske rest er 1,3,4-

tiadiazol og (1H)-tetrazol bundet via et ringkarbonatom til svovelatomet, hvorved eventuelle substituenten bundet til et ringkarbonatom av en heterocyklisk ring omfatter eventuelt substituert laverealkyl, og eventuelle substituenten bundet til det første eller andre karbonatom i en laverealkylgruppe bundet til et karbonatom eller et nitrogenatom i en heterocyklisk ring inkluderer di- (lavere)alkylamino, karboksy og sulfo,

R<sub>3</sub> er hydrogen eller fenylacetyl,

R<sub>4</sub> er hydrogen,

karakterisert ved at deoksygeneringen gjennomføres ved -60 til -20°C i et inert organisk oppløsningsmiddel i nærvær av en ikke-enaminisk olefinisk forbindelse med minst en karbon-karbon-dobbeltbinding med ikke mer enn 3 hydrogenatomer bundet dertil, idet den ikke enaminiske olefiniske binding har funksjonen å fjerne klor i det minste delvis ved addisjon til en karbon-karbon-dobbeltbinding.

2.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at det som olefinisk forbindelse anvendes et monoolefin eller et diolefin med en eller begge karbon-karbon-dobbeltbindingene plassert i en kjede på 3 - 20 karbonatomer eller i en ring med 4-12 ringkarbonatomer, hvorved det totale antall hydrogenatomer bundet til karbonatomene av en karbon-karbon-dobbeltbinding ikke er større enn 2.

3.

Fremgangsmåte ifølge krav 1 og 2, karakterisert ved at det som monoolefinisk eller diolefinisk forbindelse benyttes en som har en eller to ikke-terminale karbon-karbon-dobbeltbindinger.

4.

5 Fremgangsmåte ifølge kravene 1 til 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at det benyttes mono- eller diolefiniske forbindelser hvori ett eller begge karbonatomer av en ikke-terminal karbon-karbon-dobbeltbinding i en kjede eller en ring i tillegg er substituert med en rettkjedet laverealkylgruppe med 1-4 karbonatomer.

5. 10

Fremgangsmåte ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at deoksygeneringsreaksjonen gjennomføres i nærvær av cis-cyklookten.

6. 15

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at man som inert organisk oppløsningsmiddel benytter et halogenert hydrokarbon eller et laverealkylnitril.

7. 20

Fremgangsmåte ifølge krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at det som halogenert hydrokarbon benyttes diklormetan.

8. 25

Fremgangsmåte ifølge krav 6 eller 7, k a r a k t e r i s e r t v e d at man som laverealkylnitril benytter acetonitril.

9. 30

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at deoksygeneringsreaksjonen gjennomføres i nærvær av ytterligere en katalysator eller et additiv som fremmer den klorforbrukende evne til den også tilstedeværende olefiniske forbindelse.

168248

84

10.

Frengangsmåte ifølge krav 9, k a r a k t e r i s e r t  
v e d at man som katalysator eller additiv benytter et  
N,N-di(lavere)alkylformamid og/eller et tertiært amin.

5

11.

Frengangsmåte ifølge krav 10, k a r a k t e r i s e r t  
v e d at man som N,N-di(lavere)alkylformamid anvender N,N-  
dimetylformamid.

10

12.

Frengangsmåte ifølge krav 10 eller 11, k a r a k t e r i -  
s e r t v e d at man som tertiært amin anvender N,N-  
dimetylanilin eller et trietylamin.

15

20

25

30

35