



(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGESESSKRIFT** (11) **149062 B**

DIREKTORATET FOR  
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: **0638/77**

(51) Int.Cl.<sup>4</sup>: **C 07 D 501/34**

(22) Indleveringsdag: **15 feb 1977**

(41) Alm. tilgængelig: **17 aug 1977**

(44) Fremlagt: **06 jan 1986**

(86) International ansøgning nr.: –

(30) Prioritet: **16 feb 1976 GB 6009/76**

**30 jun 1976 GB 27301/76**

**30 jun 1976 GB 27302/76**

(71) Ansøger: **\*GLAXO LABORATORIES LIMITED; Greenford, GB.**

(72) Opfinder: **Michael \*Gregson; GB, Richard Brook \*Sykes; GB.**

(74) Fuldmægtig: **Kontor for Industriel Eneret**

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af cefu-  
roximestere**

(57) Sammendrag:

149062 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af visse hidtil ukendte cephalosporin-antibiotika, nærmere betegnet til fremstilling af visse biologisk acceptable esterderivater af (6R,7R)-3-karbamoyloxy-metyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-metoxyminoacetamido]-ceph-3-em-4-karboxylsyre (dvs. syn-isomeren), en forbindelse der nu har fået navnet cefuroxim. De omhandlede forbindelser har den i krav 1's indledning viste almene formel I, hvor  $R^1$ ,  $R^2$  og asterisken har de sammesteds angivne betydninger, og fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

Som forklaret i britisk patentskrift nr. 1453049 er cefuroxim et af de fuldt bredspektrede antibiotika som udmærker sig ved høj aktivitet mod en lang række grampositive og gramnegative organismer, en egenskab der forstærkes af forbindelsens meget høje stabilitet overfor  $\beta$ -laktamaser der frembringes af en række gramnegative mikroorganismer. Desforuden er forbindelsen stabil i legemet på grund af dens modstandsdygtighed mod indvirkningen af de af pattedyr dannede esteraser og giver høje koncentrationer i serum efter parenteral indgift, fx i form af natriumsalt, hos mennesker og dyr, samtidig med at forbindelsen har lav serumbinding.

Fra DK patentansøgning nr. 4432/74 kendes en analogifremgangsmåde til fremstilling af forskellige cephalosporinforbindelser, herunder cefuroxim, og ugiftige salte, biologisk acceptable estere, l-oxyder eller solvater deraf. Omtalen af estere i beskrivelsen er almen, der er ikke eksempel på fremstilling af nogen sådan ester og ikke navngivet nogen bestemt ester. I det hele er på nærværende opfindelses tidspunkt ikke konkret beskrevet en eneste cefuroximester.

Cefuroxim og salte deraf, fx alkalimetalsalte såsom natriumsaltet, er først og fremmest værdifulde som injicerbare antibiotika fordi de absorberes dårligt fra mave-tarmkanalen og derfor kun er til stede i serum og urin i lave koncentrationer efter oral indgift. Der er derfor nu foretaget omfattende undersøgelser over mulig aktivitet efter oral indgift af forskellige derivater af cefuroxim, da udvikling af derivater som absorberes via mave-tarmkanalen og udviser god antibakteriel aktivitet efter

oral indgift yderligere ville forbedre cefuroximets værdifulde terapeutiske potentiel, bl.a. således at patienter ved hjælp af præparater indtaget gennem munden efter udskrivning ville kunne vedligeholde en på et hospital med injektionspræparater påbegyndt behandling med cefuroxim.

Det er kendt fra litteraturen om  $\beta$ -laktam antibiotika at virkningen efter oral indgift af penicillinantibiotika såsom ampicillin kan forbedres ved at man omdanner karboxygruppen i 3-stillingen i penamkærnen til visse forestrede karboxygrupper; der har også været nogle forslag om at aktiviteten efter indgift af visse cephalosporinantibiotika kunne forbedres ved forestring på lignende måde. Det formodes at tilstedeværelse af en passende forestrende gruppe forøger absorptionen af forbindelsen fra mave-tarmkanalen, hvorefter den forestrende gruppe hydrolyseres af enzymer som er til stede fx i serum og legemsvæv, hvorved den antibiotisk virksomme modersyre frigøres. Det vil forstås at den nøjagtige karakter af estergruppen er kritisk, da det er nødvendigt at esteren er tilstrækkelig stabil til at kunne nå frem til absorptionsstedet uden at undergå væsentlig nedbrydning, fx i maven, mens den på den anden side nødvendigvis må være tilstrækkelig følsom for hydrolyse på grund af esterase til at den antibiotisk virksomme modersyre frigøres i løbet af kort tid efter at den er blevet absorberet.

Valget af en given forestrende gruppe til forøgelse af virkningen efter oral indgift af et  $\beta$ -laktam antibiotikum må også træffes under hensyn til den særlige  $\beta$ -laktamforbindelse, der er valgt. Fx giver forestrende grupper, der har vist sig effektive til forbedring af aktiviteten af oralt indgivne penicillinantibiotika, ikke nødvendigvis lignende fordele til antibiotika af cephalosporinrækken. Et eksempel som kan anføres her er pivaloyloxymetylestrene. Således vides det at pivaloyloxymetylestrene, af fx ampicillin forbedrer den orale absorption af ampicillin. På den anden side udviser pivaloyloxymetylestere af cefuroxim ringe effekt efter oral indgift, muligvis fordi esteren ikke absorberes fra mave-tarmkanalen eller muligvis fordi den er i væsentlig grad modstandsdygtig mod esterasehydrolyse, så at den antibiotisk virksomme syre ikke frigives i væsentligt eller nødvendigt omfang efter absorptionen.

Det har nu vist sig at de hidtil ukendte cefuroximestere med formel I, med de i krav 1's indledning definerede betydninger af  $R^1$ ,  $R^2$  og asterisken, hvor altså 4-karboxylgruppen er omdannet til en karboxylestergruppe  $CO.O.CH(R^2).O.CO.R^1$ , efter oral indgift udviser en høj grad af absorption fra mave-tarmkanalen; disse estere nedbrydes under eller efter absorption hurtigt til det i organismen virksomme moderantibiotikum cefuroxim, som det nærmere skal belyses ved de nedenfor beskrevne forsøg.

Den mængde af et givet cephalosporinderivat der genvindes i urin efter oral indgift er erfaringsmæssigt et godt mål for forbindelsens absorption fra mave-tarmkanalen og dermed for dens egnethed som oralt indgiveligt antibiotikum. Sædvanemæssigt bruger man rotter til forsøgene, og med en senere heri nævnt korrektion er resultaterne af rotteforsøg gode kriterier på forbindelsens egnethed som oralt indgiveligt lægemiddel for mennesker.

Da estergruppen fraspaltes af esteraser dannet i tarmen, er det ved afprøvning af oralt indgivne cefuroximestere selve forbindelsen cefuroxim der findes i rotteurinen. Nedenstående tabel viser værdierne for den procent cefuroxim, der genvandt efter oral indgift af de afprøvede estere, og til sammenligning den procent cefuroxim der genvandt efter oral indgift af cefuroxim (ikke ester).

| Forbindelse       |   | % genvinding<br>i urin |
|-------------------|---|------------------------|
| Cefuroxim         |   | <2                     |
| Ester ifølge eks. | 1 | 14,2                   |
|                   | 2 | 4,3                    |
|                   | 3 | 9,0                    |
|                   | 4 | 10                     |
|                   | 5 | 11,7                   |
|                   | 6 | 5,7                    |
|                   | 7 | 11,4                   |

Som nævnt bekræftes sådanne resultater generelt ved tilsvarende forsøg på mennesker, men ikke kvantitativt absolut

overensstemmende. Farmakokinerne hos mennesker er så meget anderledes end hos rotter, at den orale absorption målt ved % genvinding i urinen er væsentlig højere hos mennesker end hos rotter. Mens genvindingen af cefuroxim-1-acetoxyætylester (omstående eksempel 1) efter oral indgift hos rotter som vist ovenfor er 14,2%, er den hos mennesker af størrelsesordenen 45%.

Ifølge opfindelsen fremstilles med særlig fordel forbindelser med den almene formel I som hver for sig defineret i krav 2, krav 3 og krav 4. Særlig fordelagtigt er det ifølge opfindelsen at fremstille den i krav 5 definerede ester, der nemlig er den i omstående eksempel 1 omhandlede og som påvist ovenfor har meget høj absorberbarhed efter oral indgift hos mennesker.

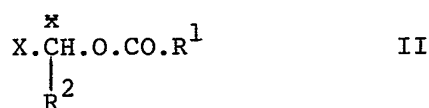
Estrene med den almene formel I har rimelig stabilitet, hvilket fremgår af den kendsgerning at de har lav antibakteriel virkning in vitro i sammenligning med cefuroxim (dette viser at en høj andel af esteren forbliver uændret under prøven in vitro og bekræfter således estrenes stabilitet). Estrene er på den anden side yderst følsomme for esterasehydrolyse der fører til dannelse af cefuroxim, som det fremgår af forsøg in vitro med anvendelse af esteraser stammende fra rottelever, menneskelever og menneskeserum.

Blandt forbindelserne med den almene formel I er det påvist at følgende udviser særlig god absorption af cefuroxim:

- 1-Acetoxyætyl-(6R,7R)-3-karbamoyloxy-metyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-metoxyminoacetamido]-ceph-3-em-4-karboxylat;
- 1-propionyloxyætyl-(6R,7R)-3-karbamoyloxy-metyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-metoxyminoacetamido]-ceph-3-em-4-karboxylat;
- 1-butyryloxyætyl-(6R,7R)-3-karbamoyloxy-metyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-metoxyminoacetamido]-ceph-3-em-4-karboxylat;
- 1-isovaleryloxyætyl-(6R,7R)-3-karbamoyloxy-metyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-metoxyminoacetamido]-ceph-3-em-4-karboxylat;
- 1-acetoxyheptyl-(6R,7R)-3-karbamoyloxy-metyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-metoxyminoacetamido]-ceph-3-em-4-karboxylat;
- 1-acetoxybutyl-(6R,7R)-3-karbamoyloxy-metyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-metoxyminoacetamido]-ceph-3-em-4-karboxylat;
- 1-acetoxypropyl-(6R,7R)-3-karbamoyloxy-metyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-metoxyminoacetamido]-ceph-3-em-4-karboxylat.

Den første af de ovenfor nævnte forbindelser foretrækkes i særlig grad fordi den giver særlig høj absorption af cefuroxim som det fremgår af forsøg in vitro på mus, rotter, hunde og mennesker.

Ved omsætning af cefuroxim eller et salt deraf (fx et alkalimetalsalt såsom natrium- eller kaliumsaltet eller et oniumsalt, fx et ammoniumsalt såsom et kvaternært ammonium-salt) med en halogenester med den almene formel



hvor  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  og asterisken har de foran angivne betydninger og X er et halogenatom såsom klor, brom eller jod, udføres reaktionen hensigtsmæssigt i opløsning i et inaktivt organisk opløsningsmiddel, fx et N,N-disubstitueret amid såsom N,N-dimetylformamid eller N,N-dimetylacetamid, en keton såsom acetone, et sulfoxyd såsom dimetylsulfoxyd, en nitril såsom acetonitril eller hexametylfosforsyretriamid, og ved en temperatur i området mellem  $-50$  og  $+150^\circ\text{C}$ , fx mellem  $-10$  og  $+50^\circ\text{C}$  og hensigtsmæssigt mellem  $0^\circ\text{C}$  og stuetemperatur. Når der bruges et cefuroximsalt, fx kaliumsalt, som udgangsmateriale og reaktionen gennemføres i et nitril-opløsningsmiddel kan der evt. bruges en kronater såsom 18-krone-6 (en kronater er en cyklisk æter indeholdende et antal oxygenatomer i ringen og med form som en "krone". 18-krone-6 angiver en forbindelse med ialt 18 atomer i ringen, herunder 6 oxygenatomer). Når der bruges cefuroximsyre som udgangsmateriale kan det være fordelagtigt at gennemføre reaktionen i nærværelse af en base, fx en svag uorganisk base såsom natriumkarbonat eller kaliumkarbonat; det er hensigtsmæssigt at sætte basen til det cefuroximholdige reaktionssystem før tilsætning af halogenesteren II. Brugen af kaliumkarbonat som base i forbindelse med en forbindelse med den almene formel II, hvor X er brom eller jod, har vist sig fordelagtig fordi man under disse betingelser kan holde dannelse af et cephalosporin-2-esterprodukt på et minimum. Det er hensigtsmæssigt at bruge i det væsentlige ækvivalente mængder cefuroxim og base, fx ca. 0,5 mol af en disur base såsom kaliumkarbonat pr. mol cefuroxim. Halogenesteren II bruges hensigtsmæssigt i svagt overskud, fx i en mængde på 1-1,5 mol pr. mol cefuroxim.

Reaktionens forløb kan let overvåges ved tlc (tyndlagskromatografi) fordi processen indebærer omdannelse af et polært syre- eller saltudgangsmateriale til et neutralt esterprodukt.

Estrene I kan også fremstilles ved acylering af en forbindelse med den i krav 1 viste formel III hvor  $R^1$  og  $R^2$  har de deri angivne betydninger, eller et syreaditionssalt eller N-silylderivat deraf med brug af (Z)-2-(fur-2-yl)-2-metoxyminoeddikesyre eller et reaktivt derivat deraf, fx på den måde der er angivet i belgisk patentskrift nr. 819.004.

Hensigtsmæssigt acylerer man en forbindelse med formel III med et acyleringsmiddel i form af et syrehalogenid, navnlig et syreklorid eller syrebromid af nævnte syre. En sådan acylering kan udføres ved temperaturer mellem  $-50^{\circ}\text{C}$  og  $+50^{\circ}\text{C}$ , fortrinsvis mellem  $-20$  og  $+30^{\circ}\text{C}$ . Acyleringen kan udføres i vandige eller ikke-vandige medier.

Acylering med et syrehalogenid kan udføres i nærværelse af et syrebindende middel (fx en tertiær amin såsom triætylamin eller dimetylanilin, en uorganisk base såsom calciumkarbonat eller natriumbikarbonat eller et oxiran, fortrinsvis et lavere 1,2-alkylenoxyd såsom ætylenoxyd eller propylenoxyd) der tjener til at binde hydrogenhalogenid som frigives ved acyleringsreaktionen.

Den fri syre kan selv bruges som acyleringsmiddel. Sådanne acyleringer udføres hensigtsmæssigt i nærværelse af fx karbodiimid såsom N,N'-dicyklohexylkarbodiimid; en karbonylforbindelse såsom karbonyldiimidazol; eller et isoxazoliniumsalt såsom N-ætyl-5-fenylisoxazolinium-3'-sulfonat eller n-t-butyl-5-metylisoxazoliniumperchlorat. Kondenseringsreaktionen udføres hensigtsmæssigt i et vandfrit reaktionsmedium, fx metylenklorid, dimetylformamid eller acetonitril.

Acyleringen kan også gennemføres med andre amiddannende derivater af den fri syre som fx et symmetrisk anhydrid eller et blandet anhydrid, fx med pivalinsyre eller dannet med et halogenformiat såsom et lavere alkylhalogenformiat. De blandede eller symmetriske anhydrider kan udvikles in situ. Således kan man fx udvikle et blandet anhydrid ved hjælp af N-ætoxykarbonyl-2-ætoxy-1,2-dihydrokinolin. Blandede anhydrider kan også dannes med fosforholdige syrer, fx fosforsyre eller fosforsyrning, svovlsyre eller alifatiske eller aromatiske sulfonsyrer såsom p-toluensulfonsyre.

De beskrevne udgangsmaterialer med den almene formel III kan fremstilles på konventionel måde, fx ved hjælp af den teknik der er beskrevet i USA-patentskrift nr. 3.905.963 og de britiske patentskrifter nr. 1.041.985 og 1.350.772.

Hvis det ønskede esterprodukt er i væsentlig grad forurenset med den tilsvarende ceph-2-em-isomer kan produktet oxyderes (fx ved behandling med en persyre såsom metaperjodsyre, pereddikesyre, monoperftalsyre eller m-klorperbenzoesyre eller med t-butylyhypoklorit i nærværelse af en svag base såsom pyridin) til dannelse af ceph-3-em-1-oxydesteren, der derefter kan reduceres (fx ved behandling med acetylchlorid og kaliumjodid) til frembringelse af i det væsentlige ren ceph-3-em-ester.

De forskellige diastereoisomerer kan isoleres ved omkrystallisation fra isomerblandingen.

Estrene med den almene formel I kan oparbejdes som præparater til oral indgift på konventionel måde ved hjælp af passende farmaceutiske bærestoffer eller excipienter.

Følgende eksempler tjener til nærmere belysning af fremgangsmåden ifølge opfindelsen. Smeltepunkter bestemtes ved kapillarmetoden og er ukorrigerede. Dem hvor der foran står betegnelsen ( $M_Y^X$ ) hvor x er opvarmningshastigheden (i °C per min.) og y er indsatningstemperaturen, målt i et Mettler-apparat. I eksempel 5 var det anvendte kaliumkarbonat tørret ved 120°C i vakuum og finmalet. Det anvendte N,N-dimetylformamid var tørret og rensat ved passage gennem surt aluminiumoxyd.

HPLC står for højtryksvæskechromatografi (high pressure liquid chromatography). Detekteringen skete ved hjælp af ultraviolet lys ved 276 nm. Relative topområder målt ved denne bølglængde.  $\lambda_{\max}$  for den ønskede forbindelse forekom ved 276-277 nm.

De tal for NMR-spektre for produkterne i eksempel 1-7, anført i ovenstående tabel 1, viser at forbindelserne vindes som tilnærmelsesvis 1:1 blandinger af R- og S-isomeren.

Inden eksemplerne beskrives fremstilling af nogle mellemprodukter.

## Mellemprodukt 1

(R,S)-1-Bromætylpropionat

1,7 ml (1,34 g, 30,5 mmol) acetaldehyd sættes dråbevis under omrøring til 3,18 g (23,2 mmol) propionylbromid ved 0-5°C. Blandingen fik lov at varme op til stuetemperatur (ca. 20°C) i løbet af en time. Produktet destilleredes og gav 2,7 g af den i overskriften angivne ester som en væske med kogepunkt 41-50°C/15 mm; den karakteriseredes ved NMR (CDCl<sub>3</sub>) og det infrarøde (CHBr<sub>3</sub>) spektrum.

## Mellemprodukt 2

(R,S)-1-Bromætyl-n-butyrat

2 ml acetaldehyd sættes dråbevis under omrøring til 2,09 g (13,8 mmol) n-butyrylbromid ved 0-10°C. Efter den indledende reaktion henstod blandingen ved ca. 4°C i to døgn. Produktet destillerede og gav 1,87 af den i overskriften angivne ester som en væske 63-65°C/14 mm. Den karakteriseredes ved NMR-spektret (CDCl<sub>3</sub>) og det infrarøde spektrum (CHBr<sub>3</sub>).

## Mellemprodukt 3

(R,S)-1-Bromætyl-3-metylbutyrat

2,3 ml (1,8 g, 41 mmol) acetaldehyd sættes dråbevis under omrøring til 5,33 g (32 mmol) 3-metylbutyrylbromid ved 0°C. Man lod blandingen opvarme til stuetemperatur (ca. 20°C) i løbet af en halv time.

Den i overskriften angivne ester isoleredes i to fraktioner (2,99g og 1,64 g) ved destillation; kogepunkt henholdsvis 60-70°C/25 mm og 70-75°C/25 mm.

Begge fraktioner karakteriseredes ved NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>). Anden fraktion var renere, bedømt på basis af NMR.

## Mellemprodukt 4

-----

(R,S)-1-brom-n-butylacetat

Til 1,49 ml (20 mmol) acetylbromid afkølet til ca. 0°C sættes der 1,76 ml (20 mmol) n-butyraldehyd. Man lod reaktionsblandingen opvarme til stuetemperatur i løbet af en time, hvorved der fremkom en lysebrun opløsning. Denne destilleredes i vakuum og gav 2 fraktioner:

- i) kogepunkt 60-70°C/27 mm; 0,78 g
- ii) kogepunkt 70-80°C/27 mm; 1,64 g

Fraktion ii) indeholdt den i overskriften angivne ester, der karakteriseredes ved NMR-spektret (CDCl<sub>3</sub>) og det infrarøde spektrum (CHBr<sub>3</sub>).

## Mellemprodukt 5

-----

(R,S)-1-Brompropylacetat

Den fremstilledes analogt med mellemprodukt 4, dog med den undtagelse at følgende reagenser anvendtes og at man lod blandingen reagere gennem en nat ved ca. 5°C:

- 1,5 ml (20 mmol) acetylbromid;
- 2,2 ml (31 mmol) propionaldehyd.

Den i overskriften angivne ester isoleredes i en mængde på 1,56 g som en væske med kogepunkt 50-60°C/20 mm: den karakteriseredes ved NMR-spektret (CDCl<sub>3</sub>).

## Eksempel 1

-----

(R og S)-1-Acetoxyetyl-(6R,7R)-3-karbamoyloxyetyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-metoxyminoacetamido]-ceph-3-em-4-karboxylat

760 mg (5,5 mmol) kaliumkarbonat sættes til en opløsning af 4,57 g (11 mmol) (6R,7R)-3-karbamoyloxyetyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-metoxyminoacetamido]-ceph-3-em-4-karboxylsyre i 25 ml N,N-dimetylformamid og blandingen omrørtes ved ca. 20°C i 25 min. Der sættes 1,8 g (11 mmol) 1-bromætylacetat i 5 ml N,N-dimetylformamid til ovennævnte opløsning, og reaktionsblandingen omrørtes i 40 min. ved ca. 20°C. Reaktionsblandingen oparbejdedes ved at blive udhældt i overskud af 2N saltsyre efterfulgt af ekstraktion 3 gange med ætylacetat. De forenede organiske ekstrakter vaskedes med 2N saltsyre og mættet vandig bikarbonatopløsning, tørredes over magniumsulfat og indampedes i vakuum til et skum som opløstes i ætylacetat og udfældedes fra æter.

Det resulterende bundfald frafiltreredes og tørredes og gav 780 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

Moderluden indampedes til et skum som opløstes i ætylacetat og udfældedes fra diisopropylæter, hvorved der vandtes et yderligere udbytte på 1,21 g af den i overskriften angivne forbindelse. Denne prøvetørredes i vakuum i to døgn ved 22°C for at fjerne diisopropylæter. De fysiske konstanter af andet udbytte af den i overskriften angivne forbindelse er: Smeltepunkt ( $M_{50}^2$ ) 72°C;  $\alpha_D^{20} = +84^\circ$  ( $c = 0,87$  i DMSO);  $\lambda_{\max}$  (ætanol) 277 nm ( $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$  355,  $\epsilon = 18.120$ ); mikroanalyse før tørring i vakuum:

Beregnet for  $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$  (510,5):

|         |        |       |         |        |
|---------|--------|-------|---------|--------|
|         | C 47,1 | H 4,3 | N 10,9  | S 6,3  |
| Fundet: | C 46,6 | H 4,4 | N 10,95 | S 6,2% |

Infrarødt og NMR-spektrum er vist i omstående tabel 1.

## Eksempel 2

-----

(R og S)-1-Propionyloxyetyl-(6R,7R)-3-karbamoyloxyetyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-metoxyminoacetamido]-ceph-3-em-4-karboxylat

Fremstillingsmåden var analog med den der er beskrevet i eksempel 1; 1,5 g (8,3 mmol) 1-bromætylpropionat blev omsat med

3,8 g (8,3 mmol) (6R,7R)-3-karbamoyloxymetyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-metoxyliminoacetamido]-ceph-3-em-4-karboxylat i 25 ml N,N-dimetylformamid ved ca. 22°C i 30 min.

Reaktionsblandingen oparbejdedes som beskrevet i eksempel 1 og gav en olie som opløstes i ætylacetat og udfældedes fra 150 ml æter. Filtratet inddampedes til en olie som opløstes i ætylacetat og sættes dråbevis til diisopropylæter. Bundfaldet filtreredes og vaskedes med diisopropylæter og tørredes til 1,46 g (2,8 mmol) af den i overskriften angivne forbindelse med smeltepunkt ( $M_{60}^2$ ) 81°C;  $\alpha_D = +66^\circ$  (c = 1,2 i DMSO);  $\lambda_{\max}$  (ætanol) 276,5 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  362,  $\epsilon = 18.985$ ). Infrarødt og NMR-data ses i omstående tabel 1.

### Eksempel 3

-----

#### (R og S)-1-Butyryloxyetyl-(6R,7R)-3-karbamoyloxymetyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-metoxyliminoacetamido]-ceph-3-em-4-karboxylat

En opløsning af 1,025 g (2,22 mmol) kalium-(6R,7R)-3-karbamoyloxymetyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-metoxyliminoacetamido]-ceph-3-em-4-karboxylat i 12 ml N,N-dimetylformamid behandledes med 649 mg (3,33 mmol) 1-bromætylbutyrat i 2 ml N,N-dimetylformamid i 30 min. ved stuetemperatur.

Derefter oparbejdedes reaktionsblandingen som beskrevet i eksempel 1 og efter tørring/<sup>over</sup>magniumsulfat og inddampning vandtes der 964 mg af et lysegult skum. Skummet tritureredes med 80 ml cyklohexan og det resulterende faste stof frafiltreredes og vaskedes med 2,20 ml cyklohexan og tørredes i vakuum til 711 mg af den i overskriften angivne forbindelse som et smudsighvidt fast stof; smeltepunkt ( $M_{51}^3$ ) 84°C;  $\alpha_D = +36^\circ$  (c = 1,13 i DMSO);  $\lambda_{\max}$  (ætanol) 276,5 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  350,  $\epsilon = 18.850$ );

Beregnet for  $C_{22}H_{26}N_4O_{10}S$  (538,5)

|         |        |       |        |        |
|---------|--------|-------|--------|--------|
|         | C 49,1 | H 4,9 | N 10,4 | S 5,95 |
| Fundet: | C 48,8 | H 5,0 | N 10,1 | S 5,5% |

Infrarøde og NMR-data ses i omstående tabel 1.

Eksemepl 4 a)

-----

(R og S)-1-Isovaleryloxyetyl-(6R,7R)-3-karbamoyloxyetyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-metoxyminoacetamido]-ceph-3-em-4-karboxylat og (R og S)-1-Isovaleryloxyetyl-(4R,6R,7R)-3-karbamoyloxyetyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-metoxyminoacetamido]-ceph-2-em-4-karboxylat

2,38 g (11,4 mmol) 1-brometyl-3-metylbutyrat sættes til en under omrøring værende opløsning af 4,2 g (9,1 mmol) kalium-(6R,7R)-3-karbamoyloxyetyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-metoxyminoacetamido]-ceph-3-em-4-karboxylat i 50 ml N,N-dimetylformamid ved ca. 22°C i 35 min. Derefter oparbejdedes reaktionsblandingen på lignende måde som beskrevet i eksempel 1, og produktet, 2,15 g, udfældedes fra diisopropylater. NMR-spektret (DMSO-d6) viste at produktet var ca. 1:1 blanding af de to i overskriften angivne forbindelser.

b) (R og S)-1-Isovaleryloxyetyl-(1S,6R,7R)-3-karbamoyloxyetyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-metoxyminoacetamido]-ceph-3-em-4-karboxylat-1-oxyd

En opløsning af 2,0 g af den i eksempel 4 a) frembragte blanding af estere i 50 ml diklormetan behandlede med 1,0 g (5,7 mmol) m-klorperbenzoesyre i 40 min. ved ca. 22°C.

Opløsningsmidlet afdampedes i vakuum og remanensen behandlede med æter og gav 1,8 g af den i overskriften angivne forbindelse som et fast stof med smeltepunkt ( $M_{150}^2$ ) 167,5°C;  $\alpha_D = +52^\circ$  (c = 0,5 i DMSO).

Beregnet for  $C_{23}H_{28}N_4O_{11}S$  (568,5):

|         |        |        |         |        |
|---------|--------|--------|---------|--------|
|         | C 48,6 | H 4,95 | N 9,85  | S 5,65 |
| Fundet: | C 47,1 | H 4,7  | N 10,05 | S 5,8% |

c) (R og S)-1-Isovaleryloxyetyl-(6R,7R)-3-karbamoyloxyetyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-metoxyminoacetamido]-ceph-3-em-4-karboxylat

1,95 g (11,7 mmol) kaliumjodid og 460 mg (5,9 mmol) acetylchlorid sættes successivt til en opløsning af 1,67 g (R og S)-1-isovaleryloxyetyl-(1S,6R,7R)-3-karbamoyloxyetyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-metoxyminoacetamido]-ceph-3-em-4-karboxylat-1-oxyd i 50 ml N,N-dimetylformamid.

Opløsningen omrørtes ved ca. 22°C i 35. min. og sættes derefter dråbevis til en vandig opløsning af natriummetabisulfit. Bundfaldet frafiltreredes og vaskedes med vand og tørredes i vakuum over fosforpentoxyd, hvorved der vandtes 1,19 g (2,1 mmol) af den i overskriften angivne forbindelse som et fast stof med smeltepunkt ( $M_{70}^2$ ) 92°C;  $\alpha_D = +24^\circ$  ( $c = 0,9$  i DMSO);  $\lambda_{\max}$  (ætanol) 276 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 360$ ,  $\epsilon = 19.890$ ).

Beregnet for  $C_{23}H_{23}N_4O_{10}S$  (552,5) :

|         |        |        |         |        |
|---------|--------|--------|---------|--------|
|         | C 49,9 | H 5,1  | N 10,1  | S 5,8  |
| Fundet: | C 48,1 | H 4,95 | N 10,35 | S 6,0% |

Infrarød og NMR-data ses i omstående tabel 1

#### Eksempel 5

(R og S)-1-acetoxybutyl-(6R,7R)-3-karbamoyloxymetyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-metoxyminoacetamido]-ceph-3-em-4-karboxylat

1,850 g (4 mmol) kalium-(6R,7R)-3-karbamoyloxymetyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-metoxyminoacetamido]-ceph-3-em-4-karboxylat sættes til en opløsning af 780 mg (4 mmol) 1-brombutylacetat i 10 ml rensat N,N-dimetylformamid, hvilket førte til dannelse af en brun opløsning og udvikling af varme. Efter ca. 10 min. begyndte et fast stof at skille sig ud, og efter 20 min. oparbejdedes reaktionablandingen ved at den udhældtes i 120 ml 2N saltsyre, hvorved der fremkom et lysegult fast stof som opløstes ved tilsætning af 120 ml ætylacetat.

Det organiske lag fraskiltes og vaskedes med 120 ml mættet vandig natriumbikarbonat og 60 ml saltlage, tørredes over magniumsulfat og inddampedes til 1,378 g af et lysegult skum. Triturering af dette skum med 30 ml diisopropylæter gav et lyst fast stof som frafiltreredes og vaskedes med mere diisopropylæter og tørredes i vakuum, hvorved der vandtes 1,261 g af den i overskriften angivne forbindelse som et flødefarvet pulver med smeltepunkt 59-68°C;  $\alpha_D^{21} + 54,5^\circ$  ( $c = 1,0$  i DMSO);  $\lambda_{\max}$  (ætanol) 277 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 333$ ,  $\epsilon = 17.930$ ).

Beregnet for  $C_{22}H_{26}N_4O_{10}S$  (538,5):

|         |         |        |        |        |
|---------|---------|--------|--------|--------|
|         | C 49,05 | H 4,85 | N 10,4 | S 5,95 |
| Fundet: | C 50,1  | H 5,5  | N 9,4  | S 5,1% |

NMR- og infrarød data er vist i omstående tabel.

#### Eksempel 6

##### (R og S)-1-Acetoxypropyl-(6R,7R)-3-karbamoyloxymetyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-metoxyminoacetamido]-ceph-3-em-4-karboxylat

En opløsning af 3,7 g (8 mmol) kalium-(6R,7R)-3-karbamoyloxymetyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-metoxyminoacetamido]-ceph-3-em-4-karboxylat i 50 ml N,N-dimetylformamid omrørtes ved ca. 22°C i 45 min. med 1,45 g (8 mmol) 1-brompropylacetat. Oparbejdningen skete som beskrevet i eksempel 5 med den forskel at råproduktet rensedes ved udfældning fra ætylacetatopløsning ved hjælp af diisopropylæter, hvorved der efter tørring i vakuum vandtes 920 mg af den i overskriften angivne forbindelse. Smeltepunkt ( $M_{51}^2$ ) 81°C;  $\alpha_D = +69^\circ$  (c = 0,87 i DMSO);  $\lambda_{\max}$  (ætanol) 277 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 349$ ,  $\epsilon = 18.305$ ),  
Beregnet for  $C_{21}H_{24}N_4O_{10}S$  (524,5):

|         |         |       |         |        |
|---------|---------|-------|---------|--------|
|         | C 48,1  | H 4,6 | N 10,7  | S 6,1  |
| Fundet: | C 48,15 | H 4,8 | N 10,45 | S 5,9% |

NMR- og infrarøde data er vist i omstående tabel 1.

#### Eksempel 7

##### (R og S)-1-Acetoxyheptyl-(6R,7R)-3-karbamoyloxymetyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-metoxyminoacetamido]-ceph-3-em-4-karboxylat

0,21 g kaliumkarbonat sættes til en opløsning af 1,27 g (6R,7R)-3-karbamoyloxymetyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-metoxyminoacetamido]-ceph-3-em-4-karboxylsyre i 7 ml N,N-dimetylformamid under omrøring ved 23°C. Det meste af kaliumkarbonatet opløstes i løbet af 10 min, og der fremkom en mørk opløsning. Der tilsættes 0,72 g 1-bromheptylacetat som en opløsning i 1,5 ml N,N-dimetylformamid. Udfældning begyndte efter 15 min, og efter 18 min. udhældtes reaktionsblandingen i 75 ml 2N saltsyre, hvilket gav en brun gummi, som opløstes ved tilsætning af 75 ml ætylacetat. Det organiske lag fraskiltes og vaskedes i den nævnte rækkefølge med 75 ml 2N saltsyre

og 75 ml mættet natriumbikarbonatopløsning, og tørredes derpå over  $\text{MgSO}_4$  og indampedes i vakuum til 1,01 g af en brun glas. Triturering af dette materiale med 3 x 15 ml petroleumsæter (kogepunkt  $40-60^\circ\text{C}$ ) gav et lysegult fast stof som filtreredes, vaskedes med petroleumsæter ( $40-60^\circ\text{C}$ ) og tørredes i vakuum. Der vandtes 0,75 g af den i overskriften angivne forbindelse som et lysegult pulver med smeltepunkt  $68-71^\circ\text{C}$  (sønderdeling).  $\alpha_D^{22} = +46^\circ$  ( $c = 1,00$  i DMSO).  $\lambda_{\text{max}}$  (ætanol) 276,5 nm ( $\epsilon = 18.154$ ).

NMR- og infrarøde data er vist i omstående tabel 1.

#### Eksempel 8

##### 1-Acetoxyætyl-(6R,7R)-3-karbamoyloxymetyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-metoxyliminoacetamido]-ceph-3-em-4-karboxylat (isomer A)

En opløsning af (R og S)-1-acetoxyætyl-(6R,7R)-3-karbamoyloxymetyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-(metoxyliminoacetamido)]-ceph-3-em-4-karboxylat (ca. 1:1; ca. 1 g) i 3 ml metanol afkøledes til  $0^\circ\text{C}$  og henstod natten over til afsætning af en krystallinsk aflejring af isomer A (300 mg), der ved NMR-spektroskopi (DMSO- $d_6$ ) påvistes at indeholde i det væsentlige én isomer. Modervæskerne indampedes til tørhed i vakuum og remanensen opløstes i ætylacetat og udfældedes fra petroleumsæter ( $40-60^\circ\text{C}$ ). NMR (DMSO- $d_6$ ) viste at bundfaldet bestod af en ca. 65:35 blanding af diastereoisomererne henholdsvis B og A.

#### Eksempel 9

##### Adskillelse af diastereoisomererne af 1-acetoxyætyl-(6R,7R)-3-karbamoyloxymetyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-metoxyliminoacetamido]-ceph-3-em-4-karboxylat (isomer A og isomer B)

En opløsning af (R og S)-1-acetoxyætyl-(6R,7R)-3-karbamoyloxymetyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-metoxyliminoacetamido]-ceph-3-em-4-karboxylat (ca. 1:1; 5,0 g, 9,8 mmol) i 7,5 ml metanol ved ca.  $25^\circ\text{C}$  podedes med en prøve af isomer A, fremstillet som beskrevet i eksempel 8. Opløsningen størknede og afkøledes til

0°C natten over. Filtrering gav 1,7 g af et fast stof der ved omkrystallisation fra 30 ml metanol gav i det væsentlige ren isomer A i en mængde på 1,28 g (fraktion 1).

Et andet udbytte af krystallerne, 110 mg (fraktion 2) vandtes fra modervæskerne. Dette vist ved NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) at indeholde isomer A og isomer B i et mængdeforhold på ca. 1:1.

De tilbageværende modervæsker inddampes i vakuum til tørhed og den resterende gummi blev optaget i ætylacetat og anbragt i køleskab, hvorefter opløsningen størknede, og derefter tilsattes der ætylacetat til et samlet rumfang på ca. 15 ml og blandingen opvarmedes til tilbagesvaling. En lille andel af det faste stof opløstes ikke og frafiltreredes derfor (fraktion 3, 190 mg). Ved NMR-spektroskopi (DMSO-d<sub>6</sub>) viste det sig at fraktion 3 i det væsentlige bestod af isomer B.

Filtratet anbragtes i køleskab og størknede langsomt. Det resulterende faste stof frafiltreredes og tørredes (fraktion 4, 410 mg). Fraktion 4 bestod i det væsentlige af isomer B (ca. 80% ren) hvilket påvistes ved NMR-spektroskopi (DMSO-d<sub>6</sub>) og HPLC.

Moderluden fra fraktion 4-fraskillelsen inddampedes til tørhed og det resulterende faste stof tritureredes med ætylacetat/æter. Det vundne faste stof filtreredes og tørredes (fraktion 5, 640 mg). Fraktion 5 bestod af en ca. 70:30 blanding af isomererne B og A, hvilket påvistes ved NMR (DMSO-d<sub>6</sub>).

Fraktion 1 (isomer A) og fraktion 4 (isomer B) har følgende fysiske egenskaber:

Isomer A (fraktion 1): Smeltepunkt (M)<sub>179</sub><sup>2</sup> 191°C, α<sub>D</sub> +53° (c = 0,9 i DMSO), λ<sub>max</sub> (ætanol) 277 nm (E<sub>1cm</sub><sup>1%</sup> = 414, ε = 21.130).

Beregnet for C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>S (510,5):

|        |       |        |       |
|--------|-------|--------|-------|
| C 47,1 | H 4,3 | N 10,9 | S 6,3 |
|--------|-------|--------|-------|

|         |         |       |        |         |
|---------|---------|-------|--------|---------|
| Fundet: | C 46,95 | H 4,4 | N 10,9 | S 6,5%. |
|---------|---------|-------|--------|---------|

HPLC viste en isomerrenhed på ca. 94%.

Isomer B (fraktion 4): Smeltepunkt (M)<sub>113</sub><sup>2</sup> 129°C, α<sub>D</sub> = +11° (c = 1,2 i DMSO), λ<sub>max</sub> (ætanol) 277 nm (E<sub>1cm</sub><sup>1%</sup> = 422, ε = 22.700).

Beregnet for C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>S, 0,3 mol EtOAc (539,9):

|         |       |        |       |
|---------|-------|--------|-------|
| C 47,45 | H 4,6 | N 10,4 | S 5,9 |
|---------|-------|--------|-------|

|         |        |       |         |        |
|---------|--------|-------|---------|--------|
| Fundet: | C 46,8 | H 4,5 | N 10,35 | S 5,9% |
|---------|--------|-------|---------|--------|

HPLC viste en renhed af isomer B på ca. 80%.

NMR- og infrarøde data for de to isomerer ses i tabel 1.

T a b e l l

Fysiske egenskaber for produkterne i eksempel 1-7 og 9

$\tau$  (100 MHz; J Hz)

| Eksempel nr. | Opløsningsmiddel    | a <sub>1</sub> | a <sub>2</sub> | a <sub>3</sub> | b    | c                      | d                      | e                           | f               | g               | h                                                      | R                                                         | Tilskrevet for R <sub><math>\tau</math></sub>           |
|--------------|---------------------|----------------|----------------|----------------|------|------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------|-----------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 1            | DMSO-d <sub>6</sub> | 2,11(m)        | 3,2-3,4(m)     |                | 6,08 | 0,20 (d <sub>9</sub> ) | 4,06 (mul-ti-plet-ter) | 4,69 4,73 (d <sub>5</sub> ) | 6,23 6,45 (J18) | 5,13 5,35 (J12) | 3,30 uklear-gjort ved a <sub>2</sub> og a <sub>3</sub> | i O k<br>-CHOCC <sub>3</sub><br> <br>CH <sub>3</sub><br>j | i 2,96,<br>3,06(m)<br>j 8,49(d <sub>6</sub> )<br>k 7,92 |

T a b e l 1 (fortsat)

| Eksem-<br>pel nr. | Opløs-<br>nings-<br>middel | $\tau$ (100MH <sub>z</sub> ; J Hz) |                |                |                                  |                      |                       |                                       |      | R                                                                                                                                                  |                                                                                 | Tilskrevet for |
|-------------------|----------------------------|------------------------------------|----------------|----------------|----------------------------------|----------------------|-----------------------|---------------------------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------|
|                   |                            | a <sub>1</sub>                     | a <sub>2</sub> | a <sub>3</sub> | b                                | c                    | d                     | e                                     | f    | g                                                                                                                                                  | h                                                                               |                |
| 2                 | DMSO-d <sub>6</sub>        | 2,14 (m)<br>3,2-3,4 (m)            | 6,09           | 0,22<br>(d8)   | 4,10<br>(multi-<br>plet-<br>ter) | 4,74<br>(d5)         | 6,24<br>6,47<br>(J18) | 5,14<br>5,38<br>(J12)                 | 3,36 | <div><div>i O</div><div>-CHOCCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></div><div>k 2<sub>1</sub></div><div>CH<sub>3</sub></div><div>j</div></div>               | i 2,95, 3,04 (m)<br>j 8,49 (d6)<br>k 7,60 (q7)<br>l 8,94 (t7)                   |                |
| 3                 | DMSO-d <sub>6</sub>        | 2,16 (m)<br>3,2-3,4 (m)            | 6,11           | 0,22<br>(d8)   | 4,12<br>4,15<br>(dd<br>8,5)      | 4,75<br>4,77<br>(d5) | 6,40<br>(s)           | 5,16<br>5,39<br>(J12)                 | 3,38 | <div><div>i O</div><div>-CHOCCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></div><div>k 1<sub>2m</sub></div><div>CH<sub>3</sub></div><div>j</div></div>              | i 2,99, 3,06 (q6)<br>j 8,53 (d6)<br>k 7,68 (t7)<br>l 8,3-8,6 (m)<br>m 9,12 (t7) |                |
| 4                 | DMSO-d <sub>6</sub>        | 2,15 (m)<br>3,2-3,4 (m)            | 6,10           | 0,21<br>(d8)   | 4,14<br>( )                      | 4,74<br>4,75<br>(d5) | 6,38<br>(s)           | 5,16<br>5,38<br>5,16<br>5,41<br>(J12) | 3,38 | <div><div>i O</div><div>-CHOCCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></div><div>k 1<sub>2m</sub></div><div>CH<sub>3</sub></div><div>j</div></div>              | i 3,05 (m)<br>j 8,50 (d6)<br>k 7,75 (d6)<br>l 7,94 (m)<br>m 9,07 (d7)           |                |
| 5                 | DMSO-d <sub>6</sub>        | 2,17 (m)<br>3,2-3,4 (m)            | 6,10           | 0,22<br>(d8)   | 4,12<br>4,15<br>(dd<br>8,5)      | 4,84<br>4,86<br>(d5) | 6,26<br>6,49<br>(J18) | 5,17<br>5,41<br>(J13)                 | 3,40 | <div><div>i O</div><div>-CHOCCH<sub>3</sub></div><div>j</div><div>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></div><div>k 1<sub>m</sub></div></div> | i 3,05 & 3,15 (t6)<br>j 7,94<br>k 8,20 (m)<br>l 8,3-8,8 (m)<br>m 9,09 (t7)      |                |

T a b e l 1 (fortsat)

| Eksem-<br>pel nr. | Opløs-<br>nings-<br>middel | $\tau$ (100MH <sub>2</sub> ; J Hz)       |                |                |                             |                      |                       |                                         |                                                            |                                                                                                                                            |                                                                       | R | Tilskrevet for<br>R $\tau$ |
|-------------------|----------------------------|------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---|----------------------------|
|                   |                            | a <sub>1</sub>                           | a <sub>2</sub> | a <sub>3</sub> | b                           | c                    | d                     | e                                       | f                                                          | g                                                                                                                                          | h                                                                     |   |                            |
| 6                 | DMSO-d <sub>6</sub>        | 2,16(m)<br>3,2-<br>3,4(m)                | 6,10           | 0,22<br>(d8)   | 4,12<br>4,14<br>(dd<br>8,5) | 4,74<br>4,76<br>(d5) | 6,28<br>6,49<br>(J18) | 5,16&<br>5,38<br>5,16&<br>5,42<br>(J13) | 3,38                                                       | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-CHOCCH}_3 \\   \\ \text{CH}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$                | i 3,12, 3,21(t6)<br>j 7,93<br>k 8,17(m)<br>l 9,07(t7)                 |   |                            |
| 7                 | DMSO-d <sub>6</sub>        | 2,14(s)<br>3,2-3,4<br>(m)                | 6,06           | 0,20<br>(d8)   | 4,10<br>(m)                 | 4,72<br>(d4)         | 6,36<br>(s)           | 5,15<br>5,36<br>(J12)                   | uklar-<br>gjort<br>ved a <sub>2</sub><br>og a <sub>3</sub> | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-CHOCCH}_3 \\   \\ \text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | i 3,08(m)<br>j 8,20(m)<br>k 8,4-8,9(m)<br>l 9,11(bred s)<br>m 7,91(s) |   |                            |
| 9<br>isomer<br>A  | DMSO-d <sub>6</sub>        | 2,16(d)<br>3,37<br>(dd 3,2)<br>3,30 (d3) | 6,10           | 0,21<br>(d8)   | 4,12<br>(dd<br>8,5)         | 4,74<br>(d5)         | 6,40<br>ABq           | 5,16<br>5,39<br>(J12)                   | 3,40                                                       | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-CHOCCH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$                                               | i 3,08 (q5)<br>j 8,51 (d5)<br>k 7,94                                  |   |                            |
| 9<br>isomer<br>B  | DMSO-d <sub>6</sub>        | 2,17(d2)<br>3,38<br>(dd 3,2)<br>3,29(d3) | 6,09           | 0,22<br>(d8)   | 4,15<br>(dd<br>8,5)         | 4,76<br>(d5)         | 6,39<br>ABq           | 5,15<br>5,40<br>(J12)                   | 3,40                                                       | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-CHOC-CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$                                              | i 2,99 (q5)<br>j 8,50 (d5)<br>k 7,94                                  |   |                            |

T a b e l 1 (fortsat)

| Eksempel<br>nr. | Opløsnings-<br>middel | $\nu_{\max}$ (cm <sup>-1</sup> ) |                 |      |                   |                    |
|-----------------|-----------------------|----------------------------------|-----------------|------|-------------------|--------------------|
|                 |                       | NH <sub>2</sub> + NH             | $\beta$ -laktam | CONH | CO <sub>2</sub> R | OCONH <sub>2</sub> |
| 1               | CHBr <sub>3</sub>     | 3540                             | 1780            | 1686 | 1750              | 1730               |
|                 |                       | 3400                             |                 | 1520 | 1730              | 1584               |
| 2               | CHBr <sub>3</sub>     | 3514                             | 1786            | 1686 | 1750              | 1730               |
|                 |                       | 3380                             |                 | 1520 | 1730              | 1582               |
| 3               | nujol                 | 3470                             | 1790            | 1680 | 1750              | 1720               |
|                 |                       | 3370                             |                 | 1534 | 1730              | 1592               |
|                 |                       | 3300                             |                 |      |                   |                    |
| 4               | CHBr <sub>3</sub>     | 3500                             | 1790            | 1688 | 1734              | 1730               |
|                 |                       | 3380                             |                 | 1522 | (kraf-<br>tig)    | 1588               |
| 5               | CHBr <sub>3</sub>     | 3510                             | 1790            | 1688 | 1758              | 1730               |
|                 |                       | 3380                             |                 | 1522 | 1734              | 1588               |

T a b e l 1 (fortsat)

| Eksempel<br>nr. | Opløsnings-<br>middel | $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$ |                 |      |                   |                    |
|-----------------|-----------------------|------------------------------|-----------------|------|-------------------|--------------------|
|                 |                       | NH <sub>2</sub> + NH         | $\beta$ -laktam | CONH | CO <sub>2</sub> R | OCONH <sub>2</sub> |
| 6               | CHBr <sub>3</sub>     | 3520                         | 1788            | 1690 | 1756              | 1730               |
|                 |                       | 3390                         |                 | 1520 | 1732              | 1584               |
| 7               | CHBr <sub>3</sub>     | 3502                         | 1782            | 1690 | 1750              |                    |
|                 |                       | 3370                         |                 | 1518 | 1730              | 1730               |
| isomer A<br>9   | nujol                 | 3504                         | 1780            | 1661 | 1750              | 1710               |
|                 |                       | 3440-3100                    |                 | 1521 |                   |                    |
| isomer B<br>9   | nujol                 | 3420                         | 1778            | 1661 | 1712              | 1710               |
|                 |                       | 3310                         |                 | 1528 |                   |                    |
|                 |                       | 3290                         |                 |      |                   |                    |
|                 |                       | 3220                         |                 |      |                   |                    |

## Eksempel 10

(R og S)-1-Acetoxyetyl-(6R,7R)-3-karbamoyloxymetyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-metoxyliminoacetamido]-ceph-3-em-4-karboxylat

a) (R og S)-1-Acetoxyetyl-(6R,7R)-7-amino-3-karbamoyloxymetyl-ceph-3-em-4-karboxylat

En omrørt suspension af 1,15 g (6R,7R)-7-amino-3-karbamoyloxymetylceph-3-em-4-karboxylsyre og 0,306 g kaliumkarbonat i 25 ml N,N-dimetylformamid opvarmedes til ca. 30°C. Blandingen fik lov til at afkøle og der tilsattes 0,625 g (R,S)-1-acetoxyetyl bromid. Yderligere portioner af alkyleringsmidler tilsattes efter 20 minutter, 0,122 g, og 40 minutter, 0,99 g.

Efter 1 time udhældtes suspensionen i 200 ml mættet vandigt natriumbikarbonat og 200 ml ætylacetat. Den vandige fase ekstraheredes med 2 x 100 ml ætylacetat og de forenede organiske ekstrakter vaskedes med 2 x 50 ml vandig natriumhydrogenkarbonatopløsning og 2 x 100 ml saltlage og tørredes og inddampedes i vakuum, hvorved der vandtes 0,467 g af den i underoverskriften angivne ester som et brunt skum;  $\tau$ -værdier (DMSO- $d_6$ ) indbefatter 2,9-3,2 (m,  $\text{CO}_2\text{CHOCO}$ ), 4,6-5,0 (m, 6-H og 7-H), 7,92 (s,  $\text{OCOCH}_3$ ) og 8,5 (d, J6 Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCO}$ ).

b) (R og S)-1-Acetoxyetyl-(6R,7R)-3-karbamoyloxymetyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-metoxyliminoacetamido]-ceph-3-em-4-karboxylat

0,209 g (Z)-2-(fur-2-yl)-2-(metoxylimino)-eddikesyre og 0,224 g 1-hydroxybenzotriazolhydrat sættes successivt til en omrørt opløsning af N,N<sup>1</sup>-dicyklohexylkarbodiimid i 5 ml renset tetrahydrofuran ved 24°C.

Efter 30 minutters forløb frafiltreredes den hvide suspension og filtratet sættes til 0,433 g af produktet fra trin (a) sammen med 3 ml tørt tetrahydrofuran. Den brune opløsning omrørtes i 3 timer ved 24°C og inddampedes derefter til et ringe rumfang, ca. 2-3 ml, og fortyndedes med 50 ml ætylacetat.

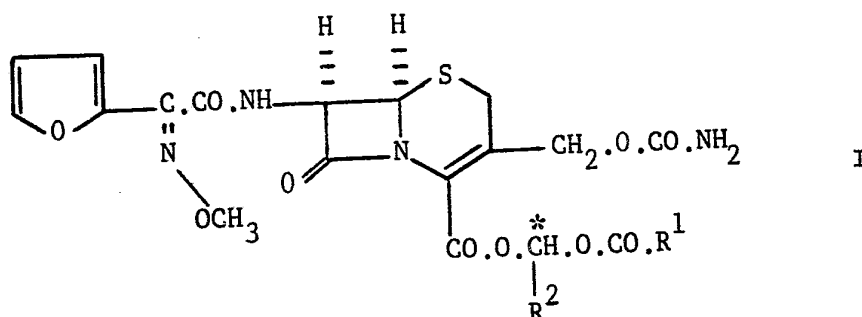
Den organiske fase vaskedes successivt med 2 x 50 ml mættet vandig natriumbikarbonatopløsning, 2 x 50 ml 2N salt-syre, 2 x 50 ml vand og 2 x 50 ml saltlage og tørredes og

inddampedes til ca. 5 ml.

Det hvide faste stof som udfældedes frafiltreredes og filtratet inddampedes til ca. 0,45 g gulbrunt fast stof. Dette produkt omrørtes med 3 ml ætylacetat og filtreredes. Filtratet sættes dråbevis til 150 ml petroleumsæter (kp. 40-60°C) til frembringelse af et flødefarvet fast stof som tørredes i vakuum ved 24°C. En opløsning af 0,25 g af dette produkt i kloroform/acetone 4:1 kromatograferedes på to præparative silikalagplader (20 x 20 cm); eluering skete med kloroform/acetone 4:1 efterfulgt af kloroform/acetone 3:1. Det relevante bånd ekstraheredes med ætylacetat og filtreredes. Filtratet inddampedes og gav 0,102 g af den i overskriften angivne ester som et flødefarvet skum.  $\lambda_{\max}$  (ætanol) 277 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 302$ ). NMR-spektret (DMSO- $d_6$ ) viste at produktet var en  $\Delta^3:\Delta^2$  blanding (ca. 60:40) med signaler ved  $\tau$  0,22 (d, J8 Hz, CONH), 2,9-3,1 (m,  $\text{CO}_2\text{CHOCO}$ ), 4,75 (m, 6-H), 7,92 (s,  $\text{OCOCH}_3$ ) og 8,5 (d, J6,  $\text{CHCH}_3$ ) for  $\Delta^3$ -isomeren og signaler ved 0,15 (d, J8 Hz, CONH) og 4,94 (m, 6-H) for  $\Delta^2$ -isomeren.

# P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af cefuroximестere med den almene formel



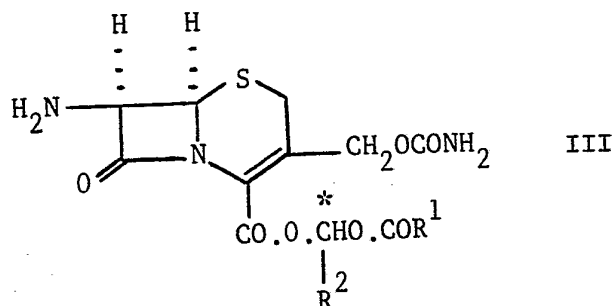
hvor  $R^1$  er en primær eller sekundær alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer og  $R^2$  en primær eller sekundær alkylgruppe med 1-6 kulstofatomer, dog således at mindst den ene af grupperne  $R^1$  og  $R^2$  er en metylgruppe og hvor asterisken angiver et asymmetrisk kulstofatom, som isomerblanding eller som de individuelle diastereoisomerer, k e n d e t e g n e t ved at man

- a) omsætter (6R,7R)-3-karbamoyloxymetyl-7-[(Z)-2-(fur-2-yl)-2-metoxyminoacetamido]-ceph-3-em-4-karboxylsyre (dvs. cefuroxim) eller et salt deraf med en halogenester med den almene formel



hvor  $R^1$  og  $R^2$  har de ovenfor angivne betydninger og X er et halogenatom, eller

- b) acylerer en forbindelse med den almene formel



hvor  $R^1$  og  $R^2$  har de ovenfor angivne betydninger, eller et syreadditionssalt eller N-silylderivat deraf med (Z)-2-(fur-2-yl)-2-metoxyminoeddikesyre eller et reaktivt derivat deraf, hvorefter man, såfremt det dannede esterprodukt er væsentligt forurenat med den tilsvarende cephalosporin-2-em-isomer, oxyderer produktet til cephalosporin-3-em-1-oxydesteren, og derefter reducerer til frembringelse af i det væsentlige ren cephalosporin-3-em-ester, og om ønsket isolerer de individuelle diastereoisomerer fra en opnået isomerblanding.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet tegnet ved at den bruges til fremstilling af en forbindelse med formel I, hvor  $R^1$  er en metylgruppe og  $R^2$  en alkylgruppe med 2-4 kulstofatomer.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet tegnet ved at den bruges til fremstilling af en forbindelse med formel I, hvor  $R^2$  er en metylgruppe og  $R^1$  en primær eller sekundær alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet tegnet ved at man fremstiller en forbindelse med formel I, hvor  $R^1$  er en metylgruppe og  $R^2$  en hexylgruppe.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet tegnet ved at den bruges til fremstilling af en forbindelse med formel I, hvor  $R^1$  og  $R^2$  hver er en metylgruppe.

Fremdragne publikationer:

DK ans.nr. 5387/73 (patent nr. 144886), 4432/74 (patent nr. 147683).