

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 159783 B

(21) Patentansøgning nr.: 2703/77

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 501/20

(22) Indleveringsdag: 17 jun 1977

(41) Alm. tilgængelig: 09 mar 1978

(44) Fremlagt: 03 dec 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 08 sep 1976 JP 108101/76

(71) Ansøger: *TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.; 27, Doshomachi 2-chome; Higashi-ku; Osaka, JP

(72) Opfinder: Mitsuo *Numata; JP, Isao *Minamida; JP, Susumu *Tsushima; JP

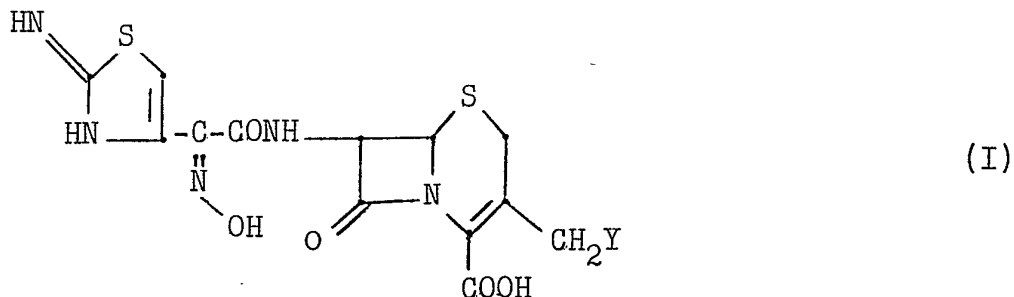
(74) Fuldmægtig: Dansk Patent Kontor A/S

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af 7-(2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxy-iminoacetamido)-3-(substitueret methyl)-3-cephem-4-carboxylsyre-(syn)-isomere eller farmaceutisk acceptable salte eller estere deraf samt syn-isomere 2-(4-thiazolin-4-yl)-eddikesyrederivater**

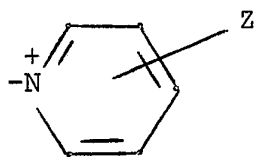
(56) Fremdragne publikationer

DE 2556736 A1

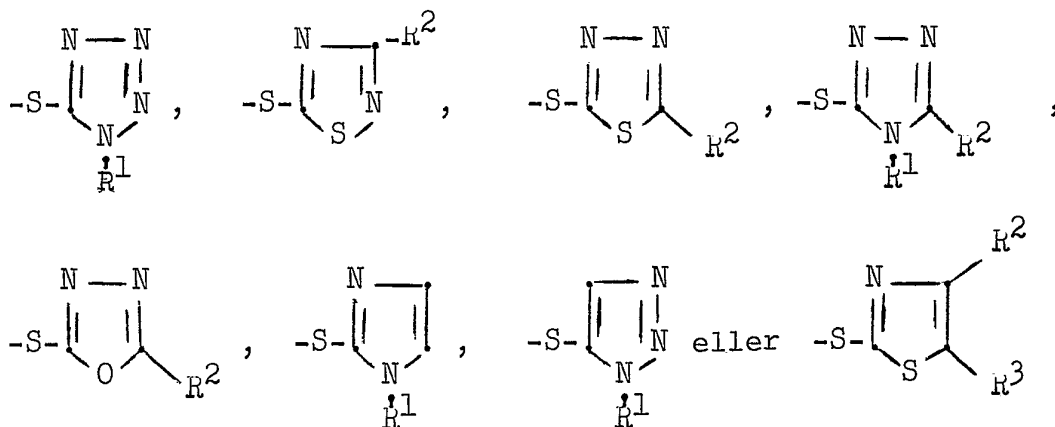
Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte (7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxy-iminoacetamido]-3-(substitueret methyl)-3-cephem-4-carboxylsyre-(syn)-isomere med den almene formel



hvori Y betyder hydrogen, hydroxyl, acetoxy, carbamoyloxy, kvaternært ammonium med formlen

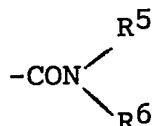


hvori Z betyder hydrogen eller carbamoyl, eller Y betyder en nitrogenholdig heterocyclisk thiogruppe med formlen

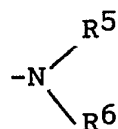


hvori R¹ betyder hydrogen eller en gruppe med formlen -(CH₂)_nP, hvori n er 1, 2 eller 3, og P betyder hydrogen, hydroxyl, C(1-4)-

alkoxy, C(1-4)-alkylthio, acetylamino, guanidino, en gruppe med formelen $-\text{COOR}^4$, hvor R^4 betyder hydrogen, C(1-4)-alkyl, en gruppe med formelen



hvor R^5 og R^6 hver for sig betyder hydrogen eller C(1-4)-alkyl, eller R^4 betyder en gruppe med formelen



hvor R^5 og R^6 har den ovenfor angivne betydning, R^2 betyder hydrogen, amino, trifluormethyl, hydroxy-C(1-4)-alkylamino, mono- eller di-C(1-4)-alkylamino-C(1-4)-alkylamino, acetoxy-C(1-4)-alkyl, carbamoyl, en gruppe med formelen $-\text{NHCOOR}^7$, hvor R^7 betyder C(1-4)-alkyl, en gruppe med formelen $-\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{Q}$, hvor n er 1, 2 eller 3, og Q er carboxyl, hydroxyl eller sulfo, eller en gruppe med formelen $-(\text{CH}_2)_n\text{P}$, hvor n og P har de ovenfor angivne betydninger, og R^3 betyder hydrogen eller C(1-4)-alkyl, eller farmaceutisk acceptable salte eller estere deraf.

Idag er adskillige typer halvsyntetiske cephalosporiner, som er kendt for at have brede antibakterielle spektre, tilgængelige på markedet og klinisk anvendt til behandling af forskellige infektionssygdomme. Imidlertid har det vist sig, at disse midler i praksis ikke er aktive mod alle de patogene bakterier, som træffes i kliniske situationer. F.eks. har det vist sig, at visse stammer af *Escherichia coli*, visse *Citrobacter*-bakterier, størstedelen af de indol-positive patogene bakterier af slægten *Proteus*, slægten *Enterobacter*, slægten *Serratia* og slægten *Pseudomonas* er cephalosporinresistente (Warren E. Wick, *Cephalosporins and Penicillins*, Chemistry and Biology, kapitel 11, udgivet af E.H. Flynn, Academic

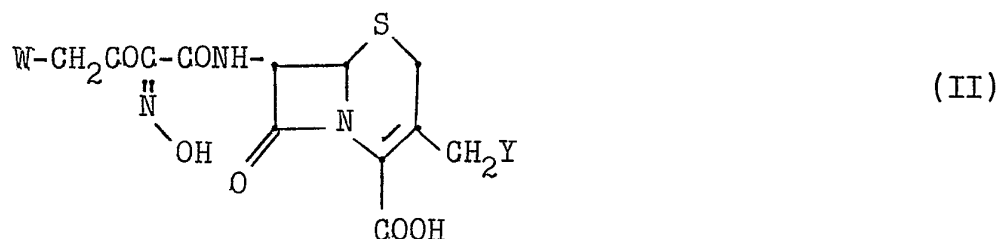
Press, 1972). Derfor er der stadig et behov for nye cephalosporiner, som er klinisk anvendelige mod disse patogener.

Fra DE offentliggørelsesskrift nr. 2.556.736 kendes cephemforbindelser, som er nært beslægtede med forbindelserne med formelen I, og som har antibiotisk virkning. Det har vist sig, at de omhandlede forbindelser har en overraskende god antibakteriel virkning i forhold til de kendte cephemforbindelser, hvilket illustreres nærmere i det følgende.

De omhandlede forbindelser viser ikke kun en i praksis tilstrækkelig aktivitet mod gram-positive bakterier, herunder *Staphylococcus aureus*, men viser også aktivitet mod et bredt spektrum af gram-negative bakterier, herunder *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Proteus morganii*, *Proteus rettgeri*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* og *Serratia marcescens*. Disse overlegne karakteristika er udtalte i forbindelsernes aktivitet mod de mutanter af de førnævnte bakterier, som danner β -lactamase (cephalosporinase).

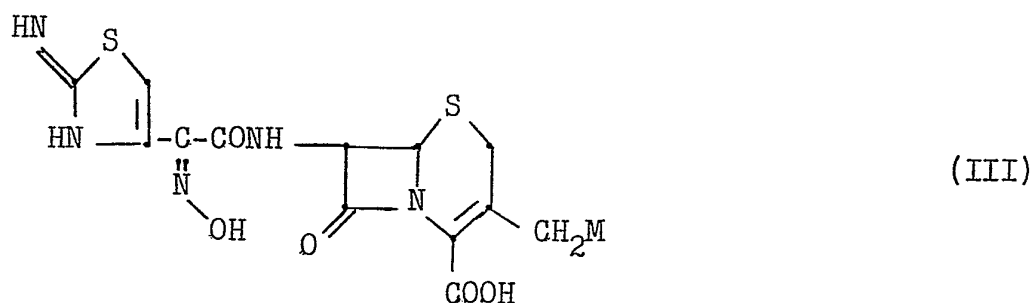
Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man

a) omsætter et syn-isomert 7-(4-halogen-2-hydroxy-imino-3-oxobutyrylamino)-3-(substitueret methyl)-3-cephem-4-carboxylsyrederivat med formlen

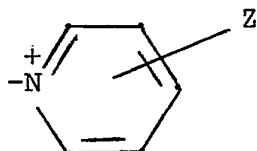


hvor W betyder chlor eller brom, og Y har den ovenfor angivne betydning, eller et salt deraf med et thiocarbamid,

b) omsætter et syn-isomert 7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxy-iminoacetamido]-3-acyloxymethyl)-3-cephem-4-carboxylsyrederivat med formlen



hvor M betyder acyloxy, eller et salt deraf med vand, en amin svarende til en kvaternær ammoniumgruppe med formlen



hvor Z har den ovenfor angivne betydning, eller en thiol, som svarer til den nitrogenholdige, heterocycliske thiogruppe ifølge den ovenfor definerede substituent Y , eller et salt deraf eller

c) acylerer et 7-aminocephalosporinderivat med formlen



hvor Y har den ovenfor angivne betydning, eller et salt deraf med et acyleringsmiddel afledt af et syn-isomert 2-(4-thiazolin-4-yl)-eddikesyrederivat med formlen

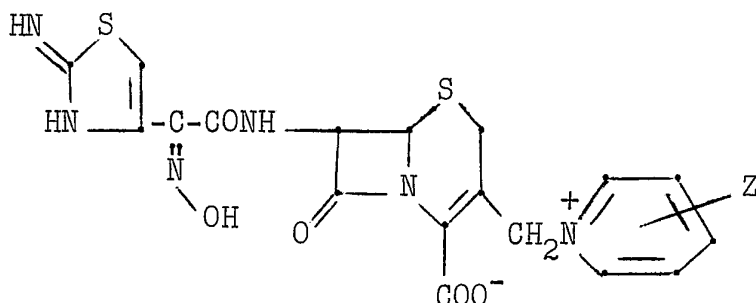


hvor R^8 betyder hydrogen eller en beskyttelsesgruppe, og R^9 betyder hydrogen eller en beskyttelsesgruppe, og, om ønsket, afspal-

ter beskyttelsesgrupper fra en dannet forbindelse og, om ønsket, esterificerer en dannet forbindelse.

Opfindelsen angår tillige syn-isomere 2-(4-thiazolin-4-yl)-eddikesyrederivater med ovenstående formel V, der er nyttige som udgangsmaterialer ved den omhandlede fremgangsmåde.

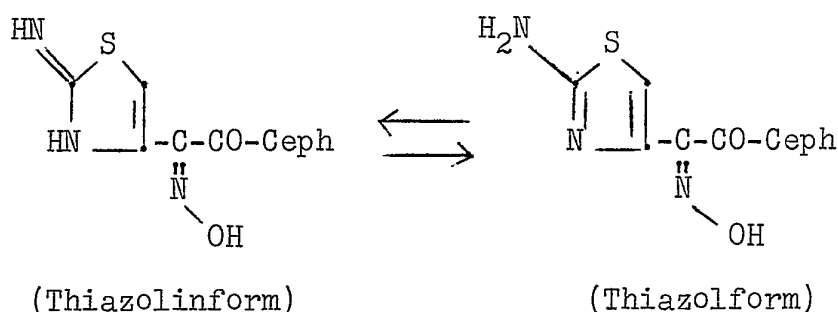
Når en forbindelse med formlen I indeholder en kvaternær ammonium-gruppe, kan den antage en betainstruktur, f.eks.:



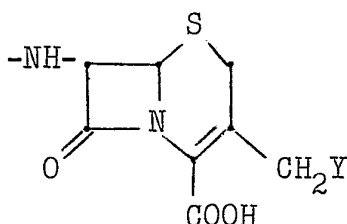
hvor Z har de ovenfor angivne betydninger. Ved anvendelse til bekæmpelse af bakterier kan forbindelsen I anvendes som den frie amfoion eller i andre former, såsom farmaceutisk acceptable salte, f.eks. saltene med ikke-toksiske kationer, såsom natrium og kalium, saltene af basiske aminosyrer, såsom arginin, ornithin, lysin og histidin; saltene af polyhydroxyalkylaminer, såsom N-methylglucamin, diethanolamin, triethanolamin, trishydroxymethylamino og trishydroxymethylaminomethan; saltene af uorganiske syrer, såsom saltsyre, svovlsyre, salpetersyre og phosphorsyre og saltene af organiske syrer (f.eks. oxalsyre, fumarsyre og vinsyre). Forbindelsen I eller dens ovennævnte salte kan også anvendes som biologisk aktive esterderivater i 4-carboxylfunktionen, hvilke esterderivater vil bidrage til et forhøjet indhold i blodet og en forøget varighed af virkningen. Som estere, der er nyttige til det ovennævnte formål kan f.eks. nævnes alkoxy(C₁₋₄)methylestere, alkoxy(C₁₋₄)ethylestere, alkyl(C₁₋₄)thiomethylestere, alkyl(C₁₋₄)carbonylmethylestere og alkoxy(C₁₋₄)carbonyloxyalkyl(C₁₋₄)estere (f.eks. alkoxy(C₁₋₄)carbonyl-

oxymethyl). Nærmere bestemt kan esterne f.eks. være methoxyethyl-estere, ethoxymethylestere, isopropoxymethylestere, α -methoxyethyl-estere, α -ethoxyethylestere, ethylthiomethylestere, isopropylthio-methylestere, pivaloyloxymethylestere, α -acetoxybutylestere og 1-(ethoxycarbonyloxy)ethylestere.

Forbindelserne med formlen I kan antage to tautomere former ved tautomeriseringen, som skildres herunder.



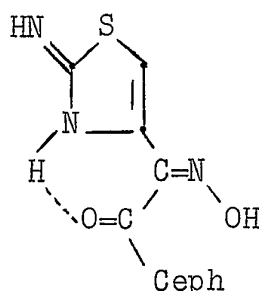
hvor Ceph betyder



hvor Y har den ovenfor angivne betydning.

Strukturen af denne type forbindelser er undersøgt af mange forskere, og litteraturen henviser til thiazolinformen i adskillige tilfælde (G.J. Kruger and G. Gafner, Acta Cryst. B 27, 326, 1971) og J.M. Vandenbelt and L. Doub, J. Am. Chem. Soc. 66, 1633, 1944) og thiazolformen i andre tilfælde (L.M. Werbel, Chem. & Ind. (1966), 1634).

Baseret på de forskellige bestemmelser må de omhandlede forbindelser med formlen I formodes overvejende at antage thiazolinformen, idet denne bestemte form stabiliseres ved bidrag fra hydrogenbindingen, som vist herunder.



hvor i symbolet Ceph har den ovenfor angivne betydning. Som det er tilfældet ved enhver ligevægtsrelation af denne type, er den ovenstående ligevægt tilbøjelig til at forskydes i den ene retning som følge af de forskellige betingelser, hvorunder de omhandlede forbindelser kan anbringes, såsom pH og polaritet af opløsningsmidlets temperatur, typen af substituenten og andre parametre. De omhandlede forbindelser med formlen I kan derfor betegnes ved ethvert af disse alternative systemer eller dertil svarende nomenclaturer. I denne beskrivelse og de tilhørende krav er alle de omhandlede forbindelser imidlertid betegnet som deres thiazolinformer. Den foreliggende opfindelse dækker alle de ovennævnte tautomere.

De omhandlede forbindelser med formlen I er aktive mod såvel gram-positive som gram-negative bakterier, som nævnt ovenfor. De kan, ligesom de kendte cephalosporiner, administreres sikkert i form af pulvere eller som opløsninger, suspensioner, salver eller andre doseringsformer, som formuleres med fysiologisk acceptable bærere, grundlag eller excipienser på konventionel måde. De nævnte bærere, grundlag og excipienser omfatter vand, fysiologisk saltopløsning til injektion eller opløsning, og stivelser og lactose til pulvere. Blandt disse foretrækkes fysiologisk saltopløsning.

De omhandlede forbindelser med formlen I kan f.eks. anvendes som sikre lægemidler til forebyggelse eller terapi af infektionssygdomme, som forårsages af bakterier, herunder betændelsessygdomme, luftvejsinfektioner, galdegangsinfektioner, tarminfektioner, urinrørsinfektioner og gynæko-obstetriciske infektioner. Værtsorganis-

merne, hvortil forbindelserne skal administreres, omfatter mennesker og varmblodede dyr, herunder rotter, mus, hunde og heste.

Til terapien af de ovennævnte sygdomme, f.eks. urinrørsinfektionerne, administreres de følgende forbindelser, der er valgt som eksempler blandt de øvrige omhandlede slutprodukter, fortrinsvis intramuskulært eller intravenøst i en daglig dosismængde på ca. 1 til 20 mg pr. kg legemsvægt for voksne mennesker, delt i 3 til 4 doser pr. dag.

Natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer),

natrium-7[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer),

natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer),

natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer),

7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-[1-(2-N,N-dimethylaminoethyl)tetrazol-5-yl]thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer),

natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-[1-(3-N,N-dimethylaminopropyl)tetrazol-5-yl]thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer),

natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(1-carbamoylmethyltetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer),

natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-[1-(2-hydroxyethyl)tetrazol-5-yl]thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer),

natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer),

sodium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylate (syn-isomer),

7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-[2-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yl]thiomethyl-3-cephem-4-carboxylic acid (syn-isomer),

sodium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(2-hydroxymethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylate (syn-isomer),

sodium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(2-N,N-dimethylcarbamoylmethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylate (syn-isomer),

sodium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-[2-(2-hydroxyethylthio-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylate (syn-isomer),

dipotassium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(2-carboxymethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylate (syn-isomer),

7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylic acid (syn-isomer),

sodium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(1,2,3-triazol-4-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylate (syn-isomer),

sodium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(4-methyl-1,2,4-triazol-3-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylate (syn-isomer),

sodium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(3,4-dimethyl-1,2,4-triazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylate (syn-isomer),

sodium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(3-hydroxymethyl-4-methyl-1,2,4-triazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylate (syn-isomer),

natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer),

dinatrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(4-carboxymethylthiazol-2-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer),

natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(2-methoxymethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer),

natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-[2-(2-hydroxyethyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer),

natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(2-ethoxycarbonylmethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).

Med hensyn til de antibakterielle egenskaber har forbindelsen I og et salt deraf højere antibakterielle aktiviteter end en ester af forbindelsen I som sådan. Imidlertid hydrolyseres esteren, f.eks. i værtens levende væv og omdannes til forbindelsen I eller et salt deraf.

Ved fremgangsmåde a) omsætter man en forbindelse med formlen II eller et salt eller en ester deraf med thiocarbamid. Saltene af forbindelserne II omfatter syreadditionssalte (f.eks. de salt-, svovl- og salpetersure salte) med den basiske funktion i forbindelsen II og baseadditionssalte (f.eks. natrium-, kalium-, pyridin- og triethylaminsaltene) med den sure funktion i forbindelsen II. Esterne af forbindelsen II er sådanne, som svarer til de ovennævnte estere af forbindelserne I.

Mængden af thiocarbamid i forhold til forbindelsen II eller et salt eller en ester deraf er 1,0 til 5,0 mol pr. mol af forbindelsen II, dens salt eller dens ester. Reaktionen udføres normalt ved at blande forbindelsen II, dens salt eller dens ester med thiocarbamid ved en temperatur på 0 til 80°C. Reaktionen udføres fortrinsvis i et opløsningsmiddel. Opløsningsmidlet er ønskeligt som et opløsningsmiddel, der ikke interfererer med reaktionen. Med fordel anvendes fortrinsvis et af de såkaldte polære aprotiske opløsningsmidler, såsom dimethylformamid, dimethylacetamid, dimethylsulfoxid, acetonitril og hexamethylphosphoramid, eller en blanding af disse. Reaktionstiden varierer med typen af udgangsmaterialet, reaktionstemperaturen, typen af opløsningsmidlet eller andre reaktionsbetingelser. Reaktionen fuldendes imidlertid i løbet af 0,5 time til 3 dage.

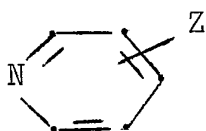
Ved fremgangsmåde b) omsætter man en forbindelse med formelen III med vand, en amin, som svarer til det kvaternære ammonium, eller en nitrogenholdig heterocyclisk thiol.

Saltene og esterne af forbindelsen III er af samme type som dem af forbindelsen II.

Acyloxygruppen M kan f.eks. være acetyloxy, 3-oxobutyryloxy, 3-carboxypropionyloxy, 2-carboxybenzoyloxy, mandelyloxy, 2-(N-carboethoxycarbamoyl)-benzoyloxy, 2-(N-carboethoxysulfamoyl)benzoyloxy eller 2-carboxy-3 (eller 6)-nitrobenzoyloxy. Denne overføringsreaktion er, hvis den kun ses i sammenhæng med cephemringens 3-stillede gruppe, som skal overføres, en nucleofil substitutionsreaktion med 3-acyloxygruppen, og er som sådan i det væsentlige identisk med de nucleofile substitutionsreaktioner, der er beskrevet i et antal af den kendte tekniks publikationer og patenter (f.eks. E. H. Flynn (red.) "Cephalosporins and Penicillins", kapital 4, del 5, 151, 1972, Academic Press; japansk patentskrift nr. 17936/1964, nr. 26972/1964 og nr. 11283/1968). Derfor kan den ovennævnte reaktion udføres ved en af disse kendte fremgangsmåder eller enhver fremgangsmåde, som ligner disse.

Hvad angår reaktionen mellem forbindelsen III, dens salt eller dens ester og vand forløber reaktionen i overensstemmelse med den kendte hydrolyse. Hydrolysureaktionen udføres normalt ved en temperatur på mellem -20°C og $+50^{\circ}\text{C}$. Reaktionen forløber hurtigere under tilstedeværelse af en uorganisk base (f.eks. natriumhydroxid eller kaliumhydroxid). Reaktionen forløber fuldstændigt i løbet af 48 timer.

Med hensyn til reaktionen mellem aminen og forbindelsen III eller dens salt, er aminen en sådan, som svarer til det kvaternære ammonium. Således kan aminen, som skal anvendes i reaktionen, være en pyridinforbindelse med formlen



hvor Z har den ovenfor angivne betydning. Mængden af aminen er 1,0 til 10 mol pr. mol af forbindelsen III eller dens salt deraf. Reaktionen udføres ved en temperatur på mellem 0 og 100°C . Reaktionen udføres med fordel under tilstedeværelse af et organisk eller uorganisk opløsningsmiddel. Opløsningsmidlet kan f.eks. være vand, deuteriumoxid, dimethylformamid, dimethylacetamid, dioxan, acetone, methanol, ethanol, dimethylsulfoxid, acetonitril eller tetrahydrofuran eller en blanding af disse. Reaktionen forløber fuldstændigt i løbet af 48 timer.

Med hensyn til reaktionen mellem den nitrogenholdige heterocycliske thiol og forbindelsen III eller dens salt, er den nitrogenholdige heterocycliske thiol en thiol, som svarer til den ovenfor definerede **nitrogenholdige heterocycliske thiogruppe**. Den nitrogenholdige heterocycliske thiol kan anvendes i fri form, men anvendes med fordel i form af et salt, såsom et alkalimetalsalt, f.eks. natrium- eller kaliumsaltet. Mængden af den nitrogenholdige heterocycliske thiol i forhold til forbindelsen III eller dens salt er 1,0 til 5,0 mol pr. mol af forbindelsen III eller dens salt. Reaktionen gennemføres fortrins-

vis i et opløsningsmiddel. Opløsningsmidlet kan f.eks. være vand, deuteriumoxid eller et organisk opløsningsmiddel, som er letblandbart med vand og som ikke reagerer med udgangsmaterialerne, f.eks. dimethylformamid, dimethylacetamid, dioxan, acetone, alkohol, acetonitril, dimethylfulfoxid eller tetrahydrofuran. Reaktionstemperaturen og -tiden afhænger bl.a. af udgangsmaterialet og opløsningsmidlet, og reaktionen udføres almindeligvis ved en passende temperatur på fra 0 til 100°C i en passende tid på nogle få minutter til adskillige dage. Reaktionen gennemføres omkring neutralitet, d.v.s. mellem pH 2 og pH 8, fortrinsvis i området fra pH 5 til 8. Reaktionen kan eventuelt gennemføres mere glat ved at indlemme et kvaternært ammoniumsalt med overfladeaktive egenskaber, såsom trimethylbenzylammoniumbromid, triethylbenzylammoniumbromid eller triethylbenzylammoniumhydroxid, i reaktionssystemet. Endvidere opnås fordelagtige resultater, når reaktionen gennemføres i en atmosfære af en inert gas, f.eks. nitrogen, således at oxidation med atmosfærisk luft forhindres.

Ved fremgangsmåde c) acylerer man en forbindelse med formlen IV eller et salt eller en ester deraf med et acyleringsmiddel afledt af en syn-isomerisk carboxylsyre med formlen V. Saltet eller esteren af forbindelsen IV er af samme type som dem af forbindelsen II. Beskyttelsesgruppen som repræsenteres af R^8 er en let fraspaltelig beskyttelsesgruppe, der er velkendt fra peptidkemis område. Således kan beskyttelsesgruppen R^8 f.eks. være formyl, en alkyl(C₁₋₄)carbonylgruppe (f.eks. acetyl eller propionyl), en substitueret alkyl(C₁₋₄)carbonylgruppe (f.eks. chloracetyl), en alkoxy(C₁₋₄)carbonylgruppe (f.eks. tert.butoxycarbonyl), en alkoxy(C₁₋₄)alkyl(C₁₋₄)carbonylgruppe (f.eks. methoxyacetyl eller methoxypropionyl), en substitueret alkoxy(C₁₋₄)carbonylgruppe (f.eks. trichlorethoxycarbonyl), en aralkyl(C₇₋₁₀)oxycarbonylgruppe (f.eks. benzyloxycarbonyl), eller en substitueret aralkyl(C₇₋₁₀)oxycarbonylgruppe (f.eks. p-nitrobenzyloxycarbonyl) eller et hydrogenatom.

Beskyttelsesgruppen R^9 er en letfraspaltelig, blandt kemikere velkendt beskyttelsesgruppe, som kan fjernes under milde betingelser. Beskyttelsesgruppen kan eksempelvis være en acylgruppe, såsom formyl, acetyl, chloracetyl, trifluoracetyl, methoxyacetyl, phenoxyacetyl, benzoyl, benzoylformyl, p-nitrobenzoyl, ethoxycarbonyl, β,β,β -trichlorethoxycarbonyl, β,β,β -tribromethoxycarbonyl og p-nitrophenoxy-carbonyl, og en substitueret alkylgruppe, såsom tetrahydrothiofuranyl, methoxy, methoxytetrahydropyranyl, tetrahydropyranyl og 2-methoxyethoxymethyl og også en silylgruppe, såsom trimethylsilyl og dimethyl-tert.butylsilyl.

Ved denne fremgangsmåde anvendes forbindelsen V i fri form, som et salt eller i form af et reaktivt derivat, som acyleringsmiddel til acylering af aminogruppen i 7-stillingen i forbindelsen IV eller et salt eller en ester deraf. Således underkastes den frie syre V, et alkali- eller jordalkalimetalsalt af den frie syre V (f.eks. natrium-, kalium- eller calciumsaltet), et organisk aminsalt af den frie syre V (f.eks. trimethylamin- eller pyridinsaltet), eller et reaktivt derivat deraf (såsom et tilsvarende syrehalid (f.eks. et syrechlorid eller syrebromid), syreanhydrid, blandet syreanhydrid, aktivt amid eller en aktiv ester)) den førnævnte reaktion. Som eksempler på denne aktive ester kan nævnes p-nitrophenylester, 2,4-dinitrophenylester, pentachlorophenylester, N-hydroxysuccinimidester og N-hydroxyphthalimidester. Som eksempler på det blandede syreanhydrid kan nævnes et blandet syreanhydrid med en kulsyremonoester (f.eks. kulsyremonomethylester eller kulsyremonoisobutylester) og et blandet syreanhydrid med en lavere alkansyre med 1 til 5 carbonatomer, som kan være substitueret med halogen (f.eks. pivalinsyre eller trichloreddikesyre). Når carboxylsyren V anvendes som den frie syre eller i form af et salt, anvendes et egnet kondensationsmiddel. Som eksempler på dette kondensationsmiddel kan nævnes N,N'-di-substituerede carbodiimider, f.eks. N,N'-dicyclohexyl-carbodiimid, azolider, f.eks. N,N'-carbonylimidazol og N,N'-thionylidiimidazol, dehydrerende midler, f.eks. N-ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydroquinolin, phosphoroxychlorid og alkoxyacetylen samt 2-halogenpyridiniumsalte (f.

eks. 2-chlorpyridiniummethyliodid, 2-fluorpyridiniummethyliodid). Når et sådant kondensationsmiddel anvendes, antages det at reaktionen forløber via det reaktive derivat af carboxylsyren V forbundet med kondensationsmidlet.

Denne reaktion mellem forbindelsen IV eller et salt eller en ester deraf og acyleringsmidlet forløber glat under i og for sig kendte betingelser. F.eks. kan reaktionen gennemføres under betingelser, der er analoge med dem i det tyske offentliggørelsesskrift nr. P 2.461.478. Reaktionen gennemføres sædvanligvis i et egnet inert opløsningsmiddel. Som eksempler på et sådant opløsningsmiddel kan nævnes halogenerede carbonhydrider, f.eks. chloroform eller methylenchlorid, ethere, f.eks. tetrahydrofuran eller dioxan, dimethylformamid, dimethylacetamid, acetone, vand og blandinger af sådanne opløsningsmidler. Mængden af acyleringsmidlet er normalt indenfor området 1 til 5, fortrinsvis 1 til 2, molækvivalenter, beregnet på forbindelsen IV eller et salt eller en ester deraf. Reaktionen udføres almindeligvis ved en temperatur i området fra -50°C til $+40^{\circ}\text{C}$. Reaktions-tiden vælges i området fra 1 til 10 timer, fortrinsvis 1 til 3 timer. I tilsætning til acyleringsreaktionen kan beskyttelsesgrupperne R^8 og/eller R^9 om ønsket fjernes. Fjernelsen af beskyttelsesgrupperne R^8 og/eller R^9 kan almindeligvis gennemføres ved i og for sig kendte fremgangsmåder, (f.eks. ved fremgangsmåden, som er beskrevet i japansk offentliggørelsesskrift nr. 52083/1975 og i Pure and Applied Chemistry, 7, 335 (1963)) eller en dermed analog fremgangsmåde.

Således kan f.eks. tert.butoxycarbonyl repræsenteret af R^8 fjernes ved behandling med en vandig opløsning af en syre (f.eks. saltsyre eller svovlsyre), og monochloracetyl repræsenteret af R^8 kan fjernes ved behandling med thiourea. Formyl eller trifluoracetyl repræsenteret af R^9 kan fjernes ved behandling med kaliumhydrogencarbonat i vandig methanol, og tetrahydropyranyl repræsenteret af R^9 kan fjernes ved behandling med fortyndet saltsyre. Fjernelsen af beskyttelsesgruppen udføres under i og for sig kendte betingelser.

Når slutproduktet i forbindelsen I fremstilles i form af den frie syre, kan det omdannes til et farmaceutisk acceptabelt salt deraf ved en i og for sig kendt konventionel fremgangsmåde.

Når det omhandlede slutprodukt opnås i form af et salt, kan det omdannes til den frie form eller ethvert andet salt ved en i og for sig velkendt fremgangsmåde.

Når det omhandlede slutprodukt opnås i form af en fri carboxylsyre eller dens salt i 4-stillingen, kan det foresteres til en ester ifølge en konventionel fremgangsmåde, idet typen af esteren er detaljeret defineret i det ovenstående. Nærmere bestemt fremstilles esteren ved, at man omsætter en forbindelse I eller et salt eller et reaktivt derivat deraf med en forbindelse med formlen



hvor R^{10} er en estergruppe eller et reaktivt derivat deraf. Typen af saltet af forbindelsen I kan f.eks. være den samme som af forbindelsen II, og typen af det reaktive derivat af forbindelsen I er den samme som af forbindelsen V. Det reaktive derivat af forbindelsen VI kan f.eks. være en forbindelse med formlen



hvor Hal er halogen og $\text{R}^{10'}$ er alkoxy(C_{1-4})methyl, alkoxy(C_{1-4})ethyl, alkyl(C_{1-4})thiomethyl, alkyl(C_{1-4})carbonyloxymethyl eller alkoxy(C_{1-4})carbonyloxyalkyl(C_{1-4}). Eksempler på disse grupper er detaljeret omtalt i det ovenstående med henvisning til forbindelsen I.

Symbolet Hal betyder chlor, fluor, brom eller iod, og Hal er fortrinsvis iod eller brom.

Således kan forbindelsen med formlen VI' eksempelvis være methoxymethylchlorid, methylthiomethylchlorid, chlormethylacetat, brommethylacetat, brommethylpivalat, iodmethylpivalat eller iodmethylethoxycarbonat.

Når udgangsforbindelsen I anvendes i den form med en fri v carboxyl-gruppe i 4-stillingen, foretrækkes det at udføre reaktionen under tilstedeværelse af en base. Basen kan eksempelvis være en uorganisk base, såsom natriumhydrogencarbonat, kaliumhydrogencarbonat, lithiumcarbonat, natriumcarbonat og kaliumcarbonat, og en organisk base, såsom dicyclohexylamin, morpholin, N-ethylanilin, N,N-diethylanilin, N-methylmorpholin, pyridin og triethylamin.

Reaktionen kan udføres i et opløsningsmiddel, såsom acetonitril, N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N,N-dimethylformamid, dichlormethan, chloroform, dimethylsulfoxid, diethylether, tetrahydrofuran, acetone, methylethylketon og flydende svovltrioxid. Blandt disse foretrækkes dimethylformamid, acetone, acetonitril og flydende svovltrioxid.

Mængden af base er sædvanligvis 1 ækvivalent i forhold til udgangsforbindelsen I eller dens salt.

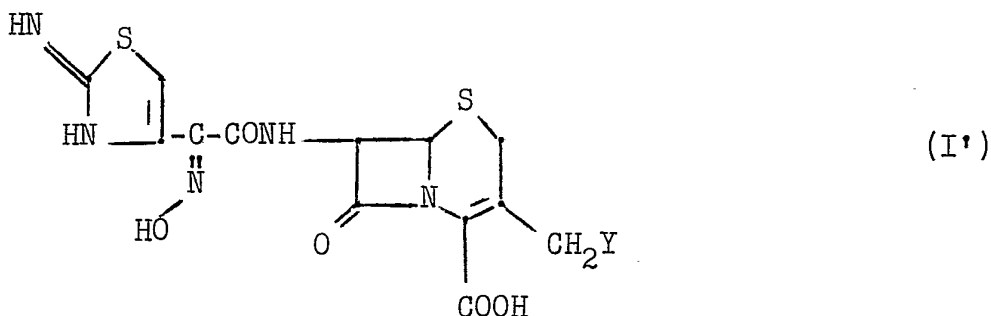
Reaktionen udføres fortrinsvis ved en temperatur på mellem -20°C og $+20^{\circ}\text{C}$. Når flydende svovltrioxid anvendes som opløsningsmiddel, er reaktionstemperaturen fortrinsvis en temperatur i området fra -20°C til -10°C .

Reaktionstiden varierer bl.a. med typen af udgangsmaterialet, reaktionstemperaturen og typen af opløsningsmidlet, men er sædvanligvis indenfor et område fra 10 minutter til 120 timer.

Efter enhver af de reaktioner, som giver de omhandlede forbindelser,

isoleres den ønskede forbindelse fra reaktionsblandingen ved i og for sig kendte fremgangsmåder. De omhandlede forbindelser kan renses ved kendte fremgangsmåder. Sådanne fremgangsmåder kan eksempelvis være ekstraktion, koncentration ved pH-indstilling, krystallisation, omkrystallisation og kromatografi.

Den omhandlede forbindelse I eller et salt eller en ester deraf har en hydroxylgruppe i syn-konfiguration til acetamidgruppen (d.v.s. -CONH-) i 7-stillingen. Imidlertid er der tilfælde, hvor dannelsen af forbindelsen I ledsages af dannelsen af den anti-isomere med formelen

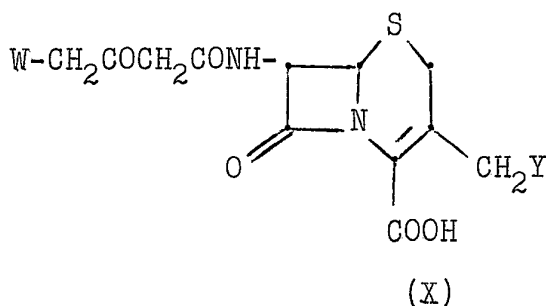
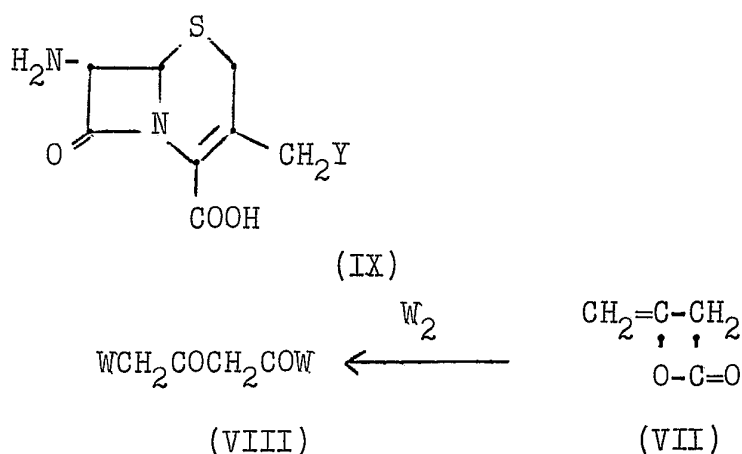


hvor Y har den ovenfor angivne betydning, eller et tilsvarende salt eller en ester deraf, selv om kun den tilsvarende syn-isomere udgangsforbindelse er anvendt. Men ved den fremgangsmåde, der omfatter reaktion mellem 1) forbindelsen III eller et salt deraf og 2) vand, amin eller nitrogenholdig heterocyclisk thio, eller den fremgangsmåde, der omfatter reaktion mellem 1) forbindelsen II eller et salt eller en ester deraf og 2) thiourea, hvor udgangsmaterialet II eller III eller et salt eller en ester deraf er en i det væsentlige ren syn-isomer, overstiger udbyttet af anti-isomere I' ikke 10% af det af forbindelsen I.

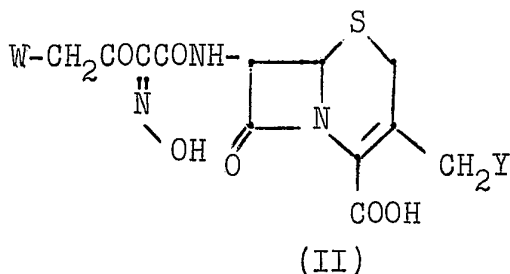
Når den syn-isomere udgangsforbindelse II, III eller V anvendes i kombination med den tilsvarende anti-isomere forbindelse, indeholder reaktionsblandingen naturligvis forbindelsen I og I' (d.v.s. at den er en syn- og anti-isomerblanding). Dette er selvfølgelig også tilfældet, når et salt eller en ester af forbindelsen II, III eller V anvendes som udgangsmateriale. Den omhandlede syn-isomer I eller et salt eller en ester deraf adskilles eller isoleres let fra blandingen ved velkendte fremgangsmåder, såsom kromatografi og fraktioneret

krystallisation.

Forbindelsen II eller et salt eller en ester deraf fremstilles efter det følgende skema, f.eks. ved de i de japanske offentliggørelses-skrifter nr. 95293/1975, nr. 11093/1975 og nr. 56487/1976 eller i japansk patentansøgning nr. 1274/1976 beskrevne fremgangsmåder eller ved enhver fremgangsmåde, som ligner en af disse.



nitroseringsmiddel



hvor i hvert af symbolerne W og Y har den ovenfor angivne betydning.

Først omsættes brom eller chlor repræsenteret af W^2 med diketen, f. eks. med formlen VII, idet mængden af brom eller chlor er ækvimolær med diketenet. Derefter omsættes den således fremstillede forbindelse

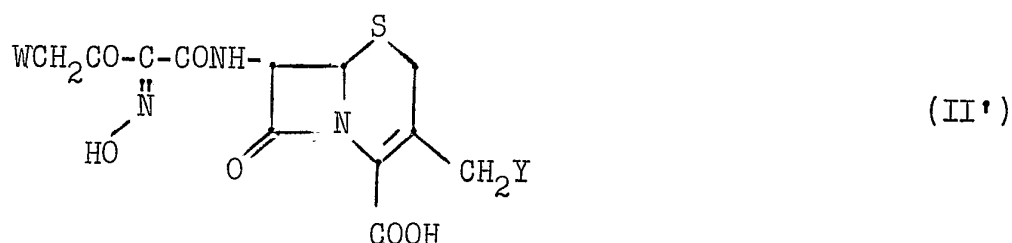
VIII med forbindelsen IX eller et salt eller en ester deraf ved en på i og for sig kendt fremgangsmåde under dannelse af forbindelsen X eller et salt eller en ester deraf. Forbindelsen IX eller et salt eller en ester deraf kan fremstilles ved enhver kendt fremgangsmåde, f.eks. ved den fremgangsmåde, der er beskrevet i japansk offentliggørelsesskrift nr. 11782/1976 og de tyske offentliggørelsesskrifter nr. P 2.607.064 og nr. P 2.619.243 eller enhver anden dermed analog fremgangsmåde. Således kan forbindelsen IX eller et salt eller en ester deraf opnås ved omdannelse af den 3-stillede substituent i en 7-acylamino-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre eller 7-acylamino-3-hydroxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre, eller et salt eller en ester deraf til en ønsket $-CH_2Y$ -gruppe og derefter fjernelse af 7-acylgruppen, eller alternativt ved at underkaste en 7-amino-3-aktiveret acyloxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre (hvis aktiverede acyloxygruppe er beskrevet ovenfor) eller et salt deraf en direkte nucleofil substitution med vand, en amin svarende til det kvaternære ammonium eller den nitrogenholdige heterocycliske thiol.

Derefter omsættes forbindelsen X eller et salt eller en ester deraf med et nitroseringsmiddel, hvorved der opnås forbindelsen II, eller et salt eller en ester deraf. Med hensyn til saltet af forbindelsen X, hvor der f.eks. er en basisk gruppe til stede i substituenten Y i forbindelsen X (f.eks. hvor Y er 1-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-1H-tetrazol-5-ylthio), kan forbindelsen X omsættes som et salt af denne basiske funktion med en syre, f.eks. et salt af en mineralsyre (f.eks. saltsyre, svovlsyre eller phosphorsyre) eller et salt af en organisk syre (f.eks. oxalsyre eller p-toluensulfonsyre). Hvor der er en stærkt sur gruppe til stede i substituenten Y i forbindelsen X (f.eks. hvor Y er 2-(2-sulfoethylamino)-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio), kan forbindelsen X omsættes som et uorganisk eller organisk salt af denne sure funktion, f.eks. et salt med et alkalimetal eller et jordalkalimetal (f.eks. lithium, natrium eller kalium) eller et salt af en organisk base (f.eks. triethylaminsaltet).

Som nitroseringsmiddel kan der normalt anvendes et middel valgt blandt salpetersyringestere, såsom methylnitrit, ethylnitrit og amylnitrit, og nitrosylchlorid. Salpetersyring kan anvendes som det dannes i rekationssystemet ved reaktion mellem et alkalimetallnitrit og en syre, f.eks. saltsyre eller eddikesyre.

Nitroseringsreaktionen, d.v.s. reaktionen mellem forbindelsen X eller et salt eller en ester deraf og nitroseringsmidlet udføres fortrinsvis i et opløsningsmiddel. Ethvert opløsningsmiddel, som ikke påvirker reaktionen kan anvendes. Normalt anvendes dioxan, acetonitril, tetrahydrofuran, vand, eddikesyre eller en passende blanding af sådanne opløsningsmidler. Denne reaktion fremskyndes ved tilstedeværelse af en syre. Mest hensigtsmæssigt er denne syre saltsyre eller eddikesyre. Mængden af syren er 1 mol eller mere pr. mol af forbindelsen I. Normalt udføres nitroseringsreaktionen fortrinsvis ved stuetemperatur (25-35°C) eller under afkøling eller svag opvarmning. Således udføres reaktionen ved en temperatur på mellem -20°C og +50°C.

Ved denne nitroseringsreaktion kan hydroximforbindelsen II med synkonfiguration med hensyn til acylamidgruppen opnås i højt udbytte. Under visse omstændigheder opnås en stereoisomer med anti-konfiguration, som vist i formlen II' i noget mindre mængde, sammen med den førnævnte forbindelse II, men i mange tilfælde overstiger udbyttet af den stereoisomere II' ikke 10% af mængden af II.



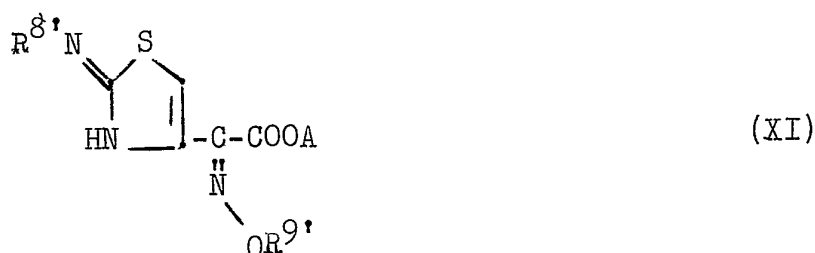
hvor de anvendte symboler har de ovenfor angivne betydninger.

Dette er et særligt fordelagtigt træk ved den foreliggende opfindelse, som er rettet mod fremstillingen af en forbindelse I, som har synkonfiguration ligesom forbindelsen II. Den således opnåede forbindelse II kan isoleres og renses ved konventionelle fremgangsmåder, såsom opløsningsmiddelektstraktion, pH-indstilling, faseoverførsel, krystallisation, omkrystallisation og kromatografi.

Den nitrogenholdige heterocycliske thiol (f.eks. den ovennævnte forbindelse med formlen HS-Het, hvori Het har den ovenfor angivne betydning) kan fremstilles 1) ved de i og for sig kendte fremgangsmåder, som f.eks. er beskrevet i kapitel 5 i Heterocyclic Chemistry (A. R.

Katritzky and J.M. Lagowsky, John Willey and Sons, 1960), kapitel i i Heterocyclic Compounds, vol. 8 (R. C. Elderfield, John Willey and Sons, 1967), Advances in Heterocyclic Chemistry, vol. 9 (A.R. Katritzky and A. J. Boulton, Academic Press, 1968, side 165 til 209, og Dai Yuki Kagaku (Munio Kotake (red.), Asakura Shoten, vol. 15 eller ved fremgangsmåder, som er analoge med disse kendte fremgangsmåder, eller 2) ved at underkaste en nitrogenholdig heterocyclisk thiol, enten kendt eller fremstillet ved enhver af de ovennævnte fremgangsmåder 1), en i og for sig kendt kemisk modifikationsreaktion eller omsætning af en anden eller andre funktionelle grupper end thiolgruppen.

Forbindelsen med formlen V eller dens salt fremstilles ved en i og for sig kendt fremgangsmåde. Således fremstilles forbindelsen V eller et salt deraf ved en fremgangsmåde, hvorved man i en syn-isomerisk forbindelse med formlen



hvor $R^{8'}$ er hydrogen eller en beskyttelsesgruppe, $R^{9'}$ hydrogen eller en beskyttelsesgruppe og A en esterrest eller et salt deraf, spalter estergruppen. Esterresten A kan eksempelvis være alkyl(C_{1-4}) (f.eks. methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl eller tert.butyl) eller alkyl(C_{1-4})substitueret med phenyl (f.eks. benzhydryl).

Spaltningen af esteren udføres ved i og for sig kendte konventionelle måder, herunder hydrolyse, hydrogenolyse og spaltning med syre. Den foretrukne måde til spaltning af esteren er at bringe forbindelsen XI eller dens salt i kontakt med en blanding indeholdende trifluoreddikesyre og anisol. Mængden af trifluoreddikesyre og af anisol er større end mængden af forbindelsen XI eller dens salt. Reaktionen udføres ved en temperatur på mellem -20°C og $+30^{\circ}\text{C}$, og reaktionen forløber sædvanligvis fuldstændigt i løbet af 5 timer. Om ønsket kan forbindelsen XI anvendes i kombination med den tilsvarende anti-

isomer eller dens salt. Efter omsætningen kan den ønskede forbindelse V eller dens salt isoleres eller renses ved i og for sig kendte konventionelle fremgangsmåder, såsom koncentration, krystallisation og kromatografi. Imidlertid kan reaktionsblandingen, som indeholder forbindelsen V eller dens salt underkastes den næste reaktion uden rensning eller isolering. De ovennævnte reaktive derivater af forbindelsen V fremstilles ved i og for sig kendte fremgangsmåder af forbindelsen V eller dens salt.

Forbindelsen XI eller dens salt fremstilles ved en i og for sig kendt fremgangsmåde eller ved fremgangsmåder, som beskrives i de følgende referenceeksempler.

Den foreliggende opfindelse belyses i yderligere detaljer nedenfor med henvisning til eksemplerne; det må dog forstås, at eksemplerne kun tjener til belysning af opfindelsen og ikke skal forstås som begrænsninger af denne, og at der indenfor opfindelsens omfang kan benyttes mange variationer.

Procenter er vægtprocenter, med mindre andet er angivet. De angivne NMR-spektre blev målt under anvendelse af et Varian Model XL-100A (100MHz) eller T-60 (60 MHz) spektrometer med tetramethylsilan som intern eller ekstern reference og alle -værdier er i ppm. Symbolet s står for en singlet, d en dublet, dd er dobbelt dublet, t en triplet, q en kvartet, m en multiplet og J en koblingskonstant.

Forsøg

De nedenstående tabeller 1-3 viser de minimale hæmningskoncentrationer (MIC) af nogle typiske forbindelser I som er fremstillet i de anførte eksempler, mod forskellige bakterier, i sammenligning med de sammenlignelige MIC-data for nogle af de cephalosporiner, som er kommercielt tilgængelige og klinisk accepterede (f.eks. The New England Journal of Medicine 294, 24 (1976) og Journal of Pharmaceutical Science 64, 1899 (1975)), dvs.

Cephalotin [natrium-7-(2-thienylacetamido)-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylat],
cephaloridin [7-(2-thienylacetamido)-3-(1-pyridyl)-methyl-3-cephem-4-carboxylsyre betain] og
cefazolin [natrium-7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamido-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat].

Foruden ovennævnte tre kommercielle cephalosporinprodukter anvendes i tabel 3 som sammenligningsforbindelser 6 forbindelser (forbindelser A-F), som er kendt fra ovennævnte DE offentliggørelsesskrift nr. 2.556.736, nemlig

Forbindelse A: Natrium-7 β -(2-aminothiazol-4-ylglycylamido)cephalosporanat

Forbindelse B: Natrium-7 β -[α -hydroxy- α -(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]cephalosporanat

Forbindelse C: 7 β -[α -Hydroxy- α -(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cephem-4-carboxylsyre-natriumsalt

Forbindelse D: Natrium-7 β -[(2-aminothiazol-4-yl)glycylamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthiomethyl)-3-cephem-4-carboxylat

Forbindelse E: Natrium-7 β -[α -methoxyimino- α -(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]cephalosporanat.

Forbindelse F: Natrium-7 β -[α -methoxyimino- α -(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-desacetylcephalosporanat.

Tabel 1

Afprøvet forbin- delse	Gram-positive bakterier		Gram-negative bakterier						
	Staphylo- coccus aureus 209P	Staphylo- coccus aureus 1840	Escheri- chia coli NIHJ JC-2	Escheri- chia coli 0-111	Escheri- chia coli T-7	Kleb- siella pneu- moniae DT	Kleb- siella pneu- moniae GN-3835	Serra- tia marces- cens IFO 12648	Serra- tia marces- cens TN24
Cephalothin	0.20	0.39	12.5	3.13	100	1.56	12.5	>100	>100
Cephalo- ridine	0.05	0.39	3.13	1.56	>100	1.56	12.5	>100	>100
Cefazolin	0.39	1.56	1.56	1.56	50	1.56	6.25	>100	>100
Eksempel 5	0.39	0.39	0.024	≤0.012	0.39	≤0.012	0.05	6.25	1.56
Eksempel 12	0.39	0.78	0.05	≤0.012	0.78	0.024	0.10	0.78	0.39
Eksempel 16	0.39	0.78	0.10	0.024	1.56	0.05	0.20	3.13	0.78
Eksempel 15	0.78	0.78	0.024	≤0.012	0.39	0.024	0.05	0.78	0.78
Eksempel 13	0.78	0.78	0.10	0.05	0.78	0.05	0.20	12.5	1.56
Eksempel 14	0.39	0.78	0.39	0.20	6.25	0.20	0.78	6.25	0.78
Eksempel 17	0.39	0.39	0.39	0.20	25	0.20	1.56	1.56	0.78
Eksempel 26	0.78	0.78	0.05	0.024	0.39	0.024	0.05	12.5	1.56

Tabel 2

Afprøvet forbin- delse	Gram-negative bakterier								
	Proteus vulgaris IFO 3988	Proteus vulgaris GN4413	Proteus mirabi- lis GN4359	Proteus morga- nii IFO3168	Proteus rettge- ri TN338	Proteus rettge- ri GN4733	Entero- bacter cloacae TN1282	Citro- bacter freundii GN99	Citro- bacter freun- dii GN1706
Cephalothin	1.56	>100	3.13	>100	1.56	>100	>100	25	>100
Cephalori- dine	6.25	>100	6.25	>100	1.56	>100	>100	50	>100
Cefazolin	3.13	>100	6.25	100	≤0.2	100	>100	12.5	>100
Eksempel 5	0.05	12.5	0.05	0.20	≤0.012	0.024	6.25	0.05	0.10
Eksempel 12	0.05	6.25	0.10	0.024	≤0.012	0.05	1.56	0.05	0.10
Eksempel 16	0.10	6.25	0.20	0.05	≤0.012	0.10	6.25	0.10	0.20
Eksempel 15	0.05	3.13	0.10	0.024	≤0.012	0.10	1.56	0.05	0.05
Eksempel 13	0.10	50	0.10	0.20	≤0.012	0.20	25	0.39	0.78
Eksempel 14	0.10	1.56	0.39	0.20	0.024	0.39	6.25	0.39	0.78
Eksempel 17	0.39	3.13	0.39	0.39	0.05	0.20	12.5	0.20	0.78
Eksempel 26	0.10	50	0.05	0.39	≤0.012	0.024	12.5	0.05	0.10

Forbindelse	Serratia cens IFO 12648	Serratia cens TN24	Proteus vulgaris IFO 3988	Proteus mirabilis GN4359	Proteus morgani IFO3168	Proteus rettgeri TN338
Cephalothin	>100	>100	1,56	3,13	>100	1,56
Cephaloridin	>100	>100	6,25	6,25	>100	1,56
Cefazolin	>100	>100	3,13	6,25	100	$\leq 0,2$
Forbindelse A	50	100	6,25	1,56	6,25	$\leq 0,2$
Forbindelse B	50	>100	0,78	0,39	25	$\leq 0,2$
Forbindelse C	12,5	25	$\leq 0,2$	$\leq 0,2$	1,56	$\leq 0,2$
Forbindelse D	12,5	50	3,13	1,56	3,13	$\leq 0,2$
Forbindelse E	12,5	3,13	0,20	1,56	50	$\leq 0,2$
Forbindelse F	25	3,13	0,78	6,25	0,78	$\leq 0,2$
Eksempel 5	6,25	1,56	0,05	0,05	0,20	$\leq 0,012$
Eksempel 12	0,78	0,39	0,05	0,10	0,024	$\leq 0,012$
Eksempel 16	3,13	0,78	0,10	0,20	0,05	$\leq 0,012$
Eksempel 15	0,78	0,78	0,05	0,10	0,024	$\leq 0,012$
Eksempel 13	12,5	1,56	0,10	0,10	0,20	$\leq 0,012$
Eksempel 14	6,25	0,78	0,10	0,39	0,20	0,024
Eksempel 17	1,56	0,78	0,39	0,39	0,39	0,05
Eksempel 26	12,5	1,56	0,10	0,05	0,39	$\leq 0,012$

b) Terapeutiske virkninger på inficerede mus (tabel 4 og 5)

Forsøgsdyr: Hanmus, ICR/SLC

En gruppe på fem dyr anvendtes pr. forbindelse.

Infektionsvej: Intraperitonealt

Inficerende bakterier: Escherichia coli 0-111

Observationens varighed: 7 dage

Administrationsmåde: Forbindelsen som skulle afprøves (1 mg, 10 mg, 100 mg eller 200 mg) blev opløst i steril saltopløsning (100 ml) og 0,2 ml opløsning administreredes subkutant (s.c.) som en enkelt dosis umiddelbart efter infektion. To gange fortyndinger af hver opløsning blev administreret til fem grupper på 5 mus.

Tabel 4.

Afprøvet for- bindelse	Administrations- vej	ED ₅₀ mg/kg
Eksempel 5	s.c.	0,033
Eksempel 12	s.c.	0,028
Cephaloridin	s.c.	2,60

Tabel 5.

Afprøvet for- bindelse	Administrations- vej	ED ₅₀ mg/kg
Eksempel 15	s.c.	0,016
Eksempel 16	s.c.	0,035
Cephaloridin	s.c.	1,81

Eksempel 1.

Fremstilling af 7-(4-brom-2-hydroxyimino-3-oxobutyrylamino)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer.

Til en opløsning af 3,7 g 7-(4-brom-3-oxobutyrylamino)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylsyre i 37 ml eddikesyre sættes dråbevis under omrøring og isafkøling en opløsning af 0,953 g natriumnitrit i 4 ml vand i løbet af en time. Derefter omrøres blandingen ved stuetemperatur i yderligere 3 timer. Reaktionsblandingen omrystes med 100 ml af en mættet vandig opløsning af natriumchlorid og 200 ml ethylacetat, og det organiske lag skilles fra, vaskes med en mættet vandig opløsning af natriumchlorid, tørres og koncentrerer. Til remanensen sættes ethylether, og blandingen omrøres. Det resulterende pulver isoleres ved filtrering. Ved denne fremgangsmåde opnås 1,34 g af titelforbindingen.

IR(KBr, cm^{-1}): 1770, 1695, 1660

NMR(100 MHz, d_6 -DMSO,): 2,02 (s, 3- CH_3), 3,46 (ABq, $J=19$ Hz, 2- CH_2), 4,59 (s, Br CH_2 -), 5,08 (d, $J=5$ Hz, 6-H), 5,69 (dd, $J=5$ & 8 Hz, 7-H), 9,22 (d, $J=8$ Hz, CONH), 13,07 (s, =NOH)

Elementæranalyse for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_6\text{S}$:

Beregnet:	C 35,48	H 2,98	N 10,34
Fundet:	C 34,91	H 3,25	N 10,14

Eksempel 2.

Fremstilling af natrium 7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).

I 1,2 ml dimethylacetamid opløses 0,122 g 7-(4-brom-2-hydroxyimino-3-oxobutyrylamino)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer) og 0,03 g thiourea, og den blandede opløsning omrøres ved stuetemperatur i 1,5 timer. Reaktionsblandingen omrøres med 10 ml ethylether og supernatanten dekanteres fra, hvorefter der tilsættes 10 ml ethylether. Den ovennævnte fremgangsmåde gentages to gange. Det resulterende pulver opsamles ved filtrering og opløses i 10 ml 5% 's natriumcarbonatopløsning. Opløsningen søjlekromatograferes på polystyrenharpiks (Amberlite XAD-2, Rohm & Haas Co.) og dextrangel (Sephadex LH-20, Pharmacia) i den nævnte rækkefølge, idet der elueres med vand. Fraktionerne, som indeholdt det ønskede produkt, blev samlet og lyo-

filiseret. Ved denne fremgangsmåde opnåedes 0,09 g af titelforbindelsen.

IR(KBr, cm^{-1}): 1760, 1590

NMR (100 MHz, d_6 -DMSO + D_2O ,)::

1,93 (s, 3- CH_2), 3,25 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2), 4,96 (d, $J=5\text{Hz}$, 6H), 5,57 (d, $J=5\text{Hz}$, 7H), 6,71 (s, thiazolin, 5H).

Elementæranalyse for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$:

Beregnet: C 33,99 H 3,95 N 15,24

Fundet: C 34,24 H 4,15 N 15,13

Eksempel 3.

Fremstilling af 7-(4-chlor-2-hydroxyimino-3-oxobutyrylamino)-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

Til en blanding af 22,4 g (57,4 mmol) 7-(4-chlor-3-oxobutyrylamino)-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre og 200 ml eddikesyre sættes dråbevis under omrøring og isafkøling en opløsning af 5,5 g (79,7 mmol) natriumnitrit i 20 ml vand i løbet af 15 minutter. Isbadet fjernes og efter at blandingen har nået stuetemperatur, omrøres den i 3 1/2 time. Til reaktionsblandingen sættes 600 ml af en mættet vandig opløsning af natriumchlorid, og blandingen ekstraheres fire gange med 250 ml portioner af ethylacetat. Ekstrakterne samles, vaskes med vand, tørres og koncentrerer under reduceret tryk. Ovenstående fremgangsmåde giver 14,31 g krystaller af titelforbindelsen.

IR(KBr, cm^{-1}): 1790

NMR(100 MHz, d_6 -DMSO,): 2,05 (s, CH_3CO), 3,43 og 3,66 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2), 4,70 og 5,02 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 4,80 (x, ClCH_2), 5,15 (d, $J=5\text{Hz}$, 6H), 5,79 (dd, $J=5$ og 8Hz , 7H), 9,28 (d, $J=8\text{Hz}$, CONH), 13,17 (s, =N-OH).

Elementæranalyse for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_8\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$:

Beregnet: C 38,41 H 3,68 N 9,60
 Fundet: C 38,53 H 3,31 N 9,32

Eksempel 4.

Fremstilling af 7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre-hydrochlorid (syn-isomer).

I 50 ml dimethylacetamid opløses 10,4 g (24,9 mmol) 7-(4-chlor-2-hydroxyimino-3-oxobutyrylamino)-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer) og 1,89 g thiourea og opløsningen omrøres ved stuetemperatur i 3 1/5 time. Opløsningsmidlet destilleres af under reduceret tryk og remanensen omrøres med ethylether. Supernatanten dekanteres fra. Ethylacetat sættes til remanensen og supernatanten kasseres. En sådan blanding af remanensen med ethylether og med ethylacetat udføres derefter fire gange. Det resulterende pulver isoleres ved vakuumfiltrering og tørres. Ved denne fremgangsmåde opnås titelforbindelsen.

IR(KBr, cm^{-1}): 1781

NMR(100 MHz, d_6 -DMSO,): 2,04 (s, CH_3CO), 3,45 og 3,68 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2-(CH_2), 4,72 og 5,02 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,19 (d, $J=5\text{Hz}$, 6H), 5,79 (dd, $J=5$ og 8Hz , 7H), 6,88 (s, thiazolin, 5H), 8,8 (br. s, H_2N^+ og thiazolin NH), 9,64 (d, $J=8\text{Hz}$, CONH), 12,41 (br, s, =N-OH).

Eksempel 5.

Fremstilling af natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).

I 1 ml dimethylacetamid opløses 0,209 g 7-(4-chlor-2-hydroxyimino-3-oxobutyrylamino)-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer) og 0,038 g thiourea, og den blandede opløsning omrøres ved stuetemperatur i 2 1/2 time. Denne reaktionsblanding blandes med 10 ml ethylacetat, hvorefter et gummiagtigt produkt skilles fra. Supernatanten dekanteres fra og remanensen blandes med 10 ml ethylether.

Det resulterende pulver opsamles ved filtrering, opløses straks i en opløsning af 0,084 g natriumhydrogencarbonat i 10 ml vand og kromatograferes på en søjle af dextrangel (Sephadex LH-20, Pharmacia), med vand som elueringsmiddel. Fraktionerne, som indeholder det ønskede produkt samles og lyofiliseres. Ved denne fremgangsmåde opnåedes 0,098 g af titelforbindelsen.

IR(KBr, cm^{-1}): 1765

NMR(100 MHz, d_6 -DMSO,):

2,02 (s, CH_3CO), 3,21 og 3,51 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2), 4,82 og 5,04 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,04 (d, $J=5\text{Hz}$, 6H), 5,66 (dd, $J=5$ og 8Hz , 7H), 6,64 (s, thiazolin, 5H), 7,11 (br. s, HN= og thiazolin NH), 9,35 (dd, $J=8\text{Hz}$, CONH), 12,0 (br. =N-OH)

NMR(100 MHz, D_2O ,):

2,14 (s, CH_3CO), 3,39 og 3,71 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2), 4,74 og 4,94 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,25 (d, $J=5\text{Hz}$, 6H), 5,86 (d, $J=5\text{Hz}$, 7H), 6,99 (s, thiazolin, 5H).

Elementæranalyse for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_2\text{Na}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$:

Beregnet:	C 36,07	H 3,63	N 14,02
Fundet:	C 35,78	H 3,57	N 14,13

Eksempel 6.

Fremstilling af natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).

I en opløsning af 0,2 g natriumhydrogencarbonat i 4 ml vand opløses 0,619 g 7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre-hydrochlorid. Opløsningen underkastes søjlekromatografi på dextrangel (Sephadex LH-20, Pharmacia), med vand som elueringsmiddel. Fraktionerne, som indeholder det ønskede produkt samles og lyofiliseres. Ved denne fremgangsmåde opnåedes 0,42 g af titelforbindelsen.

Med hensyn til IR og NMR-spektrene er denne forbindelse i god over-

ensstemmelse med det i eksempel 5 opnåede produkt.

Eksempel 7.

Fremstilling af 7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

Til en blanding af 0,309 g 7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre-hydrochlorid (syn-isomer) og 1 ml eddikesyre sættes en tilstrækkelig mængde 1 N saltsyre til fuldstændigt at opløse førstnævnte. Denne opløsning underkastes søjlekromatografi på polystyrenharpiks (Amberlite XAD-2, Rohm & Haas Co.), ved eluering med vand og med 20% ethanol i nævnte rækkefølge. Fraktionerne, som indeholder det ønskede produkt, samles, koncentrerer og lyofiliseres. Ved denne fremgangsmåde opnåedes titelforbindelsen.

IR(KBr, cm^{-1}): 1770

NMR(100 MHz, d_6 -DMSO,):

2,04 (s, CH_3CO), 3,38 og 3,62 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2), 4,72 og 5,00 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,13 (d, $J=5\text{Hz}$, 6H), 5,78 (dd, $J=5$ og 8Hz , 7H), 6,67 (s, thiazolin, 5H), 7,04 (br. s, HN= og thiazolin NH), 9,37 (d, $J=8\text{Hz}$, CONH).

Elementæranalyse for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_2 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$:

Beregnet:	C 38,46	H 3,87	N 14,95
Fundet:	C 38,59	H 3,81	N 14,93

Eksempel 8.

Fremstilling af 7-(4-brom-2-hydroxyimino-3-oxobutyrylamino)-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

Til en blanding af 4,5 g 7-(4-brom-3-oxobutyrylamino)-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre og 10 ml eddikesyre sættes under omrøring og isafkøling 0,76 g natriumnitrit. Isbadet fjernes, og blandingen omrøres ved stuetemperatur i en time. Eddikesyren destillerer

af under reduceret tryk og 200 ml ethylacetat og 100 ml vand sættes til remanensen. Blandingen indstilles til pH-værdi 2 med en tilstrækkelig mængde phosphorsyre og omrystes intensivt. Det organiske lag skilles fra, vaskes med vand, tørres og koncentrerer til tørhed. Remanensen omrøres med en lille mængde ethylacetat, og det resulterende pulver opsamles ved filtrering. Ved denne fremgangsmåde opnåedes 2,0 g af titelforbindelsen.

IR(KBr, cm^{-1}): 1790, 1710, 1655, 1550

NMR(100 MHz, d_6 -DMSO,):

2,05 (s, CH_3CO), 3,44 og 3,67 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2), 4,59 (s, BrCH_2 -), 4,70 og 5,02 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,14 (d, $J=4,5\text{Hz}$, 6H), 5,79 (dd, $J=4,5$ og $8,0\text{Hz}$, 7H), 9,28 (d, $J=8\text{Hz}$, CONH), 13,10 (s, =N-OH).

Elementæranalyse for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_8\text{S}$:

Beregnet:	C 36,22	H 3,04	N 8,82
Fundet:	C 37,36	H 3,14	N 8,82

Eksempel 9.

Fremstilling af natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).

I 1 ml dimethylacetamid opløses 0,232 g 7-(4-brom-2-hydroxyimino-3-oxobutyrylamino)-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer) og 0,038 g thiourea, og den blandede opløsning omrøres ved stuetemperatur i 2 1/2 time. Reaktionsblandingen blandes med 10 ml ethylacetat, hvorefter et gummiagtigt produkt skilles fra. Supernatanten dekanteres fra og remanensen blandes med 10 ml ethylether. Det resulterende pulver opsamles ved filtrering og opløses straks i en opløsning af 0,084 g natriumhydrogencarbonat i 10 ml vand. Opløsningen underkastes søjlekromatografi på dextrangel (Sephadex LH-20, Pharmacia) med vand som elueringsmiddel. Fraktionerne, som indeholder det ønskede produkt, samles og lyofiliseres. Ved denne fremgangsmåde opnåedes 0,112 g af titelforbindelsen.

Med hensyn til IR- og NMR-spektrene er dette produkt i god overens-

stemmelse med det i eksempel 5 opnåede produkt.

Eksempel 10.

Fremstilling af 7-(4-chlor-2-hydroxyimino-3-oxobutyrylamino)-3-(mandelyloxymethyl)-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

Til en opløsning af 0,47 g (1 mmol) 7-(4-chlor-3-oxobutyrylamino)-3-(mandelyloxymethyl)-3-cephem-4-carboxylsyre i 2 ml eddikesyre sættes dråbevis under omrøring og isafkøling en opløsning af 0,1 g (1,5 mmol) natriumnitrit i 0,2 ml vand i løbet af en time. Blandingen omrøres derefter ved stuetemperatur i en time. Eddikesyren destillerer af under reduceret tryk og 50 ml ethylacetat og 30 ml vand sættes til remanensen. Blandingen omrystes kraftigt, og det organiske lag skilles fra, vaskes med en mættet vandig opløsning af natriumchlorid og tørres. Opløsningsmidlet afdampes derefter, og der sættes 30 ml ether og 30 ml petroleumsether til remanensen, som gni-des mod beholderens væg. Ved denne fremgangsmåde opnåedes 0,29 g af titelforbindelsen som et pulver.

IR(KBr, cm^{-1}): 1780, 1741, 1715 (skulder), 1675 (skulder), 1640 (skulder), 1540

NMR(100 MHz, d_6 -DMSO,):

3,24 (br. s, 2-CH_2), 4,77 og 5,07 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 3-CH_2), 5,04 (d, $J=5\text{Hz}$, 6H), 5,18 (s, $-\text{CH}-$), 5,79 (dd, $J=5$ og 8Hz , 7H), 7,3-7,5 (m, C_6H_5-), 9,26 (d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$), 13,10 (s, $=\text{N}-\text{OH}$).

Eksempel 11.

Fremstilling af 7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(mandelyloxymethyl)-3-cephem-4-carboxylsyre-hydrochlorid (syn-isomer).

I 2 ml dimethylacetamid opløses 0,24 g (0,5 mmol) 7-(4-chlor-2-hydroxyimino-3-oxobutyrylamino)-3-(mandelyloxymethyl)-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer) og 0,042 g (0,55 mmol) thiourea, og den blandede opløsning omrøres ved stuetemperatur i 2 timer. Opløsningsmidlet destillerer af under reduceret tryk og 60 ml ethylacetat sæt-

tes til remanensen, hvorefter der omrøres. Det resulterende pulver opsamles ved filtrering, vaskes med ether og tørres. Ved denne fremgangsmåde opnås 0,26 g af titelforbindelsen som et pulver.

IR(KBr, cm^{-1}): 1776, 1741, 1672, 1631, 1536

NMR(100 MHz, d_6 -DMSO,):

3,26 (br. s, 2- CH_2), 4,78 og 5,08 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,08 (d, $J=5\text{Hz}$, 6H), 5,18 (s, -CH-), 5,78 (dd, $J=5$ og 8Hz , 7H), 6,86 (s, thiazolin, 5H), 7,3-7,5 (m, C_6H_5 -), 9,61 (d, $J=8\text{Hz}$, CONH).

Eksempel 12.

Fremstilling af natrium-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).

I 20 ml fosfonatpuffer (0,2 M, pH 6,4) opløses 0,883 g 7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre-hydrochlorid og 0,232 g 1-methyl-1H-tetrazol-5-thiol og 0,336 g natriumhydrogencarbonat, og den blandede opløsning omrøres ved 70°C i 3 timer. Reaktionsblandingen underkastes søjlekromatografi på polystyrenharpiks (Amberlite XAD-2, Rohm and Haas Co.), med vand som elueringsmiddel. Fraktionerne, som indeholder det ønskede produkt, samles og lyofiliseres. Ved denne fremgangsmåde opnås 0,217 g af titelforbindelsen.

IR(KBr, cm^{-1}): 1763

NMR(100 MHz, d_6 -DMSO,):

3,41 og 3,66 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2), 3,93 (s, tetrazol- CH_3), 4,28 og 4,46 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,04 (d, $J=5$, Hz, 6H), 5,77 (dd, $J=5$ og 8Hz , 7H), 6,64 (s, thiazolin, 5H), 7,12 (br. s, HN= og thiazolin NH), 9,38 (d, $J=8\text{Hz}$, CONH), 11,84 (br. s, =NOH).

NMR(100 MHz, D_2O ,):

3,47 og 3,82 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2), 4,05 (s, tetrazol- CH_3), 4,08 og 4,34 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,22 (d, $J=5\text{Hz}$, 6H), 5,80 (d, $J=5\text{Hz}$, 7H), 6,98 (s, thiazolin, 5H).

Elementæranalyse for $C_{15}H_{14}N_9O_5S_3Na \cdot H_2O$:

Beregnet:	C 33,52	H 3,00	N 23,45
Fundet:	C 33,40	H 3,47	N 21,66

Eksempel 13.

Fremstilling af natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(1,2,3-triazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).

I 20 ml phosphatpuffer (0,2 M, pH 6,4) opløses 0,883 g 7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre-hydrochlorid (syn-isomer), 0,202 g 1,2,3-triazol-5-thiol og 0,336 g natriumhydrogencarbonat, og den blandede opløsning omrøres ved forhøjet temperatur på 70°C i 1 1/2 time. Reaktionsblandingen underkastes søjlekromatografi på polystyrenharpiks (Amberlite XAD-2-, Rohm and Haas Co.), med vand som elueringsmiddel.

Fraktionerne, som indeholder det ønskede produkt, samles og lyofiliseres. Ved denne fremgangsmåde opnåedes 0,128 g af titelforbindelsen.

IR(KBr, cm^{-1}): 1765

NMR(100 MHz d_6 -DMSO, δ):

3,39 og 3,58 (ABq, $J=18Hz$, 2-CH₂), 3,95 og 4,30 (ABq, $J=13Hz$, 3-CH₂), 5,02 (d, $J=5Hz$, 6H), 6,66 (s, thiazolin, 5H), 7,19 (br. s, HN= og thiazolin NH), 7,66 (triazol 4H).

Elementæranalyse for $C_{15}H_{13}N_8O_5S_3Na \cdot 1,5H_2O$:

Beregnet:	C 33,90	H 3,03	N 21,08
Fundet:	C 33,91	H 3,68	N 19,27

Eksempel 14.

Fremstilling af natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxy-

imino-acetamido]-3-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).

I 20 ml phosphatpuffer (0,2 M, pH 6,4) opløses 0,663 g 7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre-hydrochlorid (syn-isomer), 0,198 g 3-methyl-1,2,4-diadiazol-5-thiol og 0,252 g natriumhydrogencarbonat, og blandingen omrøres ved en forhøjet temperatur på 70°C i 3 1/2 time. Reaktionsblandingen underkastes søjlekromatografi på polystyrenharpiks (Amberlite XAD-2, Rohm and Haas Co.), idet der elueres med vand og 20% ethanol i nævnte rækkefølge. Fraktionerne, som indeholder det ønskede produkt, samles og lyofiliseres. Ved denne fremgangsmåde opnås 0,142 g af titelforbindelsen.

IR(KBr, cm^{-1}): 1767

NMR(100 MHz, d_6 -DMSO,):

2,52 (s, thiadiazol- CH_3), 3,35 og 3,64 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2), 4,44 og 4,58 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,05 (d, $J=5\text{Hz}$, 6H), 5,66 (dd, $J=5$ og 8Hz , 7H), 6,64 (s, thiazolin, 5H), 7,11 (br. s, HN= og thiazolin NH), 9,46 (d, $J=8\text{Hz}$, CONH).

Elementæranalyse for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}_4\text{Na}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$:

Beregnet: C 32,59 H 3,42 N 16,63

Fundet: C 32,59 H 3,29 N 16,08

Eksempel 15.

Fremstilling af natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(4-methyl-1,2,4-triazol-3-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).

I 20 ml phosphatpuffer (0,2 M, pH 6,4) opløses 0,883 g 7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre-hydrochlorid (syn-isomer), 0,23 g 4-methyl-1,2,4-triazol-3-thiol og 0,336 g natriumhydrogencarbonat, og den blandede opløsning omrøres ved en forhøjet temperatur på 70°C i 3 1/2 time. Reaktionsblandingen underkastes søjlekromatografi på polystyrenhar-

piks (Amberlite XAD-2, Rohm and Haas Co.), med vand som elueringsmiddel. Fraktionerne, som indeholder det ønskede produkt, samles og lyofiliseres. Ved denne fremgangsmåde opnås 0,371 g af titelforbindingen.

IR(KBr, cm^{-1}): 1770

NMR(100 Mhz, d_6 -DMSO,):

3,59 (s, triazol-CH₃), 3,38 og 3,62 (AMq, J=18Hz, 2-CH₂), 4,18 og 4,30 (ABq, J=13Hz, 3-CH₂), 4,99 (d, J=5Hz, 6H), 5,64 (dd, J=5 og 8Hz, 7H), 6,64 (s, thiazolin 5H), 7,12 (br. s, HN= og thiazolin NH), 8,48 (s, triazol, 5H), 9,43 (d, J=8Hz, CONH), 12,0 (br. =NOH).

Elementæranalyse for C₁₆H₁₅N₆O₅S₃Na·2,5H₂O:

Beregnet:	C 34,10	H 3,58	N 19,88
Fundet:	C 34,11	H 3,72	N 19,54

Eksempel 16.

Fremstilling af natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).

I 10 ml vand opløses 0,53 g (0,93 mmol) 7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(mandelyloxymethyl)-3-cephem-4-carboxylsyre-hydrochlorid (syn-isomer), 0,2 g (1,5 mmol) 2-methyl-1,3,4-thiazol-5-thiol og 0,28 g (3,4 mmol) natriumhydrogencarbonat, og den blandede opløsning omrøres ved 60°C i 50 minutter. Reaktionsblandingen underkastes søjlekromatografi på polystyrenharpiks (Amberlite XAD-2-, Rohm and Haas Co.), idet der elueres med vand og med ethanol i nævnte rækkefølge. Fraktionerne, som indeholder det ønskede produkt, samles, koncentrerer og lyofiliseres. Det resulterende pulver opløses i 2 ml vand, og opløsningen kromatograferes på en søjle af dextrangel (Sephadex LH-20, Pharmacia), med vand som elueringsmiddel. Fraktionerne, som indeholder det ønskede produkt, samles og lyofiliseres. Ved denne fremgangsmåde opnåedes 0,19 g af titelforbindelsen.

IR(KBr, cm^{-1}): 1767, 1666, 1600, 1542

NMR(100 MHz, d_6 -DMSO,)::

2,68 (s, thiadiazol- CH_3), 3,36 og 3,63 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2), 4,35 og 4,56 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,04 (d, $J=5\text{Hz}$, 6H), 5,66 (dd, $J=5$ og 8Hz , 7H), 6,64 (s, thiazolin, 5H), 7,10 (br. s, HN= og thiazolin NH), 9,35 (d, $J=8\text{Hz}$, CONH), 11,92 (br. s, $=\text{NOH}$).

NMR (100 MHz, D_2O ,)::

2,73 (s, thiadiazol- CH_3), 3,43 og 3,81 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2), 4,03 og 4,49 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,22 (d, $J=5\text{Hz}$, 6H), 5,83 (d, $J=5\text{Hz}$, 7H), 6,99 (s, thiazolin, 5H).

Elementæranalyse for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}_4\text{Na}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$:

Beregnet:	C 33,62	H 3,17	N 17,15
Fundet:	C 33,88	H 3,20	N 16,86

Eksempel 17.

Fremstilling af 7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(4-carbamoylpyridiniummethyl)-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).

En blanding af 0,883 g 7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre-hydrochlorid (syn-isomer), 0,492 g isonicotinamid, 2 g kaliumiodid, 0,168 g natriumhydrogencarbonat og en 0,2 M fosfatpuffer (pH 6,4) omrøres ved en forhøjet temperatur på 70°C i 3 1/2 time. Reaktionsblandingen underkastes søjlekromatografi på polystyrenharpiks (Amberlite XAD-2, Rohm and Haas Co.), og derefter på dextrangel (Sephadex LH-20, Pharmacia) i nævnte rækkefølge, med vand som elueringsmiddel. Fraktionerne, som indeholder det ønskede produkt, samles og lyofiliseres. Ved denne fremgangsmåde opnåedes 0,041 g af titelforbindelsen.

IR (KBr, cm^{-1}): 1773

NMR(100 MHz, d_6 -DMSO,)::

3,10 og 3,57 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2-CH₂), 5,08 (d, $J=5\text{Hz}$, 6H), 5,23 og 5,75 (ABq, $J=14\text{Hz}$, 3-CH₂), 5,69 (dd, $J=5$ og 8Hz , 7H), 6,62 (s, thiazolin, 5H), 7,05 (br. s, HN= og thiazolin NH), 8,17 og 8,74 (hver br. s, CONH₂), 8,45 og 9,55 (ABq, $J=6\text{Hz}$, pyridinium ringprotoner), 9,32 (d, $J=8\text{Hz}$, CONH).

Elementæranalyse for C₁₉H₁₇N₇O₆S₂·4H₂O:

Beregnet:	C 39,65	H 4,38	N 17,04
Fundet:	C 39,28	H 3,91	N 16,97

Eksempel 18.

Fremstilling af natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-hydroxymethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).

I 5 ml vand opløses 0,57 g 7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(mandelyloxymethyl)-3-cephem-4-carboxylsyrehydrochlorid (syn-isomer) og 0,17 g natriumhydrogencarbonat, og der tilsættes under omrøring og isafkøling af den blandede opløsning 0,55 ml 2 N natriumhydroxid. Blandingen omrøres ved denne temperatur i 3 timer og derefter ved stuetemperatur i en time. Reaktionsblandingen underkastes søjlekromatografi på polystyrenharpiks (Amberlite XAD-2, Rohm and Haas Co.), med vand som elueringsmiddel. Fraktionerne, som indeholder det ønskede produkt, samles og lyofiliseres. Ved denne fremgangsmåde opnås 0,19 g af titelforbindelsen.

IR(KBr, cm⁻¹): 1766, 1662 (skulder), 1604, 1530

NMR(100 MHz, D₂O,):

3,46 og 3,72 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2-CH₂), 4,31 (s, 3-CH₂), 5,25 (d, $J=5\text{Hz}$, 6H), 5,84 (d, $J=5\text{Hz}$, 7H), 7,01 (s, thiazolin, 5H).

Elementæranalyse for C₁₃H₁₂N₅O₆S₂Na·2H₂O:

Beregnet:	C 34,14	H 3,53	N 15,31
Fundet:	C 34,23	H 3,52	N 15,17

Eksempel 19.

Fremstilling af 7-(4-chlor-2-hydroxyimino-3-oxobutyrylamino)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

Til en blanding af 22,3 g 7-(4-chlor-3-oxobutyrylamino)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre og 200 ml eddikesyre sættes under omrøring og isafkøling en opløsning af 3,8 g natriumnitrit i 20 ml vand, dråbevis i løbet af 15 minutter. Kølebadet fjernes, og blandingen omrøres ved stuetemperatur i 3 timer. Denne reaktionsblanding fortyndes med 600 ml af en mættet vandig opløsning af natriumchlorid og ekstraheres fire gange med 250 ml portioner af ethylacetat. Ekstrakterne samles, vaskes med vand, tørres og koncentrerer til tørhed under reduceret tryk. Resanen omrøres med 200 ml ethylether, og det resulterende pulver opsamles ved filtrering. Ved denne fremgangsmåde opnås 19,0 g af titelforbindelsen.

IR(KBr, cm^{-1}): 1785

NMR(100 MHz, d_6 -DMSO,):

3,57 og 3,79 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2), 3,94 (s, tetrazol- CH_3), 4,20 og 4,37 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 4,73 (s, ClCH_2), 5,13 (d, $J=5\text{Hz}$, 6H), 5,78 (dd, $J=5$ og 8Hz , 7H), 9,28 (d, $J=8\text{Hz}$, CONH).

Eksempel 20.

Fremstilling af natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).

I 1 ml dimethylacetamid opløses 0,238 g 7-(4-chlor-2-hydroxyimino-3-oxobutyrylamino)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer) og 0,038 g thiourea, og den blandede opløsning omrøres ved stuetemperatur i 2 1/2 time. Reaktionsblandingen blandes med 10 ml ethylacetat, hvorefter en gummiagtig substans udskilles. Supernatanten dekanteres fra og resanen blandes med 10 ml ethylether. Det resulterende pulver opsamles ved filtrering, opløses straks i en opløsning af 0,084 g natriumhydrogencarbonat i 10 ml

vand og kromatograferes på en søjle af dextrangel (Sephadex LH-20, Pharmacia) med vand som elueringsmiddel. Fraktionerne, som indeholder det ønskede produkt, samles og lyofiliseres. Ved denne fremgangsmåde opnås 0,112 g af titelforbindelsen.

Med hensyn til IR- og NMR-spektrene er dette produkt i god overensstemmelse med det i eksempel 12 opnåede produkt.

Eksempel 21.

Fremstilling af 7-(4-brom-2-hydroxyimino-3-oxobutyrylamino)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

Til en blanding af 3,43 g 7-(4-brom-3-oxobutyrylamino)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre og 24 ml eddikesyre sættes under omrøring og isafkøling dråbevis en opløsning af 0,532 g natriumnitrit i 2,5 ml vand. Blandingen omrøres i 10 minutter, og efter at isbadet er fjernet, i yderligere en time ved stuetemperatur, og blandingen omrystes kraftigt med 60 ml af en mættet opløsning af vand og 100 ml ethylacetat. Det organiske lag skilles fra, vaskes med en mættet vandig opløsning af natriumchlorid, tørres og koncentrerer under reduceret tryk. Residualen omrøres med 100 ml ethylether, og det resulterende pulver isoleres. Ved denne fremgangsmåde opnås 2,763 g af titelforbindelsen.

IR(KBr, cm^{-1}): 1780

NMR(100 MHz, d_6 -DMSO,):

3,57 og 3,79 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2), 3,96 (s, tetrazol- CH_3), 4,23 og 4,39 (ABq, $J=14\text{Hz}$, 3- CH_2), 4,79 (s, BrCH_2 -), 5,12 (d, $J=5\text{Hz}$, 6H), 5,76 (dd, $J=5, 8\text{Hz}$, 7H), 9,27 (d, $J=8\text{Hz}$, CONH).

Eksempel 22.

Fremstilling af 7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre-hydrobromid (syn-isomer).

DK 159783 B

I 4 ml dimethylacetamid opløses 1,04 g 7-(4-brom-2-hydroxyimino-3-oxobutyrylamino)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer) og 0,152 g thiourea, og blandingen omrøres ved stuetemperatur i 90 minutter. Til denne reaktionsblanding sættes 50 ml ethylether, og efter omrøring dekanteres supernatanten fra. Til remanensen sættes ethylether, og samme fremgangsmåde gentages. Denne cyclus gentages nogle få gange, og det resulterende pulver isoleres ved vakuumfiltrering og tørres. Ved denne fremgangsmåde opnås 1,058 g af titelforbindelsen.

IR(KBr, cm^{-1}): 1781

NMR(100 MHz, d_6 -DMSO,)::

3,58 og 3,80 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2-CH_2), 3,95 (s, tetrazol- CH_3), 4,23 og 4,40 (ABq, $J=14\text{Hz}$, 3-CH_2), 5,15 (d, $J=5\text{Hz}$, 6H), 5,75 (dd, $J=5$ og 8Hz , 7H), 6,83 (s, thiazolin, 5H), 9,58 (d, $J=8\text{Hz}$, CONH), 12,20 (br. s, $=\text{N-OH}$).

Eksempel 23.

Fremstilling af natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).

I en opløsning af 0,168 g natriumhydrogencarbonat i 4 ml vand opløses 0,578 g 7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyrehydrobromid. Opløsningen underkastes søjlekromatografi på dextrangel (Sephadex LH-20, Pharmacia), med vand som elueringsmiddel. Fraktionerne, som indeholder et ønsket produkt, samles og lyofiliseres. Ved denne fremgangsmåde opnås 0,267 g af titelforbindelsen.

Med hensyn til IR- og NMR-spektrene var dette produkt i overensstemmelse med det i eksempel 12 opnåede produkt.

Eksempel 24.

Fremstilling af 7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-nitrogenholdig heterocyclisk thiomethyl-3-cephem-4-carboxyl-

syre (I), -hydrochlorid, -betain eller -natriumsalt (syn-isomer).

En af de følgende fremstillingsfremgangsmåder 1 til 4 blev valgt til fremstilling af de i tabel 5 opførte forbindelser. Forbindelsernes fysiske egenskaber er vist i den samme tabel.

Generel fremstillingsfremgangsmåde 1.

I 40 ml phosphatpuffer (0,1 M, pH 6,4) opløses 0,956 g (2 mmol) 7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre-hydrochlorid (syn-isomer), 2,2 mmol af en nitrogenholdig heterocyclisk thiol og 0,504 g (6 mmol) natriumhydrogencarbonat, og opløsningen omrøres ved en forhøjet temperatur på 60-65°C i 7 til 8 timer. Reaktionsblandingen koncentreres under reduceret tryk til ca. 20 ml, og efter indstilling til pH-værdi 6,5 med 10% natriumhydrogencarbonatopløsning eller 10% phosphorsyre, om nødvendigt underkastes koncentratet søjlekromatografi på polystyrenharpiks (Amberlite XAD-2, Rohm and Haas Co.), idet der elueres med vand, 5% ethanol og 10% ethanol i nævnte rækkefølge. Fraktionerne, som indeholder det ønskede produkt, samles og ethanolet destilleres af under reduceret tryk. Til sidst lyofiliseres remanensen. Ved denne fremgangsmåde opnås titelforbindelsen, d.v.s. 7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-nitrogenholdig heterocyclisk thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre, -hydrochlorid, -betain eller -natrium (syn-isomer).

Generel fremstillingsfremgangsmåde 2.

I 20 ml vand opløses 1,14 g (2 mmol) 7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(mandelyloxymethyl)-3-cephem-4-carboxylsyre-hydrochlorid (syn-isomer), 2,2 mmol af en nitrogenholdig heterocyclisk thiol og 0,52 g (6,2 mmol) natriumhydrogencarbonat, og den blandede opløsning omrøres ved en forhøjet temperatur på 60°C i 50 minutter. Efter indstilling til pH-værdi 6,5 med 10% natriumcarbonatopløsning eller 10% phosphorsyre, om nødvendigt underkastes ovenstående opløsning søjlekromatografi på polystyrenharpiks (Amberlite XAD-2, Rohm and Haas Co.), idet der elueres med vand, 5% ethanol og 10% ethanol i nævnte rækkefølge. Fraktionerne, som indeholder det ønskede produkt, samles og ethanolet destilleres af under reduceret

tryk. Remanensen lyofiliseres. Ved denne fremgangsmåde opnås den angivne forbindelse, d.v.s. 7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-nitrogenholdig heterocyclisk thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre, -hydrochlorid, -betain eller -natrium (syn-isomer).

Generel fremstillingsfremgangsmåde 3.

(1) I 40 ml vand opløses 10,7 g (30 mmol) 7-acetoacetamido-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre, 5,04 g (60 mmol) natriumhydrogencarbonat og 30 mmol af en nitrogenholdig heterocyclisk thiol. Efter indstilling til pH-værdi 7,0 med 10% natriumhydroxidopløsning omrøres den ovenstående opløsning ved forhøjet temperatur på 60-65°C i 4 timer. Efter afkøling tilsættes 2,31 g (33 mmol) hydroxylaminhydrochlorid. Derefter indstilles pH-værdien til 3,6 med en tilstrækkelig mængde 1 N saltsyre. Opløsningen henstår i 16 timer ved stuetemperatur. De resulterende krystaller opsamles ved filtrering, vaskes med acetone og tørres. Når den omhandlede forbindelse er vandopløselig og ikke udfældes, indstilles reaktionsblandingen til pH-værdi 3,3 og koncentrerer under reduceret tryk til ca. 50 ml. Til remanensen sættes 1500 ml ethanol, og blandingen omrøres under isafkøling i 4 timer. De resulterende krystaller opsamles ved filtrering, vaskes med ethanol og tørres. Ved denne fremgangsmåde opnås en 7-amino-3-nitrogenholdig heterocyclisk thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre.

(2) Til en opløsning af 1,03 g (13 mmol) diketen i 5 ml methylenchlorid, der er afkølet til -30°C, sættes dråbevis 15 g af en opløsning af 1 mol chlor i 15 mmol carbontetrachlorid eller en opløsning af 2,24 g (14 mmol) brom i 5 ml methylenchlorid. Særskilt opløses en 7-amino-3-nitrogenholdig heterocyclisk thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre (10 mmol) og 2,02 g (20 mmol) triethylamin i 20 ml methylenchlorid, og der afkøles til -20°C. Derefter sættes den ovennævnte reaktionsblanding dråbevis hurtigt til denne afkølede opløsning. I flere tilfælde udvikles der varme, hvilket bringer blandingen til ca. 0°C. Væskens temperatur forøges gradvis til stuetemperatur, hvorved blandingen omrøres i 15 minutter. Til reaktionsblandingen sættes 150 ml ethylacetat og 100 ml 10% phosphorsyre, og blandingen omrøres kraftigt. Det organiske lag skilles fra, vaskes med vand, tørres og koncentrerer. Remanensen løses med ether. Ved denne fremgangsmåde

DK 159783 B

opnås pulverformet 7-[4-chlor-(når chlor anvendes) eller brom (når brom anvendes)-3-oxobutyrylamino]-3-nitrogenholdig heterocyclisk thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre.

(3) Til en blanding af 7 mmol af en 7-(4-chlor- eller brom-3-oxobutyrylamino)-3-nitrogenholdig heterocyclisk thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre og 24 ml eddikesyre sættes dråbevis under omrøring og isafkøling en opløsning af 0,532 g (7,7 mmol) natriumnitrit i 2,5 ml vand. Denne blanding omrøres i 10 minutter, og efter at isbadet er fjernet, ved stuetemperatur i en time. Til denne reaktionsblanding sættes 60 ml af en mættet vandig opløsning af natriumchlorid og 100 ml ethylacetat, og blandingen omrystes kraftigt. Det organiske lag skilles fra, tørres og koncentrerer til tørhed. Remanensen løsnes med ethylether, og det resulterende pulver opsamles ved filtrering og tørres. Ved denne fremgangsmåde opnås en 7-(4-chlor- eller brom-2-hydroxyimino-3-oxobutyrylamino)-3-nitrogenholdig heterocyclisk thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

(4) I 4 ml dimethylacetamid opløses 2 mmol af en 7-(4-chlor- eller brom-2-hydroxyimino-3-oxobutyrylamino)-3-nitrogenholdig heterocyclisk thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer) og 0,152 g (2 mmol) thiourea, og den blandede opløsning omrøres ved stuetemperatur i 90 minutter. Til denne blandede opløsning sættes 50 ml ethylether, og efter omrøring dekanteres supernatanten fra. Derefter sættes ethylether til remanensen, og blandingen behandles på samme måde. Den ovenstående fremgangsmåde gentages nogle få gange, og det resulterende pulver opsamles ved filtrering. Pulveret opløses i 20 ml vand, og efter indstilling til pH-værdi 6,5 underkastes opløsningen kromatografi på polystyrenharpiks (Amberlite XAD-2, Rohm and Haas Co.), idet der elueres med vand og 10% ethanol i nævnte rækkefølge. Fraktionerne, som indeholder det ønskede produkt, samles, koncentrerer og lyofiliseres. Ved denne fremgangsmåde opnås den angivne 7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-nitrogenholdige heterocycliske thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre-betain eller -natrium (syn-isomer).

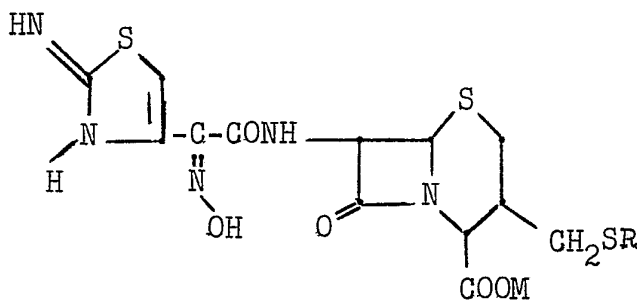
Generel fremstillingsfremgangsmåde 4.

(1) I 300 ml vand opløses 31,4 g (0,1 mmol) 7-amino-3-(3-oxobutyryl-

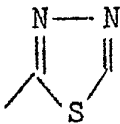
oxy)methyl-3-cephem-4-carboxylsyre, 18,5 g (0,22 mmol) natriumhydrogencarbonat og 0,1 mmol af en nitrogenholdig heterocyclisk thiol, og efter indstilling til pH-værdi 5,5 opvarmes den blandede opløsning til 60°C i en time. Efter afkøling vaskes reaktionsblandingen én gang med dichlormethan og det vandige lag indstilles til pH-værdi 3,3, og omrøres under isafkøling i en time. Bundfaldet opsamles ved filtrering, vaskes med vand, methanol og acetone i nævnte rækkefølge og tørres. Ved ovenstående fremgangsmåde opnås en 7-amino-3-nitrogenholdig heterocyclisk thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre. Da den omhandlede forbindelse er vandopløselig og ikke udfældes, indstilles reaktionsblandingen til pH-værdi 3,3 og koncentrerer under reduceret tryk til ca. 50 ml. Til remanensen sættes 1500 ml ethanol, og blandingen omrøres under isafkøling i 4 timer. De resulterende krystaller opsamles ved filtrering, vaskes med ethanol og tørres. Ved denne fremgangsmåde opnås en 7-amino-3-nitrogenholdig heterocyclisk thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre.

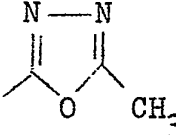
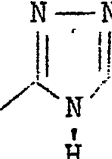
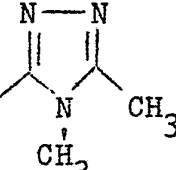
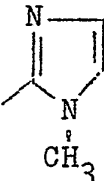
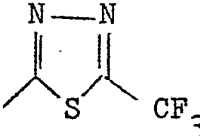
(2) Ved anvendelse af den ovenfor opnåede 7-amino-3-nitrogenholdige heterocycliske thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre og fremgangsmåderne i de generelle fremstillingsfremgangsmåder 3-(2), (3) og (4) opnås den ønskede 7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-nitrogenholdige heterocycliske thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre-betain eller -natrium (syn-isomer).

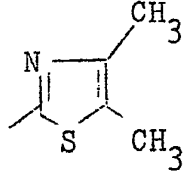
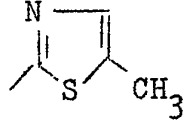
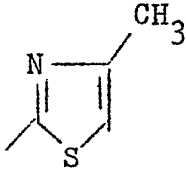
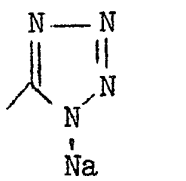
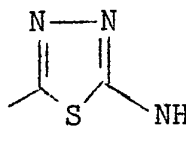
Tabel 5.

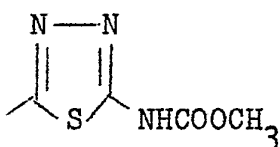
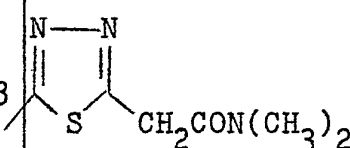
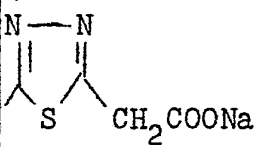
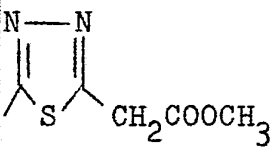
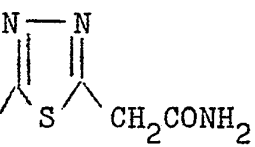


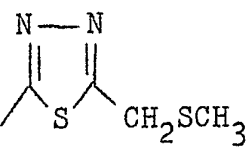
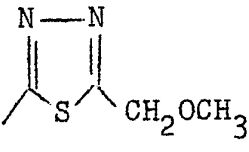
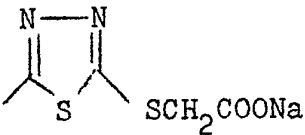
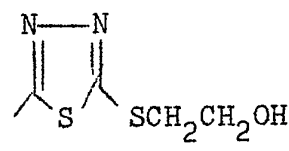
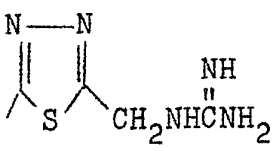
DK 159783 B

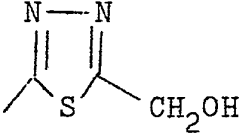
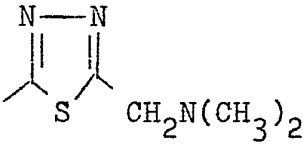
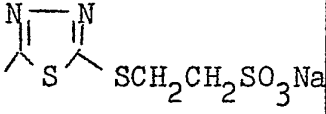
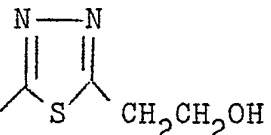
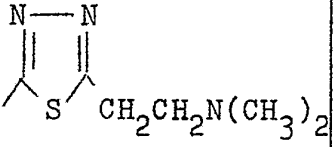
For- bin- delse nr.	R	M	IR β- lactam (KBr, cm ⁻¹)	NMR δppm	Frem- gangs- måde
1		Na	1763	(100MHz, D ₂ O): 3.40 & 3.79(ABq, J=18Hz, 2- CH ₂), 4.10 & 4.52 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5.19(d, J=5Hz, 6-H), 5.80(d, J=5Hz, 7-H), 6.99(s, thiazolin 5-H)	1 2 3 4

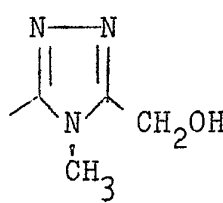
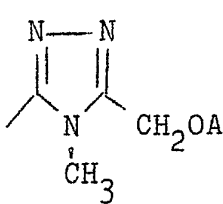
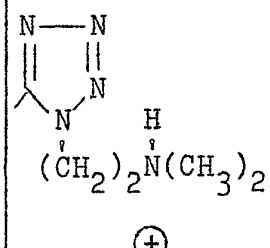
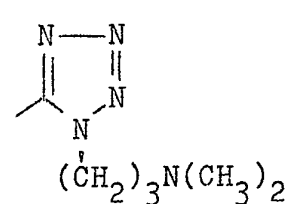
2		Na	1763	(100MHz, D ₂ O): 2.55(s, oxadiazol -CH ₃), 3.41 & 3.84(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3.98 & 4.49(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5.21(d, J=5Hz, 6-H), 5.82(d, J=5Hz, 7-H), 6.98(s, thiazolin 5-H)	1 2 3 4
3		Na	1766	(100MHz, D ₂ O): 3.44 & 3.79(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4.04 & 4.25(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5.21(d, J=5Hz, 6-H), 5.82(d, J=5Hz, 7-H), 6.99(s, thiazolin 5-H), 8.36(s, triazol 5-H)	1 2 3 4
4		Na	1763	(100MHz, D ₂ O): 2.51(s, triazol 3-CH ₃), 3.42 & 3.96(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3.68(s, triazol 4-CH ₃), 3.75 & 4.38(ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 5.23(d, J=4Hz, 6-H), 5.83(d, J=4Hz, 7-H), 6.99(s, thiazolin 5-H)	1 2 3 4
5		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 3.31 & 3.86(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3.64 & 4.32(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 3.78(s, imidazol 1-CH ₃), 5.22 (d, J=5Hz, 6-H), 5.82 (d, J=5Hz, 7-H), 6.99 (s, thiazoline 5-H), 7.14 & 7.30(hver d, J=1Hz, imidazol 4- & 5-H)	1 2 3 4
6		Na	1763	(100MHz, D ₂ O): 3.55 & 3.88(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4.31 & 4.67(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5.30(d, J=5Hz, 6-H), 5.92(d, J=5Hz, 7-H), 6.99(s, thiazolin 5-H)	1 2 4

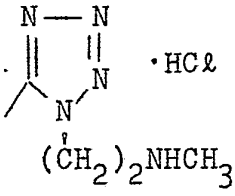
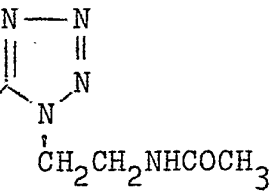
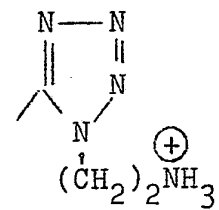
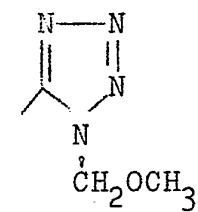
7		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 2.34 & 2.76 (hver s, thiazole 4- & 5-CH ₃), 3.40 & 3.82 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3.90 & 4.49 (ABq, J=13 ² Hz, 3-CH ₂), 5.25 (d, J=5Hz, 6-H), 5.90 (d, J=5Hz, 7-H), 6.98 (s, thiazolin 5-H)	1 2 4
8		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 2.55 (s, thiazol 5-CH ₃), 3.41 & 3.87 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3.91 & 4.59 (ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 5.26 (d, J=5Hz, 6-H), 5.88 (d, J=5Hz, 7-H), 6.98 (s, thiazolin 5-H), 7.51 (s, thiazol 4-H)	4
9		H	1760	(100MHz, d ₆ -DMSO): 2.32 (s, thiazol 4-CH ₃), 3.46 & 3.73 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4.11 & 4.49 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5.20 (d, J=5Hz, 6-H), 5.75 (dd, J=5 & 8Hz, 7-H), 6.23 (s, thiazol 5-H), 6.67 (s, thiazolin 5-H), 7.1 (br.s, =NH & thiazolin NH), 9.38 (d, J=8Hz, CONH)	1 2 3 4
10		Na	1758	(100MHz, D ₂ O): 3.41 & 3.78 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3.99 & 4.32 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5.25 (d, J=5Hz, 6-H), 5.87 (d, J=5Hz, 7-H), 6.98 (s, thiazolin 5-H)	1 2 4
11		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 3.43 & 3.86 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3.90 & 4.48 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5.30 (d, J=5Hz, 6-H), 5.90 (d, J=5Hz, 7-H), 6.99 (s, thiazolin 5-H)	1 2

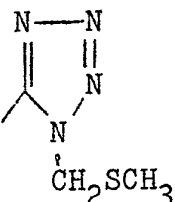
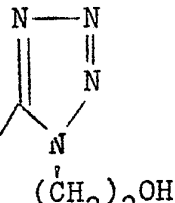
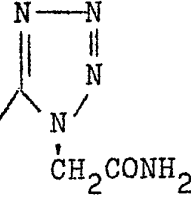
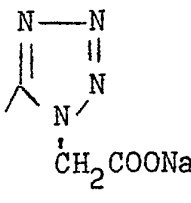
12		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 3.46 & 3.90 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3.90 (s, OCH ₃), 3.92 & 4.49 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5.30 (d, J=5Hz, 6-H), 5.90 (d, J=5Hz, 7-H), 6.99 (s, thiazolin 5-H)	1 2 3 4
13		Na	1758	(100MHz, D ₂ O): 3.12 & 3.29 (hver, N(CH ₃) ₂), 3.53 & 3.87 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4.19 & 4.58 (ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 5.33 (d, J=5Hz, 6-H), 5.93 (d, J=5Hz, 7-H), 6.99 (s, thiazolin 5-H)	1 2 3 4
14		Na	1761	(100MHz, D ₂ O): 3.55 & 3.94 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4.16 (s, CH ₂ CO), 4.19 & 4.60 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5.35 (d, J=5Hz, 6-H), 5.94 (d, J=5Hz, 7-H), 6.99 (s, thiazolin 5-H)	1 2 4
15		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 3.51 & 3.89 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3.91 (s, OCH ₃), 4.19 & 4.56 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5.31 (d, J=5Hz, 6-H), 5.90 (d, J=5Hz, 7-H), 6.99 (s, thiazolin 5-H)	1 2 3 4
16		Na	1762	(100MHz, D ₂ O): 3.50 & 3.88 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4.19 & 4.55 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5.30 (d, J=5Hz, 6-H), 5.90 (d, J=5Hz, 7-H), 6.98 (s, thiazolin 5-H)	1 2 3 4

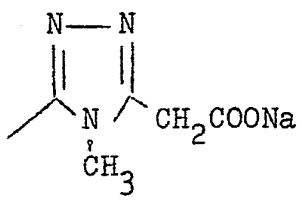
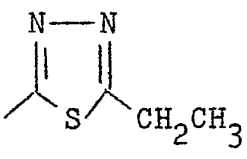
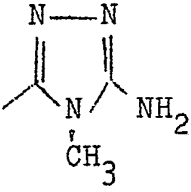
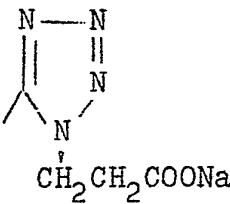
17		Na	1762	(100MHz, D ₂ O): 2.24(s, CH ₂ S), 3.52 & 3.87(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4.21(s, CH ₂ S), 4.26 & 4.57(ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 5.31(d, J=5Hz, 6-H), 5.93(d, J=5Hz, 7-H), 6.99(s, thiazolin 5-H)	1 2 3 4
18		Na	1763	(100MHz, D ₂ O): 3.36(s, OCH ₃), 3.28 & 3.84(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3.98 & 4.36(ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 4.76(s, CH ₂ O), 5.07(d, J=5Hz, 6-H), 5.67(d, J=5Hz, 7-H), 6.99(s, thiazolin 5-H)	1 2 3 4
19		Na	1763	(60MHz, D ₂ O): 3.35 & 3.74(ABq, J=16Hz, 2-CH ₂), 3.97 & 4.38(ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 5.19(d, J=5Hz, 6-H), 5.78(d, J=5Hz, 7-H), 6.98(s, thiazolin 5-H)	1 2 3 4
20		Na	1765	(60MHz, D ₂ O): 3.4-3.8(m, 2 x CH ₂), 3.95(t, J=6Hz, CH ₂ O), 4.01 & 4.38(ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 5.16(d, J=5Hz, 6-H), 5.77(d, J=5Hz, 7-H), 6.99(s, thiazolin 5-H)	1 2 3 4
21		H	1765	(100MHz, CF ₃ COOH): 3.79(s, 2-CH ₂), 4.45 & 4.84(ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 5.14(d, J=7Hz, CH ₂ NH), 5.36(d, J=5Hz, 6-H), 5.99(dd, J=5 & 8Hz, 7-H), 6.4-6.9(br., guanyl 4 x H), 6.99(s, thiazolin 5-H)	2 4

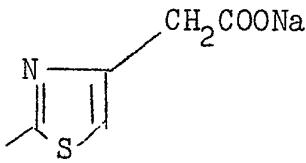
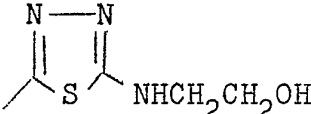
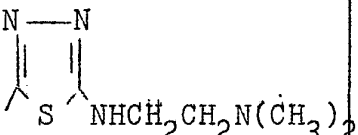
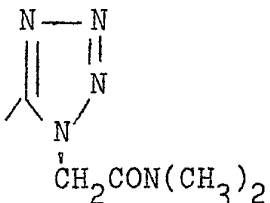
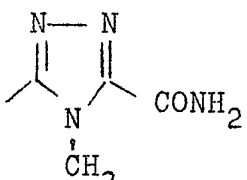
22		Na	1765	(100MHz, D ₂ O): 3.43 & 3.81 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4.07 & 4.56 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 4.96 (s, CH ₂ O), 5.23 (d, J=5Hz, 6-H), 5.84 (d, J=5Hz, 7-H), 6.99 (s, thiazolin 5-H)	1 2 4
23		Na	1762	(100MHz, D ₂ O): 2.51 (s, N(CH ₃) ₂), 3.43 & 3.80 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4.11 & 4.50 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 4.21 (s, thiadiazol -CH ₂ N), 5.21 (d, J=5Hz, 6-H), 5.82 (d, J=5Hz, 7-H), 6.98 (s, thiazolin 5-H)	1 2 4
24		Na	1763	(60MHz, D ₂ O): 3.1-3.8 (m, 6 x H), 4.02 & 4.25 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5.14 (d, J=5Hz, 6-H), 5.73 (d, J=5Hz, 7-H), 6.99 (s, thiazolin 5-H)	1 2 4
25		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 2.93 (t, J=6Hz, thiadiazol -CH ₂), 3.3-4.0 (m, 4 x H), 4.08 & 4.56 (ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 5.23 (d, J=5Hz, 6-H), 5.84 (d, J=5Hz, 7-H), 6.99 (s, thiazolin 5-H)	1 2 3 4
26		Na	1768	(100MHz, D ₂ O): 3.02 (s, N(CH ₃) ₂), 3.45 & 3.82 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3.67 (br.s, CH ₂ CH ₂), 4.07 & 4.52 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5.27 (d, J=5Hz, 6-H), 5.84 (d, J=5Hz, 7-H), 6.99 (s, thiazolin 5-H)	2 3 4

27		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 3.39 & 3.83(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3.74(s, CH ₃), 3.71 & 4.31(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 4.82(s, CH ₂ O), 5.17(d, J=5Hz, 6-H), 5.79(d, J=5Hz, 7-H), 6.99(s, thiazolin 5-H)	1 2 4
28		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 2.24(s, CH ₃ CO), 3.41 & 3.72(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3.76(s, triazol -CH ₃), 3.85 & 4.30(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5.28(d, J=5Hz, 6-H), 5.36(s, CH ₂ O), 5.83(d, J=5Hz, 7-H), 6.99(s, thiazolin 5-H)	1 2 4
29		(+)	1768	(100MHz, D ₂ O): 3.01(s, N(CH ₃) ₂), 3.47 & 3.79(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3.78(t, J=6Hz, CH ₂ NMe ₂), 4.10 & 4.25(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5.20(d, J=5Hz, 6-H), 5.76(d, J=5Hz, 7-H), 6.99(s, thiazolin 5-H)	1 2 4
30		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 2.4(m, C-CH ₂ -C), 2.95(s, N(CH ₃) ₂), 3.3(m, CH ₂ NMe ₂), 3.45 & 3.81(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4.12 & 4.33(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 4.42(t, J=7Hz, tetrazol -CH ₂ -C), 5.20(d, J=5Hz, 6-H), 5.80(d, J=5Hz, 7-H), 6.98(s, thiazolin 5-H)	1 2 4

31	 <chem>CN(C)CC1=NN=C(N1)C</chem>	H	1770	(100MHz, D ₂ O): 2.96(s, NCH ₃), 3.62 & 3.95(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3.83 & 4.94(hver t, J=6Hz, CH ₂ CH ₂), 5.33(d, J=4.5Hz, 6-H), 5.87(d, J=4.5Hz, 7-H), 6.99(s, thiazolin 5-H)	2
32	 <chem>CC(=O)NCC1=NN=C(N1)C</chem>	Na	1765	(100MHz, D ₂ O): 2.02(s, CH ₃ CO), 3.51 & 3.83(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3.73(t, J=6Hz, CH ₂ NAC), 4.21 & 4.41(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 4.61(t, J=6Hz, tetrazol -CH ₂ -C), 5.28(d, J=5Hz, 6-H), 5.85(d, J=5Hz, 7-H), 6.98(s, thiazolin 5-H)	1 2 4
33	 <chem>C[N+](C)(C)CC1=NN=C(N1)C</chem>	⊖	1765	(100MHz, D ₂ O + NaHCO ₃): 3.44 & 3.76 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3.46-3.8(m, tetrazol -C-CH ₂ N), 4.0-5.0(m, 3-CH ₂ & tetrazol -CH ₂), 5.20(d, J=4.5Hz, 6-H), 5.77(d, J=4.5Hz, 7-H), 6.98(s, thiazolin 5-H)	2
34	 <chem>COC1=NN=C(N1)C</chem>	Na	1770	(100MHz, D ₂ O): 3.45(s, OCH ₃), 3.45 & 3.81(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4.17 & 4.42(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5.21(d, J=4.5Hz, 6-H), 5.77(s, tetrazol -CH ₂ O), 5.81(d, J=4.5Hz, 7-H), 6.98(s, thiazolin 5-H)	1 2 4

35		Na	1765	(100MHz, D ₂ O): 2.22(s, SCH ₃), 3.44 & 3.79(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4.21 & 4.42(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5.22(d, J=5Hz, 6-H), 5.47(s, tetrazol-CH ₂ S), 5.81(d, J=5Hz, 7-H), 6.98(s, thiazolin 5-H)	1 2 4
36		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 3.42 & 3.78(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4.03(t, J=6Hz, CH ₂ O), 4.12 & 4.36(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 4.55(t, J=6Hz, tetrazol-CH ₂ -C), 5.19(d, J=5Hz, 6-H), 5.78(d, J=5Hz, 7-H), 6.98(s, thiazolin 5-H)	1 2 4
37		Na	1765	(100MHz, D ₂ O): 3.51 & 3.85(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4.23 & 4.46(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5.29(d, J=5Hz, 6-H), 5.42(s, tetrazol-CH ₂ CO), 5.89(d, J=5Hz, 7-H), 6.99(s, thiazolin 5-H)	1 2 4
38		Na	1761	(100MHz, d ₆ -DMSO + D ₂ O): 3.42 & 3.68(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4.21 & 4.37(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 4.70(s, tetrazole-CH ₂ CO), 5.07(d, J=5Hz, 6-H), 5.73(d, J=5Hz, 7-H), 6.99(s, thiazolin 5-H)	1 2 4

39		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 3.41 & 3.72(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3.60(s, triazol -CH ₃), 3.78(s, triazol -CH ₂ CO ₂), 3.85 & 4.30(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5.17(d, J=5Hz, 6-H), 5.79(d, J=5Hz, 7-H), 6.99(s, thiazolin 5-H)	1 2 4
40		Na	1765	(100MHz, D ₂ O): 1.37(t, J=7Hz, CH ₂), 3.08(q, J=7Hz, CH ₂ CH ₃), 3.50 & 3.62(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4.03 & 4.34(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5.18(d, J=5Hz, 6-H), 5.80(d, J=5Hz, 7-H), 6.99(s, thiazolin 5-H)	1 2 3
41		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 3.44 & 3.97(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3.57(s, triazol -CH ₃), 3.67 & 4.33(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5.26(d, J=5Hz, 6-H), 5.85(d, J=5Hz, 7-H), 6.98(s, thiazolin 5-H)	1 2
42		Na	1765	(100MHz, D ₂ O): 2.88(t, J=7Hz, CH ₂ CO ₂), 3.51 & 3.83(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4.14 & 4.38(ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 4.61(t, J=7Hz, tetrazol -CH ₂ C), 5.23(d, J=5Hz, 6-H), 5.84(d, J=5Hz, 7-H), 6.99(s, thiazolin 5-H)	1 2 4

43		Na	1763	(100MHz, D ₂ O): 3.43 & 3.84 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3.76 (s, CH ₂ CO), 3.98 & 4.54 (ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 5.24 (d, J=5Hz, 6-H), 5.85 (d, J=5Hz, 7-H), 6.98 (s, thiazolin 5-H), 7.35 (s, thiazol 5-H)	2 3 4
44		Na	1765	(60MHz, D ₂ O): 3.3-4.0 (m, 3 x CH ₂), 4.33 (ABq, 3-CH ₂), 5.06 (d, J=5Hz, 6-H), 5.68 (d, J=5Hz, 7-H), 6.99 (s, thiazolin 5-H)	2
45		Na	1760	(60MHz, D ₂ O): 2.95 (s, N(CH ₃) ₂), 3.56 (m, 2 x CH ₂), 3.96 (m, 2-CH ₂), 4.34 (m, 3-CH ₂), 5.13 (d, J=5Hz, 6-H), 5.70 (d, J=5Hz, 7-H), 6.99 (s, thiazolin 5-H)	2
46		Na	1763	(100MHz, D ₂ O): 3.03 & 3.21 (hver s, N(CH ₃) ₂), 3.42 & 3.76 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4.15 & 4.37 (ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 5.21 (d, J=5Hz, 6-H), 5.30 & 5.53 (hver s, tetrazol -CH ₂), 5.79 (d, J=5Hz, 7-H), 6.99 (s, thiazolin 5-H)	2 4
47		Na	1765	(60MHz, D ₂ O): 3.4-4.0 (m, 2-CH ₂ , triazol CH ₃), 5.1-5.25 (m, 6-H), 5.7-5.8 (m, 7-H), 6.99 (s, thiazolin 5-H)	2 4

Eksempel 25.

Fremstilling af 7-(4-brom-2-hydroxyimino-3-oxobutyrylamino)-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

Til en opløsning af 0,15 g 7-(4-brom-3-oxobutyrylamino)-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre i 2 ml eddikesyre sættes under omrøring ved stuetemperatur 0,03 g natriumnitrit dråbevis i løbet af fem minutter. Derefter omrøres blandingen i yderligere 20 minutter, hvorefter den koncentrerer til tørhed under reduceret tryk. Det resulterende glasagtige faste stof anbringes på en Merck silicagelplade nr. 5715 og elueres med ethylacetat-eddikesyre-vand (8:1:1). Farvereaktionen med en 0,5% opløsning af kobberchlorid giver en enkelt gul plet ved $R_f=0,327$. Derfor antages produktet i det væsentlige at være titelforbindelsen og underkastes den næste reaktion.

Eksempel 26.

Fremstilling af natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).

I 1 ml dimethylacetamid opløses den rå 7-(4-brom-2-hydroxyimino-3-oxobutyrylamino)-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer) og 0,03 g thiourea. Den blandede opløsning omrøres ved stuetemperatur i en time. Reaktionsblandingen omrøres med 50 ml ethylether og supernatanten dekanteres fra. Til remanensen sættes 50 ml ethylether, og blandingen behandles som ovenfor. Det resulterende pulver opsamles ved filtrering og opløses i 5 ml af en 5% vandig opløsning af natriumhydrogencarbonat. Opløsningen underkastes søjlekromatografi på polystyrenharpiks (Amberlite XAD-2, Rohm and Haas Co.), med vand som elueringsmiddel. Fraktionerne, som indeholder det ønskede produkt, samles og lyofiliseres. Ved denne fremgangsmåde opnås 0,063 g af titelforbindelsen.

IR(KBr, cm^{-1}): 3400, 1760, 1710, 1610, 1530, 1400, 1360, 1330 (carbamoyl C-N)

MNR(100 MHz, d_6 -DMSO,):

4,72 og 4,86 (ABq, $J=12\text{Hz}$, 3- CH_2), 4,98 (d, $J=5\text{Hz}$, 6H), 5,63 (dd,

J=5 og 9Hz, 7H), 6,44 (br. s, CONH₂), 6,72 (s, thiazolin, 5H), 7,1 (br., NH= og thiazolin -NH-).

Eksempel 27.

Fremstilling af pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).

10,9 g natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer) opløses i 60 ml dimethylformamid, og 4,9 g iodmethyl-pivalat opløst i 5 ml dimethylformamid sættes dråbevis i løbet af 10 minutter til opløsningen under omrøring og isafkøling. Derefter omrøres blandingen i yderligere 10 minutter, og 700 ml ethylacetat tilsættes. Den resulterende blanding vaskes med vand (150 ml x 3) og tørres over magnesiumsulfat.

Den tørrede opløsning koncentrerer under reduceret tryk og 400 ml diethylether sættes til remanensen, hvorefter denne bliver pulverformet. Pulveret opsamles ved filtrering og tørres under reduceret tryk, hvorved der opnås det ovenfor identificerede produkt. Udbytte 7,802 g.

IR (KBr, cm⁻¹): 1786

NMR(100 MHz, i d₆-DMSO,):

1,19 (s, (CH₃)₃), 3,62 og 3,82 (ABq, J=18Hz, 2-CH₂), 3,94 (s, tetrazol-CH₃), 4,18 og 4,45 (ABq, J=14Hz, 3-CH₂), 5,16 (d, J=5Hz, 6H), 5,78 og 5,93 (ABq, J=6Hz, OCH₂O-pivaloyl), omkring 5,8 (m, 7H), 6,67 (s, thiazolin, 5H), 7,10 (br. s, NH-C(=NH)-), 9,42 (d, J=8Hz, CONH), 11,32 (br. s, =NOH).

Elementæranalyse for C₂₁H₂₅N₉O₇S₃·0,5H₂O:

Beregnet:	C 40,64	H 4,22	N 20,31
Fundet:	C 40,72	H 4,20	N 19,45

Eksempel 28.

Fremstilling af pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).

0,143 g natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer) opløses i 1 ml dimethylformamid, og opløsningen afkøles med is og omrøres. Til opløsningen sættes dråbevis 0,071 g iodmethylpivalat opløst i 1 ml dimethylformamid. Den resulterende blanding omrøres i 10 minutter, hvorefter der tilsættes 5 ml vand og 50 ml ethylacetat. Blandingen omrøres kraftigt. Det organiske lag skilles fra, vaskes med vand (10 ml x 3) og tørres over magnesiumsulfat. Den tørrede opløsning koncentrerer under reduceret tryk for at fjerne opløsningsmidlerne. 10 ml diethylether sættes til remanensen, hvilket giver et pulver. Pulveret opsamles ved filtrering og tørres, hvorved der opnås det ovenfor identificerede produkt. Udbytte 0,07 g.

IR(KBr, cm^{-1}): 1782

NMR(100 MHz, i d_6 -DMSO,):

1,19 (s, CH_3)₃C), 2,70 (s, thiadiazol, 2- CH_3), 3,61 og 3,83 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2), 4,17 og 4,57 (ABq, $J=14\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,19 (d, $J=5\text{Hz}$, 6H), 5,80 og 5,95 (ABq, $J=6\text{Hz}$, OCH_2O -pivaloyl), omkring 5,8 (m, 7H), 6,69 (s, thiazolin, 5H), 9,94 (d, $J=8\text{Hz}$, CONH), 11,41 (br. s, =N-OH).

Elementæranalyse for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_7\text{S}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$:

Beregnet:	C	40,92	H	4,21	N	15,18
Fundet:	C	41,20	H	4,25	N	15,20

Eksempel 29.

Fremstilling af pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).

0,5 g natrium-[7-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acet-

amido]-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer) opløses i 3 ml dimethylformamid. 0,242 g iodmethylopivalat i 2 ml dimethylformamid sættes lidt efter lidt til denne opløsning under omrøring og isafkøling. Reaktionsblandingen omrøres i 10 minutter, hvorefter der tilsættes 5 ml vand og 60 ml ethylacetat. Den resulterende blanding omrystes kraftigt. Det organiske lag skilles fra, vaskes med vand (10 ml x 3) og tørres over natriumsulfat. Den tørrede opløsning koncentrerer under reduceret tryk for at fjerne opløsningsmidlerne, og 10 ml diethylether sættes til remanensen, hvilket giver et pulver. Pulveret opsamles ved filtrering og tørres under reduceret tryk, hvorved der opnås det ovenfor identificerede produkt. Udbytte 0,327 g.

IR(KBr, cm^{-1}): 1795

NMR(100 MHz, i d_6 -DMSO,):

1,18 (s, CH_3)₃C), 3,46 og 3,66 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2), 4,58 og 4,85 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,19 (d, $J=5\text{Hz}$, 6H), 5,82 (dd, $J=5$ og 8Hz , 7H), 5,79 og 5,92 (ABq, $J=6\text{Hz}$, OCH_2O -pivaloyl), 6,5 (b., s, OCONH_2), 6,66 (s, thiazolin, 5H), 7,04 (br. s, NH-C(=NH)-), 9,40 (d, $J=8\text{Hz}$, CONH), 11,29 (br. s, $=\text{NOH}$).

Elementæranalyse for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_9\text{S}_2 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$:

Beregnet:	C 42,47	H 4,46	N 14,86
Fundet:	C 42,79	H 4,60	N 14,47

Eksempel 30.

Fremstilling af 1-(ethoxycarbonyloxy)ethyl-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).

1,0 g natrium-[7-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer) opløses i 6 ml dimethylformamid. 1,37 g 1-(ethoxycarbonyloxy)ethyliodid sættes til opløsningen, og blandingen omrøres i 5 dage. Til blandingen sættes 150 ml vand og 200 ml ethylacetat, hvorefter der omrøres kraftigt. Det organiske lag skilles fra, vaskes med vand (100 ml x 2) og tørres over mangesiumsulfat. Den tørrede opløsning koncentrerer

under reduceret tryk og 100 ml petroleumsether sættes til remanensen, hvilket giver et pulver. Pulveret opsamles ved filtrering, hvorved der opnås det ovenfor identificerede produkt. Udbytte 0,07 g.

IR(KBr, cm^{-1}): 1790

NMR(100 MHz, i d_6 -DMSO,)::

1,14 (t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,51 (d, $J=5\text{Hz}$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{O}$), 3,46 og 3,68 (ABq, $J=18\text{Hz}$, $2-\text{CH}_2$), 4,18 (q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,60 og 4,85 (ABq, $J=13\text{Hz}$, $3-\text{CH}_2$), 5,10 (d, $J=5\text{Hz}$, 6H), 5,86 (dd, $J=5$ og 8Hz , 7H), 6,55 (br. s, OCONH_2), 6,66 (s, thiazolin, 5H), 6,74 (q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 7,04 (br. s, $\text{NH}-(\text{C}=\text{NH})-$), 9,38 (d, $J=8\text{Hz}$, CONH), 11,28 (br. s, $=\text{NOH}$).

Eksempel 31.

Fremstilling af 7-[2-(2-chloracetylimino-4-thiazolin-4-yl)-2-acetoxymino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

I 70 ml methylenchlorid suspenderes 2,14 g 2-acetoxymino-2-(2-chloracetylimino-4-thiazolin-4-yl)-eddikesyre (syn-isomer), hvorefter der tilsættes 1,70 g N,N-dimethylanilin. Medens blandingen omrøres ved stuetemperatur tilsættes der 1,47 g phosphorpentachlorid i små portioner. Blandingens omrøres i en time. Methylenchloridet destilleres af under reduceret tryk og 21 ml N,N-dimethylacetamid tilsættes. Efter tilsætning af 0,847 g N,N-dimethylanilin tilsættes 1,90 g 7-aminocephalosporansyre. Blandingens omrøres ved stuetemperatur i en time. Ved tilsætning af ether udskilles et sirupsagtigt produkt. Etheren dekanteres fra og remanensen opløses ved tilsætning af vand og ethylacetat. Ethylacetatlaget vaskes med en mættet vandig opløsning af natriumchlorid og ekstraheres med en 1% vandig opløsning af natriumhydrogencarbonat. Det vandige alkaliske lag indstilles til pH-værdi 2 med phosphorsyre og ekstraheres med ethylacetat. Ethylacetatlaget vaskes med en mættet vandig opløsning af natriumchlorid og tørres over magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet destilleres af under reduceret tryk, og remanensen blev efter tilsætning af ether, gnedet mod beholderens væg, hvorefter der opnåedes et pulver. Pulveret isoleres ved filtrering og tørres. Ved denne fremgangsmåde opnås 1,770 g 7-[2-(2-chloracetylimino-4-thiazolin-4-yl)-2-acetoxy-

imino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

IR(KBr, cm^{-1}): 1784

NMR(100 MHz, d_6 -DMSO,): :

2,06 (s, $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$), 2,22 (s, $=\text{N}-\text{OCOCH}_3$), 3,49 og 3,71 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2), 4,39 (s, ClCH_2), 4,72 og 5,03 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,23 (d, $J=5\text{Hz}$, 6H), 5,89 (dd, $J=5$ og 8Hz , 7H), 7,76 (s, thiazolin, 5H), 9,93 (d, $J=8\text{Hz}$, CONH), 12,96 (br. s, thiazolin, 3H).

Eksempel 32.

Fremstilling af 7-[2-(2-amidinothioacetylmino-4-thiazolin-4-yl)-2-acetoxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre-hydrochlorid (syn-isomer).

I 4 ml N,N-dimethylacetamid opløses 1,120 g 7-[2-(2-chloracetylmino-4-thiazolin-4-yl)-2-acetoxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer), og under omrøring ved stuetemperatur tilsættes 0,152 g thiourea. Blandingen omrøres ved stuetemperatur i 3 1/2 time, hvorefter der tilsættes ether, og et olieagtigt produkt udskilles. Etheren dekanteres fra og remanensen bliver efter tilsætning af ethylacetat gnedet mod beholderens væg. Det resulterende pulver isoleres ved filtrering, vaskes med ethylacetat og tørres. Ved denne fremgangsmåde opnås 1,395 g af titelforbindelsen. Dette produkt indeholder en mindre mængde ethylacetat og N,N-dimethylacetamid.

IR(KBr, cm^{-1}): 1779

NMR(100 MHz, d_6 -DMSO,): :

2,06 (s, $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$), 2,22 (s, $=\text{N}-\text{OCOCH}_3$), 3,49 og 3,73 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2), 4,41 (s, SCH_2CO), 4,72 og 5,03 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,23 (d, $J=5\text{Hz}$, 6H), 5,88 (dd, $J=5$ og 8Hz , 7H), 7,76 (s, thiazolin, 5H), 9,37 (br. s, $\text{H}_2\text{N}-\text{C}=\text{NH}\cdot\text{HCl}$), 9,94 (d, $J=8\text{Hz}$, CONH), 13,00 (br. s, thiazolin, 3H).

Eksempel 33.

Fremstilling af natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxy-

imino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylat.

Til en blanding af 10 ml vand og 10 ml tetrahydrofuran sættes 0,350 g 7-[2-(2-amidinothioacetylmino-4-thiazolin-4-yl)-2-acetoxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre-hydrochlorid (syn-isomer), og derefter 139 mg natriumhydrogencarbonat. Blandingen omrøres ved stuetemperatur i 25 timer og derefter ved 40°C i 6 timer. Tetrahydrofuranet fjernes under reduceret tryk, og remanensen underkastes søjlekromatografi på polystyrenharpiks (Amberlite XAD-2, Rohm and Haas Co.), med vand som elueringsmiddel. Fraktionerne som indeholder det ønskede produkt samles og lyofiliseres. Ved denne fremgangsmåde opnås 0,116 g af titelforbindelsen. Med hensyn til IR, NMR og elementæranalyse er dette produkt i fuldstændig overensstemmelse med den i eksempel 5 opnåede forbindelse.

Eksempel 34.

Fremstilling af natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).

I en blanding af 10 ml tetrahydrofuran og 10 ml vand opløses 0,300 g 7-[2-(2-chloracetylmino-4-thiazolin-4-yl)-2-acetoxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre, hvorefter der tilsættes 0,136 g natriumhydrogencarbonat og 0,053 g thiourea. Blandingen omrøres ved stuetemperatur i 24 1/2 time og derefter ved en forhøjet temperatur på 40°C i 6 1/2 time under omrøring. Tetrahydrofuranet destilleres af under reduceret tryk, og remanensen underkastes søjlekromatografi på polystyrenharpiks (Amberlite XAD-2, Rohm and Haas CO.) med vand som elueringsmiddel. Fraktionerne som indeholder det ønskede produkt samles og lyofiliseres. Ved denne fremgangsmåde opnås 0,09 g af titelforbindelsen. Med hensyn til IR, NMR, elementæranalyse og tyndtlagskromatografi er dette produkt i fuldstændig overensstemmelse med den i eksempel 5 opnåede forbindelse.

Eksempel 35.

Fremstilling af natrium-[7-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).

I 20 ml vand suspenderes 0,525 g 7-[2-(2-amidinothioacetylmino-4-thiazolin-4-yl)-2-acetoxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre-hydrochlorid (syn-isomer), hvorefter der tilsættes 0,252 g natriumhydrogencarbonat. Blandingen omrøres ved stuetemperatur i 15 timer. Reaktionsblandingen som sådan underkastes søjlekromatografi på polystyrenharpiks (Amberlite XAD-2, Rohm and Haas Co.), og fraktionerne, som indeholder det ønskede produkt, samles og lyofiliseres. Ved denne fremgangsmåde opnås 0,121 g natrium-7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).

Den foregående forbindelse er i fuldstændig overensstemmelse med produktet fra eksempel 5 med hensyn til IR, NMR, elementæranalyse og TCL.

Eksempel 36.

Fremstilling af 7-[2-(2-chloracetylmino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

I en blanding af 10 ml tetrahydrofuran og 10 ml vand opløses 0,350 g 7-[2-(2-chloracetylmino-4-thiazolin-4-yl)-2-acetoxyimino-acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer), hvorefter der tilsættes 0,105 g natriumhydrogencarbonat. Blandingen omrøres ved stuetemperatur i 13 1/2 time, derefter ved 40°C i 20 1/2 time og endelig ved 50°C i 10 timer. Tetrahydrofuranet destilleres af under reduceret tryk, og remanensen vaskes med ethylacetat. Det vandige alkaliske lag indstilles til pH-værdi 2 og ekstraheres med ethylacetat. Ethylacetatlaget skilles fra, vaskes med en mættet vandig opløsning af natriumchlorid og tørres. Derefter destilleres opløsningsmidlet af under reduceret tryk, hvorefter en pulverformig remanens opnås. Efter tilsætning af ether opsamles pulveret ved filtrering og tørres. Ved denne fremgangsmåde opnås 0,114 g af titelforbindelsen.

IR(KBr, cm^{-1}): 1780

NMR(100 MHz, d_6 -DMSO,):

2,05 (s, CH₃), 3,43 og 3,66 (ABq, J=18Hz, 2-CH₂), 4,38 (s, ClCH₂), 4,70 og 5,02 (ABq, J=13Hz, 3-CH₂), 5,17 (d, J=5Hz, 6H), 5,85 (dd, J=5 og 8Hz, 7H), 7,37 (s, thiazolin, 5H), 9,48 (d, J=8Hz, CONH), 11,58 (br. s, =N-OH), 12,7 (br., thiazolin, 3H).

Referenceeksempel 1.

Fremstilling af 7-(4-brom-3-oxobutyrylamino)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylsyre.

En opløsning af 2,2 g diketen i 5 ml methylenchlorid afkøles til -40°C og 4,4 g brom tilsættes dråbevis. Særskilt opløses 4,28 g 7-aminodesacetoxycephalosporansyre og 8,0 g n-dibutylamin i 120 ml methylenchlorid, og blandingen afkøles. Den ovennævnte reaktionsblanding sættes dråbevis til denne blandede opløsning. Temperaturen af blandingen forøges til stuetemperatur i løbet af 30 minutter, hvorefter blandingen omrøres i yderligere 30 minutter. Opløsningsmidlet destilleres af under reduceret tryk, og remanensen omrystes kraftigt med 200 ml ethylacetat og 40 ml 40%'s phosphorsyre. Det organiske lag skilles fra, vaskes med vand, tørres og koncentrerer til tørhed under reduceret tryk. Til remanensen sættes ethylether, hvorefter der omrøres. Det resulterende pulver opsamles ved filtrering og tørres. Ved denne fremgangsmåde opnås 3,7 g af titelforbindelsen.

Referenceeksempel 2.

Fremstilling af 7-(4-brom-3-oxobutyrylamino)-3-(mandelyloxymethyl)-3-cephem-4-carboxylsyre.

En opløsning af 1,34 g (0,013 mol) diketen i 10 ml methylenchlorid afkøles til -30°C, og der tilsættes dråbevis en opløsning af 3,14 g (0,014 mol) brom i 10 ml methylenchlorid. 3,6 g (0,01 mol) 7-amino-3-(mandelyloxymethyl)-3-cephem-4-carboxylsyre og 2,8 ml (0,02 mol) triethylamin opløses særskilt i 50 ml methylenchlorid og afkøles til -20°C. Den ovennævnte reaktionsblanding sættes dråbevis til denne blandede opløsning i løbet af 10 minutter, hvorefter køleapparatet fjernes. Efter at blandingen har nået stuetemperatur omrøres den i 30 minutter. Methylenchloridet destilleres af under reduceret tryk og remanensen omrystes kraftigt med 30 ml 10%'s phosphorsyre, 100 ml

vand, 20 ml tetrahydrofuran og 250 ml ethylacetat. Det organiske lag skilles fra, vaskes med vand, tørres og destilleres under reduceret tryk for at fjerne opløsningsmidlet. Til remanensen sættes 200 ml ether og den gnides mod beholderens væg, hvorved der opnås 4,5 g af titelforbindelsen som et pulver.

IR(KBr, cm^{-1}): 3370, 1782, 1736, 1672, 1648, 1539

NMR(100 MHz, d_6 -DMSO,): :

3,24 (br. s, 2- CH_2), 3,63 (s, CH_2CO), 4,89 (s, BrCH_2 -), 4,77 og 5,05 (ABq, $J=14\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,04 (d, $J=5\text{Hz}$, 6H), 5,17 (s, $-\dot{\text{C}}\text{H}-$), 5,08 (dd, $J=5$ og 8Hz , 7H), 7,3-7,5 (m, C_6H_5 -), 9,02 (d, $J=8\text{Hz}$, CONH).

Referenceeksempel 3.

Fremstilling af 7-(4-chlor-3-oxobutyrylamino)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre.

Til en opløsning af 166,5 g (1,98 mol) diketen i 830 ml methylenchlorid, som omrøres under afkøling til en intern temperatur på -25 til -30°C ledes der 140 g (1,97 mol) chlorgas i løbet af 100 minutter. Derefter omrøres opløsningen ved denne temperatur i yderligere 30 minutter. 500 g (1,52 mol) 7-amino-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre og 394 g (3,05 mol) dibutylamin opløses særskilt i 3 liter methylenchlorid og afkøles til -10 til -20°C . Den ovennævnte reaktionsblanding sættes dråbevis til denne blandede opløsning i løbet af 30 minutter, hvorefter blandingen omrøres ved den samme temperatur i 40 minutter. Reaktionsblandingen sættes til en blanding af 6 liter ethylacetat og 6 liter 10% 's phosphorsyre. Efter intens omrøring skilles det organiske lag fra, vaskes med vand, tørres og koncentrerer til tørhed under reduceret tryk. Remanensen løsnes ved tilsætning af ether. Ved denne fremgangsmåde opnås 644 g af titelforbindelsen som et pulver.

IR(KBr, cm^{-1}): 1783, 1732, 1679

NMR(100 MHz, d_6 -DMSO,): :

3,57 og 3,79 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2), 3,56 (s, COCH_2CO), 3,91 (s, tetrazol- CH_3), 4,20 og 4,37 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 4,52 (s, ClCH_2), 5,07 (d, $J=5\text{Hz}$, 6H), 5,67 (dd, $J=5$ og 8Hz , 7H), 9,05 (d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$).

Referenceeksempel 4.

Fremstilling af 7-(4-brom-3-oxobutyrylamino)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)(thiomethyl-3-cephem-carboxylsyre.

En opløsning af 1,03 g (0,01 mol) diketen i 5 ml methylenchlorid afkøles til -30°C og en opløsning af 2,24 g (0,01 mol) brom i 5 ml methylenchlorid tilsættes dråbevis. 3,29 g (0,01 mol) 7-amino-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre og 2,02 g triethylamin opløses særskilt i 20 ml methylenchlorid og afkøles til -20°C . Ovenstående reaktionsblanding sættes hurtigt dråbevis til denne blandede opløsning, hvorefter væskens temperatur når 0°C .

Væskens temperatur forøges gradvis til stuetemperatur, hvorefter blandingen omrøres i 15 minutter. Reaktionsblandingen sættes til en blanding af 150 ml ethylacetat og 100 ml 10%’s phosphorsyre, hvorefter der omrøres intenst. Det organiske lag vaskes med vand, tørres og koncentrerer under reduceret tryk. Remanensen løsnes med ether. Ved denne fremgangsmåde opnås 4,1 g af titelforbindelsen som et pulver.

IR(KBr, cm^{-1}): 1780, 1725, 1674

NMR(100 MHz, d_6 -DMSO,):

3,59 og 3,81 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2-CH_2), 3,63 (s, COCH_2CO), 3,93 (s, tetrazol- CH_3), 4,21 og 4,38 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 3-CH_2), 4,38 (s, BrCH_2), 5,07 (d, $J=5\text{Hz}$, 6H), 5,67 (dd, $J=5$ og 8Hz , 7H), 9,06 (d, $J=8\text{Hz}$, CONH).

Referenceeksempel 5.

Fremstilling af 7-(4-brom-3-oxobutyrylamino)-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre.

En opløsning af 0,101 g diketen i 2 ml methylenchlorid afkøles til -30°C , og der tilsættes dråbevis en opløsning af 0,208 g brom i 1,3 ml carbontetrachlorid. 0,303 g 7-amino-3-carbamoyloxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre og 0,303 g triethylamin opløses særskilt i 4 ml methylenchlorid og afkøles. Ovenstående reaktionsblanding sættes dråbevis til denne blandede opløsning, og efter at køleapparatet er fjernet for at lade væskens temperatur stige til stuetemperatur, om-

røres der i 30 minutter. Methylenchloridet destilleres af under reduceret tryk og remanensen omrystes kraftigt med 20 ml 10%’s phosphorsyre, 30 ml methylethylketon og 5 ml af en mættet vandig opløsning af natriumchlorid. Det organiske lag skilles fra, vaskes med 5 ml af en mættet vandig opløsning af natriumchlorid og tørres. Opløsningsmidlet fjernes under reduceret tryk og efter tilsætning af 5 ml ether til remanensen, bliver denne gnedet mod beholderens væg, hvorefter titelforbindelsen opnås som et pulver. Udbytte 0,148 g.

IR(KBr, cm^{-1}): 3390, 3000, 1780, 1740, 1550, 1400, 1330

UV max (, i vand): 262 nm ($0,89 \times 10^4$)

NMR(100 MHz, d_6 -DMSO,):

3,48 og 3,66 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2), 3,64 (s, COCH_2CO), 4,40 (s, BrCH_2), 4,64 og 4,93 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,11 (d, $J=5\text{Hz}$, 6H), 5,68 (dd, $J=5$ og 9Hz , 7H), 6,5 (br. s, OCONH_2), 9,04 (d, $J=9\text{Hz}$, CONH).

Elementæranalyse for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_7\text{SBr}$:

Beregnet: C 35,79 H 3,23 N 9,61

Fundet: C 35,84 H 3,25 N 8,26

Referenceeksempel 6.

Fremstilling 2f 7-(4-chlor-3-oxobutyrylamino)-3-(mandelyloxymethyl)-3-cephem-4-carboxylsyre.

En opløsning af 0,26 g (3 mmol) diketenen i 3 ml methylenchlorid afkøles til -30°C , og der tilsættes dråbevis en opløsning af 0,21 g (3 mmol) chlor i 3 ml methylenchlorid. 1,09 g (3 mmol) 7-amino-3-(mandelyloxymethyl)-3-cephem-4-carboxylsyre og 0,84 ml (6 mmol) triethylamin opløses særskilt i 15 ml methylenchlorid og afkøles til -20°C . Ovennævnte reaktionsblanding sættes dråbevis til denne blandede opløsning, og efter at køleapparatet er fjernet for at lade væskens temperatur stige til stuetemperatur, omrøres blandingen i 30 minutter. Methylenchloridet destilleres af under reduceret tryk, og remanensen omrystes kraftigt med 10 ml 10%’s phosphorsyre, 30 ml vand, 10 ml tetrahydrofuran og 100 ml ethylacetat. Det organiske lag skilles fra, vaskes med vand og tørres. Opløsningsmidlet fjernes un-

der reduceret tryk, og der tilsættes 100 ml ether til remanensen, som gnides mod beholderens væg. Ved denne fremgangsmåde opnås 1,20 g af titelforbindelsen som et pulver.

IR(KBr, cm^{-1}): 1784, 1741, 1668, 1538

NMR(100 MHz, d_6 -DMSO,):

3,25 (br. s, 2- CH_2), 3,58 (s, COCH_2CO), 4,56 (s, ClCH_2 -), 4,78 og 5,07 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,06 (d, $J=5\text{Hz}$, 6H), 5,18 (s, -CH-), 5,68 (dd, $J=5$ og 8Hz , 7H), 7,3 til 7,5 (m, C_6H_5 -), 9,02 (d, $J=8\text{Hz}$, -CONH-).

Referenceeksempel 7.

Fremstilling af 1-methoxymethyl-1H-tetrazol-5-thiol.

En blanding af 3,2 g natriumazid, 6 ml ethanol og 16 ml vand opvarmes under tilbagesvaling og omrøring, og der tilsættes dråbevis en opløsning af 5,2 g methoxymethylisothiocyanat i 2 ml ethanol. Blandingen tilbagesvales i 45 minutter. Ethanolet fjernes derefter under reduceret tryk, og remanensen gøres sur med 1 N saltsyre og ekstraheres med ethylacetat. Ekstrakten tørres og koncentrerer til tørhed, og den krystallinske remanens omrøres med n-hexan og filtreres. Krystallerne omkrystalliseres fra toluen. Ved denne fremgangsmåde opnås 1,4 g af titelforbindelsen. Smp. $80-82^\circ\text{C}$.

IR(KBr, cm^{-1}): 1503, 1360, 1080

NMR(60 MHz, d_6 -DMSO,):

3,36 (s, CH_3), 5,48 (s, CH_2).

Elementæranalyse for $\text{C}_3\text{H}_6\text{N}_4\text{OS}$:

Beregnet:	C 24,66	H 4,14	N 38,35
Fundet:	C 24,71	H 4,06	N 37,24

Referenceeksempel 8.

På samme måde som i referenceeksempel 7 om sættes natriumazid med de tilsvarende isothiocyansyreestere for at opnå de følgende 1-substituerede 1H-tetrazol-5-thiolforbindelser, der tjener som eksempler.

(1) 1-(2-N,N-Dimethylaminoethyl)-1H-tetrazol-5-thiol med smp. 217-219°C (omkrystalliseret fra vandig ethanol).

NMR (60 MHz, D_2O + $NaHCO_3$,):

3,03 (s, $N(CH_3)_2$), 3,58 (t, CH_2), 4,70 (t, CH_2).

(2) 1-Methylthiomethyl-1H-tetrazol-5-thiol.

IR(KBr, cm^{-1}): 1495, 1351

NMR (60 MHz, d_6 -DMSO,):

2,25 (s, SCH_3), 5,35 (s, CH_2), 10,1 (br. s, tetrazol-NH).

Referenceeksempel 9.

Fremstilling af 1-N,N-dimethylcarbamoylmethyl-1H-tetrazol-5-thiol.

(1) En blanding af 6,84 g glycin-N,N-dimethylamid, 9,38 ml triethylamin og 150 ml methylenchlorid omrøres, og der tilsættes 5,09 g carbondisulfid og 9,51 g methyliodid i den nævnte rækkefølge. Blandingen omrøres derefter ved stuetemperatur i en time. Denne reaktionsblanding omrystes kraftigt med 200 ml af en 5% vandig opløsning af phosphorsyre, og det organiske lag skilles fra, vaskes med vand, tørres og koncentrerer under reduceret tryk. Den krystallinske remanens omrøres med n-hexan, isoleres ved filtrering og tørres. Ved denne fremgangsmåde opnås 12,2 g methyl-2-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-dithiocarbamat.

IR(KBr, cm^{-1}): 1626, 1543

NMR(60 MHz, d_6 -DMSO,):

2,62 (s, CH_3S), 3,02 (s, $N(CH_3)_2$), 4,42 (d, $J=4Hz$, CH_2), 8,30 (br. s, NH).

(2) En blanding af 10 g methyl-2-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-dithiocarbamat, 3,7 g natriumazid og 50 ml ethanol omrøres under opvarmning til 80°C i 6 1/2 time. Reaktionsblandingen indstilles til pH-værdi 2,5 med 10% saltsyre og koncentrerer til tørhed under reduceret tryk. Remanensen ekstraheres med 100 ml methanol. Den methanoliske ekstrakt behandles med aktiveret carbon og koncentrerer til tør-

hed, og det tilbageblivende pulver omkrystalliseres fra vand. Ved denne fremgangsmåde opnås 6,7 g af titelforbindelsen, smp. 195-198°C (dekom.).

NMR (60 MHz, d_6 -DMSO,): 2,87 og 3,07 (hver s, $N(CH_3)_2$), 5,21 (s, CH_2CO).

Elementæranalyse for $C_5H_7N_5S$:

Beregnet:	C 32,07	H 4,85	N 37,41
Fundet:	C 32,11	H 4,90	N 37,74

Referenceeksempel 10.

Fremstilling af 1-(2-carboxyethyl)-1H-tetrazol-5-thiol.

(1) I 100 ml methylenchlorid suspenderes 10,6 g β -alanin-benzylester-p-toluensulfonat, og der tilsættes efter omrøring 6,06 g triethylamin og 2,28 g carbondisulfid i den nævnte rækkefølge. Blandingen omrøres ved stuetemperatur i 40 minutter. Derefter tilsættes 4,26 g methyliodid, og blandingen omrøres ved stuetemperatur i yderligere 2 timer. Denne reaktionsblanding vaskes med vand, tørres og koncentrerer til tørhed under reduceret tryk, hvorved der opnås 8,3 g methyl-2-(2-benzyloxycarbonylethyl)dithiocarbamat som et olieagtigt produkt.

IR (rent, cm^{-1}): 3300, 1730

NMR (60 MHz, $CDCl_3$,): 2,57 (s, CH_3S), 2,76 (t, $J=6Hz$, CH_2CO), 4,03 (m, $NHCH_2$), 5,17 (s, $Ph-CH_2$), 7,25 (s, C_6H_5), 7,7 (br. s, NH).

(2) En blanding af 8,3 g methyl-2-(2-benzyloxycarbonylethyl)dithiocarbamat, 1,95 g natriumazid, 10 ml ethanol og 40 ml vand omrøres ved en forhøjet temperatur på 80°C i en time. Efter afkøling fortyndes reaktionsblandingen med 100 ml vand og omrystes med ethylacetat. Det vandige lag skilles fra, indstilles til pH-værdi 1 med 10% salt-syre og ekstraheres med ethylacetat. Ekstrakten vaskes med vand, tørres og koncentrerer til tørhed under reduceret tryk. Ved denne fremgangsmåde opnås 3,84 g 1-(2-benzyloxycarbonylethyl)-1H-tetrazol-5-

thiol som et olieagtigt produkt.

IR (rent, cm^{-1}): 1725

NMR (60 MHz, CDCl_3 ,): :

3,09 (t, $J=6\text{Hz}$, CH_2CO), 4,54 (t, $J=6\text{Hz}$, tetrazol- CH_2), 5,15 (s, Ph- CH_2), 7,33 (s, C_6H_5 -).

(3) En blanding af 3,84 g 1-(2-benzyloxycarbonylethyl)-1H-tetrazol-5-thiol, 30 ml tetrahydrofuran og 29 ml 1 N natriumhydroxid henstår ved stuetemperatur i 2 timer. Reaktionsblandingen vaskes med ethylacetat, og det vandige lag indstilles til pH-værdi 1 med 10% salt-syre og ekstraheres med ethylacetat. Ekstrakten vaskes med en vandig opløsning af natriumchlorid, tørres og koncentrerer til tørhed. Ved denne fremgangsmåde opnås 1,9 g af titelforbindelsen som et pulver.

IR(Nujol, cm^{-1}): 1708

NMR (60 MHz, d_6 -DMSO,): :

2,88 (t, $J=7\text{Hz}$, CH_2CO), 4,40 (t, $J=7\text{Hz}$, tetrazol- CH_2), 12,2 (br. s, NH og CO_2H).

Referenceeksempel 11.

Fremstilling af 1-(carbamoylmethyl)-1H-tetrazol-5-thiol.

Reaktionerne som er beskrevet i referenceeksempel 10 (1) og (2) udføres under anvendelse af glycin-benzylester-p-toluensulfonat i stedet for β -alanin-benzylester-p-toluensulfonat, hvilket giver 1-benzyloxycarbonylmethyl-1H-tetrazol-5-thiol, som derefter omdannes med alkoholisk ammoniak til titelforbindelsen.

Referenceeksempel 12.

Fremstilling af 2-methoxymethyl-1,3,4-thiadiazol-5-thiol.

(1) En opløsning af 4,9 g kaliumhydroxid i 30 ml methanol omrøres under isafkøling og der tilsættes 8,56 g methoxyacetylhydrazid og 5,3 ml carbondisulfid. Blandingen omrøres under afkøling i 30 minutter og derefter ved stuetemperatur i 30 minutter. Methanolet fjernes

under reduceret tryk, og remanensen løses med ethanol, hvorved der opnås et krystallinsk pulver. Pulveret isoleres ved filtrering og tørres. Ved denne fremgangsmåde opnås 10,5 g kalium-3-(methoxyacetyl)dithiocarbazinat.

(2) I 40 ml isafkølet koncentreret svovlsyre opløses 10,5 g kalium-3-(methoxyacetyl)dithiocarbazinat, og opløsningen omrøres under isafkøling i 10 minutter. Den hædes derefter over 150 g is og omrøres, hvorefter der udskilles krystaller. Disse krystaller opsamles ved filtrering, vaskes med koldt vand og tørres. Ved denne fremgangsmåde opnås 4,8 g af titelforbindelsen.

NMR (60 MHz, CDCl_3 ,): :

3,46 (s, CH_3), 4,60 (s, CH_2), 12,33 (br. s, thiadiazol-NH).

Elementæranalyse for $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{S}_2$:

Beregnet: C 29,61 H 3,73 N 17,27

Fundet: C 29,43 H 3,98 N 17,34

Referenceeksempel 13.

Fremstilling af 3-hydroxymethyl-4-methyl-1,2,4-triazol-5-thiol.

En blanding af 9 g glycolsyrehydrazid, 7,3 g methylisothiocyanat, 50 ml methanol og 50 ml ethanol opvarmes under tilbagesvaling i 5 timer. Efter tilsætning af 2,3 g metallisk natrium tilbagesvales blandingen i yderligere 24 timer. Reaktionsblandingen koncentrerer under reduceret tryk, og remanensen opløses i 150 ml vand og indstilles til pH-værdi 2,5 med phosphorsyre. De resulterende krystaller opsamles ved filtrering og omkrystalliseres fra ethanol. Ved denne fremgangsmåde opnås 5,2 g af titelforbindelsen. Smp. 199-201°C.

NMR (60 MHz, d_6 -DMSO,): 3,54 (s, CH_3), 4,56 (s, CH_2O).

Elementæranalyse for $\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$:

Beregnet: C 33,08 H 4,86 N 28,94

Fundet: C 32,99 H 4,90 N 28,65

Referenceeksempel 14.

Fremstilling af 3-carbamoyl-4-methyl-1,2,4-triazol-5-thiol.

I 100 ml ethanol opløses 5,3 g 4-methylthiosemicarbazid, 5,9 g ethyloxaminat og 1,6 g metallisk natrium, og opløsningen opvarmes under tilbagesvaling i 48 timer. Efter afkøling fortyndes reaktionsblandingen med 100 ml vand og gøres sur med phosphorsyre. De resulterende krystaller opsamles ved filtrering og omkrystalliseres fra vand. Ved denne fremgangsmåde opnås 2,0 g af titelforbindelsen.

NMR (60 MHz, d_6 -DMSO,)::

3,67 (s, CH_3), 7,90 og 8,13 (hver s, $CONH_2$), 3,30 (s, SH), 12,5 (s, triazol-NH).

Referenceeksempel 15.

De funktionelle grupper i de nitrogenholdige heterocycliske thiolere som blev opnået i de ovenstående referenceeksempler underkastes hver især en per se kendt kemisk overføringsreaktion for at fremstille de følgende nitrogenholdige heterocycliske thiolere.

(1) 1-Carboxymethyl-1H-tetrazol-5-thiol.

1-N,N-Dimethylcarbamoylmethyl-1H-tetrazol-5-thiol hydrolyseres med en opløsning af natriumhydroxid. Smp. 156-160°C (dekom.).

IR (KBr, cm^{-1}): 1713

NMR (60 MHz, d_6 -DMSO,)::

5,03 (s, CH_2CO), 12,09 (br. s, NH og $-COOH$).

(2) 1-(2-Hydroxyethyl)-1H-tetrazol-5-thiol.

1-Benzoyloxycarbonylmethyl-1H-tetrazol-5-thiol reduceres med lithiumaluminiumhydrid-tetrahydrofuran. Smp. 137-139°C.

NMR (60 MHz, d_6 -DMSO,): 3,8 (m, CH_2O), 4,2 (m, tetrazol- CH_2 -).

(3) 2-(2-N,N-Dimethylaminoethyl)-1,3,4-thiadiazol-5-thiol.

2-(N,N-Dimethylcarbamoylmethyl)-1,3,4-thiadiazol-5-thiol reduceres med borhydrid-tetrahydrofuran.

NMR (60 MHz, D₂O,): 2,47 (s, N(CH₃)₂, 3,0-3,3 (A₂B₂-mønster m. CH₂CH₂).

Referenceeksempel 16.

Fremstilling af benzhydryl-4-brom-3-oxobutyrat.

I 10,5 ml methylenchlorid opløses 2,1 g diketen og ved en temperatur, som ikke overstiger -30°C sættes en opløsning af 4,0 g brom i 12,5 ml methylenchlorid dråbevis til opløsningen under omrøring. Efter at den dråbevis tilsætning er fuldført, holdes blandingen ved 0°C i 10 minutter. 3,68 g benzhydryl opløses særskilt i 25 ml methylenchlorid, og der tilsættes derefter 2,02 g triethylamin. Under omrøring ved en temperatur, som ikke overstiger -30°C tilsættes den ovenfor fremstillede opløsning af bromacetoacetyl bromid dråbevis. Efter denne dråbevis tilsætning omrøres blandingen ved 0°C i 40 minutter, hvorefter den vaskes med vand. Efter tørring over magnesiumsulfat destilleres opløsningsmidlet af under reduceret tryk, hvorefter der opnås 6,99 g benzhydryl-4-brom-3-oxobutyrat.

IR (cm⁻¹, rent): 1743

NMR (60 MHz, CDCl₃,): 3,68 (s, COCH₂CO), 3,87 (s, BrCH₂), 6,82 (s, CH), 7,21 (s, aromatisk H).

Referenceeksempel 17.

Fremstilling af benzhydryl-4-brom-2-hydroxyimino-3-oxobutyrat.

I 30 ml eddikesyre opløses 6,94 g benzhydryl-4-brom-3-oxobutyrat, og der tilsættes dråbevis under afkøling og omrøring en opløsning af 1,588 g natriumnitrit i 6 ml vand. Blandingen omrøres ved denne temperatur i yderligere 20 minutter og ekstraheres efter tilsætning af 60 ml af en mættet vandig opløsning af natriumchlorid med ethylacetat. Ethylacetatlaget vaskes med en mættet vandig opløsning af na-

triumchlorid og tørres over magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet fjernes under reduceret tryk, og der isoleres 7,56 g af titelforbindelsen.

IR (cm^{-1} , rent): 1742

NMR (60 MHz, CDCl_3 ,): 4,29 (s, BrCH_2), 7,19 (s, CH), 7,34 (s, aromatisk H), 9,79 (br. s, N=OH).

Referenceeksempel 18.

Fremstilling af benzhydryl-2-acetoxylimino-4-brom-3-oxobutyrat.

Til 50 ml eddikesyreanhydrid sættes 26,2 g benzhydryl-4-brom-2-hydroxyimino-3-oxobutyrat, og blandingen omrøres ved stuetemperatur i 100 minutter. Det overskydende eddikesyreanhydrid og den ved reaktionen dannede eddikesyre destilleres af under reduceret tryk. Ved denne fremgangsmåde opnås 26,7 g af titelforbindelsen.

IR (cm^{-1} , rent): 1809, 1750

NMR (60 MHz, CDCl_3 ,): 1,94 (s, CH_3), 4,44 (s, BrCH_2), 7,11 (s, CH), 7,30 (s, aromatisk H).

Referenceeksempel 19.

Fremstilling af benzhydryl-2-acetoxylimino-2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)acetat.

I 20 ml N,N-dimethylacetamid opløses 26,5 g benzhydryl-2-acetoxylimino-4-brom-3-oxobutyrat, og der tilsættes under isafkøling og omrøring 4,81 g thiourea. Blandingen omrøres ved stuetemperatur i 3 timer og 15 minutter, hvorefter den vaskes grundigt med 80 ml ether. Etheren dekanteres fra. Denne fremgangsmåde udføres endnu en gang, og blandingen hældes i 100 ml vand, hvorefter der udskilles krystaller. Efter løsning isoleres krystallerne ved filtrering, og de vaskes med ether, en lille mængde ethylacetat og ether i nævnte rækkefølge. Ved denne fremgangsmåde opnås 10,738 g krystaller af titelforbindelsen.

IR (cm^{-1} , Nujol): 1790, 1746

NMR(100 MHz, d_6 -DMSO,)::

1,92 (s, CH_3), 7,12 og 7,21 (hver s, CH og thiazolin, 5H), 7,42 (m, aromatisk H).

Referenceeksempel 20.

Fremstilling af benzhydryl-2-acetoxylimino-2-(2-chloracetylimino-4-thiazolin-4-yl)acetat.

I 100 ml N,N-dimethylformamid suspenderes 19,7 g benzhydryl-2-acetoxylimino-2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)acetat, hvorefter der tilsættes 6,02 g triethylamin. Under isafkøling og omrøring tilsættes dråbevis 4,98 ml chloracetylchlorid. Blandingen omrøres ved denne temperatur i yderligere 10 minutter, og derefter ved stuetemperatur i 20 minutter. Derefter tilsættes dråbevis 1,50 ml chloracetylchlorid, og blandingen omrøres i 20 minutter. Reaktionsblandingen hældes i en opløsning af 4,4 g natriumhydrogencarbonat i 200 ml vand og ekstraheres med 500 ml ethylacetat i tre portioner. Ethylacetatlagene samles, vaskes to gange med 100 ml af en 1%’s vandig opløsning af natriumhydrogencarbonat og vaskes yderligere med en mættet vandig opløsning af natriumchlorid. Tørring med magnesiumsulfat og affarvning med aktiveret kul udføres samtidig, og efter filtrering destilleres opløsningsmidlet af. Til remanensen sættes 20 ml ethylacetat, og blandingen henstilles. De resulterende krystaller isoleres ved filtrering og tørres. Ved denne fremgangsmåde opnås 12,7 g benzhydryl-2-acetoxylimino-2-(2-chloracetylimino-4-thiazolin-4-yl)acetat (syn-isomer). Dette produkt indeholder en mindre mængde af anti-isomer, som fjernes ved den følgende fremgangsmåde.

I 50 ml tetrahydrofuran opløses 12,0 g af de ovenfor opnåede rå krystaller, der tilsættes 100 ml ethylacetat, og blandingen filtreres. Filtratet destilleres under reduceret tryk for at fjerne opløsningsmidlet, og 20 ml ethylacetat sættes til remanensen. De resulterende krystaller opsamles ved filtrering og tørres. Ved denne fremgangsmåde opnås 8,142 g benzhydryl-2-acetoxylimino-2-(2-chloracetylimino)-4-thiazolin-4-yl)acetat (syn-isomer).

IR (cm^{-1} , Nujol): 1760, 1747, 1550

NMR(100 MHz, d_6 -DMSO,): :

1,93 (s, CH_3), 4,41 (s, $ClCH_2$), 7,18 (s, CH), 7,2-7,6 (m, aromatisk H), 7,90 (s, thiazolin, 5H), 12,90 (br. s, NH).

Elementæranalyse for $C_{22}H_{18}ClN_3O_5S$:

Beregnet: C 55,90 H 3,84 N 8,90

Fundet: C 56,19 H 3,83 N 8,84

Referenceeksempel 21.

I 16,5 ml anisol suspenderes 6,10 g benzhydryl-2-acetoxymino-2-(2-chloracetylmino-4-thiazolin-4-yl)acetat (syn-isomer), og der til-sættes dråbevis under isafkøling og omrøring 65,7 ml trifluoreddikesyre. Blandingen omrøres ved denne temperatur i 15 minutter, hvorefter trifluoreddikesyren destilleres af under reduceret tryk. Til remanensen sættes n-hexan, hvorefter et olieagtigt produkt udskilles. Produktet vaskes grundigt med n-hexan og n-hexanet dekanteres fra. Denne fremgangsmåde udføres endnu en gang. Til den olieagtige remanens sættes ether, hvorefter et krystallinsk pulver udskilles. Efter denne tilsætning af en lille mængde ether opsamles det krystallinske pulver ved filtrering, og det vaskes med en lille mængde ether og tørres. Ved denne fremgangsmåde opnås 3,125 g 2-acetoxymino-2-(2-chloracetylmino-4-thiazolin-4-yl)-eddikesyre (syn-isomer).

IR (cm^{-1} , Nujol): 1792, 1694

NMR(100 MHz, d_6 -DMSO,): 2,22 (s, CH_3), 4,41 (s, $ClCH_2$), 7,90 (s, thiazolin, 5H), 12,95 (br. s, NH).

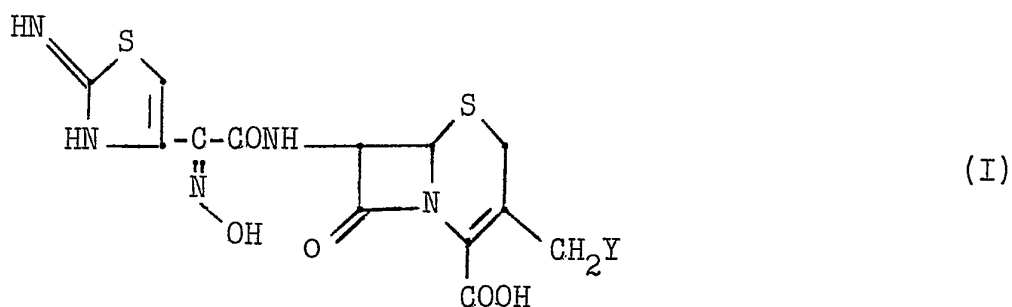
Elementæranalyse for $C_9H_8ClN_3O_5S$:

Beregnet: C 35,36 H 2,64 N 13,75

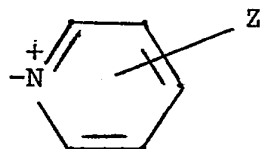
Fundet: C 35,30 H 2,64 N 13,75

P A T E N T K R A V

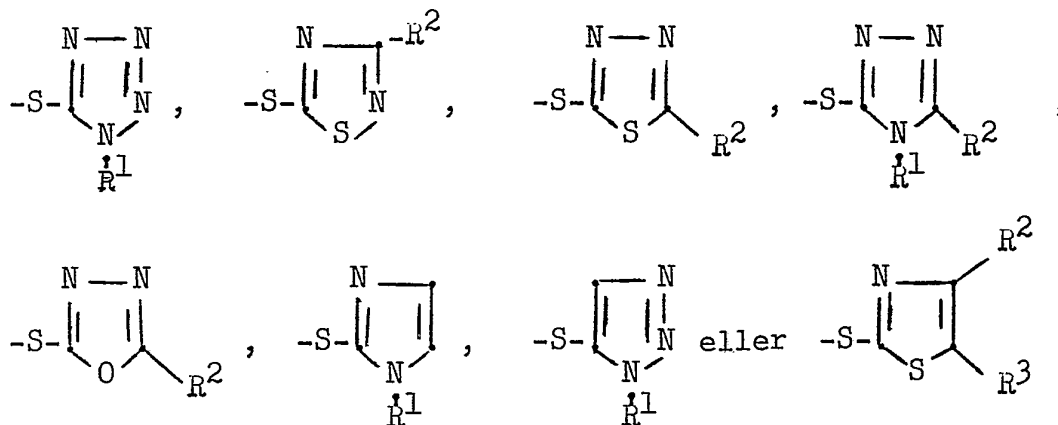
1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxy-iminoacetamido]-3-(substitueret methyl)-3-cephem-4-carboxylsyre-(syn)-isomere med den almene formel



hvor Y betyder hydrogen, hydroxyl, acetoxy, carbamoyloxy, kvaternært ammonium med formelen

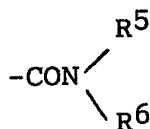


hvor Z betyder hydrogen eller carbamoyl, eller Y betyder en nitrogenholdig heterocyclisk thiogruppe med formelen

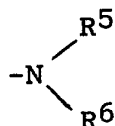


hvor R^1 betyder hydrogen eller en gruppe med formelen $-(CH_2)_nP$,

hvor n er 1, 2 eller 3, og P betyder hydrogen, hydroxyl, C(1-4)-alkoxy, C(1-4)-alkylthio, acetylamino, guanidino, en gruppe med formelen $-\text{COOR}^4$, hvor R^4 betyder hydrogen, C(1-4)-alkyl, en gruppe med formelen

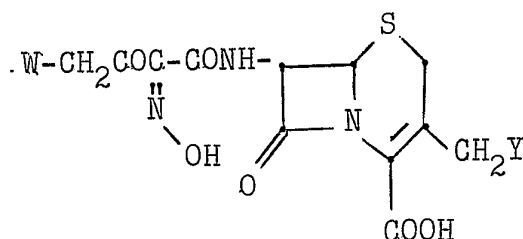


hvor R^5 og R^6 hver for sig betyder hydrogen eller C(1-4)-alkyl, eller R^4 betyder en gruppe med formelen



hvor R^5 og R^6 har den ovenfor angivne betydning, R^2 betyder hydrogen, amino, trifluormethyl, hydroxy-C(1-4)-alkylamino, mono- eller di-C(1-4)-alkylamino-C(1-4)-alkylamino, acetoxy-C(1-4)-alkyl, carbamoyl, en gruppe med formelen $-\text{NHCOOR}^7$, hvor R^7 betyder C(1-4)-alkyl, en gruppe med formelen $-\text{S}(\text{CH}_2)_n\text{Q}$, hvor n er 1, 2 eller 3, og Q er carboxyl, hydroxyl eller sulfo, eller en gruppe med formelen $-(\text{CH}_2)_nP$, hvor n og P har de ovenfor angivne betydninger, og R^3 betyder hydrogen eller C(1-4)-alkyl, eller farmaceutisk acceptable salte eller estere deraf, kendetegnet ved, at man

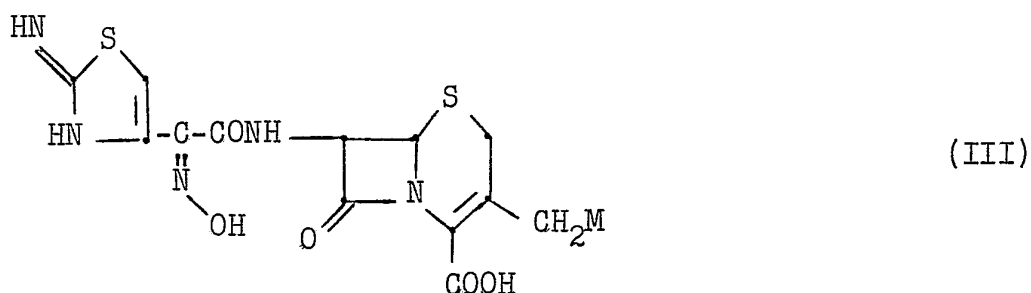
a) omsætter et syn-isomert 7-(4-halogen-2-hydroxy-imino-3-oxo-butyrylamino)-3-(substitueret methyl)-3-cephem-4-carboxylsyderivat med formelen



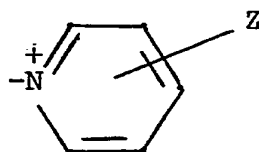
(II)

hvor W betyder chlor eller brom, og Y har den ovenfor angivne betydning, eller et salt deraf med et thiocarbamid,

b) omsætter et syn-isomert 7-[2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-hydroxy-iminoacetamido]-3-acyloxymethyl)-3-cephem-4-carboxylsyre-derivat med formlen



hvor M betyder acyloxy, eller et salt deraf med vand, en amin svarende til en kvaternær ammoniumgruppe med formlen



hvor Z har den ovenfor angivne betydning, eller en thiol, som svarer til den nitrogenholdige, heterocycliske thiogruppe ifølge den ovenfor definerede substituent Y , eller et salt deraf eller

c) acylerer et 7-aminocephalosporinderivat med formlen



hvor Y har den ovenfor angivne betydning, eller et salt deraf med et acyleringsmiddel afledt af et syn-isomert 2-(4-thiazolin-4-yl)-eddikesyrederivat med formlen



hvor R^8 betyder hydrogen eller en beskyttelsesgruppe, og R^9 betyder hydrogen eller en beskyttelsesgruppe, og, om ønsket, afspalter beskyttelsesgrupper fra en dannet forbindelse og, om ønsket, esterificerer en dannet forbindelse.

2. Syn-isomere 2-(4-thiazolin-4-yl)-eddikesyrederivater til anvendelse som udgangsmateriale ved fremgangsmåde c) ifølge krav 1, kendetegnet ved, at de har formelen



hvor R^8 betyder hydrogen eller en beskyttelsesgruppe, og R^9 betyder hydrogen eller en beskyttelsesgruppe, samt salte deraf.