

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 165060 B

Patentdirektoratet

TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1433/78

(51) Int.Cl.5

C 07 D 501/36

(22) Indleveringsdag: 31 mar 1978

(41) Alm. tilgængelig: 03 okt 1978

(44) Fremlagt: 05 okt 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 02 apr 1977 DE 2714880 15 apr 1977 DE 2716707

(71) Ansøger: *HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT; Brueningstrasse 45; D-W-6230 Frankfurt/Main 80, DE

(72) Opfinder: Walter *Duerckheimer; DE, Dieter *Bormann; DE, Eberhard *Ehlers; DE, Elmar *Schrinner; DE, Rene *Heymes; FR

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

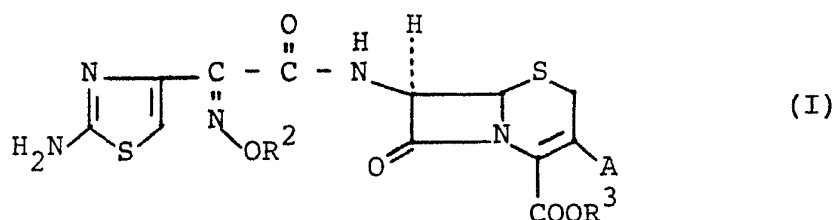
(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af cephalosporiner, som er substitueret med en aminothiazolyl-oximino-acetamidosekæde

(56) Fremdragne publikationer

DK pat. nr. 154939 B

DK 165060 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte cephalosporiner, som er substitueret med en aminothiazolyl-oximino-acetamidokæde, og som har den almene formel (I)



hvor R^2 betyder lavere alkyl, hvorhos R^2O -gruppen står i syn-stilling, R^3 betyder hydrogen eller en fysiologisk acceptabel ester-gruppe eller kation, og A betyder en gruppe $-CH_2SR^5$, hvor R^5 betyder

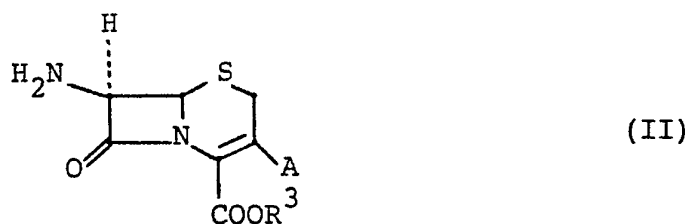
- i) thiazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, oxazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, triazinyl, tetrazolyl eller diazolyl, idet disse grupper kan være delvist hydrogenerede, eller
- ii) benzimidazolyl, purinyl, pyrazolopyrimidinyl, triazolopyridazinyl, cumarinyl, quinazolinyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothiadiazinyl, quinolinyl, tetrazolopyridazinyl eller triazolopyridazinyl,

hvorhos de under i) nævnte heterocycliske grupper også kan indeholde et nitrogenatom, som foreligger i oxideret form, og de under i) og ii) nævnte heterocycliske grupper er usubstitueret eller substitueret med lavere alkyl, carboxy-(lavere alkyl), lavere alkenyl, trifluormethyl, carboxy-(lavere alkoxy)-(lavere alkyl), (lavere alkoxy)-carbonyl-(lavere alkyl), amino-(lavere alkyl), acetylamino-(lavere alkyl), furyl-(lavere alkyl), halogen, hydroxy, oxo, oxido, carboxy, nitro, lavere alkylthio, amino, acetylamino, lavere alkylamino, N-acetyl-N-(lavere alkylamino), pyridylamino, phenyl, halogenphenyl, hydroxyphenyl, sulfamoylphenyl, furyl, pyrrolyl, lavere alkylpyrrolyl, thienyl, lavere alkylthienyl, halo-

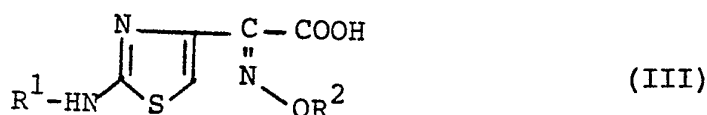
genthienyl, lavere alkoxythienyl, hydroxy-(lavere alkyl), (lavere alkoxy)-(lavere alkyl), mercapto, pyridyl, lavere alkoxyphenyl eller lavere alkylphenyl, idet dog gruppen R^5 , såfremt den betyder thiadiazolyl, ikke kan være substitueret med lavere alkyl.

Den her omhandlede analogifremgangsmåde er karakteriseret ved, at man

a) omsætter lactamer med den almene formel (II)

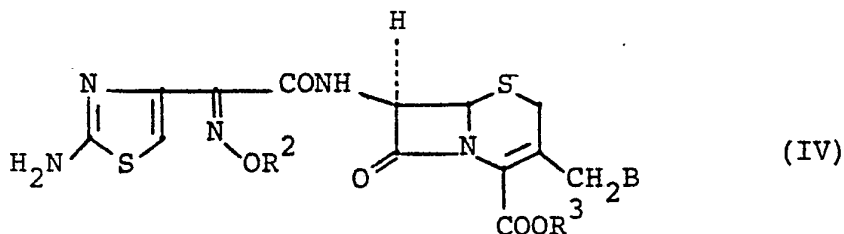


hvor A og R^3 har den ovenfor angivne betydning, idet R^3 dog ikke kan betyde hydrogen, med reaktionsdygtige derivater af en carboxylsyre med den almene formel (III)



hvor R^2 har den ovenfor angivne betydning, og R^1 er en aminobeskyttelsesgruppe, og derefter fraspalter aminobeskyttelsesgruppen, eller

b) i nærværelse af baser omsætter cephemforbindelser med den almene formel (IV)



hvor R^2 og R^3 har den ovenfor angivne betydning, idet R^3 dog ikke

kan betyde en estergruppe, og B betyder en gruppe, der kan udskiftes med en nukleofil forbindelse, med en forbindelse, der indeholder en nukleofil gruppe $-SR^5$, til fremstilling af forbindelser med den almene formel (I), hvor A betyder $-CH_2SR^5$, hvor R^5 har den ovenfor angivne betydning.

I de fremstillede forbindelser med den almene formel (I) kan substituenterne f.eks. have nedenstående betydning.

R^2 kan f.eks. betyde hydrogen, alkyl med 1-4 carbonatomer, såsom methyl, ethyl, propyl, butyl, fortrinsvis methyl.

R^3 kan betyde hydrogen, en estergruppe eller en kation, idet både estergruppe og kation skal være fysiologisk acceptabel.

Hvis R^3 betyder en estergruppe, kommer f.eks. nedenstående i betragtning hertil:

Ligekædet eller forgrenet alkyl med 1-12, fortrinsvis 1-6, carbonatomer, såsom methyl, ethyl, i-propyl, tert.butyl, hexyl samt f.eks. octyl og dodecyl, ligekædet eller forgrenet alkenyl med 2-12, fortrinsvis 3-5, carbonatomer, såsom allyl, crotyl, pentenyl samt dodecenyl, ligekædet eller forgrenet alkynyl med 3-12, fortrinsvis 3-5, carbonatomer, såsom propynyl, butynyl, pentynyl samt dodecynyl, hvorhos disse alkyl-, alkenyl- eller alkynylgrupper yderligere kan være substitueret én eller flere gange med ens eller forskellige substituent, f.eks. med halogen, især chlor eller brom, hvorved der f.eks. fremkommer en trichlor-methylgruppe, med hydroxy, med alkyloxy med 1-4 carbonatomer, især med methoxy eller ethoxy, én eller flere gange, fortrinsvis to gange, med carbo- eller heterocyclisk aryl, såsom phenyl, eller grupper, der er afledt af heteroaromatiske 5- eller 6-leddede ringe med 1-4 heteroatomer, såsom svovl, oxygen og nitrogen, f.eks. thienyl, furyl eller pyridyl, der også kan bære yderligere substituent, med carbo- eller heterocyclisk aryloxy, såsom især phenoxy, eller grupper, der er afledt af heteroaromatiske 5- eller 6-leddede ringe med 1-4 heteroatomer, såsom svovl, oxygen og nitrogen, f.eks. pyridinoxy, der også kan bære yderligere sådanne substituent, som f.eks. er angivet ovenfor ved arylsubstituenten til alkylgruppen R^3 , med carboxy, cyano, med carbamoyl, der også kan være substitueret, f.eks. med en eller to alkylgrupper med 1-

4 carbonatomer, fortrinsvis methyl, lavere aralkyl, fortrinsvis benzyl, eller hvorhos disse alkyl-, alkenyl- eller alkynylgrupper yderligere kan være substitueret én eller flere gange med ens eller forskellige substituenten, f.eks. med alkyloxycarbonyl med 1-4 alkyl-carbonatomer, såsom methoxycarbonyl, med alkylcarbonyloxy med 1-6, fortrinsvis 1-4, alkyl-carbonatomer, såsom acetyloxy, pivaloyloxy eller hexamoyloxy, med cycloalkylcarbonyloxy med 3-7 cycloalkyl-carbonatomer, såsom cyclohexylcarbonyloxy, med aroyloxy, såsom benzoyloxy, med carbo- eller heterocyclisk arylalkylcarbonyl med 1-4 alkyl-carbonatomer, såsom phenylacetyl eller thienylacetyl, med carbo- eller heterocyclisk aryloxyalkylcarbonyl med 1-4 alkyl-carbonatomer, såsom phenoxy eller thienyloxy, med alkylcarbonyl med 1-6, fortrinsvis 1-4, alkyl-carbonatomer, såsom acetyl, propionyl eller butyryl, der også kan være substitueret én eller flere gange, f.eks. med oximino eller alkoximino, især methoximino, alkoxycarbonyl med 1-4 alkyl-carbonatomer, især methoxy- eller ethoxycarbonyl, eller hvorhos disse alkyl-, alkenyl- eller alkynylgrupper yderligere kan være substitueret én eller flere gange med ens eller forskellige substituenten, f.eks. med carbo- eller heterocyclisk arylcarbonyl, såsom benzoyl eller thenoyl, der også kan bære yderligere substituenten, f.eks. alkyl med 1-4 carbonatomer, såsom fortrinsvis methyl eller ethyl, alkyloxy med 1-4 carbonatomer, fortrinsvis methoxy eller ethoxy, halogen, fortrinsvis chlor eller brom, sulfamoyl, trifluormethyl, alkylamino med 1-4 carbonatomer, såsom methyl- eller ethylamino, dialkylamino med 1-4 carbonatomer, såsom dimethyl- eller diethylamino, der også kan være lukket til en 5- eller 7-leddet, eventuelt af heteroatomer, såsom oxygen, nitrogen eller svovl, afbrudt, ring, såsom morpholin eller piperazin, eller hvorhos disse alkyl-, alkenyl- eller alkynylgrupper yderligere kan være substitueret én eller flere gange med ens eller forskellige substituenten, f.eks. med eventuelt substitueret aryl, fortrinsvis phenyl, eller i betragtning som estergrupper R^3 kommer trialkylsilyl med 1-4 carbonatomer i alkylgruppen, såsom trimethylsilyl, indanyl eller phthalidyl.

Hvis R^3 betyder en kation, er denne en uorganisk metalion eller en organisk ammoniumion. Som eksempel skal især nævnes

farmakologisk acceptable alkalimetall- eller jordalkalimetallioner, fortrinsvis natrium-, kalium-, calcium- eller magnesiumionen, ammoniumionen samt af de organiske ammoniumioner især en eventuelt substitueret, alkyleret ammoniumion, såsom triethylammonium- eller diethanolammoniumionen, samt morpholinammonium-, benzylammonium-, procainammonium-, L-argininammonium- og L-lysinammoniumionen.

A betyder en gruppe $-CH_2SR^5$, hvor $-SR^5$ alment betyder en rest af en nukleofil forbindelse, fortrinsvis en S-, N- eller O-nukleofil forbindelse, og specifikt betyder de ovenfor angivne, eventuelt substituerede heterocycliske grupper.

Nedenfor skal nogle af de grupper, der ifølge opfindelsen kommer på tale som nukleofil rest $-SR^5$, belyses nærmere.

Den heterocycliske ring R^5 er en eventuelt substitueret, 5- eller 6-leddet ring, der indeholder 1-4 heteroatomer, såsom oxygen, svovl og/eller nitrogen, især nitrogen, eventuelt sammen med svovl eller oxygen som ringatomer.

Denne heterocycliske ring kan være yderligere forbundet med et tilkondenseret, aromatisk 5- eller 6-leddet ringsystem, f.eks. en pyridin- eller triazolring, fortrinsvis med en benzenring, idet en heterocyclisk ring, der ikke er kondenseret med et ringsystem, dog foretrækkes. Det heterocycliske ringsystem, der danner gruppen R^5 , kan også være helt eller delvis hydrogeneret, fortrinsvis dog ikke hydrogeneret.

Foretrukket er 5-leddede ringsystemer med et svovl- eller oxygenatom og 1-3 nitrogenatomer, såsom thiazolyl, især thiazol-2-yl og thiazol-2-yl-N-oxid, thiadiazolyl, især 1,3,4-thiadiazol-5-yl og 1,2,4-thiadiazol-5-yl, oxazolyl, fortrinsvis oxazol-2-yl, og oxadiazolyl, såsom 1,3,4-oxadiazol-5-yl. Foretrukket er endvidere 5-leddede ringsystemer med 2-4 nitrogenatomer, såsom triazolyl, fortrinsvis 1,3,4-triazol-5-yl, 1,2,3- og 1,2,4-triazol-5-yl, og tetrazolyl, fortrinsvis 1H-tetrazol-5-yl og 2H-tetrazolyl. Foretrukket er også benzokondenserede derivater, især benzoxazol-2-yl, benzthiazol-2-yl og benzimidazol-2-yl.

På tale kommer endvidere fortrinsvis 6-leddede ringsystemer med 1-3, fortrinsvis 1-2, nitrogenatomer, f.eks. pyridyl, såsom pyrid-2-yl, pyrid-3-yl og pyrid-4-yl, triazinyl, fortrinsvis

1,3,4-triazin-2-yl og 1,3,5-triazin-4-yl, og pyridazinyl, især pyridazin-3-yl. Foretrukket er pyridyl- og pyridazinylgrupperne, især pyridin-N-oxiderne og pyridazin-N-oxiderne.

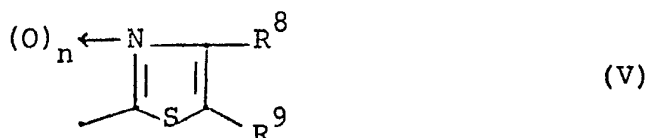
Gruppen R^5 kan være substitueret én eller flere gange, idet f.eks. nedenstående substituent er kommet på tale. I definitionerne af substituenterne betyder "lavere" i hvert tilfælde 1-4 carbonatomer, ved en umættet gruppe 2-4 carbonatomer.

Ligekædede eller forgrenede, lavere alkylgrupper, såsom methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl og tert.butyl, fortrinsvis methyl og ethyl, samt lavere alkylgrupper, såsom methyl, der er substituerede, f.eks. med lavere alkoxy, såsom methoxy og ethoxy, med lavere alkoxycarbonyl, såsom methoxy- eller ethoxycarbonyl, med hydroxy, med amino, med trifluormethyl, med carboxy, med carboxyalkoxy med 1-4 alkylcarbonatomer, såsom carboxymethoxy.

Den heterocycliske ring R^5 kan endvidere være substitueret med alkenyl med 2-4 carbonatomer, såsom allyl, med amino, med heteroarylamino, såsom pyrid-2-ylamino og pyrid-4-ylamino, med mono- og dialkylamino med 1-4 carbonatomer, såsom methylamino, dimethylamino, ethylamino og diethylamino, med oxido, med hydroxy, med hydroxyalkyl med 1-4 alkylcarbonatomer, såsom hydroxymethyl og hydroxyethyl, med nitro, med halogen, fortrinsvis chlor, med trifluormethyl, med mercapto, med carboxy, med arylgrupper, såsom phenyl, med substitueret phenyl, såsom alkoxyphenyl med 1-4 alkoxycarbonatomer, såsom methoxyphenyl og ethoxyphenyl, med halogenphenyl, såsom chlorphenyl, med hydroxyphenyl, med alkylphenyl, især alkylphenyl med 1-4 alkylcarbonatomer, såsom tert.butylphenyl eller tolyl, med sulfamoylphenyl eller med heterocycliske grupper, der er afledt af heterocycliske 5- eller 6-leddede ringe med 1-4 heteroatomer, især nitrogen, svovl eller oxygen, såsom pyridyl, furyl, thienyl, thiazolyl, N-pyrrolyl eller pyrrolyl.

Af de ifølge opfindelsen for R^5 foretrukne 5-leddede ringe med 2-4 heteroatomer, såsom nitrogen, svovl og oxygen, hvorhos mindst ét heteroatom er nitrogen, og 6-leddede ringe med 1-3 heteroatomer, især nitrogenatomer, skal nedenstående grupper med de almene formler (V) - (X) nævnes som eksempler på særlig foretrukne grupper.

a) En thiazolylgruppe med den almene formel

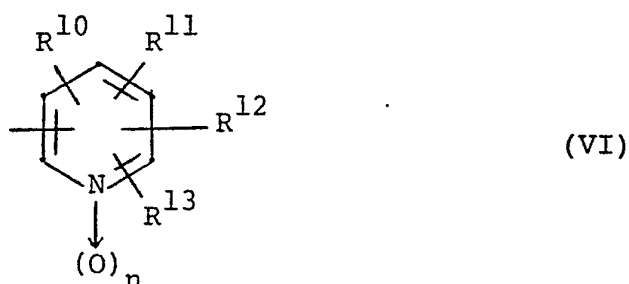


hvor R^8 og R^9 kan være ens eller forskellige og betyder hydrogen, ligekædet eller forgrenet, lavere alkyl, der eventuelt kan være substitueret med lavere alkoxy, hydroxy eller amino, eller R^8 og R^9 betyder ligekædet eller forgrenet, lavere alkenyl, amino, lavere alkylamino, lavere dialkylamino, lavere carboxyalkyl, lavere alkoxy-carbonylalkyl, carboxy eller en eventuelt med et eller to halogenatomer, lavere alkyl, lavere alkoxy eller hydroxy substitueret phenylgruppe, hvorhos R^8 og R^9 tilsammen kan danne en eventuelt substitueret, carbocyclisk ring med 5-7 carbonatomer, og n betyder 0 eller 1.

Som eksempel skal især nævnes:

1,3-Thiazol-2-yl, 4-methyl-1,3-thiazol-2-yl, 4-tert.butyl-1,3-thiazol-2-yl, 4-n-propyl-1,3-thiazol-2-yl, 4-ethyl-1,3-thiazol-2-yl, 5-amino-1,3-thiazol-2-yl, 5-methylamino-1,3-thiazol-2-yl, benzothiazol-2-yl, 5-chlor-benzothiazol-2-yl, 4-methyl-3-hydroxy-1,3-thiazol-2-yl, 3-hydroxy-4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl, 4-(4-chlorphenyl)-3-hydroxy-1,3-thiazol-2-yl, 3-hydroxy-1,3-thiazol-2-yl, 4-(4-bromphenyl)-3-hydroxy-1,3-thiazol-2-yl, 3-hydroxy-4-(p-tolyl)-1,3-thiazol-2-yl, 4-(p-methoxyphenyl)-3-hydroxy-1,3-thiazol-2-yl, 4-methyl-3-hydroxy-5-phenyl-1,3-thiazol-2-yl, 5-methyl-3-hydroxy-4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl, 5-methyl-1,3-thiazol-2-yl, 4-trifluormethyl-1,3-thiazol-2-yl, 4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl, 4,5-dimethyl-1,3-thiazol-2-yl, 4-(3-pyridyl)-1,3-thiazol-2-yl, 4-carboxymethyl-1,3-thiazol-2-yl, 3-carboxy-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl, 4-carboxy-1,3-thiazol-2-yl, 5-amino-4-carboxy-1,3-thiazol-2-yl, 5-carboxymethyl-4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl, 4-(5-nitro-thien-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl, 4-(1-methyl-pyrrol-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl, 4-(5-carbamoyl-fur-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl og 5-carboxy-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl.

b) En pyridylgruppe med den almene formel

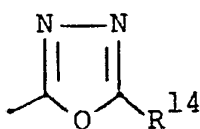


hvor R^{10} - R^{13} kan være ens eller forskellige og betyder hydrogen, halogen, lavere, ligekædet eller forgrenet alkyl eller alkenyl, trifluormethyl, amino, lavere alkylamino, lavere dialkylamino, carboxy, hydroxy, lavere hydroxyalkyl, mercapto, lavere alkylthio eller nitro, og n er 0 eller 1.

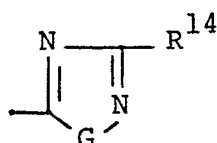
Som eksempel skal især nævnes:

1-hydroxy-pyrid-2-yl, 3-methyl-1-hydroxy-pyrid-2-yl, 4-methyl-1-hydroxy-pyrid-2-yl, 1-hydroxy-pyrid-4-yl, 5-methyl-1-hydroxy-pyrid-2-yl, 6-methyl-1-hydroxy-pyrid-2-yl, 5-brom-1-hydroxy-pyrid-2-yl, pyrid-2-yl, pyrid-3-yl, pyrid-4-yl, 3-hydroxy-pyrid-2-yl, 3-nitro-pyrid-2-yl, 5-nitro-pyrid-2-yl, 2-amino-6-methyl-pyrid-3-yl, 4-chlor-1-hydroxy-pyrid-2-yl, 2-carboxy-pyrid-4-yl, 3-carboxy-pyrid-5-yl og 4-carboxy-pyrid-5-yl.

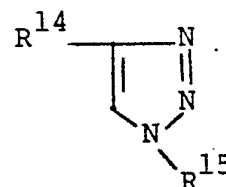
c) Oxadiazolyl-, thiadiazolyl- og triazolylgrupper med den almene formel



(VII)



(VIIa)

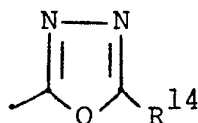


(VIIb)

hvor Q betyder oxygen, svovl eller $\text{N} - R^{15}$, og G betyder oxygen eller svovl, og hvor R^{14} betyder hydrogen, lavere, ligekædet eller forgrenet alkyl, lavere, ligekædet eller forgrenet alkenyl, en carbocyclisk ring med 5-7 carbonatomer, hydroxy, lavere hydroxyalkyl, mercapto, lavere alkylthio, lavere alkoxyalkyl, en eventuelt med en eller to lavere alkylgrupper substitueret aminogruppe, en

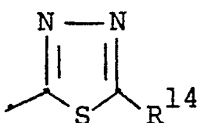
eventuelt med en eller to lavere, forgrenede eller ligekædede alkylgrupper substitueret, lavere aminoalkylgruppe, trifluormethyl, lavere carboxyalkyl, lavere alkoxy-carbonylalkyl, carboxy, lavere carboxyalkoxyalkyl eller en eventuelt med en eller to halogenatomer, hydroxy, lavere alkoxy, lavere, ligekædet eller forgrenet alkyl eller sulfamoyl substitueret phenylgruppe, og R^{15} betyder hydrogen, lavere, ligekædet eller forgrenet alkyl, lavere, ligekædet eller forgrenet alkenyl, lavere carboxyalkyl, lavere alkoxy-carbonylalkyl, lavere carboxyalkoxyalkyl, hydroxy, lavere hydroxyalkyl, en aminogruppe, der eventuelt kan være acyleret med en lavere aliphatisk carboxylsyre eller alkyleret med en eller to lavere alkylgrupper, lavere alkoxyalkyl, en carbocyclisk ring med 5-7 carbonatomer, en pyrrolylgruppe, der eventuelt kan være substitueret med en eller to lavere alkylgrupper, eller en eventuelt med carboxy, lavere alkyl, sulfamoyl, hydroxy eller lavere alkoxy substitueret phenylgruppe.

Som eksempler på

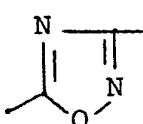


skal især nævnes:

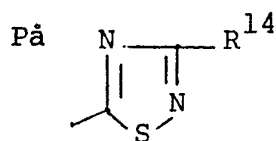
1,3,4-Oxadiazol-5-yl, 2-methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl, 2-phenyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl, 2-(4-fluorphenyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl, 2-(2-bromphenyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl, 2-(2-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl, 2-(2-pyridyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl, 2-(3-pyridyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl, 2-(4-pyridyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl, 2-(2-furyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl, 2-(3-furyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl, 2-(2-thienyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl, 2-propyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl, 2-butyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl, 2-(2-hydroxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl, 2-ethyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl, 2-(4-nitrophenyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl, 2-(3-thienyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl, 2-(4-chlorphenyl)-thienyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl, 2-(2-tolyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl, 2-(3-tolyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl, 2-(4-hydroxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl, 2-(2-pyrrolyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl, 2-(carboxymethoxymethyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl og 2-(N,N-dimethylaminomethyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl.

Som eksempel på  skal især nævnes:

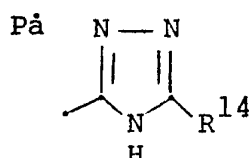
1,3,4-Thiadiazol-5-yl, 2-butyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-propyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-phenyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-amino-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-ethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-acetamido-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-methylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-(N-methylacetamido)-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-isobutylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-aminomethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-acetamidomethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-(2-pyridylamino)-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-(3-pyridylamino)-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-ethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-trifluormethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-mercapto-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-methylthio-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-(2-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-(3-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-(4-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-(2-thienyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-(2-furyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-(3-furyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-isopropyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-(4-methoxyphenyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-(4-chlorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-carboxymethoxymethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-ethoxycarbonylmethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-carboxymethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-(2-acetamidoethyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-(2-aminoethyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-hydroxymethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-(2-hydroxyethyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-(isobutyryloxymethyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-isobutyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-carboxyethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl, 2-carboxy-1,3,4-thiadiazol-5-yl og 2-(1-carboxy-1-methylethyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yl.

Som eksempler på  skal især nævnes:

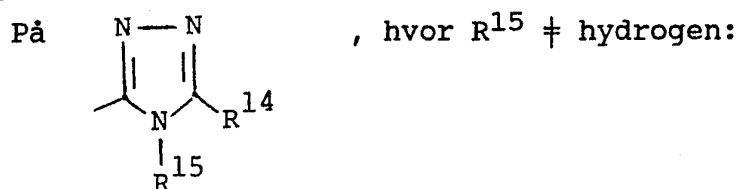
1,2,4-Oxadiazol-5-yl, 3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl og 3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl.



1,2,4-Thiadiazol-5-yl, 3-phenyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl, 3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl og 3-ethyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl.



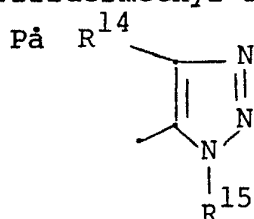
2-Methyl-1H-1,3,4-triazol-5-yl, 2-ethyl-1H-1,3,4-triazol-5-yl, 2-amino-1H-1,3,4-triazol-5-yl, 1H-1,3,4-triazol-5-yl, 2-trifluormethyl-1H-1,3,4-triazol-5-yl, 2-hydroxy-1H-1,3,4-triazol-5-yl, 2-(4-pyridyl)-1H-1,3,4-triazol-5-yl, 2-tert.butyl-1H-1,3,4-triazol-5-yl, 2-(3-pyridyl)-1H-1,3,4-triazol-5-yl, 2-(2-pyridyl)-1H-1,3,4-triazol-5-yl, 2-acetamido-1H-1,3,4-triazol-5-yl, 2-(2-thienyl)-1H-1,3,4-triazol-5-yl, 2-(2-furyl)-1H-1,3,4-triazol-5-yl, 2-(3-furyl)-1H-1,3,4-triazol-5-yl, 2-methoxymethyl-1H-1,3,4-triazol-5-yl, 2-(4-sulfamoylphenyl)-1H-1,3,4-triazol-5-yl, 2-phenyl-1H-1,3,4-triazol-5-yl, 2-(4-methoxyphenyl)-1H-1,3,4-triazol-5-yl, 2-(4-chlorophenyl)-1H-1,3,4-triazol-5-yl, 2-ethoxymethyl-1H-1,3,4-triazol-5-yl, 2-(2-ethoxyethyl)-1H-1,3,4-triazol-5-yl, 2-aminoethyl-1H-1,3,4-triazol-5-yl, 2-acetamidomethyl-1H-1,3,4-triazol-5-yl, 2-ethoxycarbonylmethyl-1H-1,3,4-triazol-5-yl, 2-carboxymethyl-1H-1,3,4-triazol-5-yl og 2-carboxymethoxymethyl-1H-1,3,4-triazol-5-yl.



2-Amino-1-methyl-1,3,4-triazol-5-yl, 1-methyl-1,3,4-triazol-5-yl, 1-methyl-2-trifluormethyl-1,3,4-triazol-5-yl, 1,2-dimethyl-1,3,4-triazol-5-yl, 2-hydroxy-1-methyl-1,3,4-triazol-5-yl, 1-methyl-2-(3-pyridyl)-1,3,4-triazol-5-yl, 1-methyl-2-(4-pyridyl)-1,3,4-triazol-5-yl, 2-(2-furyl)-1-methyl-1,3,4-triazol-5-yl, 1-methyl-2-(2-thienyl)-1,3,4-triazol-5-yl, 1-methyl-2-(2-pyridyl)-

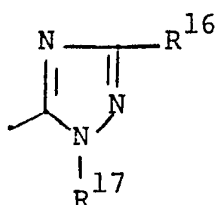
1,3,4-triazol-5-yl, 2-(3-furyl)-1-methyl-1,3,4-triazol-5-yl, 1-methyl-2-phenyl-1,3,4-triazol-5-yl, 1-ethyl-1,3,4-triazol-5-yl, 1-ethyl-2-(3-pyridyl)-1,3,4-triazol-5-yl, 1-ethyl-2-(4-pyridyl)-1,3,4-triazol-5-yl, 1-ethyl-2-(2-pyridyl)-1,3,4-triazol-5-yl, 2-(3-furyl)-1-methyl-1,3,4-triazol-5-yl, 1-ethyl-2-trifluormethyl-1,3,4-triazol-5-yl, 1-ethyl-2-(2-furyl)-1,3,4-triazol-5-yl, 1-ethyl-2-(2-thienyl)-1,3,4-triazol-5-yl, 1,2-diethyl-1,3,4-triazol-5-yl, 1-propyl-2-(3-pyridyl)-1,3,4-triazol-5-yl, 2-(2-furyl)-1-propyl-1,3,4-triazol-5-yl, 1-propyl-1,3,4-triazol-5-yl, 1-isopropyl-1,3,4-triazol-5-yl, 1-allyl-1,3,4-triazol-5-yl, 1-butyl-2-(2-furyl)-1,3,4-triazol-5-yl, 1-hydroxy-1,3,4-triazol-5-yl, 1-methoxymethyl-1,3,4-triazol-5-yl, 1-phenyl-1,3,4-triazol-5-yl, 2-methyl-1-phenyl-1,3,4-triazol-5-yl, 1-(4-chlorophenyl)-1,3,4-triazol-5-yl, 2-hydroxy-1-phenyl-1,3,4-triazol-5-yl, 2-amino-1-phenyl-1,3,4-triazol-5-yl, 1-phenyl-2-propyl-1,3,4-triazol-5-yl, 1-(4-ethoxyphenyl)-2-(β -piperidinoethyl)-1,3,4-triazol-5-yl, 1-(4-chlorophenyl)-2-dimethylaminomethyl-1,3,4-triazol-5-yl, 1-phenyl-2-(4-pyridyl)-1,3,4-triazol-5-yl, 1-(3-pyridyl)-1,3,4-triazol-5-yl, 2-hydroxy-1-(2-pyridyl)-1,3,4-triazol-5-yl, 1-(4-pyridyl)-1,3,4-triazol-5-yl, 1-(2-pyridyl)-1,3,4-triazol-5-yl, 1-(4-ethoxyphenyl)-2-hydroxy-1,3,4-triazol-5-yl, 1-(4-chlorophenyl)-2-hydroxy-1,3,4-triazol-5-yl, 1-amino-2-trifluormethyl-1,3,4-triazol-5-yl, 1-amino-2-(2-hydroxyphenyl)-1,3,4-triazol-5-yl, 1-amino-2-phenyl-1,3,4-triazol-5-yl, 1-amino-2-(4-fluorophenyl)-1,3,4-triazol-5-yl, 1-amino-2-(2-bromophenyl)-1,3,4-triazol-5-yl, 1-amino-2-(2-methoxyphenyl)-1,3,4-triazol-5-yl, 1-amino-2-(4-pyridyl)-1,3,4-triazol-5-yl, 1-amino-2-(2-thienyl)-1,3,4-triazol-5-yl, 1-amino-2-methyl-1,3,4-triazol-5-yl, 2-ethyl-1-amino-1,3,4-triazol-5-yl, 2-ethyl-1-ethylamino-1,3,4-triazol-5-yl, 1-amino-2-methylthio-1,3,4-triazol-5-yl, 1-amino-2-mercapto-1,3,4-triazol-5-yl, 1-acetamido-2-ethyl-1,3,4-triazol-5-yl, 2-ethyl-1-(pyrrol-1-yl)-1,3,4-triazol-5-yl, 1-methyl-2-(4-sulfamoylphenyl)-1,3,4-triazol-5-yl, 1-allyl-2-(4-sulfamoylphenyl)-1,3,4-triazol-5-yl, 1-phenyl-2-(4-sulfamoylphenyl)-1,3,4-triazol-5-yl, 1-amino-1,3,4-triazol-5-yl, 1-(4-ethoxyphenyl)-2-(4-pyridyl)-1,3,4-triazol-5-yl, 1-(4-ethoxyphenyl)-2-(3-pyridyl)-1,3,4-triazol-5-yl, 1-(4-methoxyphenyl)-2-(4-pyri-

dyl)-1,3,4-triazol-5-yl, 1-(4-ethoxyphenyl)-2-phenyl-1,3,4-triazol-5-yl, 1-(4-ethoxyphenyl)-2-(4-aminophenyl)-1,3,4-triazol-5-yl, 1,2-diphenyl-1,3,4-triazol-5-yl, 1,2-di-p-tolyl-1,3,4-triazol-5-yl, 1-allyl-2-phenyl-1,3,4-triazol-5-yl, 1-amino-2-carboxymethyl-1,3,4-triazol-5-yl, 2-carboxymethyl-1-methyl-1,3,4-triazol-5-yl, 2-carboxymethoxymethyl-1-methyl-1,3,4-triazol-5-yl og 1-carboxymethyl-2-trifluormethyl-1,3,4-triazol-5-yl.



1H-1,2,3-triazol-5-yl, 1-methyl-1,2,3-triazol-5-yl, 1,4-dimethyl-1,2,3-triazol-5-yl, 1H-4-methyl-1,2,3-triazol-5-yl, 1,4-diethyl-1,2,3-triazol-5-yl, 4-carboxy-1H-1,2,3-triazol-5-yl, 4-(2-carboxyethyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl, 4-(3-carboxypropyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl, 4-(1-carboxy-1-methylethyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl og 4-(2-carboxy-2-methylpropyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl.

d) En triazolylgruppe med den almene formel



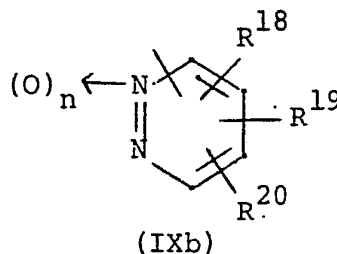
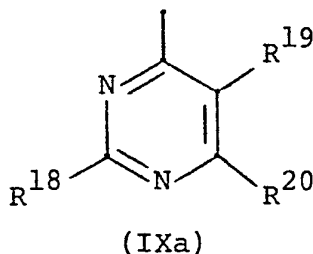
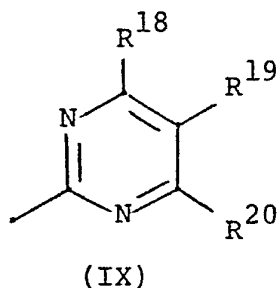
(VIII)

hvor R^{16} og R^{17} , der kan være ens eller forskellige, betyder lavere, ligekædet eller forgrenet alkyl, lavere, ligekædet eller forgrenet alkenyl, lavere alkoxyalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl eller en eventuelt substitueret phenylgruppe, og hvor R^{16} endvidere kan betyde hydrogen.

Som eksempel skal især nævnes:

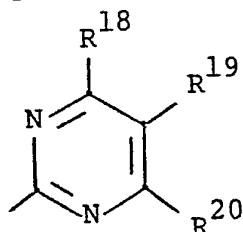
1-Methyl-1,2,4-triazol-5-yl, 1-butyl-1,2,4-triazol-5-yl, 1-phenyl-1,2,4-triazol-5-yl, 1-methoxymethyl-1,2,4-triazol-5-yl, 1,3-dimethyl-1,2,4-triazol-5-yl, 1-allyl-1,2,4-triazol-5-yl, 3-hydroxy-1-methyl-1,2,4-triazol-5-yl, 3-hydroxy-1-isopropyl-1,2,4-triazol-5-yl, 3-hydroxy-1-phenyl-1,2,4-triazol-5-yl, 3-ethyl-1-methyl-1,2,4-triazol-5-yl og 3-methyl-1-phenyl-1,2,4-triazol-5-yl.

e) En pyrimidinyl- og pyridazinylgruppe med den almene formel



hvor R^{18} - R^{20} , der kan være ens eller forskellige, betyder hydrogen, halogen, lavere, ligekædet eller forgrenet alkyl, lavere, ligekædet eller forgrenet alkenyl, mercapto, lavere alkylthio, hydroxy, lavere hydroxyalkyl, lavere alkoxyalkyl, en eventuelt med en eller to lavere alkylgrupper substitueret aminogruppe, lavere carboxyalkyl, carboxy eller en eventuelt substitueret phenylgruppe, og de heterocycliske ringe også kan være delvis hydrogeneret, og n betyder 0 eller 1.

Som eksempel på

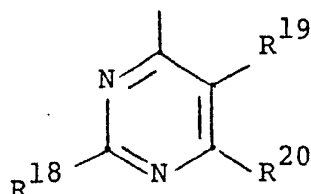


skal især nævnes:

4,6-Diamino-pyrimidin-2-yl, 4-amino-6-hydroxy-pyrimidin-2-yl, 5,6-diamino-4-hydroxy-pyrimidin-2-yl, 4,5-diamino-pyrimidin-2-yl, 4-hydroxy-6-methyl-pyrimidin-2-yl, 4,6-dihydroxy-pyrimidin-2-yl, 4-hydroxy-pyrimidin-2-yl, 4-hydroxy-6-propyl-pyrimidin-2-yl, pyrimidin-2-yl, 4-methyl-pyrimidin-2-yl, 4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl, 4-mercapto-pyrimidin-2-yl, 4-methylthio-pyrimidin-2-yl, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl, 4-hydroxy-6-methyl-pyrimidin-2-yl-5-eddikesyre, 4-hydroxy-pyrimidin-2-yl-5-carboxylsyre, 4-amino-pyrimidin-2-yl-5-carboxylsyre, 4-amino-pyrimidin-2-yl-5-carboxylsyre-methylester, 4-amino-pyrimidin-2-yl-5-carboxylsyre-ethylester,

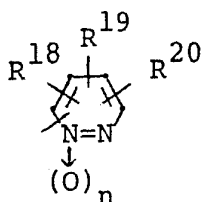
4-hydroxy-pyrimidin-2-yl-5-eddikesyre, 4-hydroxy-5-piperidino-carbonyl-pyrimidin-2-yl og 4-chlor-pyrimidin-2-yl-5-carboxylsyre.

På



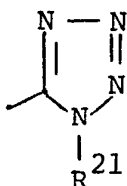
2-Hydroxy-pyrimidin-4-yl, pyrimidin-4-yl, 2-hydroxy-6-methyl-pyrimidin-4-yl, 6-mercapto-2-methyl-pyrimidin-4-yl, 6-mercapto-pyrimidin-4-yl, 2-amino-6-mercapto-pyrimidin-4-yl, 6-mercapto-2-methylthio-pyrimidin-4-yl og 6-carboxymethylthio-pyrimidin-4-yl.

På



6-Methoxy-2-hydroxy-pyridazin-3-yl, 6-butoxy-2-hydroxy-pyridazin-3-yl, 6-ethoxy-2-hydroxy-pyridazin-3-yl, 6-chlor-2-hydroxy-pyridazin-3-yl, 2-hydroxy-pyridazin-3-yl, 6-methyl-1-hydroxy-pyridazin-3-yl, 6-methyl-2-hydroxy-pyridazin-3-yl, pyridazin-3-yl, 6-hydroxy-pyridazin-3-yl, 6-chlor-1-hydroxy-pyridazin-3-yl, 5-carboxy-6-hydroxy-pyridazin-3-yl, 4-methyl-6-hydroxy-pyridazin-3-yl, 4-ethyl-6-hydroxy-pyridazin-3-yl og 6-mercapto-pyridazin-3-yl.

f) En tetrazolylgruppe med den almene formel



(X)

hvor R²¹ betyder hydrogen, lavere, ligekædet eller forgrenet alkyl, lavere, ligekædet eller forgrenet alkenyl, lavere alkoxyalkyl, en eventuelt substitueret aryl- eller heteroarylgruppe, lavere carb-

oxyalkyl, lavere alkoxy-carbonylalkyl, lavere aminoalkyl, lavere hydroxyalkyl eller lavere alkylamidoalkyl.

Som eksempel skal især nævnes:

Tetrazol-5-yl, 1-ethyl-tetrazol-5-yl, 1-allyl-tetrazol-5-yl, 1-phenyl-tetrazol-5-yl, 1-butyl-tetrazol-5-yl, 1-(4-fluor-phenyl)-tetrazol-5-yl, 1-isopropyl-tetrazol-5-yl, 1-(2-pyridyl)-tetrazol-5-yl, 1-(2,4-dichlorphenyl)-tetrazol-5-yl, 1-(2-tolyl)-tetrazol-5-yl, 1-(4-nitrophenyl)-tetrazol-5-yl, 1-(4-dimethylaminophenyl)-5-yl, 1-methoxymethyl-tetrazol-5-yl, 1-methyl-tetrazol-5-yl, 1-propyl-tetrazol-5-yl, 1-(4-chlorphenyl)-tetrazol-5-yl, 1-carboxymethyl-tetrazol-5-yl, 1-carboxyethyl-tetrazol-5-yl, 1-(3-carboxypropyl)-tetrazol-5-yl, 1-(2-carboxy-1-methylethyl)-tetrazol-5-yl, 1-(4-dimethylaminophenyl)-tetrazol-5-yl, 1-acetamidoethyl-tetrazol-5-yl, 1-(2-hydroxyethyl)-tetrazol-5-yl, 1-ethoxycarbonylmethyl-tetrazol-5-yl, 1-(2-aminoethyl)-tetrazol-5-yl og 1-(3-methoxypropyl)-tetrazol-5-yl.

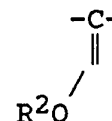
Forsåvidt der ved definitionen af grupperne R^8 - R^{21} optræder ikke nærmere belyste substituentter eller henvisninger til bestemte ringsystemer, svarer disse til det ovenfor angivne med hensyn til de almene substitutionsmuligheder for gruppen R^5 . Samtidig belyses de yderligere af den i hvert tilfælde tilhørende sammensætning af særlige grupper.

Som eksempel på heterocycliske R^5 -grupper skal endvidere nævnes:

1,2,3-Thiadiazol-5-yl, 1,2,4-thiadiazol-3-yl, 1,2,5-thiadiazol-3-yl, 1,2,3-oxadiazol-5-yl, 4,5-dimethyl-oxazol-2-yl, 4-phenyl-oxazol-2-yl, benzoxazol-2-yl, purinyl og 5-methyl-6-hydroxy-1,3,4-triazin-2-yl.

De cephemforbindelser med den almene formel (II), der skal anvendes som udgangsmaterialer ved fremgangsmåde a) ifølge opfindelsen, er kendte fra litteraturen eller kan fremstilles ifølge litteraturangivelser, f.eks. ifølge angivelserne i E.F. Flynn, Cephalosporins and Penicillins, Chemistry and Biology, Academic Press, New York and London, 1972. Forbindelser, hvor A betyder en $-CH_2S-$ heterocyclisk ring, og R^3 betyder estergrupper, er beskrevet i DE-A1 nr. 23 59 402.

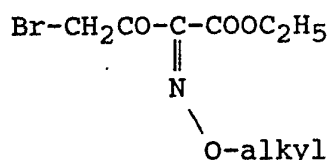
For at opnå forbindelserne med formel (I) med R^2O -gruppen i syn-stilling, der i den foreliggende tekst helt igennem gengives $-C-$ for at kunne skelnes fra anti-stillingen $-C-$



er det hensigtsmæssigt at sørge for, at allerede udgangsmaterialet med den almene formel (III) foreligger som en syn-forbindelse. Hvis de for omsætninger med syn-forbindelser gængse, milde reaktionsbetingelser dernæst bibeholdes, får man som regel syn-slutprodukterne. Alligevel kan det lejlighedsvis forekomme, at der også som forurening i slutproduktet optræder en ringe mængde af den tilsvarende anti-forbindelse, der, om ønsket, kan fraskilles ved laboratoriekendte metoder, såsom omkrystallisation.

De carboxylsyrer med den almene formel (III), der anvendes til acyleringen, kan fremstilles ved forskellige fremgangsmåder.

Forbindelser med formel (III), hvor R^1 betyder hydrogen, og R^2 betyder alkyl, fremkommer f.eks. ved omsætning af thioruin-stof med



og påfølgende forsæbning af estergruppen, idet omsætningen hensigtsmæssigt sker med en støkiometrisk mængde thioruin-stof ved stuetemperatur i et vandholdigt opløsningsmiddel, såsom acetone, og reaktionen ikke skal føres i længere end nogle, f.eks. maksimalt ca. 2-3, timer.

Man kan også omsætte α -carbonylgruppen i en på amino-gruppen med R^1 substitueret 2-aminothiazol-4-glyoxyl-alkyl- eller -aralkylester med en hydroxylaminforbindelse med den almene formel H_2N-OR^2 og dernæst forsæbe den fremkomne ester på kendt måde.

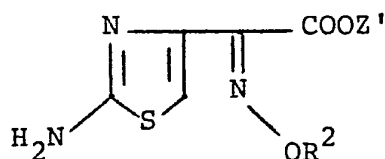
Fremstillingen af de aminothiazol-glyoxylestere, der anvendes til denne omsætning, er beskrevet i DE-A1 nr.

P 27 10 902. De hydroxylaminderivater, der er nødvendige til om-

sætningen, er for de flestes vedkommende kendte eller kan let fremstilles efter angivelserne i litteraturen.

Omsætningen af de to komponenter sker under de i litteraturen beskrevne betingelser for reaktionen af glyoxylsyrederivater med carbonylreagenser.

Forbindelser med formel (III), hvor R^1 betyder en acylgruppe, kan fremstilles let og i høje udbytter ved acylering af forbindelser med den almene formel



hvor Z' betyder lavere alkyl eller aralkyl, med reaktionsdygtige carboxylsyrederivater.

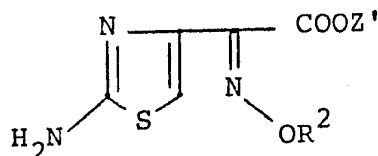
Anvendelsen af syrehalogenider, især syrechlorider og syrebromider, har vist sig gunstig. Særlig fordelagtig er imidlertid anvendelsen af symmetriske eller usymmetriske anhydrider. Acyleringen sker i nærværelse af baser, såsom triethylamin, fortrinsvis ved stuetemperatur eller især ved yderligere nedsatte temperaturer, i organiske opløsningsmidler, der ikke hæmmer reaktionen, især i halogenerede carbonhydrider, såsom methylenchlorid, chloroform eller tetrachlorethylen. De fremkomne estere overføres dernæst i de frie carboxylsyrer.

Hvis R^1 i betydningen acyl i formel (III) er en alifatisk acylgruppe, der er yderligere substitueret med den S-nukleofile gruppe R^5-S , hvor R^5 har den ovenfor angivne betydning, gennemføres den ovenfor beskrevne acylering hensigtsmæssigt med aktiverede α -halogenakylsyrederivater, såsom chloracetylchlorid, α -brompropionylchlorid eller bromacetylchlorid, der yderligere kan bære aryl, fortrinsvis phenyl, i α -stillingen, hvorpå halogenatomet omsættes med en mercaptan med formlen $HS-R^5$ og på denne måde ombyttes med $-SR^5$.

Ombytningsreaktionen sker i organiske eller uorganiske opløsningsmidler, fortrinsvis i vand, i nærværelse af organiske eller uorganiske baser, såsom triethylamin eller natriumbicarbonat,

f.eks. ved temperaturer mellem ca. 10 og 80°C, men især ved stuetemperatur.

Hvis gruppen R^1 i formel (III) betyder en aarylsulfonyl- eller alkylsulfonylgruppe, fås disse forbindelser med formel (III) ved omsætning af aktiverede alkylsulfonsyre- eller aarylsulfonsyrederivater med forbindelser med formlen



og påfølgende forsæbning.

På tale som aktiverede sulfonsyrederivater kommer især de fra litteraturen kendte sulfonsyrehalogenider, såsom sulfonsyrechlorider, samt de symmetriske anhydrider.

Omsætningen sker i nærværelse af baser i organiske opløsningsmidler, der ikke hæmmer reaktionen. Egnede som baser er først og fremmest organiske baser, såsom N,N-dimethylanilin eller triethylamin. På tale som organiske opløsningsmidler, der ikke hæmmer reaktionen, kommer f.eks. halogenerede carbonhydrider, såsom methylenchlorid eller chloroform, eller tertiære amider, såsom dimethylformamid eller dimethylacetamid. Reaktionen gennemføres hensigtsmæssigt ved stuetemperatur.

Hvis gruppen R^1 i den almene formel (III) betyder en gruppe, der let kan fjernes igen, kan denne indføring i aminogruppen ske på den måde, der er kendt for aminobeskyttelsesgrupper fra peptidkemien (jfr. den nedenfor omtalte bog af Schröder og Lübke, *The Peptides*, bind 1 (1965), side 3). Hvis en sådan gruppe f.eks. er triphenylmethyl, kan dens indføring ske med triphenylchlormethan, idet reaktionen hensigtsmæssigt gennemføres i et organisk opløsningsmiddel, såsom halogenerede carbonhydrider, i nærværelse af baser.

Her har chloroform og methylenchlorid vist sig særlig egnede som halogenerede carbonhydrider. Som baser kan især nævnes de tertiære aminer, såsom triethylamin eller N-methylmorpholin.

De mercaptoheterocycliske forbindelser R^5SH , der anven-

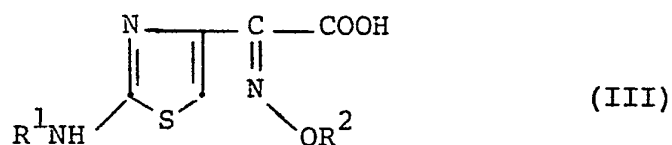
des som udgangsmateriale, er kendte fra litteraturen eller kan fremstilles ifølge litteraturangivelser.

Ikke kun ved fremstillingen af det udgangsmateriale, der indeholder en gruppe $-C-$ i syn-stilling, men også ved alle



yderligere omsætninger er det hensigtsmæssigt at anvende reaktionsbetingelser, der er så milde og skånende som muligt, således som er kendt for en fagmand fra litteraturen for reaktioner med syn-forbindelser og β -lactamer, f.eks. ingen forhøjede temperaturer, ingen forlængede reaktionstider og ingen væsentlige overskud af en sur reaktionskomponent, for at undgå en eventuelt mulig omdannelse af oximgruppen til anti-formen.

De reaktionsdygtige derivater af carboxylsyrer med den almene formel



der er i stand til amiddannelse, og som ifølge opfindelsen anvendes til acyleringsreaktionen a), kan fremstilles ud fra carboxylsyrerne ved fra litteraturen kendte fremgangsmåder. Som eksempel på reaktionsdygtige derivater skal nævnes de aktiverede estere, såsom p-nitrophenylestere og trichlorphenylestere, azider eller anhydrider. En foretrukken fremgangsmåde til aktivering af carboxylgruppen består i at overføre denne i et symmetrisk anhydrid. Fremgangsmåden til fremstilling af de symmetriske anhydrider er kendt fra litteraturen og svarer til de inden for peptidkemien alment anvendte metoder. Ud fra carboxylsyrerne med den almene formel (III) får man f.eks. med kondensationsmidler, såsom N,N-disubstituerede carbodiimider, såsom dicyclohexylcarbodiimid, de indre anhydrider, der dernæst i organiske opløsningsmidler bringes til omsætning med aminocephemcarboxylsyrerne med formel (II).

Fremstillingen af forbindelserne med den almene formel (I) ved acylering af forbindelser med formel (II) med carboxyl-

syreerne med formel (III) kan gennemføres under variable reaktionsbetingelser, f.eks. under anvendelse af forskellige opløsningsmidler. Egnede som opløsningsmidler er f.eks. organiske opløsningsmidler, f.eks. halogenerede carbonhydrider, såsom methylenchlorid eller chloroform, men også vand eller blandinger af vand og organiske opløsningsmidler, der kan blandes inderligt med vand. Til opnåelse af en god reaktionsføring er det hensigtsmæssigt at bringe aminolactamderivaterne med formel (II) i opløsning.

Hvis der anvendes aminocephemestere med den almene formel (II), hvor R^3 betyder en af de ovenfor definerede estergrupper, sker omsætningen fortrinsvis i organiske opløsningsmidler, hvori estererne for det meste er godt opløselige. Som eksempel på sådanne opløsningsmidler skal nævnes de halogenerede carbonhydrider, såsom methylenchlorid eller chloroform, men også tertiære amider, såsom dimethylformamid eller dimethylacetamid.

De ovenfor under R^3 angivne estergrupper omfatter dels sådanne, som f.eks. er kendt som let fraspaltelige carboxylbeskyttelsesgrupper fra peptidkemien (jfr. f.eks. E. Schröder og K. Lübke, *The Peptides*, bind 1, Academic Press, New York og London, 1965, side 52). De omfatter dog fortrinsvis estergrupper, hvis anvendelse kan være terapeutisk fordelagtig ved indgiften af slutprodukterne. Også her kan grænsen være noget flydende, fordi f.eks. en benzhydrylester er terapeutisk udnyttelig og samtidig også kan anvendes som beskyttelsesgruppe.

Ved anvendelse af aminocephemcarboxylsyreerne med den almene formel (II), hvor R^3 betyder hydrogen, skal forbindelserne bringes i opløsning under tilsætning af baser.

På tale som baser, der er egnede til opløsning af 7-ACS samt en mangfoldighed af 7-amino- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyreer, kommer uorganiske eller organiske baser. Til fremstillingen af opløsninger i organiske opløsningsmidler har især de tertiære aminer, såsom triethylamin, N,N-dimethylanilin eller N-methylmorpholin, vist sig egnede, til fremstillingen af vandige opløsninger har især alkalimetaltbicarbonaterne, såsom natriumbicarbonat eller kaliumbicarbonat, samt de tertiære aminer vist sig egnede. Baserne tilsættes almindeligvis i mindst støkiometrisk mængde, beregnet

på den ønskede omsætning. Et overskud af base på f.eks. fra ca. 0,1 til 2, især fra ca. 0,2 til 0,8, mol kan være fordelagtigt.

Ved forbindelser med formel (II), der er følsomme over for baser, kan man afhængigt af reaktionsforløbet holde pH-værdien konstant på fra ca. 4 til 8, fortrinsvis 6-7, ved kontinuerlig tilsætning af basen.

Opløsningen af aminolactamderivaterne med formel (II) kan ske inden for et bredt temperaturområde. Det bør dog hensigtsmæssigt ikke overstige en temperatur på ca. 40°C. Ved derivater, der er følsomme over for baser, er det imidlertid hensigtsmæssigt at vælge et temperaturområde på fra ca. 0 til 15°C.

Til de i opløsning eller eventuelt i suspension foreliggende lactamer med formel (II) sættes de aktiverede derivater af carboxylsyrer med den almene formel (III). Omsætningen sker på kendt måde. Ved anvendelsen af vand eller blandinger af vand og organiske opløsningsmidler som reaktionsmiljø er det hensigtsmæssigt at overholde et temperaturområde fra ca. -5 til +10°C. Ved anvendelsen af organiske opløsningsmidler kan acyleringen også gennemføres ved temperaturer på op til ca. 65°C, fortrinsvis ved stuetemperatur.

Til en bedre reaktionsføring optages de aktiverede carboxylsyrederivater med formel (III) i et opløsningsmiddel, der ikke hæmmer reaktionen, og de tilledes i fortyndet form. Hvis acyleringen gennemføres i vandigt miljø, kan der f.eks. anvendes vandfrie ketoner, såsom acetone eller methylethylketon, eller - under intensiv omrøring - ethere, såsom diethylether eller diisopropylether, som opløsningsmiddel for de aktiverede carboxylsyrederivater.

Hvis acyleringen gennemføres i ikke-vandigt miljø, er det hensigtsmæssigt at anvende det samme opløsningsmiddel til fortyndingen af syrederivaterne, som anvendes til acyleringen.

De aktiverede syrederivater med formel (III) anvendes i mindst støkiometrisk mængde til opnåelse af høje udbytter. Et overskud på ca. 5-25% kan vise sig at være hensigtsmæssigt.

Forbindelser med formel (I) kan ifølge fremgangsmåde b) også fremstilles ved omsætning af forbindelser med formel (I),

hvor A betyder $-\text{CH}_2\text{B}$, hvor B har den ovenfor angivne betydning, med en forbindelse, der indeholder den nukleofile gruppe $-\text{SR}^5$. B kan især betyde acyloxy med 1-4 carbonatomer, fortrinsvis acetoxy, halogen, fortrinsvis chlor eller brom, en azidogruppe, en carbamoyloxygruppe eller en 2-mercapto-pyridin-N-oxid-gruppe. Anvendelsen af den nævnte pyridinforbindelse som udskiftelig gruppe er beskrevet i Tetrahedron Letters, bind 23, (1972), s. 2345.

Reaktionen forløber særlig glat, når R^3 i den almene formel (I) betyder hydrogen eller en kation.

Syntesen gennemføres fortrinsvis på den måde, at man omsætter 1 mol af en forbindelse med den almene formel (IV) med 1 mol af en forbindelse, der indeholder den nukleofile rest $-\text{SR}^5$, i et opløsningsmiddel, der ikke hæmmer reaktionen.

Et overskud af den nukleofile thiolgruppe har en fordelagtig virkning på udbyttet. Hvis der her skulle optræde ringe mængder af den tilsvarende anti-forbindelse, kan disse fjernes på gængs måde, f.eks. ved omkrystallisation.

Eksempler på opløsningsmidler, der ikke hæmmer reaktionen, er vand, acetone, chloroform, nitrobenzen, methylenchlorid, ethylenchlorid, dimethylformamid, methanol, ethanol, ether, tetrahydrofuran, dimethylsulfoxid eller et hvilket som helst andet opløsningsmiddel, der ikke påvirker reaktionen i ugunstig retning. Gunstige er stærkt polære opløsningsmidler, fortrinsvis vand. Af opløsningsmidlerne kan de hydrofile opløsningsmidler, fortrinsvis acetone, methanol, ethanol, dimethylformamid og dimethylsulfoxid, også anvendes i blanding med vand.

Reaktionen gennemføres i et pH-værdi-område fra 5 til 8, fortrinsvis ved en neutral pH-værdi.

Når forbindelsen (IV) ($\text{R}^3 = \text{hydrogen}$) eller den nukleofile forbindelse HS-R^5 anvendes i fri form, gennemføres reaktionen fortrinsvis i nærværelse af en base, f.eks. en uorganisk base, såsom et alkalimetallhydroxid, alkalimetallcarbonat eller alkalimetallhydrogencarbonat, såsom natrium- eller kaliumcarbonat, en organisk base, såsom en trialkylamin, eller en tertiær ammoniumbase. Forbindelserne med formel (IV) og HS-R^5 kan også anvendes direkte i form af deres salte, fortrinsvis natrium- eller kaliumsaltene.

Reaktionstemperaturen kan varieres inden for et bredt område. Reaktionen gennemføres som regel ved stuetemperatur eller under opvarmning til de anvendte opløsningsmidlers eller opløsningsmiddelblandingers tilbagesvalingstemperatur, hensigtsmæssigt dog ikke over ca. 80°C.

Isoleringen af forbindelserne med formel (I) fra reaktionsmediet kan ske ved kendte metoder, der retter sig efter de fremkomne forbindelsers opløselighed.

Reaktionsprodukterne kan f.eks. således optages i vand, eventuelt efter afdampning af det organiske opløsningsmiddel, og efter tilsvarende rensningsoperationer, såsom filtrering eller centrifugering, udfældes i form af de frie carboxylsyrer ($R^3 = \text{hydrogen}$) ved tilsætning af mineralsyrer, hensigtsmæssigt i ca. støkiometrisk mængde, til den klarede reaktionsblanding. Egnede som mineralsyrer er især fortyndede syrer, såsom fortyndet saltsyre eller svovlsyre. Også stærkt lavmolekylære organiske syrer, såsom myresyre eller trifluoreddikesyre, eller aarylsulfonsyrer, såsom toluen- eller naphthalensulfonsyrer, kan anvendes. Lejlighedsvis kan der også tilrådes en lyofilisering af opløsningen.

Amidocephemsyrerne med formel (I) udfælder i de fleste tilfælde som amorfe faststoffer eller i krystallinsk form. De kan eventuelt fraskilles som frie syrer ved ekstraktion ved en pH-værdi på 2-1. Som ekstraktionsmidler kan der anvendes forskellige, med vand ikke-blandbare organiske opløsningsmidler. f.eks. halogenerede carbonhydrider, såsom methylenchlorid, eller estere, såsom eddikesyreethylester eller eddikesyre-n-butylester, men også ketoner, såsom methyloisobutylketon.

Fra ekstrakterne udvindes de fremkomne amidocephemsyrer med formel (I), f.eks. ved afdampning af opløsningsmidlet og ud-rivning, f.eks. med ether. Hvis der anvendes symmetriske anhydrider af carboxylsyrerne med formel (III) som udgangskomponent, skal den carboxylsyreandel, der frigøres ved acyleringen, yderligere fra-skilles ved eksperimentelle metoder, som f.eks. afhænger af dens opløselighed, krystallinitet eller ekstraherbarhed.

Om ønsket kan beskyttelsesgrupper, der er indført til en forbigående beskyttelse af aminogruppen i aminothiazolgruppen,

fjernes ved sådanne fra litteraturen kendte fremgangsmåder, som f.eks. er beskrevet til peptidkemien. Hvis R^1 f.eks. betyder en triphenylmethylgruppe, sker fraspaltningen i surt miljø. Blandinger af myresyre og vand, især blandinger af vand og myresyre i forholdet fra 1:1 til 4:1, har vist sig egnede.

Isoleringen af forbindelserne med formel (I) med fri amino- og carboxylgruppe kan ske ved kendte eksperimentelle metoder, ved fraspaltning af en triphenylmethylgruppe som triphenylcarbinol f.eks. ved frasugning af triphenylcarbinolen og påfølgende koncentrering af opløsningen.

Ved de estere, der fremkommer ved den her omhandlede omsætning, og hvis estergruppe havde en beskyttelsesfunktion for carboxylgruppen, såsom p-methoxybenzyl-, p-nitrobenzyl- eller tert.butylester, kan disse estere, om ønsket, også overføres i de frie carboxylsyrer med formel (I) på fra litteraturen kendt måde. Som allerede nævnt er det imidlertid også muligt at bibeholde estergrupper, der også anvendes som carboxylbeskyttelsesbeskyttelsesgrupper, såsom benzhydrylester, til terapeutisk anvendelse.

Forbindelserne med den almene formel (I) med en fri α -oximgruppe (R^2 = hydrogen) kan fremstilles ved de her omhandlede fremgangsmådevarianter, f.eks. ved ombytning af B i betydningen acetoxyl i forbindelser med den almene formel (IV), hvor R^2 betyder hydrogen, eller ved fraspaltning af en gruppe R^2 , der bærer karakteren af en beskyttelsesgruppe, fra forbindelser med formel (I) på kendt måde ved sur hydrolyse eller hydrogenolyse, såsom tert.-butyloxycarbonyl, dibenzyl, carbobenzyloxy, formyl, trichlorethoxycarbonyl eller 2-tetrahydropyranyl, især triphenylmethyl.

Til den sure hydrolyse kan f.eks. nævnes myresyre, trifluoreddikesyre eller eddikesyre. Disse syrer kan anvendes i vandfri tilstand eller i vandig opløsning. Der kan også anvendes en blanding af zink og eddikesyre.

Foretrukket er sure hydrolyse-reagenser, såsom vandfri trifluoreddikesyre, vandig myre- eller eddikesyre, når der skal fraspaltes sådanne grupper som tert.butoxy-carbonyl eller triphenylmethyl.

Sådanne grupper som dibenzyl eller carbobenzyloxy kan

fortrinsvis fraspaltes med katalytiske hydrogeneringsmidler.

Hvis R^2 f.eks. betyder chloracetal, kan fraspaltningen også ske med thiourinstof, fortrinsvis i neutralt eller surt medium (jfr. JACS 90 (1968), side 4508).

Ved fraspaltningen af R^2 kan der samtidig også fjernes en gruppe R^1 i betydningen en beskyttelsesgruppe ved sur hydrolyse, hydrogenolyse eller f.eks. med thiourinstof. Det samme gælder også for gruppen R^3 , forsåvidt den er hydrolytisk eller hydrogenolytisk fjernelig. Kan samtidigt tilstedeværende grupper R^1 , R^2 og R^3 med en beskyttelsesgruppefunktion kun fjernes på forskellig måde, skal de forskellige metoder, f.eks. hydrolyse og hydrogenolyse eller forskellige hydrolysemidler, anvendes successivt.

De fremkomne syrer med formel (I) kan omdannes til deres fysiologisk acceptable salte, især til alkalimetalsaltene, såsom natriumsaltene, eller til saltene med organiske baser, fortrinsvis tertiære aminer, såsom procainsaltet.

Omdannelsen til salte kan ske på kendt måde ved omsætning af en carboxylsyre med den almene formel (I) med den ønskede base, f.eks. med natriumbicarbonat eller natriumsaltene af organiske carboxylsyrer, såsom natriumacetat, natriumpropionat, natriumhexanoat eller natrium-2-ethyl-hexanoat, eller med kaliumacetat.

Det er også muligt at isolere salte direkte fra reaktionsopløsningen, f.eks. ved udfældning med egnede organiske opløsningsmidler eller ved lyofilisering.

Forbindelser med formel (I), hvor R^3 betyder en estergruppe, især en fysiologisk acceptabel ester, kan fremstilles direkte ved anvendelse af det tilsvarende esterificerede udgangsmateriale med formel (II) eller udvindes ved påfølgende esterificering af forbindelser med formel (I), hvor carboxylgruppen foreligger i fri form eller som salt, ved fra litteraturen kendte fremgangsmåder. Til fremstillingen af fysiologisk acceptable estere og en variation af estergruppen kan en påfølgende esterificering være fordelagtig på grund af den simplere gennemførlighed.

Man får f.eks. estere ved påfølgende omsætning, når saltene, fortrinsvis triethylammoniumsaltene, eller alkalimetals-

saltene, fortrinsvis natriumsaltene, omsættes med reaktive halogenalkylforbindelser, såsom chloralkyl-, bromalkyl- eller iodal-
kylforbindelser, eller trialkylammoniumalkylforbindelser, især de
tilsvarende chlormethyl-, brommethyl-, iodethyl- eller triethyl-
ammoniummethylforbindelser. På tale som reaktive halogenalkylfor-
bindelser kommer f.eks. halogenmethyloxycarbonylforbindelserne,
såsom chlormethylacetat, chlormethylpropionat eller pivalinsyre-
chlormethylester, eller ω -halogenmethylketoner, såsom ω -bromaceto-
phenon, chloracetone, i arylkernen, f.eks. phenylkernen, substi-
tueret ω -bromacetophenon, såsom 5-sulfamyl-4-chlor- ω -bromacetophe-
non, men også halogenalkylcarboxylsyrederivater, især halogen-
methylcarboxylsyrederivaterne, såsom chloreddikesyre, bromeddike-
syre eller bromeddikesyreestere, f.eks. de lavmolekylære alkyl-
estere og eventuelt benzylesterne, såsom p-methoxybenzylesteren.
Vist sig egnede som reaktive halogenmethylderivater har de halogen-
methylketoner, hvor 2-alkylgruppen er substitueret én eller flere
gange med alkoxycarbonyl, oximino, oxido eller alkoximinogru-
pper, f.eks. 1-chlor-(3-methoximino-3-carbethoxy)-acetone eller 1-brom-
3-methoximino-3-carbethoxyacetone, men også brom-3-oxido-3-carb-
ethoxyacetone.

Som yderligere reaktive halogenalkylderivater skal
nævnes alkyliodiderne, såsom methyliodid, ethyliodid eller isopro-
pyliodid, samt de tilsvarende bromider.

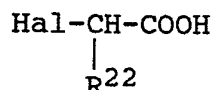
Til fremstillingen af eventuelt substituerede estere
skal endvidere nævnes omsætning af diazoalkaner, såsom diazomethan
og diazoethan, men også diarylmethyldiazomethan, såsom diphenyl-
diazomethan.

En yderligere esterificeringsmetode består i at omsætte
alkalimetalsaltene, fortrinsvis i alkohol, såsom methanol, med
alkylsulfochlorider, såsom methylsulfochlorid.

Omsætningen af saltene af cephemforbindelserne med
formel (I) med alkylhalogenider sker hensigtsmæssigt i et opløs-
ningsmiddel, der ikke hæmmer reaktionen, såsom dimethylformamid,
dimethylacetamid eller dimethylsulfoxid. Reaktionen kan gennemføres
inden for et bredt temperaturområde, f.eks. ved 0-80°C, fortrinsvis
dog ved 30-50°C, afhængigt af halogenalkylets aktivitet.

Alkylhalogenidet anvendes i mindst ækvimolær mængde til opnåelse af gode udbytter. Et overskud på op til 5 ækvivalenter har undertiden vist sig gunstigt.

Ved anvendelsen af α -halogencarboxylsyrer med den almene formel



hvor Hal betyder et chlor-, brom- eller iodatom, og R^{22} betyder hydrogen, alkyl med 1-5 carbonatomer eller aryl, især phenyl, kan halogenet dernæst udskiftes med den S-nukleofile rest $-\text{SR}^5$, hvor R^5 har den indledningsvis angivne betydning, ved omsætning med mercaptoforbindelser med formlen $\text{HS}-\text{R}^5$.

Halogenudskiftningen i den aliphatiske acylgruppe R^1 med den nukleofile rest kan ske i organiske eller uorganiske opløsningsmidler, afhængigt af gruppen R^3 . Hvis R^3 betyder hydrogen eller en kation, gennemføres udskiftningen fordelagtigt i vandig opløsning i nærværelse af organiske eller uorganiske baser, såsom triethylamin, eller alkalimetallcarbonater eller -bicarbonater, såsom natriumbicarbonat. Hvis R^3 betyder en estergruppe, kan reaktionen også med godt resultat gennemføres i organiske opløsningsmidler, såsom halogenerede carbonhydrider, såsom methylenchlorid eller chloroform, eller i amider, såsom dimethylformamid eller dimethylacetamid, eller sulfoxider, såsom dimethylsulfoxid, i nærværelse af organiske baser, såsom trialkylaminer, især triethylamin eller N,N-dimethylanilin.

Reaktionen kan gennemføres inden for et bredt temperaturområde, området fra ca. 10 til 40°C, især fra 15 til 30°C, har vist sig fordelagtigt.

Forbindelserne med den almene formel (I) er værdifulde kemoterapeutiske midler, der har en overraskende stærk antimikrobiel virkning mod grampositive og gramnegative bakterier, der har en uventet god virkning mod penicillinasedannende stafylokokker.

De ifølge opfindelsen fremstillede, fysiologisk accep-

table estere har overraskende antibakterielle aktiviteter in vivo og in vitro ved parenteral samt oral indgift.

Forbindelserne med den almene formel (I) udmærker sig f.eks. ved en bemærkelsesværdig antimikrobiel aktivitet mod en række bakterier, som kendte cephalosporiner næppe er virksomme mod.

Da forbindelser med formel (I) endvidere har gunstige toksikologiske og farmakokinetiske egenskaber, er de værdifulde antimikrobielt aktive forbindelser til behandling af infektions-sygdomme.

Den antibakterielle aktivitet af en række forbindelser med formel (I) er vist i nedenstående tabel, hvor forbindelserne er identificeret ved angivelse af nummeret på det udførelseseksempel i det følgende, som beskriver deres fremstilling, og hvor de angivne aktivitetsværdier er den minimale hæmningskoncentration (MHK) af forbindelsen imod den angivne mikroorganisme. MHK er angivet i $\mu\text{g/ml}$.

Sammenligningsforbindelsen sidst i tabellen er kendt fra DE-A1 nr. 25 56 736, eksempel 61, og falder ind under formel (I) med substituentbetydningerne $R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \text{Na}$, og $A = \text{CH}_2\text{OCOCH}_3$. Denne betydning af A falder uden for opfindelsens rammer.

TabelAntibakteriel aktivitet (MHK, $\mu\text{g/ml}$)

Forbindelse med formel (I), eks. nr.	Staphylo- coccus aureus SG 511	Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027	E. coli TEM	Enterobacter cloacae 1321 E
1	5,0	100	0,391	0,391
3	2,5	100	2,5	3,125
5	5,0	100	1,563	1,563
6	12,5	100	3,125	3,125
7	3,125	500	0,781	0,781
9	1,563	100	5,0	5,0
10	2,5	100	1,25	0,391
14	5,0	100	0,625	0,195
15	2,5	100	0,781	0,391
16	1,563	100	1,563	3,125
17	1,563	100	1,563	1,25
19	5,0	100	1,952	1,593
20	5,0	100	0,625	1,25
21	2,5	100	0,781	1,953
22	5,0	100	6,25	3,125
24	5,0	100	3,906	3,906
25	12,5	100	0,391	0,391
26	10,0	100	0,781	0,781
27	10,0	100	1,563	1,563
28	3,125	100	0,391	1,25
29	6,25	100	1,563	3,125
30	1,563	100	1,563	6,25
31	6,25	100	3,125	6,25
34	1,563	100	3,125	5,0
35	3,125	100	0,781	1,25
36	3,125	100	0,625	2,5
37	2,5	100	0,195	0,781
38	10,0	100	3,125	2,5
39	2,5	100	3,906	5,0
43	6,25	100	3,125	3,125

Tabel (forsat)

Antibakteriel aktivitet (MHK, µg/ml)

Forbindelse med formel (I), eks. nr	Staphylo- coccus aureus SG 511	Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027	E. coli TEM	Enterobacter cloacae 1321 E
44	6,25	100	1,25	0,313
45	5,0	100	3,125	1,563
48	1,563	100	3,125	1,563
33	1,25	62,5	1,25	1,21
54	0,781	62,5	0,625	0,156
72	1,25	100	1,25	1,25
81	1,25	125	0,625	0,625
117	0,781	250	1,25	0,156
124	6,25	125	0,313	0,078
141	0,313	62,5	0,156	0,156
142	0,625	62,5	0,625	0,313
112	0,781	250	1,25	0,156
113	0,781	250	0,156	0,156
Sammenlignings- forbindelse (kendt, DE-A1 nr. 25 56 736)	50,0	>1000	50,0	25,0

Forbindelser med formelen (I) kan også anvendes i kombination med andre aktive forbindelser, såsom fra rækken af penicilliner, aminoglycosider, cephalosporiner, aminoglycosider eller forbindelser, der påvirker bakterielle infektioners systematik, såsom antipyretiske, analgetiske eller antiflogistiske midler.

Forbindelserne med den almene formel (I) kan indgives oralt, intramuskulært eller intravenøst.

Lægemiddelpræparater, der indeholder en eller flere forbindelser med den almene formel (I) som aktiv forbindelse, kan fremstilles ved, at man blander forbindelsen eller forbindelserne med den almene formel (I) med et eller flere farmakologiske acceptable bærestoffer eller fortyndingsmidler, såsom fyldstoffer, emulgatorer, smøremidler, smagskorrigerende midler, farvestoffer eller pufferstoffer, og bringer blandingen på en egnet galenisk tilberedelsesform, såsom tabletter, dragées eller kapsler, eller i en til parenteral indgift egnet opløsning eller suspension. Som bære- eller fortyndingsmiddel skal f.eks. nævnes traganth, mælkesukker, talkum, agar-agar, polyglycoler, ethanol og vand. På tale til parenteral indgift kommer fortrinsvis suspensioner eller opløsninger. Det er også muligt at indgive de aktive forbindelser som sådanne på en egnet form uden bære- eller fortyndingsmiddel, f.eks. i kapsler.

Egnede doser af forbindelserne med den almene formel (I) er fra ca. 0,4 til 20 g/dag, fortrinsvis på 0,5-4 g/dag, for en voksen med en legemsvægt på ca. 60 kg. Der kan indgives enkelt-doser eller almindeligvis flere doser, idet enkeltdosen kan indeholde den aktive forbindelse i en mængde på fra ca. 50 til 1000 mg, fortrinsvis 100-500 mg.

Af interesse er især de forbindelser med den almene formel (I), hvor R^2 betyder alkyl med 1-4 carbonatomer, fortrinsvis methyl, R^3 betyder hydrogen, en kation, fortrinsvis et alkalimetal, især natrium, eller en estergruppe, fortrinsvis acyloxymethyl eller carboxyalkyl, og R^5 har de ovenfor angivne, foretrukne betydninger.

Nedenstående udførelseseksempler tjener til yderligere belysning af opfindelsen. Medmindre intet andet er angivet, er alle del-, %- og forholdsangivelser beregnet på vægten.

De i eksemplerne angivne R_f -værdier er konstateret ved tyndtlagschromatografi på kiselgel-færdigplader "60 F 254" fra Merck, Darmstadt.

Eksempel 1

7 β -[α -syn-Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-
-3-(4-methyl-3-oxy-1,3-thiazol-2-yl-thiomethyl)-3-cephem-4-carb-
oxylsyre

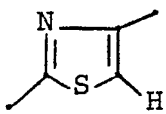
2,5 g (5 mmol) 7 β -[α -syn-methoximino-(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-cephalosporansyre-formiat og 0,8 g (6 mmol) 2-mercapto-4-methyl-3-oxy-1,3-thiazol opløses med den nødvendige mængde natriumbicarbonat i 50 ml vand. Efter tilsætning af 50 ml acetone opvarmes reaktionsopløsningen til 64°C i 4 timer, idet pH-værdien holdes mellem 6,5 og 7,0. Dernæst afkøles reaktionsblandingen til 20°C, acetonen fjernes ved 40°C i vakuum, og den tilbageblivende vandige opløsning indstilles på en pH-værdi på 3,2 med 2 N saltsyre. Opløsningen ekstraheres 3 gange med 30 ml ethylacetat pr. gang. Den vandige fase befries for rester af ethylacetat i vakuum, fortyndes til 100 ml med vand og indstilles på en pH-værdi på 2,5 med 2 N saltsyre ved 0°C. Bundfaldet frafiltreres, vaskes med vand og tørres over phosphorpentoxid ved stuetemperatur.

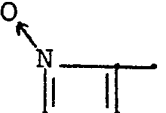
Der fås 1,3 g af den i overskriften angivne forbindelse.

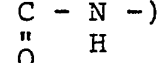
R_f : 0,16 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1765 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 6,8$ ppm (singlet, 1 H, );

$\delta = 7,7$ ppm (doublet, 1 H, );

$\delta = 9,6$ ppm (doublet, 1 H, ).

Eksempel 2

7 β -[α -syn-Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-3-(3-oxy-4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl-thiomethyl)-3-cephem-4-carboxylsyre

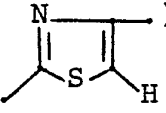
2,6 g (5 mmol) af et (1:1:1)-additionsprodukt ud fra 7 β -[α -syn-methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-cephalosporansyre, vand og ethanol opløses i 50 ml vand med 1,5 g (7,5 mmol) 2-mercapto-3-oxy-4-phenyl-1,3-thiazol med den nødvendige mængde natriumbicarbonat og opvarmes til 64°C i 12 timer, idet reaktionsopløsningens pH-værdi holdes mellem 6,0 og 7,0. Oparbejdningen og isoleringen af reaktionsproduktet sker ifølge eksempel 1.

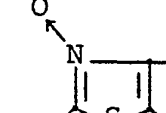
Der fås 0,9 g af den i overskriften angivne forbindelse.

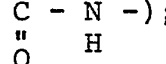
$R_f = 0,45$ (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1765 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 6,8$ ppm (singlet, 1 H, ):

$\delta = 8,13$ ppm (singlet, 1 H, );

$\delta = 9,6$ ppm (doublet, 1 H, .

Eksempel 3

7 β -[α -syn-Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-
-3-[4-(4-chlorphenyl)-3-oxy-1,3-thiazol-2-yl-thiomethyl]-3-cephem-
-4-carboxylsyre

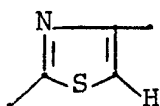
På den i eksempel 1 angivne måde under anvendelse af
1,86 g (8 mmol) 4-(4-chlorphenyl)-2-mercapto-3-oxy-1,3-thiazol.
Reaktionsopløsningen opvarmes til 64°C i 24 timer.

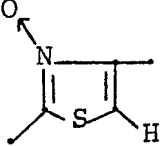
Der fås 0,75 g af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,50 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1755 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

δ = 6,8 ppm (singlet, 1 H, );

δ = 8,3 ppm (singlet, 1 H, );

δ = 9,65 ppm (doublet, 1 H, ).

Eksempel 4

7 β -[α -syn-Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-
-3-(4-tert.butyl-1,3-thiazol-2-yl-thiomethyl)-3-cephem-4-carboxyl-
syre

2,0 g (4 mmol) 7 β -[α -syn-methoximino- α -(2-amino-thiazol-
-4-yl)-acetamido]-cephalosporansyre-formiat suspenderes i 30 ml af
en blanding af vand og acetone i forholdet 2:1. Der tilsættes 0,7 g
(4 mmol) 4-tert.butyl-2-mercapto-1,3-thiazol og så meget 2 N natrium-
bicarbonatopløsning, at der dannes en ensartet opløsning. Reaktions-
opløsningen indstilles dernæst på en pH-værdi på 7,0 med fast na-
triumbicarbonat og opvarmes til 50-60°C i 5 timer, medens pH-værdien
holdes konstant. Acetonen afdestilleres ved 40°C i vakuum, der fil-
treres, og den vandige opløsning indstilles på en pH-værdi på 2,0
med 2 N saltsyre under isafkøling. Bundfaldet frafiltreres, vaskes
med vand og opløses på ny i 2 N natriumbicarbonatopløsning. Den
vandige opløsning klares med aktivkul, og efter syring med 2 N
saltsyre til en pH-værdi på 2 fås 0,9 g af den i overskriften an-
givne forbindelse.

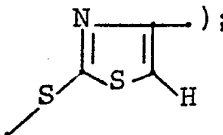
R_f : 0,55 (n-butanol:vand:ethanol:iseddike = 5:2:1,5:1,5).

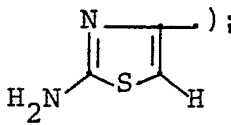
IR (KBr): 1770 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 1,2\text{ ppm}$ (singlet, 9 H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$);

$\delta = 3,8\text{ ppm}$ (singlet, 3 H, $=\text{N}-\text{OCH}_3$);

$\delta = 6,43\text{ ppm}$ (singlet, 1 H, );

$\delta = 6,67\text{ ppm}$ (singlet, 1 H, );

$\delta = 7,16\text{ ppm}$ (2 H, $-\text{NH}_2$).

Eksempel 5

7 β -[α -syn-Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-3-(1-oxy-pyrid-2-yl-thiomethyl)-3-cephem-4-carboxylsyre

1,5 g (3,3 mmol) 7 β -[α -syn-methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-cephalosporansyre opløses i 50 ml vand med den ækvimolære mængde natriumhydrogencarbonat. Der tilsættes en opløsning af 457 mg (3,6 mmol) 2-mercapto-pyridin-N-oxid og 303 mg (3,6 mmol) natriumhydrogencarbonat i 30 ml vand, og, om nødvendigt, indstilles reaktionsopløsningen på en pH-værdi på 6,8-7,2 ved tilsætning af 1 N natriumhydrogencarbonatopløsning. Opløsningen opvarmes til 50°C i 4 timer under omrøring, medens pH-værdien holdes konstant. Efter afkøling til 20°C indstilles en pH-værdi på 5 med 2 N saltsyre, der ekstraheres med ethylacetat, og dernæst syrnes den vandige fase til en pH-værdi på 2,0 med 2 N saltsyre. Bundfaldet frafiltreres, vaskes med vand og tørres over kaliumhydroxid ved 37°C i vakuum.

Der fås 385 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,11 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1768 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

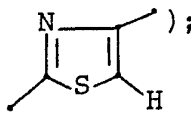
$\delta = 3,92\text{ ppm}$ (singlet, 3 H, $=\text{N}-\text{OCH}_3$);

$\delta = 5,20\text{ ppm}$ (dublet, 1 H, 6-CH-);

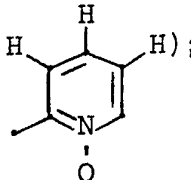
$\delta = 5,81\text{ ppm}$ (kvartet, 1 H, 7-CH-);

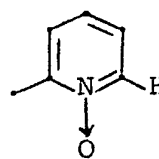
$\delta = 3,70\text{ ppm}$ (2-CH₂-);

$\delta = 4,07\text{ ppm}$ (C3-CH₂-S-);

$\delta = 6,79$ ppm (singlet, 1 H, );

$\delta = 7,24$ ppm (2 H, $-\text{NH}_2$);

$\delta = 7,42$ ppm (multiplet, 3 H, );

$\delta = 8,35$ ppm (multiplet, 1 H, );

$\delta = 9,64$ ppm (doublet, 1 H, $-\text{CO}-\text{NH}-$).

Eksempel 6

7 β -[α -syn-Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-3-(3-methyl-1-oxy-pyrid-2-yl-thiomethyl)-3-cephem-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 508 mg (3,6 mmol) 2-mercapto-3-methyl-pyridin-N-oxid. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 7 timer. Det isolerede råprodukt renses ved opløsning i 1 N natriumbicarbonatopløsning, ekstraktion af den vandige opløsning med ethylacetat ved en pH-værdi på 8 og fornyet udfældning med 2 N saltsyre.

Der fås 496 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

$R_f = 0,13$ (acetone-iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1759 cm^{-1} (β -lactambånd).

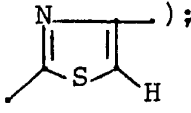
NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 2,37$ ppm (singlet, 3 H, CH_3 -Pyr);

$\delta = 3,83$ ppm (singlet, 3 H, $=\text{N}-\text{OCH}_3$);

$\delta = 5,05$ ppm (doublet, 1 H, 6-CH-);

$\delta = 5,70$ ppm (kvartet, 1 H, 7-CH-);

$\delta = 6,72$ ppm (singlet, 1 H, );

$\delta = 9,56$ ppm (doublet, 1 H, $-\text{CO}-\text{NH}-$).

Eksempel 7

7β-[α-syn-Methoximino-α-(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-3-(4-methyl-1-oxy-pyrid-2-yl-thiomethyl)-3-cephem-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 508 mg (3,6 mmol) 2-mercapto-4-methyl-pyridin-N-oxid. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 4 timer. Der isoleres 512 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,12 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1766 cm⁻¹ (β-lactambånd).

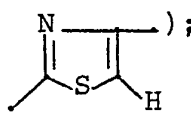
NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

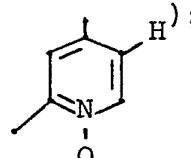
δ = 2,32 ppm (singlet, 3 H, CH₃-Pyr);

δ = 3,87 ppm (singlet, 3 H, =N-OCH₃),

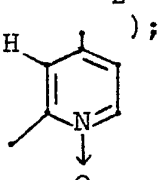
δ = 5,19 ppm (dublet, 1 H, 6-CH-);

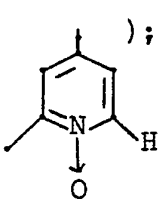
δ = 5,76 ppm (kvartet, 1 H, 7-CH-);

δ = 6,76 ppm (singlet, 1 H, );

δ = 7,04 ppm (multiplet, 1 H, );

δ = 7,23 ppm (2 H, -NH₂);

δ = 7,46 ppm (singlet, 1 H, );

δ = 8,16 ppm (dublet, 1 H );

δ = 9,57 ppm (dublet, 1 H, -CO-NH-).

Eksempel 8

7β-[α-syn-Methoximino-α-(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-3-[2-(4-pyridyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl-thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 beskrevne måde under anvendelse af 644 mg (3,6 mmol) 5-mercapto-2-(4-pyridyl)-1,3,4-oxadiazol. Reak-

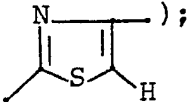
tionsopløsningen opvarmes til 60°C i 6,5 timer. Der isoleres 478 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

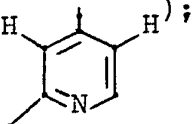
R_f : 0,59 (ethylacetat:methanol:iseddike = 20:10:1).

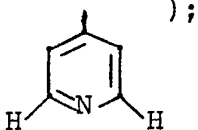
IR (KBr): 1767 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

δ = 3,84 ppm (singlet, 3 H, =N-OCH₃);

δ = 6,76 ppm (singlet, 1 H, );

δ = 7,87 ppm (multiplet, 2 H, );

δ = 8,82 ppm (multiplet, 2 H, );

δ = 9,60 ppm (dublet, 1 H, -CO-NH-).

Eksempel 9

7 β -[α -syn-Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-3-[2-(2-thienyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl-thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 beskrevne måde under anvendelse af 663 mg (3,6 mmol) 5-mercapto-2-(2-thienyl)-1,3,4-oxadiazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 80°C i 7,5 timer.

Der fås 609 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,19 (acetone:iseddike = 10:1).

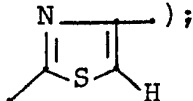
IR (KBr): 1767 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

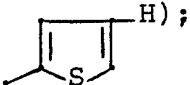
δ = 3,89 ppm (singlet, 3 H, =N-OCH₃);

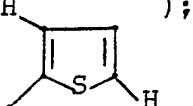
δ = 5,17 ppm (dublet, 1 H, 6-CH-);

δ = 5,78 ppm (kvartet, 1 H, 7-CH-);

δ = 6,76 ppm (singlet, 1 H, );

δ = 7,18 ppm (2 H, -NH₂);

δ = 7,30 ppm (multiplet, 1 H, );

δ = 7,88 ppm (multiplet, 2 H, );

= 9,62 ppm (doublet, 1 H, -CO-NH-).

Eksempel 10

7β-[α-syn-Methoximino-α-(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-
-3-(2-amino-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thiomethyl)-3-cephem-4-carboxyl-
syre

På den ifølge eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 479 mg (3,6 mmol) 2-amino-5-mercapto-1,3,4-thiadiazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 70°C i 10 timer.

Der fås 804 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,21 (acetone:iseddike = 10:1).

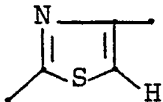
IR (KBr): 1758 cm⁻¹ (β-lactambånd).

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

δ = 3,82 ppm (singlet, 3 H, =N-OCH₃);

δ = 5,09 ppm (doublet, 1 H, 6-CH-);

δ = 5,73 ppm (kvartet, 1 H, 7-CH-);

δ = 6,73 ppm (singlet, 1 H, );

δ = 6,9 ppm - 7,5 ppm (4 H, -NH₂);

δ = 9,53 ppm (doublet, 1 H, -CO-NH-).

Eksempel 11

7β-[α-syn-Methoximino-α-(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-
-3-[2-(4-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thiomethyl]-3-cephem-4-
-carboxylsyre

2 g (4 mmol) 7β-[α-syn-methoximino-α-(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-cephalosporansyre-formiat opløses i 20 ml vand under tilsætning af den ækvimolære mængde natriumbicarbonat. Der tilsættes en opløsning af 1 g (5,2 mmol) 5-mercapto-2-(4-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol i 20 ml af en blanding af vand og acetone i forholdet 1:1, og reaktionsopløsningen opvarmes til 50°C i 24 timer, idet opløsningens pH-værdi holdes på 7,5. Acetonen afdestilleres ved 40°C i vakuum, og den vandige opløsning filtreres og indstilles på en pH-værdi på 2,8 med 1 N saltsyre. Bundfaldet frafiltreres, vaskes med vand og tørres i vakuum over phosphorpentoxid.

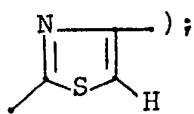
Der fås 880 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

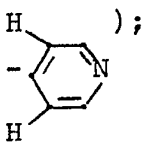
R_f: 0,44 (n-butanol:vand:ethanol:iseddike = 5:2:1,5:1,5).

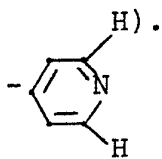
IR (KBr): 1760 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,86\text{ ppm}$ (singlet, 3 H, $=N-OCH_3$);

$\delta = 6,75\text{ ppm}$ (singlet, 1 H, );

$\delta = 7,8\text{ ppm}$ (multiplet, 2 H, );

$\delta = 8,77\text{ ppm}$ (multiplet, 2 H, ).

Eksempel 12

7 β -[α -syn-Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-
-3-[2-(3-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thiomethyl]-3-cephem-4-
-carboxylsyre

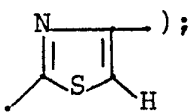
På den i eksempel 11 angivne måde under anvendelse af
1,0 g (5,2 mmol) 5-mercapto-2-(3-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol. Der
isoleres 400 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

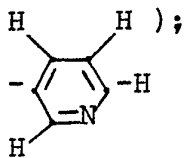
R_f : 0,44 (n-butanol:vand:ethanol:iseddike = 5:2:1,5:1,5).

IR (KBr): 1760 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,9\text{ ppm}$ (singlet, 3 H, $=N-OCH_3$);

$\delta = 6,75\text{ ppm}$ (singlet, 1 H, );

$\delta = 8,5-9,1\text{ ppm}$ (multiplet, 4 H, );

$\delta = 9,6\text{ ppm}$ (doublet, 1 H, $-CO-NH-$).

Eksempel 13

7 β -[α -syn-Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-
-3-(1H-1,3,4-triazol-2-yl-thiomethyl)-3-cephem-4-carboxylsyre

17,2 g (40 mmol) 7 β -[α -syn-methoximino- α -(2-amino-thiazol-
-4-yl)-acetamido]-cephalosporansyre opløses i 500 ml vand med den

ækvimolære mængde natriumhydrogencarbonat. Der tilsættes en opløsning af 4,5 g (40 mmol) 2-mercapto-1H-1,3,4-triazol og den beregnede mængde natriumbicarbonat i 70 ml vand, og reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 6,5 timer, idet opløsningens pH-værdi holdes på 6-7 ved tilsætning af natriumbicarbonat. Reaktionsopløsningen lyofiliseres, og remanensen tages op med en ringe mængde vand og indstilles på en pH-værdi på 2 med 2 N saltsyre. Bundfaldet frafiltreres, vaskes med vand og renses ved opløsning i 1 N natriumbicarbonatopløsning og fornyet udfældning med 2 N saltsyre. Efter tørring over kaliumhydroxid ved 37°C i vakuum isoleres 6,58 g af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,30 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1754 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

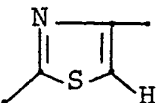
δ = 3,59 ppm (2 H, 2-CH₂-);

δ = 3,83 ppm (singlet, 3 H, =N-OCH₃);

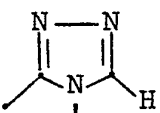
δ = 4,03 ppm (AB-spektrum, 2 H, C3-CH₂-S-);

δ = 5,06 ppm (doublet, 1 H, 6-CH-);

δ = 5,68 ppm (kvartet, 1 H, 7-CH-);

δ = 6,74 ppm (singlet, 1 H, );

δ = 7,14 ppm (2 H, -NH₂);

δ = 8,30 ppm (singlet, 1 H, );

δ = 9,50 ppm (doublet, 1 H, -CO-NH-).

Eksempel 14

7 β -[α -syn-Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-3-(2-trifluormethyl-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl)-3-cephem-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 beskrevne måde under anvendelse af 493 mg (3,6 mmol) 5-mercapto-2-trifluormethyl-1H-1,3,4-triazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 6,5 timer. Der isoleres 275 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,58 (ethylacetat:methanol:iseddike = 20:10:1).

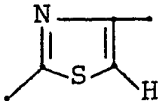
IR (KBr): 1764 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,88$ ppm (singlet, 3 H, =N-OCH₃);

$\delta = 5,14$ ppm (doublet, 1 H, 6-CH-);

$\delta = 5,77$ ppm (kvartet, 1 H, 7-CH-);

$\delta = 6,77$ ppm (singlet, 1 H, );

$\delta = 9,59$ ppm (doublet, 1 H, -CO-NH-).

Eksempel 15

7 β -[α -syn-Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-
-3-(2-acetamido-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl)-3-cephem-4-carb-
oxylsyre

På den i eksempel 6 angivne måde under anvendelse af
569 mg (3,6 mmol) 2-acetamido-5-mercapto-1H-1,3,4-triazol, idet
reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 9 timer.

Der fås 459 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,25 (ethylacetat:methanol:iseddike = 20:10:1).

IR (KBr): 1763 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 2,08$ (singlet, 3 H, -CO-CH₃);

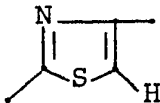
$\delta = 3,64$ (2 -CH₂-),

$\delta = 3,85$ ppm (singlet, 3 H, =N-OCH₃);

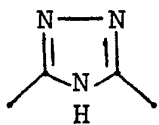
$\delta = 4,05$ ppm (2 H, -C3-CH₂-S-);

$\delta = 5,13$ ppm (doublet, 1 H, 6-CH-);

$\delta = 5,75$ ppm (kvartet, 1 H, 7-CH-);

$\delta = 6,77$ ppm (singlet, 1 H, );

$\delta = 9,60$ ppm (doublet, 1 H, -CO-NH-);

$\delta = 11,46$ ppm (singlet, 1 H, );

Eksempel 16

7 β -[α -syn-Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-
-3-[2-(2-furyl)-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl]-3-cephem-4-
-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af
603 mg (3,6 mmol) 2-(2-furyl)-5-mercapto-1H-1,3,4-triazol. Efter

tilsætning af 10 ml acetone opvarmes reaktionsopløsningen til 60°C i 8 timer. Det isolerede råprodukt renses ved udrivning i en blanding af acetone og vand i et forhold på 1:1.

Der fås 268 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,27 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1758 cm^{-1} (β -lactambånd).

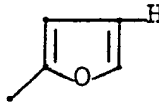
NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

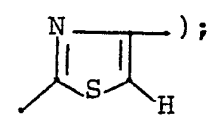
δ = 3,79 ppm (singlet, 3 H, =N-OCH₃);

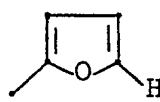
δ = 4,21 ppm (AB-spektrum, 2 H, -C3-CH₂-S-);

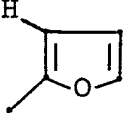
δ = 5,12 ppm (dublet, 1 H, 6-CH-);

δ = 5,73 ppm (kvartet, 1 H, 7-CH-);

δ = 6,65 ppm (multiplet, 1 H, );

δ = 6,72 ppm (singlet, 1 H, );

δ = 7,10 ppm (multiplet, 3 H, -NH₂ og );

δ = 6,84 ppm (multiplet, 1 H, );

δ = 9,55 ppm (dublet, 1 H, -NH-CO-).

Eksempel 17

7 β -[α -syn-Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-3-[2-(3-pyridyl)-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 beskrevne måde opløses 9,1 g (18,2 mmol) 7 β -[α -syn-methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-cephalosporansyre og 4,2 g (23,6 mmol) 5-mercapto-2-(3-pyridyl)-1H-1,3,4-triazol med den beregnede mængde nat. umhydrogencarbonat i 300 ml vand og opvarmes til 55°C i 2,5 timer. Det isolerede råprodukt renses ved udrivning i 200 ml ethylacetat.

Der fås 7,0 g af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,35 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1758 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

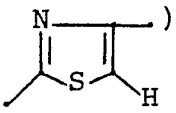
$\delta = 3,60$ ppm (2 H, $2-CH_2-$);

$\delta = 3,76$ ppm (singlet, 3 H, $=N-OCH_3$);

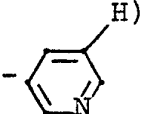
$\delta = 4,21$ ppm (AB-spektrum, 2 H, $-C3-CH_2-S-$);

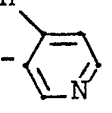
$\delta = 5,05$ ppm (dublet, 1 H, 6-CH-);

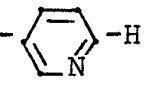
$\delta = 5,65$ ppm (kvartet, 1 H, 7-CH-);

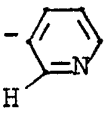
$\delta = 6,67$ ppm (singlet, 1 H, );

$\delta = 7,12$ ppm (2 H, $-NH_2$);

$\delta = 7,46$ ppm (multiplet, 1 H, );

$\delta = 8,28$ ppm (multiplet, 1 H, );

$\delta = 8,64$ ppm (multiplet, 1 H, );

$\delta = 9,13$ ppm (singlet, 1 H, );

$\delta = 9,54$ ppm (dublet, 1 H, $-CO-NH-$).

Eksempel 18

7 β -[α -syn-Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-
-3-[2-(4-pyridyl)-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl]-3-cephem-4-carb-
oxylsyre

På den i eksempel 5 beskrevne måde ved anvendelse af
641 mg (3,6 mmol) 5-mercapto-2-(4-pyridyl)-1H-1,3,4-triazol, idet
reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 7 timer.

Der fås 903 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,33 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1759 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

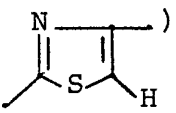
$\delta = 3,71$ ppm (2- CH_2-);

$\delta = 3,87$ ppm (singlet, 3 H, $=N-OCH_3$);

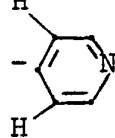
$\delta = 4,33$ ppm (AB-spektrum, 2 H, $-C3-CH_2-S-$);

$\delta = 5,13$ ppm (dublet, 1 H, 6-CH-);

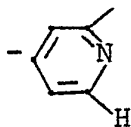
$\delta = 5,76$ ppm (kvartet, 1 H, 7-CH-);

$\delta = 6,74$ ppm (singlet, 1 H, );

$\delta = 7,19$ ppm (2 H, $-\text{NH}_2$);
 $\delta = 7,92$ ppm (multiplet; 2 H, H);



$\delta = 8,71$ ppm (multiplet, 2 H H);



$\delta = 9,57$ ppm (dublet, 1 H, $-\text{CO}-\text{NH}-$).

Eksempel 19

7 β -[α -syn-Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-
 -3-(2-tert.butyl-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl)-3-cephem-4-carb-
 oxylsyre

På den i eksempel 4 beskrevne måde under anvendelse af
 630 mg (4 mmol) 2-tert.butyl-5-mercapto-1H-1,3,4-triazol. Reak-
 tionsopløsningen opvarmes til 50-60°C i 12 timer. Der isoleres
 600 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,50 (n-butanol:vand:ethanol:iseddike = 4:2:1,5:1,5).

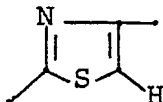
IR (KBr): 1765 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 1,2$ ppm (singlet, 9 H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$);

$\delta = 3,8$ ppm (singlet, 3 H, $=\text{N}-\text{OCH}_3$);

$\delta = 6,7$ ppm (singlet, 1 H N).



Eksempel 20

7 β -[α -syn-Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-
 -3-(1-amino-2-trifluormethyl-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl)-3-cephem-
 -4-carboxylsyre

2,5 g (5 mmol) af et additionsprodukt i forholdet 1:1:1
 ud fra 7 β -[α -syn-methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-
 -cephalosporansyre, vand og ethanol samt 1,1 g (6 mmol) 1-amino-
 -5-mercapto-2-trifluormethyl-1,3,4-triazol suspenderes i 50 ml vand
 og bringes i opløsning ved tilsætning af den beregnede mængde na-
 triumbicarbonat. Medens pH-værdien holdes konstant på 6,8-7,0,
 opvarmes reaktionsopløsningen til 70°C i 8,5 timer. Den får lov at

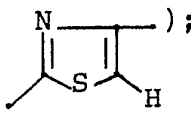
afkøle til stuetemperatur, overhældes med et lag på 50 ml ethylacetat, og opløsningen indstilles på en pH-værdi på 5,7 med 2 N saltsyre. Den organiske fase fraskilles, og den vandige fase ekstraheres yderligere 2 gange med 30 ml ethylacetat pr. gang. Den vandige fase befries for resterende ethylacetat i vakuum og indstilles ved 0°C på en pH-værdi på 2 med 2 N saltsyre. Bundfaldet frafiltreres, vaskes med vand og tørres over phosphorpentoxid i vakuum. Der fås 1,1 g af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,35 (n-butanol:iseddike:vand = 6:2:2).

IR (KBr): 1765 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 6,25\text{ ppm}$ (2 H, $-\text{N}-\text{NH}_2$);

$\delta = 6,8\text{ ppm}$ (singlet, 1H );

$\delta = 9,55\text{ ppm}$ (doublet, 1 H, $-\text{CO}-\text{NH}-$).

Eksempel 21

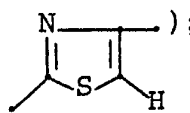
7B-[α -syn-Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-3-[1-amino-2-(2-hydroxyphenyl)-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylsyre

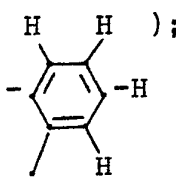
På den i eksempel 20 beskrevne måde under anvendelse af 1,25 g (6 mmol) 1-amino-2-(2-hydroxyphenyl)-5-mercapto-1,3,4-triazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 70°C i 4,5 timer, ekstraheres med ethylacetat ved en pH-værdi på 6,2 og indstilles på en pH-værdi på 1,5 med 2 N saltsyre. Der isoleres 2,4 g af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,28 (n-butanol:iseddike: vand = 6:2:2).

IR (KBr): 1770 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 6,8\text{ ppm}$ (singlet, 1 H );

$\delta = 6,9-8,0\text{ ppm}$ (multiplet, 4 H, );

$\delta = 9,65\text{ ppm}$ (doublet, 1 H, $-\text{CO}-\text{NH}-$).

Eksempel 22

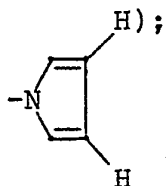
7 β -[α -syn-Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-
-3-[2-ethyl-1-(1-pyrrolyl)-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl]-3-cephem-
-4-carboxylsyre

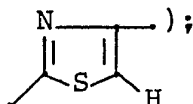
På den i eksempel 20 angivne måde ved anvendelse af
1,15 g (6 mmol) 2-ethyl-5-mercapto-1-(1-pyrrolyl)-1,3,4-triazol.
Der fås 1,2 g af den i overskriften angivne forbindelse.

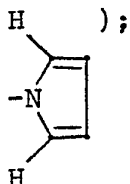
R_f: 0,37 (n-butanol:iseddike:vand = 6:2:2).

IR (KBr): 1770 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

δ = 6,25 ppm (triplet, 2 H, );

δ = 6,7 ppm (singlet, 1 H, );

δ = 7,1 ppm (triplet, 2 H, );

δ = 9,55 ppm (doublet, 1 H, -CO-NH-).

Eksempel 23

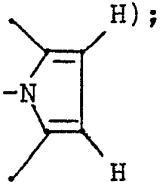
7 β -[α -syn-Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-
-3-[2-ethyl-1-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-1,3,4-triazol-5-yl-thio-
methyl]-3-cephem-4-carboxylsyre

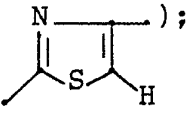
På den i eksempel 20 angivne måde ved anvendelse af
1,34 g (6 mmol) 2-ethyl-1-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-5-mercapto-
-1,3,4-triazol. Der fås 1,8 g af den i overskriften angivne for-
bindelse.

R_f: 0,43 (n-butanol:iseddike:vand = 6:2:2).

IR (KBr): 1770 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

$\delta = 5,95$ ppm (singlet, 2 H, );

$\delta = 6,75$ ppm (singlet, 1 H, );

$\delta = 9,6$ ppm (dublet, 1 H, -CO-NH-).

Eksempel 24

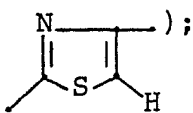
7 β -[α -syn-Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-3-(2-hydroxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl-thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylsyre

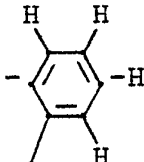
På den i eksempel 20 angivne måde under anvendelse af 970 mg (6 mmol) 2-(2-hydroxyphenyl)-5-mercapto-1,3,4-oxadiazol. Der fås 740 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,56 (n-butanol:iseddike:vand = 6:2:2).

IR (KBr): 1760 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 6,8$ ppm (singlet, 1 H, );

$\delta = 6,8-7,8$ ppm (multiplet, 4 H, );

$\delta = 9,6$ ppm (dublet, 1 H, -CO-NH-).

Eksempel 25

7 β -[α -syn-Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-3-(1-methyl-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl)-3-cephem-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 beskrevne måde under anvendelse af 529 mg (4,6 mmol) 5-mercapto-1-methyl-1,3,4-triazol. Reaktionsop-løsningen opvarmes til $50-60^{\circ}\text{C}$ i 5 timer, og det isolerede råmateriale renses ved udvinding med ethylacetat.

Der fås 395 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,07 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1752 cm^{-1} (β -lactambånd).

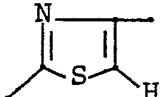
NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,54$ ppm (singlet, 3 H, $-N-CH_3$);

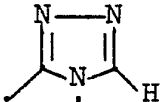
$\delta = 3,83$ ppm (singlet, 3 H, $=N-OCH_3$);

$\delta = 5,10$ ppm (dublet, 1 H, 6-CH-);

$\delta = 5,72$ ppm (kvartet, 1 H, 7-CH-);

$\delta = 6,72$ ppm (singlet, 1 H, );

$\delta = 7,16$ ppm (2 H, $-NH_2$);

$\delta = 8,55$ ppm (singlet, 1 H, );

$\delta = 9,55$ ppm (dublet, 1 H, $-CO-NH-$).

Eksempel 26

7 β -[α -syn-Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-
-3-(1-methyl-2-trifluormethyl-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl)-3-
-cephem-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 beskrevne måde under anvendelse af 732 mg (4 mmol) 5-mercapto-1-methyl-2-trifluormethyl-1,3,4-triazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 6,5 timer. Der isoleres 556 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,42 (ethylacetat:isopropanol:vand = 4:3:2).

IR (KBr): 1766 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,52$ ppm (2-CH₂-);

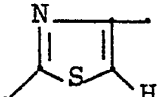
$\delta = 3,64$ ppm (singlet, $-N-CH_3$);

$\delta = 3,80$ ppm (singlet, $=N-OCH_3$);

$\delta = 4,04$ ppm (AB-spektrum, 2 H, $-C3-CH_2-S-$);

$\delta = 5,07$ ppm (dublet, 1 H, 6-CH-);

$\delta = 5,72$ ppm (kvartet, 1 H, 7-CH-);

$\delta = 6,69$ ppm (singlet, 1 H, );

$\delta = 7,13$ ppm (2 H, $-NH_2$);

$\delta = 9,51$ ppm (dublet, 1 H, $-CO-NH-$).

Eksempel 27

7β-[α-syn-Methoximino-α-(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-
-3-[1-methyl-2-(3-pyridyl)-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl]-3-cephem-
-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 beskrevne måde under anvendelse af 663 mg (3,6 mmol) 5-mercapto-1-methyl-2-(3-pyridyl)-1,3,4-triazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 9 timer, og det isolerede råmateriale renses ved fornyet opløsning i 1 N natriumhydrogencarbonatopløsning og udfældning med 2 N saltsyre. Der fås 201 g af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,02 (ethylacetat:methanol:iseddike = 20:10:1).

IR (KBr): 1762 cm⁻¹ (β-lactambånd).

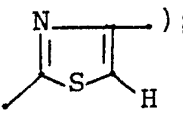
NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

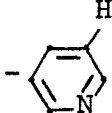
δ = 3,61 ppm (singlet, 3 H, -N-CH₃);

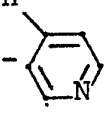
δ = 3,85 ppm (singlet, 3 H, =N-OCH₃);

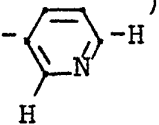
δ = 5,13 ppm (dublet, 1 H, 6-CH-);

δ = 5,76 ppm (kvartet, 1 H, 7-CH-);

δ = 6,76 ppm (singlet, 1 H, );

δ = 7,57 ppm (multiplet, 1 H, );

δ = 8,14 ppm (multiplet, 1 H, );

δ = 8,80 ppm (multiplet, 2 H, );

δ = 9,58 ppm (dublet, 1 H, -CO-NH-).

Eksempel 28

7β-[α-syn-Methoximino-α-(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-
-3-[1-methyl-2-(4-pyridyl)-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl]-3-cephem-
-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 beskrevne måde under anvendelse af 691 mg (3,6 mmol) 5-mercapto-1-methyl-2-(4-pyridyl)-1,3,4-triazol.

Reaktionsopløsningen opvarmes til 65°C i 2 timer, og det isolerede råmateriale renses ved geñopløsning i 1 N natriumbicarbonatopløsning og fornyet udfældning med 2 N saltsyre. Der fås 349 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_F: 0,11 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1766 cm⁻¹ (β-lactambånd).

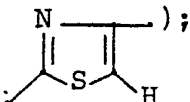
NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

δ = 3,66 ppm (singlet, -NCH₃);

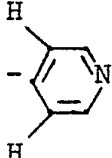
δ = 3,87 ppm (singlet, =N-OCH₃);

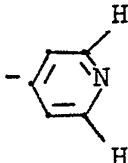
δ = 5,12 ppm (doublet, 1 H, 6-CH-);

δ = 5,74 ppm (kvartet, 1 H, 7-CH-);

δ = 6,74 ppm (singlet, 1 H, );

δ = 7,18 ppm (2 H, -NH₂);

δ = 7,73 ppm (multiplet, 2 H, );

δ = 8,77 ppm (multiplet, 2 H, );

δ = 9,61 ppm (doublet, 1 H, -CO-NH-).

Eksempel 29

7β-[α-syn-Methoximino-α-(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-3-[2-(2-furyl)-1-methyl-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 652 mg (3,6 mmol) 2-(2-furyl)-5-mercapto-1-methyl-1,3,4-triazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60-65°C i 3,5 timer, og det isolerede råprodukt renses ved opløsning i 1 N natriumbicarbonatopløsning, ekstraktion med ethylacetat og fornyet udfældning fra den vandige fase med 2 N saltsyre. Der fås 486 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_F: 0,29 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (β-lactambånd).

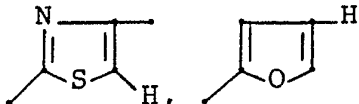
NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

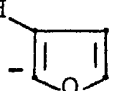
$\delta = 3,64$ ppm (singlet, 3 H, $-NCH_3$);

$\delta = 3,78$ ppm (singlet, 3 H, $=N-OCH_3$);

$\delta = 5,05$ ppm (dublet, 1 H, 6-CH-);

$\delta = 5,69$ ppm (kvartet, 1 H, 7-CH-);

$\delta = 6,68$ ppm (singlet, 2 H, );

$\delta = 7,08$ ppm (multiplet, 3 H, $-NH_2$ + );

$\delta = 7,86$ ppm (multiplet, 1 H, );

$\delta = 9,51$ ppm (dublet, 1 H, $-CO-NH-$).

Eksempel 30

7 β -[α -syn-Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-
-3-[1-methyl-2-(2-thienyl)-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl]-3-cephem-
-4-carboxylsyre

På den i eksempel 29 beskrevne måde ved anvendelse af
709 mg (3,6 mmol) 5-mercapto-1-methyl-2-(2-thienyl)-1,3,4-triazol.
Der fås 799 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,38 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1763 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

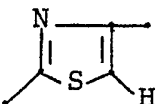
$\delta = 3,69$ ppm (singlet, 3 H, $-NCH_3$);

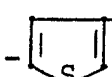
$\delta = 3,82$ ppm (singlet, 3 H, $=N-OCH_3$);

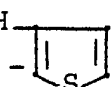
$\delta = 4,32$ ppm (AB-spektrum, 2 H, $-C3-CH_2-S-$);

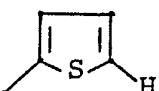
$\delta = 5,12$ ppm (dublet, 1 H, 6-CH-);

$\delta = 5,73$ ppm (kvartet, 1 H, 7-CH-);

$\delta = 6,72$ ppm (singlet, 1 H, );

$\delta = 7,19$ ppm (multiplet, 3 H, $-NH_2$ + );

$\delta = 7,63$ ppm (multiplet, 1 H, );

$\delta = 7,78$ ppm (multiplet, 1 H, );

$\delta = 9,56$ ppm (dublet, 1 H, $-CO-NH-$).

Eksempel 31

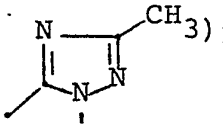
7 β -[α -syn-Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-3-(1,3-dimethyl-1,2,4-triazol-5-yl-thiomethyl)-3-cephem-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 beskrevne måde under anvendelse af 584 mg (4,6 mmol) 1,3-dimethyl-5-mercapto-1,2,4-triazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 50-55°C i 5,5 timer, og det isolerede råprodukt renses ved udrivning med ethylacetat. Der fås 542 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,27 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1758 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

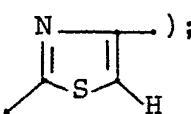
δ = 2,20 ppm (singlet, 3 H, );

δ = 3,66 ppm (singlet, 3 H, -NCH₃);

δ = 3,85 ppm (singlet, 3 H, =N-OCH₃);

δ = 5,10 ppm (doublet, 1 H, 6-CH-);

δ = 5,76 ppm (kvartet, 1 H, 7-CH-);

δ = 6,73 ppm (singlet, 1 H, );

δ = 7,17 ppm (2 H, -NH₂);

δ = 9,53 ppm (doublet, 1 H, -CO-NH-).

Eksempel 32

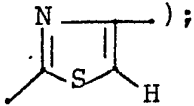
7 β -[α -syn-Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-3-[2-(pyrid-2-yl-amino)-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylsyre

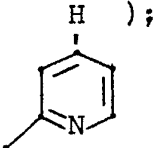
På den i eksempel 2 beskrevne måde under anvendelse af 1,05 g (5 mmol) 5-mercapto-2-(pyrid-2-yl-amino)-1,3,4-thiadiazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 70°C i 7 timer, og det isolerede råprodukt ekstraheres med ethanol i et Soxhlet-apparatur. Som reamins fås 0,63 g af den i overskriften angivne forbindelse.

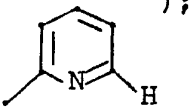
R_f: 0,35 (n-butanol:iseddike:vand = 6:2:2).

IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 6,8$ ppm (singlet, 1 H, );

$\delta = 7,75$ ppm (triplet, 1 H, );

$\delta = 8,3$ ppm (doublet, 1 H, );

$\delta = 9,5$ ppm (doublet, 1 H, -CO-NH-).

Eksempel 33

7 β -[α -syn-Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-3-[2-(2-thienyl)-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde, idet reaktionsopløsningen opvarmes til 70°C i 4,5 timer. Det fremkomne råmateriale renses ved udrivning med ethylacetat.

Der fås 1,24 g af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,37 (ethylacetat:methanol:iseddike = 20:10:1).

IR (KBr): 1761 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

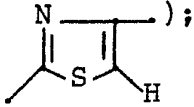
$\delta = 3,63$ ppm (2-CH₂-);

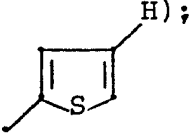
$\delta = 3,81$ ppm (singlet, 3 H, =N-OCH₃);

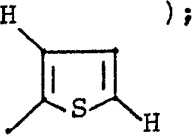
$\delta = 4,19$ ppm (AB-spektrum, 2 H, -C3-CH₂-S-);

$\delta = 5,06$ ppm (doublet, 1 H, 6-CH-);

$\delta = 5,70$ ppm (kvartet, 1 H, 7-CH-);

$\delta = 6,68$ ppm (singlet, 1 H, );

$\delta = 7,14$ ppm (triplet, 3 H, -NH₂ + );

$\delta = 7,62$ ppm (doublet, 2 H, );

$\delta = 9,50$ ppm (doublet, 1 H, -NH-CO-).

Eksempel 34

7 β -[α -syn-Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-3-[2-(2-furyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl-thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde opløses 1,5 g (3,14 mmol) 7 β -[α -syn-methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-cephalosporansyre-natriumsalt med 1,7 g (10 mmol) 2-(2-furyl)-5-mercapto-1,3,4-oxadiazol og den ækvivalente mængde natriumbicarbonat i 50 ml vand og opvarmes til 65°C i 4,5 timer. Det fremkomne råprodukt renses ved udtrivning i ethylacetat og tørres ved 37°C over kaliumhydroxid i vakuum.

Der fås 698 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_F: 0,45 (acetone:isodde = 10:1).

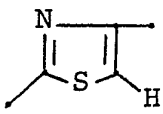
IR (KBr): 1770 cm⁻¹ (β -lactambånd).

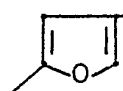
NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

δ = 3,83 ppm (singlet, 3 H, =N-OCH₃);

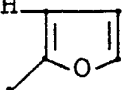
δ = 5,12 ppm (dublet, 1 H, 6-CH-);

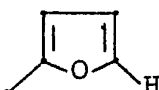
δ = 5,75 ppm (kvartet, 1 H, 7-CH-);

δ = 6,73 ppm (singlet, 1 H, );

δ = 6,78 ppm (triplet, 1 H, );

δ = 7,16 ppm (2 H, -NH₂);

δ = 7,28 ppm (dublet, 1 H, );

δ = 8,04 ppm (dublet, 1 H, );

δ = 9,56 ppm (dublet, 1 H, -NH-CO-).

Eksempel 35

7 β -[α -syn-Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-3-(1-ethyl-2-trifluormethyl-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl)-3-cephem-4-carboxylsyre

1,5 g (3,14 mmol) 7 β -[α -syn-methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-cephalosporansyre-natriumsalt opløses på den i

eksempel 5 beskrevne måde med 709 mg (3,6 mmol) 1-ethyl-5-mercapto-2-trifluormethyl-1,3,4-triazol og den ækvivalente mængde natriumbicarbonat i 50 ml vand og opvarmes til 67°C i 1,5 timer ved en pH-værdi på 7. Det fremkomne råprodukt renses ved udrivning med ethylacetat og tørres over kaliumhydroxid ved 37°C i vakuum.

Der fås 387 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,50 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1764 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

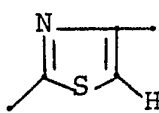
δ = 1,29 ppm (triplet, 3 H, -N-C-CH₃);

δ = 3,85 ppm (singlet, 3 H, =N-OCH₃);

δ = 4,14 ppm (kvartet, 2 H, -N-CH₂-C);

δ = 5,14 ppm (dublet, 1 H, 6-CH-);

δ = 5,76 ppm (kvartet, 1 H, 7-CH-);

δ = 6,74 ppm (singlet, 1 H, );

δ = 7,18 ppm (2 H, -NH₂);

δ = 9,56 ppm (dublet, 1 H, -NH-CO-).

Eksempel 36

7 β -[α -syn-Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-3-(2-acetamidomethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thiomethyl)-3-cephem-4-carboxylsyre

1,5 g (3,14 mmol) 7 β -[α -syn-methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-cephalosporansyre-natriumsalt opløses med 699 mg (3,7 mmol) 2-acetamidomethyl-5-mercapto-1,3,4-thiadiazol og den ækvivalente mængde natriumbicarbonat i 50 ml vand og opvarmes til 65°C i 6 timer ifølge eksempel 5. Råproduktet renses ved udrivning med ethylacetat.

Der fås 0,67 g af den i overskriften angivne forbindelse.

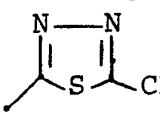
R_f : 0,32 (acetone:iseddike = 10:1).

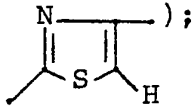
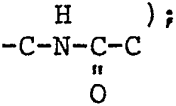
IR (KBr): 1760 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

δ = 1,88 ppm (singlet, 3 H, CH₃-CO-N);

δ = 3,86 ppm (singlet, 3 H, =N-OCH₃);

δ = 4,56 ppm (dublet, 2 H, );

$\delta = 5,12$ ppm (dublet, 1 H, 6-CH-);
 $\delta = 5,77$ ppm (kvartet, 1 H, 7-CH-);
 $\delta = 6,74$ ppm (singlet, 1 H, );
 $\delta = 7,12$ ppm (2 H, -NH₂);
 $\delta = 8,73$ ppm (triplet, 1 H, );
 $\delta = 9,56$ ppm (dublet, 1 H, -NH-C(=O)-).

Eksempel 37

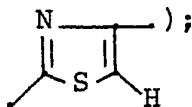
7 β -[α -syn-Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acet-amido]-3-[1-ethyl-2-(3-pyridyl)-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 742 mg (3,6 mmol) 1-ethyl-5-mercapto-2-(3-pyridyl)-1,3,4-triazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 63°C i 4,5 timer. Der fås 675 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

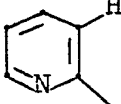
R_f: 0,19 (ethylacetat:methanol:iseddike = 20:10:1).

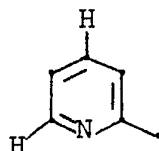
IR (KBr): 1765 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

$\delta = 1,16$ ppm (triplet, 3 H, N-C-CH₃);
 $\delta = 3,81$ ppm (singlet, 3 H, =N-O-CH₃);
 $\delta = 3,92$ ppm (kvartet, 2 H, -N-CH₂-C);
 $\delta = 4,14$ ppm (AB-spektrum, 2 H, -C3-CH₂-S-);
 $\delta = 5,12$ ppm (dublet, 1 H, 6-CH-);
 $\delta = 5,75$ ppm (kvartet, 1 H, 7-CH-);
 $\delta = 6,73$ ppm (singlet, 1 H, );

$\delta = 7,16$ ppm (singlet, 2 H, -NH₂);
 $\delta = 7,57$ ppm (multiplet, 1 H, H-);

$\delta = 8,08$ ppm (multiplet, 1 H, );

$\delta = 8,76$ ppm (multiplet, 2 H, );

$\delta = 9,54$ ppm (doublet, 1 H, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$).

Eksempel 38

7 β -[α -syn-Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-3-[1-methyl-2-(4-sulfamoylphenyl)-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylsyre

1,82 g (4 mmol) 7 β -[α -syn-methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-cephalosporansyre opløses i 30 ml vand under tilsætning af den beregnede mængde natriumbicarbonat. Der tilsættes 1,35 g (5 mmol) 1-methyl-5-mercapto-2-(4-sulfamoylphenyl)-1,3,4-triazol og den beregnede mængde natriumbicarbonat i 30 ml vand, reaktionsopløsningen indstilles om nødvendigt på en pH-værdi på 7,0-7,3 og opvarmes til 65°C i 8 timer. Efter afkøling indstilles en pH-værdi på 2 med 2 N saltsyre, bundfaldet frafiltreres og vaskes med en blanding af ethylacetat og vand. Råproduktet renses ved udrivning med ethanol. Der fås 650 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,32 (n-butanol:vand:ethanol:isodde = 5:2:1,5:1,5).

IR (KBr): 1760 cm^{-1} (β -lactambånd).

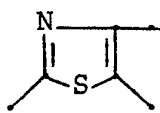
NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,5$ ppm (singlet, 3 H, $-\text{N}-\text{CH}_3$);

$\delta = 3,8$ ppm (singlet, 3 H, $=\text{N}-\text{OCH}_3$);

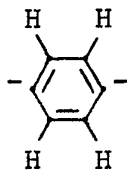
$\delta = 5,1$ ppm (doublet, 1 H, 6-CH-);

$\delta = 5,7$ ppm (kvartet, 1 H, 7-CH-);

$\delta = 6,7$ ppm (singlet, 1 H, );

$\delta = 7,2$ ppm (2 H, $-\text{NH}_2$);

$\delta = 7,47$ ppm (2 H, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$);

$\delta = 7,93$ ppm (multiplet, 4 H, );

$\delta = 9,5$ ppm (doublet, 1 H, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$).

Eksempel 39

7β-[α-syn-Methoximino-α-(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-
-3-[1-allyl-2-(4-sulfamoylphenyl)-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl]-
-3-cephem-4-carboxylsyre

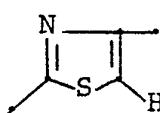
På den i eksempel 38 angivne måde under anvendelse af 1,48 g (5 mmol) 1-allyl-5-mercapto-2-(4-sulfamoylphenyl)-1,3,4-triazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 10 timer. Der fås 0,78 g af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,42 (n-butanol:vand:ethanol:iseddike = 5:2:1,5:1,5).

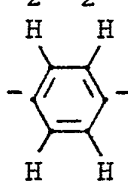
NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

δ = 3,83 ppm (singlet, 3 H, =N-OCH₃);

δ = 4,7-5,2 og 5,5-6,1 ppm (multiplet, 5 H, -CH₂-CH=CH₂);

δ = 6,67 ppm (singlet, 1 H, );

δ = 7,41 ppm (singlet, 2 H, -SO₂NH₂);

δ = 7,87 ppm (multiplet, 4 H, );

Eksempel 40

7β-[α-syn-Methoximino-α-(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-
-3-[2-(4-sulfamoylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thiomethyl]-3-cephem-
-4-carboxylsyre

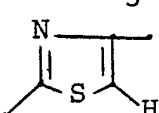
På den i eksempel 38 beskrevne måde under anvendelse af 1,39 g (5 mmol) 5-mercapto-2-(4-sulfamoylphenyl)-1,3,4-thiadiazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 55-60°C i 8 timer. Det isolerede råprodukt renses ved genopløsning i 1 N natriumbicarbonatopløsning og fornyet udfældning med 2 N saltsyre. Der fås 400 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,45 (n-butanol:vand:ethanol:iseddike = 5:2:1,5:1,5).

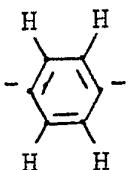
IR (KBr): 1755 cm⁻¹ (β-lactambånd).

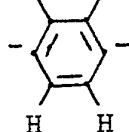
NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

δ = 3,87 ppm (singlet, 3 H, =N-OCH₃);

δ = 6,8 ppm (singlet, 1 H, );

δ = 7,5 ppm (2 H, -SO₂NH₂);

$\delta = 8,0$ ppm (multiplet, 4 H, );



$\delta = 9,5$ ppm (dublet, 1 H, ).

Eksempel 41

7 β -[α -syn-Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-
-3-[2-(4-sulfamoylphenyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl-thiomethyl]-3-cephem-
-4-carboxylsyre

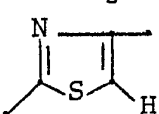
På den i eksempel 40 beskrevne måde under anvendelse af
1,3 g (5 mmol) 5-mercapto-2-(4-sulfamoylphenyl)-1,3,4-oxadiazol.
Der fås 450 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,40 (n-butanol:vand:ethanol:iseddike = 5:2:1,5:1,5).

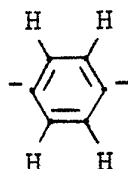
IR (KBr): 1758 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,85$ ppm (singlet, 3 H, $=N-OCH_3$);

$\delta = 6,75$ ppm (singlet, 1 H, );

$\delta = 7,48$ ppm (2 H, $-SO_2NH_2$);

$\delta = 8,0$ ppm (multiplet, 4 H, );

$\delta = 9,45$ ppm (dublet, 1 H, ).

Eksempel 42

7 β -[α -syn-Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-
-3-(4-(3-pyridyl)-thiazol-2-yl-thiomethyl)-3-cephem-4-carboxylsyre

1,82 g (4 mmol) 7 β -[α -syn-methoximino- α -(2-amino-thiazol-
-4-yl)-acetamido]-cephalosporansyre opløses sammen med den ækviva-
lente mængde natriumhydrogencarbonat i 50 ml vand. Efter tilsæt-
ning af 0,97 g (5 mmol) 4-(3-pyridyl)-2-mercapto-thiazol og den
ækvivalente mængde natriumhydrogencarbonat opvarmes til 65°C i
6 timer. Der filtreres efter afkøling og indstilles på en pH-værdi

på 3,2 med 2 N HCl. Det udfældede bundfald vaskes med ethylacetat og vand og tørres. Efter udrivning med alkohol bliver der 0,8 g af den i overskriften angivne forbindelse tilbage.

R_f : 0,49 (n-butanol:vand:ethanol:iseddike = 5:2:1,5:1,5).

Smp.: Sønderdeling $> 250^\circ\text{C}$.

IR (KBr): 1768 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO):

$\delta = 3,83\text{ ppm}$ (N-OCH₃);

$\delta = 6,67\text{ ppm}$ (singlet, thiazolringproton);

$\delta = 7,25 - 9,15\text{ ppm}$ (4 H, flere multipletter, pyridylringprotoner);

$\delta = 8,2\text{ ppm}$ (1 H, singlet, mercaptothiazolproton);

$\delta = 9,5\text{ ppm}$ (dublet, 1 H, -CONH-).

Eksempel 43

7 β -[α -syn-Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-
-3-(5-ethoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-6-methyl-pyridin-2-yl-thiomethyl)-
-3-cephem-4-carboxylsyre

1,82 g (4 mmol) 7 β -[α -syn-methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-cephalosporansyre opløses i ca. 50 ml vand og neutraliseres med NaHCO₃.

1,15 g (5 mmol) 4-hydroxy-2-mercapto-6-methyl-pyridin-5-yl-eddikesyreethylester opløses sammen med 0,5 g NaHCO₃ i 50 ml H₂O under tilsætning af en ringe mængde acetone og sættes til opløsningen af cephalosporinet. Der omrøres ved $55-60^\circ\text{C}$ i 10 timer. Der frafiltreres efter afkøling og fældes i fraktioner med 1 N HCl. I pH-området på 5 - 3,5 udfælder 1,1 g af produktet. Ved optagelse i alkohol og frafiltrering fra det uopløste materiale kan der fås 0,85 g af det rene produkt.

R_f : 0,50 (n-butanol:vand:ethanol:iseddike = 5:2:1,5:1,5).

Smp.: Sønderdeling $> 220^\circ\text{C}$.

IR (KBr): 1765 cm^{-1} (β -lactambånd).

1720 cm^{-1} (-COOC₂H₅).

NMR (d_6 -DMSO):

$\delta = 9,6\text{ ppm}$ (1 H, dublet, -CONH-);

$\delta = 6,76\text{ ppm}$ (1 H, singlet, thiazolringproton);

$\delta = 4,1\text{ ppm}$ (2 H, kvartet, -COO-CH₂-);

$\delta = 3,9\text{ ppm}$ (3 H, singlet, =NOCH₃);

$\delta = 3,5\text{ ppm}$ (2 H, singlet, -CH₂-COO-);

$\delta = 1,2\text{ ppm}$ (3 H, triplet, -COO-CH₂-CH₃).

Eksempel 44

7 β -[α -syn-Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-
-3-(4-hydroxy-5-carboxymethyl-6-methyl-pyrimidin-2-yl-thiomethyl)-
-3-cephem-4-carboxylsyre

1,82 g (4 mmol) 7 β -[α -syn-methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-cephalosporansyre opløses i 20 ml vand under tilsætning af den beregnede mængde NaHCO₃. Dertil sættes en opløsning af 1,1 g (6 mmol) [2-mercapto-4-hydroxy-6-methyl-pyrimidyl-(5)]-eddikesyre og 0,5 g NaOH i 10 ml vand. Der omrøres ved 50-60°C i 20 timer, idet pH-værdien holdes på 7 - 7,5. Der filtreres efter afkøling og fældes i fraktioner ved syrning med 1 N HCl. Ved en pH-værdi mellem 4,3 og 2,8 udfældes der 0,7 g af det rene produkt. Smp.: 230°C (sønderdeling).

IR (KBr): 1765 cm⁻¹ (β -lactam).

NMR (d₆-DMSO):

δ = 2,2 ppm (3 H, singlet, -CH₃);

δ = 3,4 (2 H, singlet, -CH₂-COO-);

δ = 3,86 ppm (3 H, singlet, =NOCH₃);

δ = 6,76 ppm (1 H, singlet, thiazolringproton).

Eksempel 45

7 β -[α -Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-
-3-(4-carboxymethyl-1,3-thiazol-4-yl-thiomethyl)-3-cephem-4-carboxylsyre

2,3 g (5 mmol) 7 β -[α -methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-cephalosporansyre opløses sammen med ækvivalente mængder natriumhydrogencarbonat i 50 ml vand. Under tilsætning af 2 ækvivalenter natriumhydrogencarbonat opløses 0,9 g (5 mmol) 2-mercapto-1,3-thiazol-4-yl-eddikesyre i vand og sættes til opløsningen af cephalosporinet. Efter 7 timers omrøring ved en pH-værdi på 7 - 7,2 og 60°C får opløsningen lov at afkøle, og den syrnes dernæst med 2 N saltsyre til en pH-værdi på 2,5. Bundfaldet frafiltreres, vaskes med ethylacetat og vand og tørres. Der fås 1,39 g af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,34 (n-butanol:vand:ethanol:iseddike = 5:2:1,5:1,5).

IR (KBr): 1762 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO):

- $\delta = 3,7$ ppm (2 H, singlet, $-\text{CH}_2-\text{COO}-$);
- $\delta = 3,83$ ppm (3H, singlet, $=\text{NOCH}_3$);
- $\delta = 5,1$ ppm (1 H, dublet, 6-CH-);
- $\delta = 5,73$ ppm (1H, kvartet, 7-CH-);
- $\delta = 6,7$ ppm (1 H, singlet, aminothiazol-ringproton);
- $\delta = 7,17$ ppm (2 H, $-\text{NH}_2$);
- $\delta = 7,4$ ppm (1 H, singlet, mercaptothiazol-ringproton);
- $\delta = 9,55$ ppm (1 H, dublet, $-\text{NH}-\text{CO}-$).
- $\delta = 5,74$ ppm (kvartet, 1 H, 7-CH-);
- $\delta = 6,73$ ppm (singlet, syn= CH -thiazol);
- $\delta = 7,17$ ppm (2 H, $-\text{NH}_2$);
- $\delta = 7,44$ ppm (singlet, anti= CH -thiazol);
- $\delta = 9,56$ ppm (dublet, 1 H, $-\text{CO}-\text{NH}-$).

Eksempel 46

7 β -[α -syn-Methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-
-3-[2-(3-carboxyl-propionyl-amido)-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thiomethyl]-
-3-cephem-4-carboxylsyre

1,5 g (3,3 mmol) 7 β -[α -syn-methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-cephalosporansyre opløses med den ækvimolære mængde natriumhydrogencarbonat i 50 ml vand. Der tilsættes en opløsning af 839 mg (3,6 mmol) 5-mercapto-2-(β -carboxy-propionyl-amido)-1,3,4-thiadiazol og 303 mg (3,6 mmol) natriumhydrogencarbonat i 30 ml vand, og om nødvendigt indstilles opløsningen på en pH-værdi på 6,8 - 7,2 med 1 N natriumhydrogencarbonatopløsning. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C under omrøring i 4 timer, og idet pH-værdien holdes konstant. Efter afkøling indstilles en pH-værdi på 5 med 2 N saltsyre, der ekstraheres med eddikesyreethylester, og den vandige fase syrnes til en pH-værdi på 2 med 2 N saltsyre. Bundfaldet frafiltreres, vaskes med vand og renses ved genopløsning i 1 N natriumbicarbonatopløsning og fornyet udfældning med 2 N saltsyre. Reaktionsproduktet tørres over kaliumhydroxid ved 37°C i vakuum. Der fås 550 mg 7 β -[α -syn-methoximino- α -(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-3-[2-(β -carboxyl-propionyl-amido)-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylsyre.

R_f : 0,37 (acetone:iseddike = 10:1),

0,35 (eddikesyreethylester:isopropanol:vand = 20:15:10).

(Forbindelsen er endnu ikke smeltet ved 290°C).

IR (KBr): 1761 cm⁻¹ (β-lactambånd).

NMR (d₆-DMSO):

δ = 3,82 ppm (singlet, 4 H, -N-CO-CH₂-CH₂-CO-);

δ = 5,08 ppm (dublet, 1 H, C-6-H);

δ = 5,71 ppm (kvartet, 1 H, C-);

δ = 6,75 ppm (singlet, 1 H, =CH-thiazol);

δ = 9,56 ppm (dublet, 1 H, -CO-NH-C-7).

Eksempel 47

7β-[α-syn-Methoximino-α-(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-
-3-[1-carboxymethyl-tetrazol-5-yl-thiomethyl]-3-cephem-4-carboxyl-
syre

På den i eksempel 45 angivne måde under anvendelse af 0,8 g (5 mmol) 1-carboxymethyl-5-mercapto-tetrazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 5 timer. Der isoleres 0,95 g af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,47 (n-butanol:vand:ethanol:iseddike = 5:2:1,5:1,5).

IR (KBr): 1765 cm⁻¹ (β-lactambånd).

NMR (d₆-DMSO):

δ = 3,86 ppm (3 H, singlet, =NOCH₃);

δ = 5,33 ppm (2 H, singlet, -CH₂-COO-);

δ = 6,75 ppm (1 H, singlet, thiazolringproton);

δ = 7,22 ppm (2 H, -NH₂);

δ = 9,55 (1 H, dublet, -NH-CO-).

Eksempel 48

7β-[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-[2-(pyrid-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl-thiomethyl]-ceph-3-em-4-
-carboxylsyre

På den i eksempel 5 beskrevne måde under anvendelse af 644 mg (3,6 mmol) 5-mercapto-2-(pyrid-3-yl)-1,3,4-oxadiazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 4 timer. Der isoleres 784 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,33 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1764 cm^{-1} (β -lactambånd).

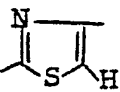
NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta^1 = 3,81$ ppm (s, 3H, =N-OCH₃);

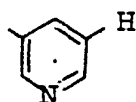
$\delta^1 = 4,33$ ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-);

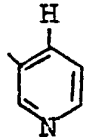
$\delta^1 = 5,11$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

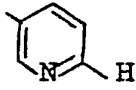
$\delta^1 = 5,74$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

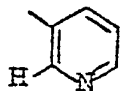
$\delta^1 = 6,72$ ppm (s, 1H, );

$\delta^1 = 7,14$ ppm (s, 2H, -NH₂);

$\delta^1 = 7,59$ ppm (m, 1H, );

$\delta^1 = 8,23$ ppm (m, 1H, );

$\delta^1 = 8,74$ ppm (m, 1H, );

$\delta^1 = 9,04$ ppm (m, 1H, );

$\delta^1 = 9,54$ ppm (d, 1H, -CO -  - N -).

Eksempel 49

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-[2-(pyrid-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl-thiomethyl]-ceph-3-em-4-
-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 644 mg (3,6 mmol) 5-mercapto-2-(pyrid-2-yl)-1,3,4-oxadiazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 55°C i 3 timer. Det isolerede råprodukt renses ved udrivning med ethylacetat. Der fås 384 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,44 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

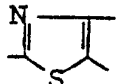
δ = 3,52 ppm (AB, 2-CH₂-);

δ = 3,76 ppm (s, 3H, = N-OCH₃);

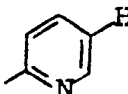
δ = 4,36 ppm (AB, 3-CH₂-S);

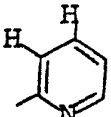
δ = 5,12 ppm (d, 1H, 6-CH-);

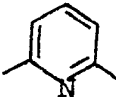
δ = 5,76 ppm (k, 1H, 7-CH-);

δ = 6,73 ppm (s, 1H, );

δ = 7,16 ppm (s, 2H, -NH₂);

δ = 7,63 ppm (m, 1H, );

δ = 8,04 ppm (m, 2H, );

δ = 8,74 ppm (m, 1H, );

δ = 9,58 ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 50

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(2-amino-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 418 mg (3,6 mmol) 2-amino-5-mercapto-1H-1,3,4-triazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 4 timer. Det isolerede råprodukt renses ved udrivning med ethylacetat. Der fås 430 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,41 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1756 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

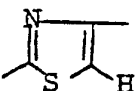
δ = 3,63 ppm (AB, 2-CH₂-);

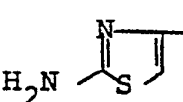
δ = 3,83 ppm (s, 3H, = N-OCH₃);

δ = 4,00 ppm (AB, 3-CH₂-S-);

δ = 5,09 ppm (d, 1H, 6-CH-);

δ = 5,73 ppm (k, 1H, 7-CH-);

δ = 6,73 ppm (s, 1H, );

δ = 7,17 ppm (s, 2H, );

δ = 9,56 ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 51

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(4,6-diamino-pyrimidin-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 511 mg (3,6 mmol) 4,6-diamino-2-mercapto-pyrimidin. Reaktionsopløsningen opvarmes til 65°C i 2 timer, og det isolerede råprodukt renses ved udrivning med ethylacetat. Der fås 1,14 g af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,43 (acetone:iseddike = 10:1).

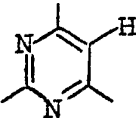
IR (KBr): 1754 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (D_6 -DMSO, 60 MHz):

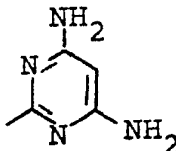
$\delta = 3,56$ ppm (AB, $2-CH_2-$);

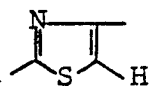
$\delta = 3,79$ ppm (s, 3H, $= N-OCH_3$);

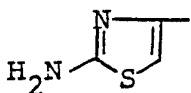
$\delta = 4,15$ ppm (AB, 2H, $3-CH_2-S-$);

$\delta = 5,07$ ppm (m, 2H, $6-CH-$ + );

$\delta = 5,65$ ppm (k, 1H, $7-CH-$);

$\delta = 6,06 + 6,67$ ppm (2s, 4H, );

$\delta = 6,79$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 7,12$ ppm (s, 2H, );

$\delta = 9,48$ ppm (d, 1H, $-CO-NH-$).

Eksempel 52

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-(4,6-diamino-pyrimidin-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre-
-natriumsalt-dihydrat

1 g af den ifølge eksempel 51 fremstillede forbindelse
opslættes i en ringe mængde vand. Blandingen indstilles hurtigt på
en pH-værdi på 7 med 1 N natriumhydroxid under omrøring og isafkø-
ling og filtreres, og filtratet frysetørres. Der fås 678 mg af
den i overskriften angivne forbindelse.

Grundstofanalyse for $C_{18}H_{18}N_9O_5S_3Na \cdot 2 H_2O$

Beregnet: C = 36,3%, H = 3,7%, N = 21,2%, O = 18,8%, S = 16,1%, Na = 3,9%.

Fundet: C = 34,4%, H = 3,7%, N = 20,8%, O = 16,8%, S = 11,6%, Na = 3,6%.

Eksempel 53

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-[1-(β -carboxyethyl)-tetrazol-5-yl-thiomethyl]-ceph-3-em-4-carb-
oxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af

625 mg (3,6 mmol) 1-(β -carboxyethyl)-5-mercapto-tetrazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 3,5 timer, og det isolerede råprodukt renses ved udrivning med ethylacetat. Der fås 421 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,43 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1760 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta^1 = 2,89$ ppm (t, 2H, $-\text{C}-\text{CH}_2-\text{COO}-$);

$\delta^1 = 3,64$ ppm (AB, 2- CH_2-);

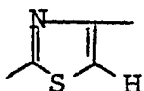
$\delta^1 = 3,82$ ppm (s, 3H, $=\text{N}-\text{OCH}_3$);

$\delta^1 = 4,23$ ppm (AB, 3- $\text{CH}_2-\text{S}-$);

$\delta^1 = 4,38$ ppm (t, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{COO}-$);

$\delta^1 = 5,06$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta^1 = 5,72$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta^1 = 6,70$ ppm (s, 1H, );

$\delta^1 = 7,12$ ppm (s, 2H, $-\text{NH}_2$);

$\delta^1 = 9,52$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$).

Eksempel 54

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-[1-ethyl-2-(pyrid-4-yl)-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl]-ceph-3-
-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 742 mg (3,6 mmol) 1-ethyl-5-mercapto-2-(pyrid-4-yl)-1,3,4-triazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 2 timer, og det isolerede råprodukt renses ved udrivning med ethylacetat. Der fås 226 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,20 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1767 cm^{-1} (β -lactambånd).

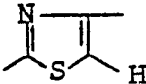
NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 1,22$ ppm (t, 3H, N-C-CH₃);

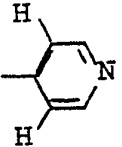
$\delta = 3,81$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃);

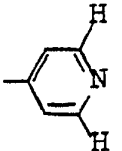
$\delta = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta = 5,72$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta = 6,71$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 7,12$ ppm (s, 2H, -NH₂);

$\delta = 7,67$ ppm (m, 2H, );

$\delta = 8,75$ ppm (m, 2H, );

$\delta = 9,55$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 55

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-(5,6-diamino-4-hydroxy-pyrimidin-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-
-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 658 mg (3,6 mmol) 5,6-diamino-4-hydroxy-2-mercapto-pyrimidin. Reaktionsopløsningen opvarmes til 55°C i 7,5 timer, og det isolerede råprodukt renses ved udrivning med ethylacetat. Der fås 857 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,06 (acetone:iseddike = 10:1).

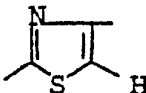
IR (KBr): 1752 cm⁻¹ (β -lactambånd).

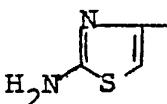
NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,80$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃);

$\delta = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta = 5,68$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta = 6,71$ ppm (s, 1H, );

$\delta^1 = 7,15$ ppm (s, 2H, );

$\delta^1 = 9,53$ ppm (k, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 56

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-(4-amino-6-hydroxy-pyrimidin-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carb-
oxylsyre

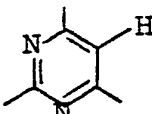
På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 580 mg (3,6 mmol) 4-amino-6-hydroxy-2-mercapto-pyrimidin. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 5 timer, og det isolerede råprodukt renses ved udrivning med ethylacetat. Der fås 907 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,23 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1759 cm⁻¹ (β -lactambånd).

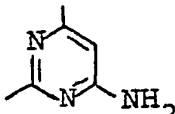
NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

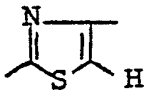
$\delta^1 = 3,82$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃);

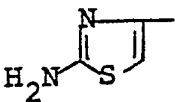
$\delta^1 = 4,97$ ppm (s, 1H, );

$\delta^1 = 5,11$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta^1 = 5,67$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta^1 = 6,38$ ppm (s, 2H, );

$\delta^1 = 6,71$ ppm (s, 1H, );

$\delta^1 = 7,15$ ppm (s, 2H, );

$\delta^1 = 9,50$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 57

7β-[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(benzimidazol-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 540 mg (3,6 mmol) 2-mercapto-benzimidazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 5 timer, og det isolerede råprodukt renses ved udrivning med ethylacetat. Der fås 517 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,42 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (β-lactambånd).

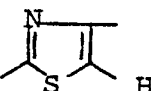
NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

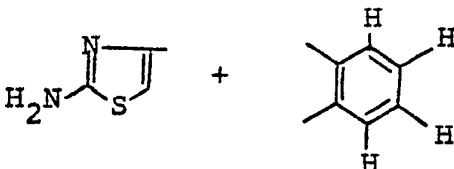
δ = 3,81 ppm (s, 3H, = N-OCH₃);

δ = 4,32 ppm (AB, 3-CH₂-S-);

δ = 5,09 ppm (d, 1H, 6-CH-);

δ = 5,69 ppm (k, 1H, 7-CH-);

δ = 6,68 ppm (s, 1H, );

δ = 7,0-7,6 ppm (m, 6H, );

δ = 9,49 ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 58

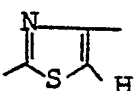
7β-[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(1-allyl-2-trifluormethyl-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 627 mg (3 mmol) 1-allyl-5-mercapto-2-trifluormethyl-1,3,4-triazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 6 timer, og det isolerede råprodukt renses ved udrivning med ethylacetat. Der fås 321 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,24 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1765 cm⁻¹ (β-lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

- $\delta^1 = 3,82$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃);
 $\delta^1 = 4,21$ ppm (AB, 3-CH₂-S-);
 $\delta^1 = 5,06$ ppm (d, 1H, 6-CH-);
 $\delta^1 = 5,21$ ppm (d, 2H, N-CH₂-C=);
 $\delta^1 = 5,65$ ppm (k, 1H, 7-CH-);
 $\delta^1 = 6,70$ ppm (s, 1H, );
 $\delta^1 = 7,12$ ppm (s, 2H, -NH₂);
 $\delta^1 = 9,51$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 59

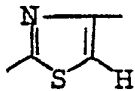
7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
 -3-(1-n-butyl-2-trifluormethyl-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-
 -3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 810 mg (3,6 mmol) 1-n-butyl-5-mercapto-2-trifluormethyl-1,3,4-triazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 65°C i 4,5 timer. Der isoleres 433 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,30 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1768 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

- $\delta^1 = 0,87$ ppm (t, 3H, N-C-C-C-CH₃);
 $\delta^1 = 1,48$ ppm (m, 4H, N-C-CH₂-CH₂-C);
 $\delta^1 = 3,63$ ppm (AB, 2H, 2-CH₂-);
 $\delta^1 = 3,80$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃);
 $\delta^1 = 4,01$ ppm (t, 2H, -N-CH₂-C-C-C);
 $\delta^1 = 4,25$ ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-);
 $\delta^1 = 5,08$ ppm (d, 1H, 6-CH-);
 $\delta^1 = 5,72$ ppm (k, 1H, 7-CH-);
 $\delta^1 = 6,70$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 7,12$ ppm (s, 2H, $-\text{NH}_2$);
 $\delta = 9,53$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$).

Eksempel 60

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
 -3-[1-ethyl-2-(thien-2-yl)-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl]-ceph-3-
 -em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af
 760 mg (3,6 mmol) 1-ethyl-5-mercapto-2-(thien-2-yl)-1,3,4-triazol.
 Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 4 timer. Der isoleres
 670 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,53 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1768 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

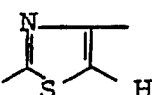
$\delta = 1,24$ ppm (t, 3H, $\text{N}-\text{C}-\text{CH}_3$);

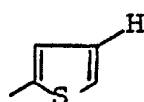
$\delta = 3,83$ ppm (s, 3H, $= \text{N}-\text{OCH}_3$);

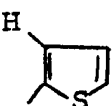
$\delta = 4,19$ ppm (m, 4H, $3-\text{CH}_2-\text{S}-$ + $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}$);

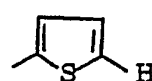
$\delta = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta = 5,71$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta = 6,70$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 7,16$ ppm (m, 3H, $\text{H}_2\text{N}-$ + );

$\delta = 7,54$ ppm (m, 1H, );

$\delta = 7,79$ ppm (m, 1H, );

$\delta = 9,51$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$).

Eksempel 61

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-(2-aminomethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-
-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 551 mg (3,6 mmol) 2-aminomethyl-5-mercapto-1,3,4-thiadiazol-hydrochlorid. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 2,5 timer, og det isolerede råprodukt renses ved udrivning med ethylacetat. Der fås 914 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,40 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1753 cm⁻¹ (β -lactambånd).

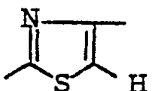
NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

δ = 3,81 ppm (s, 3H, = N-OCH₃);

δ = 4,22 ppm (s, 2H, -CH₂-N);

δ = 5,06 ppm (d, 1H, 6-CH-);

δ = 5,71 ppm (k, 1H, 7-CH-);

δ = 6,69 ppm (s, 1H, );

δ = 7,11 ppm (s, 2H, -NH₂);

δ = 9,53 ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 62

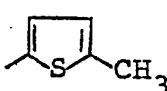
7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-[2-(5-methyl-thien-2-yl)-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl]-ceph-
-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 847 mg (3,6 mmol) 5-mercapto-2-(5-methyl-thien-2-yl)-1H-1,3,4-triazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 1 time, og det isolerede råprodukt renses ved udrivning med ethylacetat. Der fås 1,14 g af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,51 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (β -lactambånd).

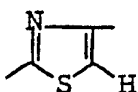
NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

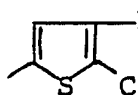
δ = 2,51 ppm (s, );

δ = 3,80 ppm (s, 3H, = N-OCH₃);

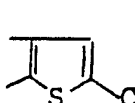
$\delta^1 = 5,06$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta^1 = 5,69$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta^1 = 6,67$ ppm (s, 1H, );

$\delta^1 = 6,81$ ppm (d, 1H, );

$\delta^1 = 7,10$ ppm (s, 2H, -NH₂);

$\delta^1 = 7,40$ ppm (d, 1H, H );

$\delta^1 = 9,50$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 63

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-(2-hydroxy-1-phenyl-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-
-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 695 mg (3,6 mmol) 2-hydroxy-5-mercapto-1-phenyl-1,3,4-triazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 55-65°C i 5 timer, og det isolerede råprodukt renses ved udrivning med ethylacetat. Der fås 857 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,41 (acetone:iseddike = 10:1).

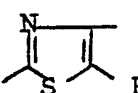
IR (KBr): 1770 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

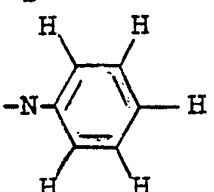
$\delta^1 = 3,82$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃);

$\delta^1 = 5,01$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta^1 = 5,67$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta^1 = 6,67$ ppm (s, 1H, );

$\delta^1 = 7,13$ ppm (s, 2H, -NH₂);

$\delta^1 = 7,40$ ppm (m, 5H, );

$\delta^1 = 9,49$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 64

7β-[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-(3-hydroxy-1-methyl-1,2,4-triazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-
-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 472 mg (3,6 mmol) 3-hydroxy-5-mercapto-1-methyl-1,2,4-triazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 55-60°C i 5 timer, og det isolerede råprodukt renses ved udrivning med ethylacetat. Der fås 308 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,16 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1751 cm⁻¹ (β-lactambånd).

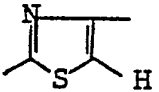
NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

δ = 3,54 ppm (s, 3H, -N-CH₃);

δ = 3,83 ppm (s, 3H, = N-OCH₃);

δ = 5,10 ppm (d, 1H, 6-CH-);

δ = 5,69 ppm (k, 1H, 7-CH-);

δ = 6,70 ppm (s, 1H, );

δ = 7,12 ppm (s, 2H, -NH₂);

δ = 9,51 ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 65

7β-[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-[2-(3-furyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl-thiomethyl]-ceph-3-em-4-carb-
oxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 605 mg (3,6 mmol) 2-(3-furyl)-5-mercapto-1,3,4-oxadiazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 5,5 timer, og det isolerede råprodukt renses ved udrivning med ethylacetat. Der fås 449 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,52 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1754 cm⁻¹ (β-lactambånd).

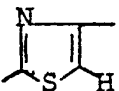
NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

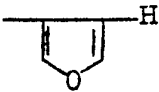
$\delta = 3,82$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃);

$\delta = 4,26$ ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-);

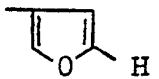
$\delta = 5,10$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

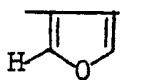
$\delta = 5,65$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta = 6,69$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 6,88$ ppm (d, 1H, );

$\delta = 7,10$ ppm (s, bredt, 2H, -NH₂);

$\delta = 7,85$ ppm (d, 1H, );

$\delta = 8,45$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 9,52$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 66

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-[2-(3-furyl)-1-methyl-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl]-ceph-3-em-
-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 653 mg (3,6 mmol) 2-(3-furyl)-5-mercapto-1-methyl-1,3,4-triazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 5,5 timer, og det isolerede råprodukt renses ved udrivning med ethylacetat. Der fås 500 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,33 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1761 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (D_6 -DMSO, 60 MHz):

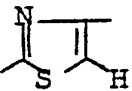
$\delta = 3,61$ ppm (s, 3H, -N-CH₃);

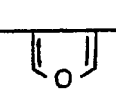
$\delta = 3,81$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃);

$\delta = 4,08$ ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-);

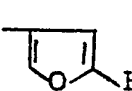
$\delta = 5,06$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

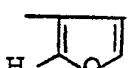
$\delta = 5,69$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta = 6,68$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 6,85$ ppm (m, 1H, );

$\delta = 7,10$ ppm (s, bredt, 2H, $-\text{NH}_2$);

$\delta = 7,81$ ppm (m, 1H, );

$\delta = 8,38$ ppm (m, 1H, );

$\delta = 9,50$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$).

Eksempel 67

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(2,6-diamino-pyrimidin-4-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 688 mg 2,6-diamino-4-mercapto-pyrimidin. Reaktionsopløsningen opvarmes til 65°C i 3 timer. Der isoleres 861 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,18 (acetone:iseddike = 10:1).

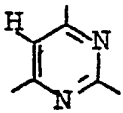
IR (KBr): 1753 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

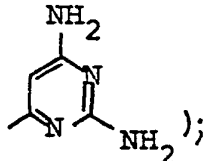
$\delta = 3,51$ ppm (AB, 2- CH_2 -);

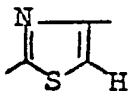
$\delta = 3,79$ ppm (s, = $\text{N}-\text{OCH}_3$);

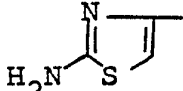
$\delta = 5,07$ ppm (d, 1H, 6- CH -);

$\delta = 5,58$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 5,65$ ppm (k, 1H, 7- CH -);

$\delta = 6,00 + 6,31$ ppm (2s, bredt, 4H, );

$\delta = 6,65$ ppm (s, 1H, );

$\delta^1 = 7,12$ ppm (s, bredt, 2H, );

$\delta^1 = 9,50$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 68

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(1H-imidazol-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 360 mg (3,6 mmol) 2-mercapto-1H-imidazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 64°C i 3 timer. Der isoleres 492 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,28 (ethylacetat:methanol:iseddike = 20:10:1).

IR (KBr): 1762 cm^{-1} (β -lactambånd).

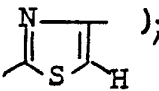
NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

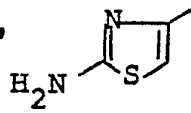
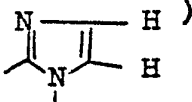
$\delta^1 = 3,55$ ppm (AB, 2-CH₂-);

$\delta^1 = 3,77$ ppm (s, = N-OCH₃);

$\delta^1 = 5,03$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta^1 = 5,64$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta^1 = 6,67$ ppm (s, 1H, );

$\delta^1 = 7,10$ ppm (m, 4H,  , );

$\delta^1 = 9,50$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 69

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-[2-(thien-3-yl)-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl]-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 659 mg (3,6 mmol) 5-mercapto-2-(thien-3-yl)-1H-1,3,4-triazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 65°C i 5 timer. Der isoleres 1,37 g af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,45 (ethylacetat:methanol:iseddike = 20:10:1).

IR (KBr): 1761 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

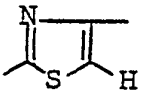
$\delta = 3,54$ ppm (AB, 2-CH₂-);

$\delta = 3,73$ ppm (s, = N-OCH₃);

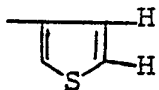
$\delta = 4,17$ ppm (AB, 3-CH₂-S-);

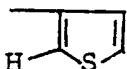
$\delta = 5,02$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta = 5,64$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta = 6,63$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 7,09$ ppm (s, bredt, 2H, -NH₂);

$\delta = 7,52$ ppm (m, 2H, );

$\delta = 7,97$ ppm (m, 1H, );

$\delta = 9,47$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 70

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(pyrimidin-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 403 mg (3,6 mmol) 2-mercapto-pyrimidin. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 2,5 timer, og det isolerede råprodukt renses ved ud-rivning med ethylacetat. Der fås 496 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_F: 0,31 (ethylacetat:methanol:iseddike = 20:10:1).

IR (KBr): 1765 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

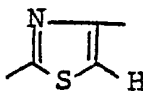
$\delta = 3,50$ ppm (AB, 2-CH₂-);

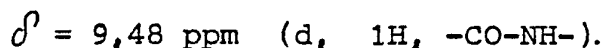
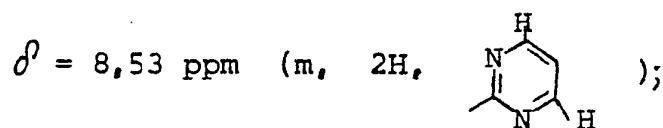
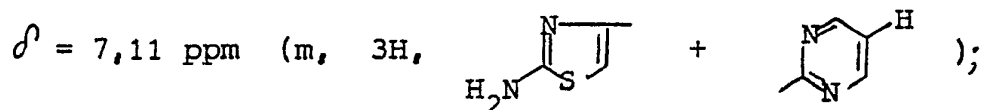
$\delta = 3,74$ ppm (s, = N-OCH₃);

$\delta = 4,53$ ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-);

$\delta = 5,04$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta = 5,66$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta = 6,64$ ppm (s, 1H, );



Eksempel 71

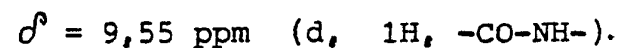
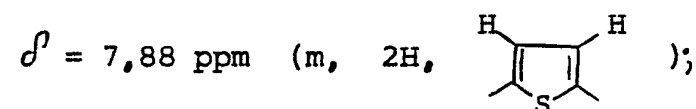
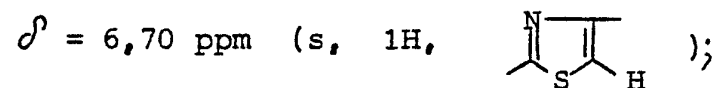
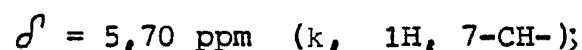
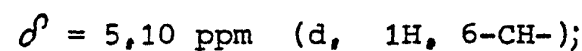
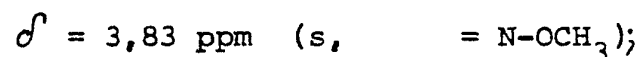
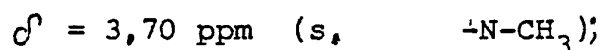
7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-[2-(5-brom-thien-2-yl)-1-methyl-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl]-
-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 994 mg (3,6 mmol) 2-(5-brom-thien-2-yl)-5-mercapto-1-methyl-1,3,4-triazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 3,5 timer, og det isolerede råprodukt renses ved udrivning med ethylacetat. Der fås 754 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,57 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1764 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):



Eksempel 72

7β-[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-[2-(5-brom-thien-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl-thiomethyl]-ceph-3-
-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 945 mg (3,6 mmol) 2-(5-brom-thien-2-yl)-5-mercapto-1,3,4-oxadiazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 3 timer, og det isolerede råprodukt renses ved udvinding med ethylacetat. Der fås 947 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,35 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1759 cm⁻¹ (β-lactambånd).

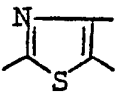
NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

δ = 3,84 ppm (s, = N-OCH₃);

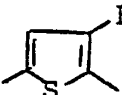
δ = 4,32 ppm (AB, 3-CH₂-S-);

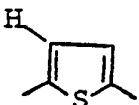
δ = 5,08 ppm (d, 1H, 6-CH-);

δ = 5,70 ppm (k, 1H, 7-CH-);

δ = 6,69 ppm (s, 1H, );

δ = 7,13 ppm (s, bredt, 2H, -NH₂);

δ = 7,38 ppm (d, 1H, );

δ = 7,68 ppm (d, 1H, );

δ = 9,53 ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 73

7β-[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-[2-(3-methoxy-thien-2-yl)-1-methyl-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl]-
-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 814 mg (3,6 mmol) 5-mercapto-2-(3-methoxy-thien-2-yl)-1-methyl-1,3,4-triazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 4,3 timer.

Der fås 791 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,29 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1765 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,48\text{ ppm}$ (s, -N-CH₃);

$\delta = 3,67\text{ ppm}$ (AB, 2-CH₂-);

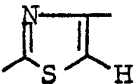
$\delta = 3,84\text{ ppm}$ (s, = N-OCH₃);

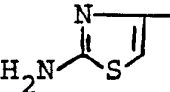
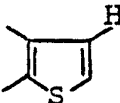
$\delta = 3,89\text{ ppm}$ (s, = C-OCH₃);

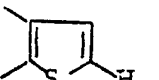
$\delta = 4,17\text{ ppm}$ (AB, 3-CH₂-S-);

$\delta = 5,11\text{ ppm}$ (d, 1H, 6-CH-);

$\delta = 5,73\text{ ppm}$ (k, 1H, 7-CH-);

$\delta = 6,72\text{ ppm}$ (s, 1H, );

$\delta = 7,13\text{ ppm}$ (m, 3H,  + );

$\delta = 7,74\text{ ppm}$ (d, 1H, );

$\delta = 9,53\text{ ppm}$ (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 74

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-(pyrid-4-yl)-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 328 mg (3,6 mmol) 4-mercapto-pyridin. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60-75°C i 5 timer. Der isoleres 780 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,22 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1757 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

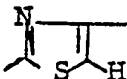
$\delta = 3,54\text{ ppm}$ (AB, 2-CH₂-);

$\delta = 3,84\text{ ppm}$ (s, = N-OCH₃);

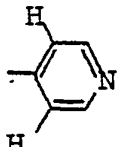
$\delta = 4,15\text{ ppm}$ (AB, 3-CH₂-S-);

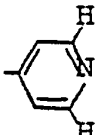
$\delta = 5,13$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta = 5,70$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta = 6,70$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 7,14$ ppm (s, bredt, 2H, -NH₂);

$\delta = 7,28$ ppm (d, 2H, );

$\delta = 8,31$ ppm (d, 2H, );

$\delta = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 75

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-[2-(5-methyl-thien-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl-thiomethyl]-ceph-
-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af
713 mg (3,6 mmol) 5-mercapto-2-(5-methyl-thien-2-yl)-1,3,4-oxadi-
azol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 6 timer. Der iso-
leres 1,09 g af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,56 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1765 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

$\delta = 2,51$ ppm (s, = C-CH₃);

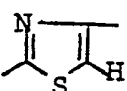
$\delta = 3,66$ ppm (AB, 2-CH₂-);

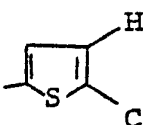
$\delta = 3,82$ ppm (s, = N-OCH₃);

$\delta = 4,32$ ppm (AB, 3-CH₂-S-);

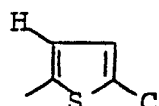
$\delta = 5,10$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta = 5,74$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta = 6,70$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 6,96$ ppm (m, 1H, );

$\delta = 7,15$ ppm (s, bredt, 2H, $-\text{NH}_2$);

$\delta = 7,52$ ppm (m, 1H, );

$\delta = 9,53$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$).

Eksempel 76

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-(2-methyl-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxyl-
syre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 414 mg (3,6 mmol) 5-mercapto-2-methyl-1H-1,3,4-triazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 5 timer. Der isoleres 730 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,34 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1754 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 2,29$ ppm (s, 3H, $= \text{C}-\text{CH}_3$);

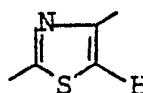
$\delta = 3,57$ ppm (AB, 2- CH_2);

$\delta = 3,84$ ppm (s, $= \text{N}-\text{OCH}_3$);

$\delta = 4,12$ ppm (AB, 3- CH_2 -S-);

$\delta = 5,06$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta = 5,73$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta = 6,71$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 7,15$ ppm (s, bredt, 2H, $-\text{NH}_2$);

$\delta = 9,52$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$).

Eksempel 777β-[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-(2-amino-purin-6-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 602 mg (3,6 mmol) 2-amino-6-mercapto-purin. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 4,2 timer, og det isolerede råprodukt renses ved udrivning med ethylacetat. Der fås 681 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,25 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1758 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

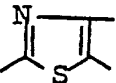
$\delta^1 = 3,55$ ppm (AB, 2-CH₂-);

$\delta^1 = 3,84$ ppm (s, = N-OCH₃);

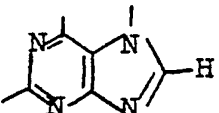
$\delta^1 = 4,12$ ppm (AB, 3-CH₂-S-);

$\delta^1 = 5,10$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta^1 = 5,69$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta^1 = 6,70$ ppm (s, 1H, );

$\delta^1 = 7,15$ ppm (s, bredt, 2H, -NH₂);

$\delta^1 = 7,87$ ppm (s, 1H, );

$\delta^1 = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 787β-[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-(purin-6-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 613 mg (3,6 mmol) 6-mercapto-purin. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 4 timer, og det isolerede råprodukt renses ved udrivning med ethylacetat. Der fås 809 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,29 (acetone:isodide = 10:1).

IR (KBr): 1760 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

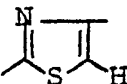
$\delta = 3,58\text{ ppm}$ (AB, 2-CH₂-);

$\delta = 3,80\text{ ppm}$ (s, = N-OCH₃);

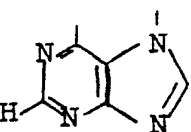
$\delta = 4,08\text{ ppm}$ (AB, 3-CH₂-S);

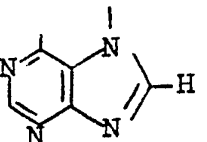
$\delta = 5,10\text{ ppm}$ (d, 6-CH-);

$\delta = 5,71\text{ ppm}$ (k, 1H, 7-CH-);

$\delta = 6,70\text{ ppm}$ (s, 1H, );

$\delta = 7,16\text{ ppm}$ (s, bredt, 2H, -NH₂);

$\delta = 8,41\text{ ppm}$ (s, 1H, );

$\delta = 8,65\text{ ppm}$ (s, 1H, );

$\delta = 9,52\text{ ppm}$ (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 79

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-(2-methylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thiomethyl)-cephem-3-4-carb-
oxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af
529 mg (3,6 mmol) 5-mercapto-2-methylamino-1,3,4-thiadiazol. Reak-

tionsopløsningen opvarmes til 60°C i 4 timer. Der isoleres 713 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,34 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1755 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta^1 = 2,83$ ppm (d, -N-CH₃);

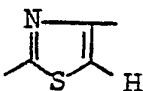
$\delta^1 = 3,63$ ppm (AB, 2-CH₂-);

$\delta^1 = 3,83$ ppm (s, = N-OCH₃);

$\delta^1 = 4,09$ ppm (AB, 3-CH₂-S-);

$\delta^1 = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta^1 = 5,72$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta^1 = 6,70$ ppm (s, 1H, );

$\delta^1 = 9,54$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 80

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-(2-N-methylacetamido-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-
-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 680 mg (3,6 mmol) 5-mercapto-2-N-methyl-acetamido-1,3,4-thiadiazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 6,5 timer. Der isoleres 897 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,40 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1763 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta^1 = 2,37$ ppm (s, 3H, -N-CO-CH₃);

$\delta^1 = 3,40$ ppm (AB, 2H, 2-CH₂-);

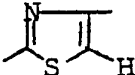
$\delta^1 = 3,63$ ppm (s, 3H, -CO-N-CH₃);

$\delta^1 = 3,82$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃);

$\delta^1 = 4,28$ ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-);

$\delta^1 = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta^1 = 5,72$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta = 6,72$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 7,15$ ppm (s, bredt, 2H, $-\text{NH}_2$);

$\delta = 9,53$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$).

Eksempel 81

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-[2-(3-methoxy-thien-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl-thiomethyl]-ceph-
-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 1,07 g (5 mmol) 5-mercapto-2-(3-methoxy-thien-2-yl)-1,3,4-oxadiazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 65°C i 4,5 timer, og det isole-rede råprodukt renses ved udrivning med ethylacetat. Der fås 395 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,40 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1758 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

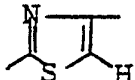
$\delta = 3,82$ ppm (s, = N-OCH₃);

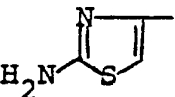
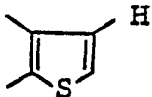
$\delta = 3,98$ ppm (s, = C-OCH₃);

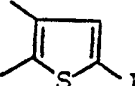
$\delta = 4,26$ ppm (AB, 3-CH₂-S-);

$\delta = 5,03$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta = 5,65$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta = 6,72$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 7,19$ ppm (m, 3H,  + );

$\delta = 7,83$ ppm (d, 1H, );

$\delta = 9,51$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$).

Eksempel 82

7β-[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-(1,2-dimethyl-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carb-
oxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af
645 mg (5 mmol) 1,2-dimethyl-5-mercapto-1,3,4-triazol. Reaktions-
opløsningen opvarmes til 60-70°C i 4 timer. Der isoleres 800 mg
af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,21 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1762 cm⁻¹ (β-lactambånd).

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

δ = 2,33 ppm (s, = C-CH₃);

δ = 3,39 ppm (s, -N-CH₃);

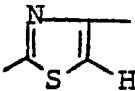
δ = 3,59 ppm (AB, 2-CH₂-);

δ = 3,80 ppm (s, = N-OCH₃);

δ = 4,04 ppm (AB, 3-CH₂-S-);

δ = 5,09 ppm (d, 1H, 6-CH-);

δ = 5,71 ppm (k, 1H, 7-CH-);

δ = 6,71 ppm (s, 1H, );

δ = 7,14 ppm (s, bredt, 2H, -NH₂);

δ = 9,53 ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 83

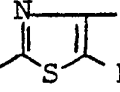
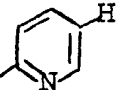
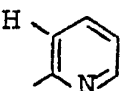
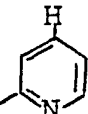
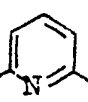
7β-[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-[1-methyl-2-(pyrid-2-yl)-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl]-ceph-3-
-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af
691 mg (3,6 mmol) 5-mercapto-1-methyl-2-(pyrid-2-yl)-1,3,4-triazol.
Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 5 timer. Der isoleres
724 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,13 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1765 cm⁻¹ (β-lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

- $\delta^1 = 3,69$ ppm (AB, 2-CH₂-);
 $\delta^1 = 3,80$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃);
 $\delta^1 = 3,95$ ppm (s, 3H, - N-CH₃);
 $\delta^1 = 4,20$ ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-);
 $\delta^1 = 5,13$ ppm (d, 1H, 6-CH-);
 $\delta^1 = 5,73$ ppm (k, 1H, 7-CH-);
 $\delta^1 = 6,75$ ppm (s, 1H, );
 $\delta^1 = 7,16$ ppm (s, bredt, 2H, -NH₂);
 $\delta^1 = 7,48$ ppm (m, 1H, );
 $\delta^1 = 7,93$ ppm (m, 1H, );
 $\delta^1 = 8,08$ ppm (m, 1H, );
 $\delta^1 = 8,70$ ppm (m, 1H, );
 $\delta^1 = 9,57$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 84

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-(1H-tetrazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 367 mg (3,6 mmol) 5-mercapto-1H-tetrazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 1 time. Der fås 593 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,47 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

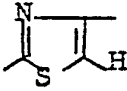
$\delta = 3,62$ ppm (AB, 2-CH₂-);

$\delta = 3,83$ ppm (s, = N-OCH₃);

$\delta = 4,27$ ppm (AB, 3-CH₂-S-);

$\delta = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta = 5,72$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta = 6,72$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 7,17$ ppm (bredt, 2H, -NH₂);

$\delta = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 85

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(4,5-dihydro-thiazol-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 428 mg (3,6 mmol) 2-mercapto-4,5-dihydro-thiazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 4,5 timer. Der isoleres 388 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,51 (acetone:iseddike = 10:1).

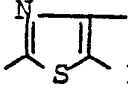
IR (KBr): 1762 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,82$ ppm (s, = N-OCH₃);

$\delta = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta = 5,71$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta = 6,70$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 7,12$ ppm (s, bredt, 2H, -NH₂);

$\delta = 9,52$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 86

7β-[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-[1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl-thiomethyl]-ceph-3-em-4-carb-
oxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af
580 mg (3,6 mmol) 4-mercapto-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-hemihydrat.
Reaktionsopløsningen opvarmes til 60-75°C i 64 timer. Der isoleres
529 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,31 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1757 cm⁻¹ (β-lactambånd).

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

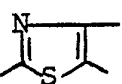
δ = 3,57 ppm (AB, 2-CH₂-);

δ = 3,80 ppm (s, = N-OCH₃);

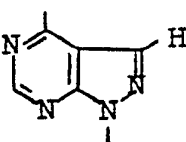
δ = 4,57 ppm (AB, 3-CH₂-S-);

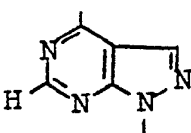
δ = 5,09 ppm (d, 1H, 6-CH-);

δ = 5,69 ppm (k, 1H, 7-CH-);

δ = 6,72 ppm (s, 1H, );

δ = 7,11 ppm (s, bredt, 2H, -NH₂);

δ = 8,13 ppm (s, 1H, );

δ = 8,63 ppm (s, 1H, );

δ = 9,53 ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 87

7β-[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-[1-methyl-2-(thien-3-yl)-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl]-ceph-3-
-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af
710 mg (3,6 mmol) 5-mercapto-1-methyl-2-(thien-3-yl)-1,3,4-triazol.
Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 2,5 timer. Der isoleres
574 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,40 (acetone:isoddiok = 10:1).

IR (KBr): 1772 cm⁻¹ (β-lactambånd).

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

δ = 3,31 ppm (AB, 2-CH₂-);

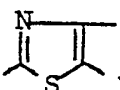
δ = 3,66 ppm (s, -N-CH₃);

δ = 3,79 ppm (s, = N-OCH₃);

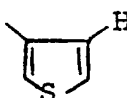
δ = 4,12 ppm (AB, 3-CH₂-S-);

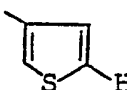
δ = 5,09 ppm (d, 1H, 6-CH-);

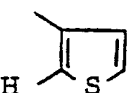
δ = 5,70 ppm (k, 1H, 7-CH-);

δ = 6,71 ppm (s, 1H, );

δ = 7,15 ppm (s, bredt, 2H, -NH₂);

δ = 7,48 ppm (m, 1H, );

δ = 7,73 ppm (m, 1H, );

δ = 8,00 ppm (m, 1H, );

δ = 9,55 ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 88

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-[2-thien-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl-thiomethyl]-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 663 mg (3,6 mmol) 5-mercapto-2-(thien-3-yl)-1,3,4-oxadiazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 4 timer. Der isoleres 530 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,32 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1757 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

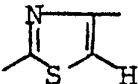
δ = 3,65 ppm (AB, 2-CH₂-);

δ = 3,85 ppm (s, = N-OCH₃);

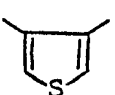
δ = 4,36 ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-);

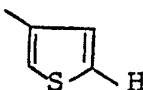
δ = 5,08 ppm (d, 1H, 6-CH-);

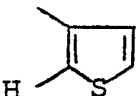
δ = 5,71 ppm (s, 1H, 7-CH-);

δ = 6,74 ppm (s, 1H, );

δ = 7,17 ppm (s, bredt, 2H, -NH₂);

δ = 7,55 ppm (m, 1H, );

δ = 7,68 ppm (m, 1H, );

δ = 8,32 ppm (m, 1H, );

δ = 9,55 ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 89

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-[1-ethyl-2-(2-furyl)-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl]-ceph-3-em-
-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 702 mg (3,6 mmol) 1-ethyl-2-(2-furyl)-5-mercapto-1,3,4-triazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 4 timer. Der isoleres 525 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,32 (acetone:isoddiok = 10:1).

IR (KBr): 1770 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

δ = 1,23 ppm (t, 3H, -N-C-CH₃);

δ = 3,67 ppm (AB, 2H, 2-CH₂-);

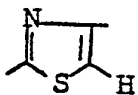
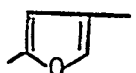
δ = 3,80 ppm (s, 3H, = N-OCH₃);

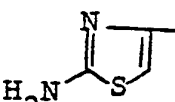
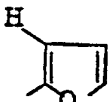
δ = 4,02 ppm (k, 2H, -N-CH₂-C);

δ = 4,19 ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-);

δ = 5,09 ppm (d, 1H, 6-CH-);

δ = 5,72 ppm (k, 1H, 7-CH-);

δ = 6,69 ppm (m, 2H,  +  H);

δ = 7,08 ppm (m, 3H,  +  H);

δ = 7,92 ppm (d, 1H,  H);

δ = 9,53 ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 90

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-[2-(carboxy-methoxy-methyl)-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl]-
-ceph-3-em-4-carboxylsyre

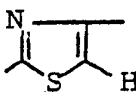
4,55 g 7 β -[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-cephalosporansyre bringes ved en pH-værdi på 7,5 i opløsning i 100 ml H₂O med en mættet NaHCO₃-opløsning. Efter tilsætning af 2,8 g 2-(carboxy-methoxy-methyl)-5-mercapto-1,3,4-triazol omrøres der i 4 timer ved 60-65°C i et pH-værdiområde fra 6,8 til 7,5. Efter yderligere tilsætning af 1,4 g af mercaptotriazolet omrøres der i yderligere 2 timer ved 60-65°C og en pH-værdi på 6,8-7,5.

Den afkølede opløsning indstilles på en pH-værdi på 5,0 med 2 N HCl, 50 ml ethylacetat og 4 g aktivkul tilsættes, der omrøres i 10 minutter og filtreres, og lagene adskilles. Den vandige fase ekstraheres yderligere to gange med 50 ml ethylacetat pr. gang og syrnes under afkøling i isbad til en pH-værdi på 2,0 med 2 N HCl. Der omrøres i 1/2 time, frasuges og tørres. Der fås 3,0 g af den i overskriften angivne forbindelse som beige pulver med smp.: 160°C (sønderdeling).

R_f: 0,08 (iseddike:acetone = 1:10).

IR (KBr): 1765 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (DMSO-d₆, 60 MHz):

δ = 6,7 ppm (s, 1H, );

δ = 5,5 - 5,9 ppm (k, 1H, 7-CH-);

δ = 4,65 ppm (s, bredt, 2H, 3-CH₂-S-);

δ = 4,4 - 4,5 ppm (s, 2H, -CH₂-O-CO₂-);

δ = 4,0 - 4,1 ppm (s, 2H, -C-O-CH₂-CO₂-);

δ = 3,8 ppm (s, 3H, =N-O-CH₃).

Eksempel 91

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-[2-(carboxy-methoxy-methyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thiomethyl]-
-ceph-3-em-4-carboxylsyre

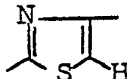
På den i eksempel 90 angivne måde under anvendelse af
4,5 g 2-(carboxy-methoxy-methyl)-5-mercapto-1,3,4-thiadiazol. Der
isoleres 3,6 g af den i overskriften angivne forbindelse.

Smp.: < 200°C (sønderdeling).

IR (KBr): 1770 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (DMSO-d₆, 60 MHz):

δ = 9,5 ppm (d, 1H, -NHCO-);

δ = 6,7 ppm (s, 1H, );

δ = 5,6 ppm (k, 1H, 7-CH-);

δ = 5,0 ppm (s, 2H, -CH₂-O-CO₂-);

δ = 4,05 ppm (s, 2H, -C-O-CH₂-CO₂-);

δ = 3,85 ppm (s, 3H, = N-O-CH₃).

Eksempel 92

7 β -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-[2-(carboxy-methoxy-methyl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl-thiomethyl]-
-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 90 angivne måde under anvendelse af
4,2 g 2-(carboxy-methoxy-methyl)-5-mercapto-1,3,4-oxadiazol. Der
isoleres 1,9 g af den i overskriften angivne forbindelse.

Smp.: 140-150°C (sønderdeling).

IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (DMSO-d₆, 60 MHz):

δ = 9,6 ppm (d, 1H, -NHCO-);

δ = 6,7 ppm (s, 1H, );

δ = 5,6 ppm (k, 1H, 6-CH-);

δ = 5,1 ppm (AB, 1H, 7-CH-);

$\delta = 4,7$ ppm (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-O-CO}_2^-$);

$\delta = 4,1$ ppm (s, 2H, $\text{-O-CH}_2\text{CO}_2^-$);

$\delta = 3,85$ ppm (s, 2H, = N-OCH₃).

Eksempel 93

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(4-carboxy-1,3-thiazol-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

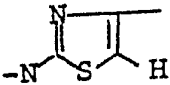
På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 2,3 g (5 mmol) 7 β -[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-cephalosporansyre og 800 mg (5 mmol) 4-carboxy-2-mercapto-1,3-thiazol i 70 ml vand. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 6 timer. Der isoleres 1,0 g af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,13 (n-butanol:vand:ethanol:iseddike = 10:4:3:3).

IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,83$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃);

$\delta = 6,73$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 8,37$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 9,57$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 94

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(4-methyl-cumarin-7-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 691 mg (3,6 mmol) 7-mercapto-4-methyl-cumarin. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 3 timer. Der isoleres 719 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,47 (ethylacetat:isopropanol:vand = 4:3:2).

IR (KBr): 1764 cm⁻¹ (β -lactambånd).

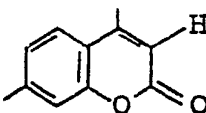
NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

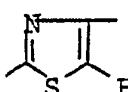
$\delta = 3,83$ ppm (s, = N-OCH₃);

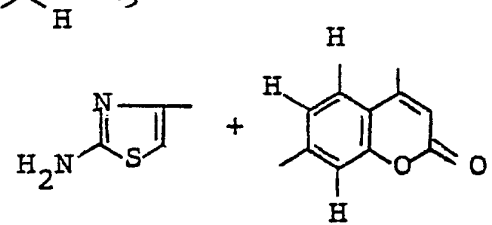
$\delta = 4,23$ ppm (AB, 3-CH₂-S-);

$\delta = 5,12$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta = 5,71$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta = 6,33$ ppm (m, 1H, );

$\delta = 6,72$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 7,2 - 7,8$ ppm (m, 5H, );

$\delta = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 95

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-[4(3H)-quinazolinon-2-yl-thiomethyl]-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 641 mg (3,6 mmol) 2-mercapto-4(3H)-quinazolinon. Reaktionsopløsningen opvarmes til 65°C i 1,5 time, og det isolerede råprodukt renses ved udrykning med ethylacetat. Der fås 666 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,52 (ethylacetat:isopropanol:vand = 4:3:2).

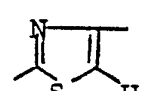
IR (KBr): 1758 cm⁻¹ (β -lactambånd).

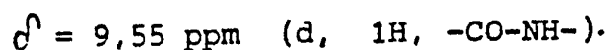
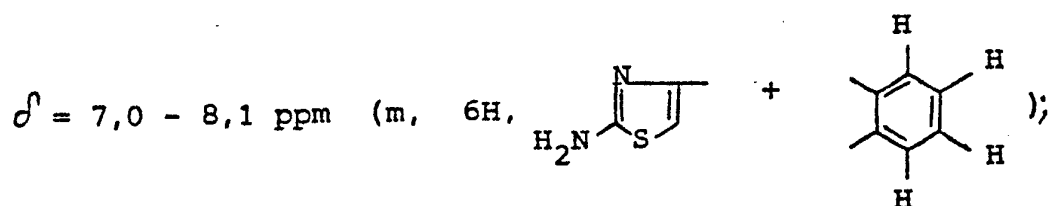
NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,81$ ppm (s, = N - OCH₃);

$\delta = 5,08$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta = 5,71$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta = 6,72$ ppm (s, 1H, );



Eksempel 96

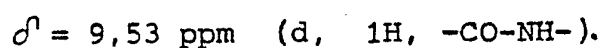
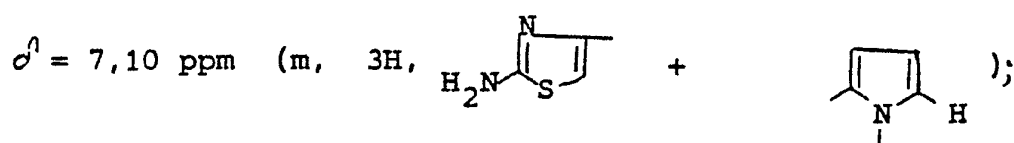
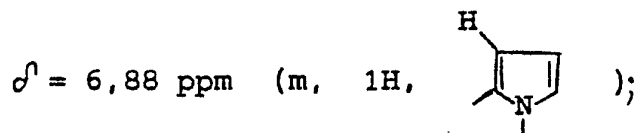
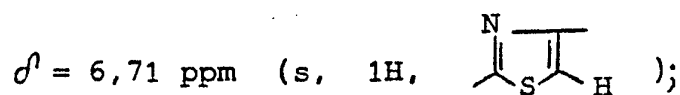
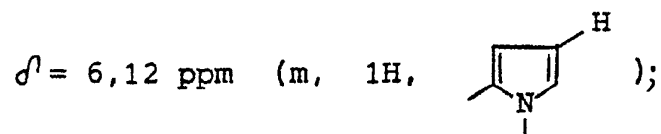
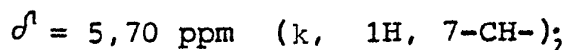
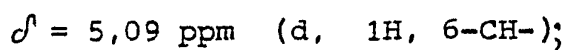
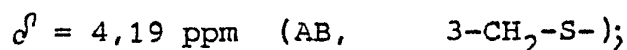
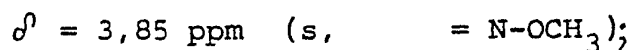
7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-[2-(pyrrol-2-yl)-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl]-ceph-3-em-4-
-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 600 mg (3,43 mmol) 5-mercapto-2-(pyrrol-2-yl)-1H-1,3,4-triazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 65°C i 1,5 time, og det isolerede råprodukt renses ved udrivning med ethylacetat. Der fås 802 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,38 (ethylacetat:isopropanol:vand = 4:3:2).

IR (KBr): 1758 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):



Eksempel 977β-[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-(3-hydroxy-pyrid-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 457 mg (3,6 mmol) 3-hydroxy-2-mercapto-pyridin. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60-75°C i 2 timer, og det isolerede råprodukt renses ved udrivning med ethylacetat. Der fås 940 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,10 (ethylacetat:isopropanol:iseddike = 4:3:2).

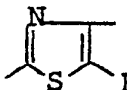
IR (KBr): 1751 cm⁻¹ (β-lactambånd).

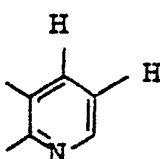
NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

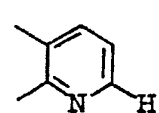
δ¹ = 3,81 ppm (s, = N-OCH₃);

δ¹ = 4,81 ppm (d, 1H, 6-CH-);

δ¹ = 5,51 ppm (k, 1H, 7-CH-);

δ¹ = 6,71 ppm (s, 1H, );

δ¹ = 7,14 ppm (m, 4H,  + );

δ¹ = 8,12 ppm (m, 1H, );

δ¹ = 9,58 ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 987β-[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-[2-(pyrrol-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-5-yl-thiomethyl]-ceph-3-em-4-
-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 601 mg (3,6 mmol) 5-mercapto-2-(pyrrol-2-yl)-1,3,4-oxadiazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 3 timer, og det isolerede råprodukt renses ved udrivning med ethylacetat. Der fås 1,08 g af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,63 (ethylacetat:isopropanol:vand = 4:3:2).

IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (β-lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

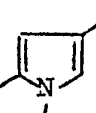
$\delta = 3,64$ ppm (AB, 2-CH₂-);

$\delta = 3,81$ ppm (s, = N-OCH₃);

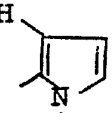
$\delta = 4,30$ ppm (AB, 3-CH₂-S-);

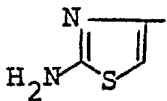
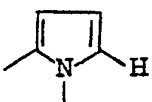
$\delta = 5,11$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta = 5,71$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

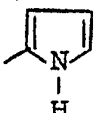
$\delta = 6,20$ ppm (m, 1H, );

$\delta = 6,70$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 6,74$ ppm (m, 1H, );

$\delta = 7,07$ ppm (m, 3H,  + );

$\delta = 9,52$ ppm (d, 1H, -CO-NH-);

$\delta = 12,10$ ppm (bredt, 1H, ).

Eksempel 99

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(1-ethyl-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 3,0 g (6 mmol) 7 β -[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-cephalosporansyre og 1,0 g (7,2 mmol) 1-ethyl-5-mercapto-1,3,4-triazol i 100 ml vand. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 5 timer, og det isolerede råprodukt renses ved udvinding med ethylacetat. Der fås 2,1 g af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,15 (acetone:isodike = 10:1).

IR (KBr): 1764 cm⁻¹ (β -lactambånd).

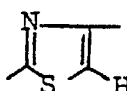
NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 1,31$ ppm (t, 3H, -N-C-CH₃);

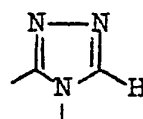
$\delta = 3,84$ ppm (s, 3H, = N-O-CH₃);

$\delta = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta = 5,73$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta = 6,71$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 7,18$ ppm (s, bredt, 2H, -NH₂);

$\delta = 8,60$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 100

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-(2-phenyl-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carb-
oxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af
3,0 g (6 mmol) 7 β -[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acet-
amido]-cephalosporansyre og 1,73 g (9,6 mmol) 5-mercapto-2-phenyl-
-1H-1,3,4-triazol i 60 ml vand. Reaktionsopløsningen opvarmes til
60-70°C i 5 timer. Der isoleres 1,98 g af den i overskriften angivne
forbindelse.

R_f: 0,47 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1759 cm⁻¹ (β -lactambånd).

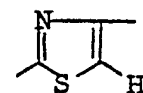
NMR (D_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,81$ ppm (s, = N-OCH₃);

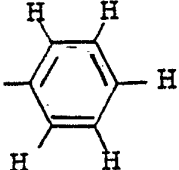
$\delta = 4,09$ ppm (AB, 3-CH₂-S-);

$\delta = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta = 5,69$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta = 6,70$ ppm (s, 1H, );

$\delta^1 = 7,10$ ppm (s, bredt, 2H, $-\text{NH}_2$);

$\delta^1 = 7,4 - 7,9$ ppm (m, 5H, );

$\delta^1 = 6,49$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$).

Eksempel 101

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(1-phenyl-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 3,0 g (6 mmol) 7 β -[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamidol]-cephalosporansyre og 1,49 g (8,4 mmol) 5-mercapto-1-phenyl-1,3,4-triazol i 120 ml vand. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 5 timer. Der isoleres 1,31 g af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,23 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1758 cm^{-1} (β -lactambånd).

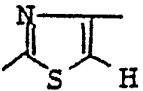
NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta^1 = 3,55$ ppm (AB, 2- CH_2 -);

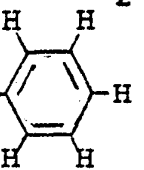
$\delta^1 = 3,84$ ppm (s, = N- OCH_3);

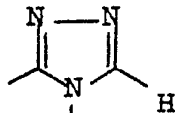
$\delta^1 = 4,15$ ppm (AB, 3- CH_2 -S-);

$\delta^1 = 5,01$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta^1 = 6,70$ ppm (s, 1H, );

$\delta^1 = 7,15$ ppm (s, bredt, 2H, $-\text{NH}_2$);

$\delta^1 = 7,56$ ppm (m, 5H, -N-);

$\delta^1 = 8,84$ ppm (s, 1H, );

$\delta^1 = 9,53$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$).

Eksempel 1027 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(1-phenyl-tetrazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 3,0 g (6 mmol) 7 β -[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-cephalosporansyre og 1,92 g (9,6 mmol) 5-mercapto-1-phenyl-tetrazol i 120 ml vand. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 8 timer, og det råprodukt, der isoleres efter koncentrering af opløsningen, renses ved udvinding med ethylacetat. Der fås 992 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,43 (ethylacetat:isopropanol:vand = 4:3:2).

IR (KBr): 1764 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

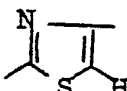
δ^1 = 3,58 ppm (AB, 2-CH₂-);

δ^1 = 3,79 ppm (s, = N-OCH₃);

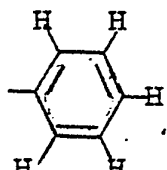
δ^1 = 4,37 ppm (AB, 3-CH₂-S-);

δ^1 = 5,06 ppm (d, 1H, 6-CH-);

δ^1 = 5,73 ppm (k, 1H, 7-CH-);

δ^1 = 6,71 ppm (s, 1H, );

δ^1 = 7,14 ppm (s, bredt, 2H, -NH₂);

δ^1 = 7,62 ppm (m, 5H, );

δ^1 = 9,52 ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 1037 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(2-methylthio-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

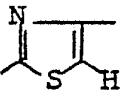
På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 1,6 g (3,2 mmol) 7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-

-acetamidol]-cephalosporansyre og 700 mg (4,2 mmol) 5-mercapto-2-methylthio-1,3,4-thiadiazol i 60 ml vand. Reaktionsopløsningen opvarmes til 30-70°C i 70 timer, og det isolerede råprodukt renses ved udrivning med ethylacetat. Der fås 507 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,37 (acetone:isoddiok = 10:1).

IR (KBr): 1756 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta^1 = 2,63$ ppm (s, -S-CH₃);
 $\delta^1 = 3,62$ ppm (AB, 2-CH₂-);
 $\delta^1 = 3,80$ ppm (s, = N-OCH₃);
 $\delta^1 = 4,34$ ppm (AB, 3-CH₂-S-);
 $\delta^1 = 5,12$ ppm (d, 1H, 6-CH-);
 $\delta^1 = 5,74$ ppm (k, 1H, 7-CH-);
 $\delta^1 = 6,70$ ppm (s, 1H, );
 $\delta^1 = 7,15$ ppm (s, bredt, 2H, -NH₂);
 $\delta^1 = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 104

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamidol]-3-[2-(3-furyl)-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl]-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 1,6 g (3,2 mmol) 7 β -[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamidol]-cephalosporansyre og 602 mg (3,6 mmol) 2-(3-furyl)-5-mercapto-1H-1,3,4-triazol i 65 ml vand. Reaktionsopløsningen opvarmes til 63-70°C i 3 timer. Der isoleres 829 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,41 (acetone:isoddiok = 10:1).

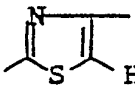
IR (KBr): 1759 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta^1 = 3,62$ ppm (AB, 2-CH₂-);
 $\delta^1 = 3,82$ ppm (s, = N-OCH₃);
 $\delta^1 = 4,20$ ppm (AB, 3-CH₂-S-);

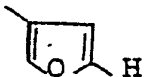
$\delta = 5,07$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

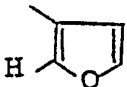
$\delta = 5,71$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta = 6,71$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 6,86$ ppm (d, 1H, );

$\delta = 7,15$ ppm (s, bredt, 2H, -NH₂);

$\delta = 7,78$ ppm (m, 1H, );

$\delta = 8,17$ ppm (m, 1H, );

$\delta = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 105

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(5-amino-1,3-thiazol-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 1,1 g (2,2 mmol) 7 β -[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-cephalosporansyre og 358 mg (2,7 mmol) 5-amino-2-mercapto-1,3-thiazol i 70 ml vand. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 4,5 timer, og det isolerede råprodukt renses ved udrivning med ethylacetat. Der fås 705 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,30 (acetone:iseddike = 10:1).

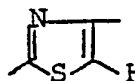
IR (KBr): 1761 cm⁻¹ (β -lactambånd).

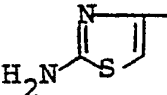
NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,81$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃);

$\delta = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta = 5,67$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta = 6,71$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 7,16$ ppm (s, 2H, );

$\delta = 9,51$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 106

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(3-carboxy-pyrid-6-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 1,0 g (2 mmol) 7 β -[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-cephalosporansyre og 400 mg (2,6 mmol) 6-mercapto-nicotinsyre i 60 ml vand. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60-70°C i 3 timer. Der isoleres 390 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,31 (ethylacetat:methanol:iseddike = 20:10:1).

IR (KBr): 1759 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

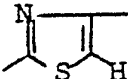
δ = 3,58 ppm (AB, 2-CH₂);

δ = 3,84 ppm (s, = N-OCH₃);

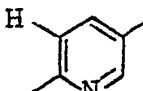
δ = 4,43 ppm (AB, 3-CH₂-S-);

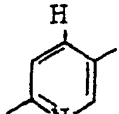
δ = 5,09 ppm (d, 1H, 6-CH-);

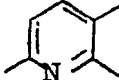
δ = 5,70 ppm (k, 1H, 7-CH-);

δ = 6,72 ppm (s, 1H, );

δ = 7,17 ppm (s, bredt, 2H, -NH₂);

δ = 7,38 ppm (d, 1H, );

δ = 8,03 ppm (k, 1H, );

δ = 8,86 ppm (d, 1H, );

δ = 9,52 ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 107

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(4,5-dimethyl-1,3-oxazol-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

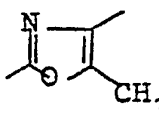
På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af

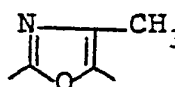
464 mg (3,6 mmol) 4,5-dimethyl-2-mercapto-1,3-oxazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 4 timer. Der isoleres 502 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,30 (ethylacetat:isopropanol:vand = 4:3:2).

IR (KBr): 1766 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 1,94$ ppm (s, 3H, );

$\delta = 2,17$ ppm (s, 3H, );

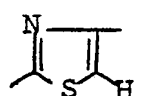
$\delta = 3,57$ ppm (AB, 2-CH₂-);

$\delta = 3,81$ ppm (s, = N-OCH₃);

$\delta = 4,17$ ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-);

$\delta = 5,07$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta = 5,73$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta = 6,71$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 7,17$ ppm (s, bredt, 2H, -NH₂);

$\delta = 9,55$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 108

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-[2-(2-hydroxy-phenyl)-1-methyl-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl]-
-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 745 mg (3,6 mmol) 2-(2-hydroxy-phenyl)-5-mercapto-1-methyl-1,3,4-triazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 4,5 timer, og det isolerede råprodukt renses ved udvinding med ethylacetat. Der fås 702 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,12 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1751 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

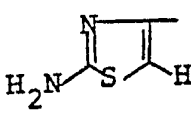
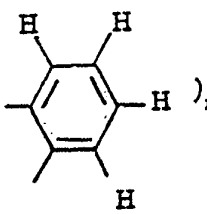
$\delta^1 = 3,25$ ppm (s, 3H, -N-CH₃);

$\delta^1 = 3,76$ ppm (s, = N-OCH₃);

$\delta^1 = 4,29$ ppm (AB, 3-CH₂-S-);

$\delta^1 = 5,07$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta^1 = 5,67$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta^1 = 6,6 - 7,6$ ppm (m, 7H,  + );

$\delta^1 = 9,56$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 109

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-(2-hydroxy-1-methyl-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-
-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 472 mg (3,6 mmol) 2-hydroxy-5-mercapto-1-methyl-1,3,4-triazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 65°C i 4,5 timer. Der fås 881 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,19 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (β -lactambånd).

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

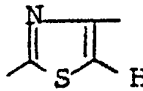
$\delta^1 = 3,07$ ppm (s, 3H, -N-CH₃);

$\delta^1 = 3,62$ ppm (AB, 2-CH₂-);

$\delta^1 = 3,80$ ppm (s, = N-OCH₃);

$\delta^1 = 5,06$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta^1 = 5,72$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta^1 = 6,71$ ppm (s, 1H, );

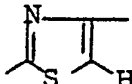
$\delta^1 = 7,14$ ppm (s, bredt, 2H, -NH₂);

$\delta^1 = 9,50$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Ved koncentreret og oparbejdning af moderluden isoleres endnu en gang 206 mg reaktionsprodukt, hvor der drejer sig om en blanding i forholdet 1:2 af syn- og anti-oximetheren.

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

$\delta^1 = 3,94$ ppm (s, = N-OCH₃);

$\delta^1 = 7,42$ ppm (s, );

$\delta^1 = 9,40$ ppm (d, -CO-NH-).

Eksempel 110

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(2-carboxy-1,3,4-oxadiazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 799 mg (3,6 mmol) 5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-carboxylsyre. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 4 timer. Der isoleres 811 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,26 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1763 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

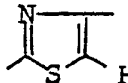
$\delta^1 = 3,63$ ppm (AB, 2-CH₂-);

$\delta^1 = 3,83$ ppm (s, =N-OCH₃);

$\delta^1 = 4,30$ ppm (AB, 3-CH₂-S-);

$\delta^1 = 5,08$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta^1 = 5,73$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta^1 = 6,71$ ppm (s, 1H, );

$\delta^1 = 7,16$ ppm (s, bredt, 2H, -NH₂);

$\delta^1 = 9,52$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 111

7β-[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-(1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carb-
oxylsyre-trihydrat

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 928 mg (8 mmol) 2-mercapto-1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 4 timer. Der tilsættes yderligere 200 mg af thiolen, og reaktionsopløsningen opvarmes til 65°C i yderligere 5,5 timer. Reaktionsproduktet isoleres på den i eksempel 5 beskrevne måde. Der fås 818 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,13 (ethylacetat:isopropanol:vand = 4:3:2).

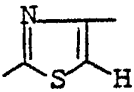
IR (KBr): 1761 cm⁻¹ (β-lactambånd).

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

δ¹ = 3,86 ppm (s, = N-OCH₃);

δ¹ = 5,09 ppm (d, 1H, 6-CH-);

δ¹ = 5,44 ppm (k, 1H, 7-CH-);

δ¹ = 6,73 ppm (s, 1H, );

δ¹ = 7,14 ppm (bredt, 2H, -NH₂);

δ¹ = 9,52 ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Grundstofanalyse for C₂₀H₂₁N₇O₅S₃ · 3 H₂O

Beregnet: C = 38,2%, H = 4,8%, N = 17,4%, O = 22,7%, S = 17,0%.

Fundet: C = 36,7%, H = 4,2%, N = 15,3%, O = 20,6%, S = 14,9%.

Eksempel 112

7β-[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-(4-ethyl-6-hydroxy-5-oxo-1,2,4-triazin-3-yl-thiomethyl)-ceph-3-
-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 623 mg (3,6 mmol) 4-ethyl-6-hydroxy-3-mercapto-5-oxo-1,2,4-triazin. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 4 timer. Der isoleres 602 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,18 (ethylacetat:methanol:iseddike = 20:10:1).

IR (KBr): 1766 cm⁻¹ (β-lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

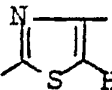
$\delta = 1,14$ ppm (t, 3H, -N-C-CH₃);

$\delta = 3,77$ ppm (s, = N-OCH₃);

$\delta = 4,07$ ppm (k, -N-CH₂-C);

$\delta = 5,07$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta = 5,74$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta = 6,69$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 7,14$ ppm (s, bredt, 2H, -NH₂);

$\delta = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 113

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-(6-hydroxy-4-methyl-5-oxo-1,2,4-triazin-3-yl-thiomethyl)-ceph-3-
-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 572 mg (3,6 mmol) 6-hydroxy-3-mercapto-4-methyl-5-oxo-1,2,4-triazin. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 4 timer. Dernæst tilsættes endnu en gang 200 mg (1,26 mmol) af thiolen, og der opvarmes til 65°C i yderligere 6 timer. Isoleringen af reaktionsproduktet sker på den i eksempel 5 angivne måde. Der fås 818 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,19 (ethylacetat:methanol:iseddike = 20:10:1).

IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (β -lactambånd).

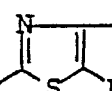
NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,28$ ppm (s, -N-CH₃);

$\delta = 3,82$ ppm (s, = N-OCH₃);

$\delta = 5,10$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta = 5,73$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta = 6,72$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 7,16$ ppm (bredt, 2H, -NH₂);

$\delta = 9,54$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 114

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(4-hydroxy-pyrimidin-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 461 mg (3,6 mmol) 4-hydroxy-2-mercapto-pyrimidin. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 2,5 timer. Der isoleres 771 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,11 (ethylacetat:methanol:iseddike = 20:10:1).

IR (KBr): 1752 cm⁻¹ (β -lactambånd).

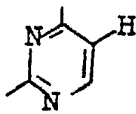
NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

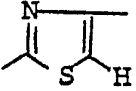
δ = 3,85 ppm (s, = N-OCH₃);

δ = 4,20 ppm (AB, 3-CH₂-S-);

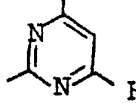
δ = 5,31 ppm (d, 1H, 6-CH-);

δ = 5,53 ppm (k, 1H, 7-CH-);

δ = 5,83 ppm (d, 1H, );

δ = 6,71 ppm (s, 1H, );

δ = 7,15 ppm (bredt, 2H, -NH₂);

δ = 7,73 ppm (d, 1H, );

δ = 9,58 ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 115

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(4,5-diamino-pyrimidin-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 511 mg (3,6 mmol) 4,5-diamino-2-mercapto-pyrimidin. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 3 timer. Der fås 720 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,43 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1756 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

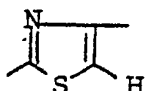
$\delta^1 = 3,54$ ppm (AB, 2-CH₂-);

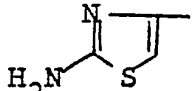
$\delta^1 = 3,80$ ppm (s, = N-OCH₃);

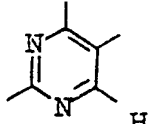
$\delta^1 = 4,23$ ppm (AB, 3-CH₂-S-);

$\delta^1 = 5,08$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta^1 = 5,66$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta^1 = 6,71$ ppm (s, 1H, );

$\delta^1 = 7,15$ ppm (s, bredt, 2H, );

$\delta^1 = 7,38$ ppm (s, 1H, );

$\delta^1 = 9,50$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 116

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-[2-(pyrid-2-yl)-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl]-ceph-3-em-4-
-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af
641 mg (3,6 mmol) 5-mercapto-2-(pyrid-2-yl)-1H-1,3,4-triazol. Reak-
tionsopløsningen opvarmes til 60°C i 1,5 time. Der isoleres 677 mg
af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,25 (acetone:iseddike).

IR (KBr): 1761 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

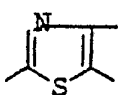
$\delta^1 = 3,59$ ppm (AB, 2-CH₂-);

$\delta^1 = 3,76$ ppm (s, = N-OCH₃);

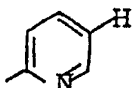
$\delta^1 = 4,18$ ppm (AB, 3-CH₂-S-);

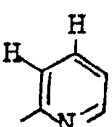
$\delta^1 = 5,07$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

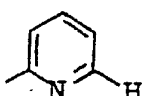
$\delta^1 = 5,71$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta^1 = 6,68$ ppm (s, 1H, );

$\delta^1 = 7,14$ ppm (bredt, 2H, $-\text{NH}_2$);

$\delta^1 = 7,46$ ppm (m, 1H, );

$\delta^1 = 7,96$ ppm (m, 2H, );

$\delta^1 = 8,63$ ppm (m, 1H, );

$\delta^1 = 9,51$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$).

Eksempel 117

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(4,6-diamino-pyrimidin-2-yl-2-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

3,45 g (8 mmol) 2-syn-methoximino-2-(2-tritylamino-thiazol-4-yl)-eddikesyre i 20 ml chloroform dryppes til en til 5°C afkølet opløsning af 1 g (4,7 mmol) dicyclohexylcarbodiimid i 10 ml chloroform. Efter 1 1/2 times omrøring ved stuetemperatur fraskilles det udfældede dicyclohexylurinstof.

Til det til -10°C afkølede filtrat dryppes under omrøring en opløsning af 1,56 g (4 mmol) 7-amino-3-(4,6-diamino-pyrimidin-2-yl-2-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre og 1,4 ml (10 mmol) triethylamin i 20 ml methylenchlorid. Efter 3 timers omrøring ved stuetemperatur vaskes opløsningen med 10 ml 1 N HCl og dernæst med 10 ml vand, tørres og filtreres, og opløsningsmidlet indampes til tørhed. Råproduktet (4,7 g) renses ved søjlechromatografi på 500 g kiselgel. Som strømmemiddel anvendes 10% vandig acetone. Der isoleres 1,42 g 7 β -[2-syn-methoximino-2-(2-tritylamino-thiazol-4-yl)]-3-(4,6-diamino-pyrimidin-2-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre.

Denne opløses i 10 ml 80% myresyre og opvarmes til 55°C i 30 minutter. Opløsningen får lov at afkøle, fortyndes med 10 ml vand, og triphenylcarbinolen frasuges. Filtratet koncentrerer

til tørhed, og remanensen udrives med ethylacetat. Der isoleres 615 mg af den i overskriften angivne forbindelse. Produktet er identisk med den i eksempel 51 beskrevne forbindelse.

Eksempel 118

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-[2-(thien-2-yl)-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl]-ceph-3-em-4-
-carboxylsyre

På den i eksempel 117 angivne måde under anvendelse af 1,5 g (4 mmol) 7-amino-3-[2-(thien-2-yl)-1H-1,3,4-triazol-5-yl-thiomethyl]-ceph-3-em-4-carboxylsyre. Der isoleres 625 mg af den i overskriften angivne forbindelse. Produktet er identisk med den i eksempel 33 beskrevne forbindelse.

Eksempel 119

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-(5-carboxymethyl-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-
-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 2,3 g (5 mmol) 7 β -[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-cephalosporansyre og 0,95 g (5 mmol) 5-carboxymethyl-2-mercapto-4-methyl-1,3-thiazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 6 timer. Der isoleres 1,3 g af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,34 (n-butanol:vand:ethanol:iseddike = 10:4:3:3).

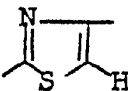
IR (KBr): 1765 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

δ^H = 2,23 ppm (s, 3H, = C-CH₃);

δ^H = 3,73 ppm (s, 2H, = C-CH₂-COO-);

δ^H = 3,83 ppm (s, 3H, = N-OCH₃);

$\delta = 6,73$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 7,17$ ppm (s, bredt, 2H, $-\text{NH}_2$);

$\delta = 9,53$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$).

Eksempel 120

7 β -[2-syn-Ethoximino-2-(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-
-3-(5-carboxymethyl-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-
-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 117 angivne måde under anvendelse af 3,7 g (8 mmol) 2-syn-ethoximino-2-(2-tritylamino-thiazol-4-yl)-eddikesyre og 1,6 g (4 mmol) 7-amino-3-(5-carboxymethyl-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre. Der fås 584 mg af den i overskriften angivne forbindelse med smp.: 200°C (sønderdeling).

R_f : 0,29 (n-butanol:vand:ethanol:iseddike = 10:4:3:3).

IR (KBr): 1770 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 1,23$ ppm (t, 3H, = N-O-C-CH₃);

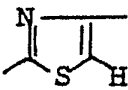
$\delta = 2,23$ ppm (s, 3H, = C-CH₃);

$\delta = 3,73$ ppm (s, 2H, -CH₂-COO-);

$\delta = 4,10$ ppm (k, 2H, = N-O-CH₂-C-);

$\delta = 5,11$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta = 5,73$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta = 6,72$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 7,15$ ppm (s, bredt, 2H, $-\text{NH}_2$);

$\delta = 9,50$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$).

Eksempel 121

7 β -[2-syn—Ethoximino-(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-
-3-(5-carboxymethyl-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-
-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 370 mg 7 β -[2-ethoximino-(2-amino-thiazol-4-yl)-acetamido]-cephalosporansyre, der er fremstillet ifølge eksempel 51, og 154 mg 2-carboxymethyl-5-mercapto-4-methyl-1,3-thiazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 65°C i 8 timer. Der isoleres 120 mg af den i overskriften angivne forbindelse. Produktet er identisk med den i eksempel 120 beskrevne forbindelse.

Eksempel 122

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-(benzoxazol-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 544 mg (3,6 mmol) 2-mercapto-benzoxazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 5,5 timer. Der fås 747 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,54 (ethylacetat:isopropanol:vand = 4:3:2).

IR (KBr): 1765 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

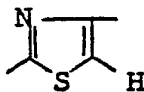
δ = 3,69 ppm (AB, 2H, 2-CH₂-);

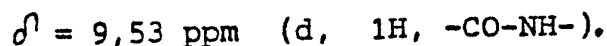
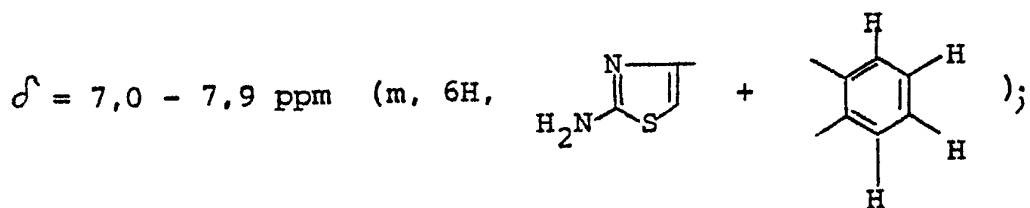
δ = 3,85 ppm (s, 3H, = N-OCH₃);

δ = 4,45 ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-);

δ = 5,11 ppm (d, 1H, 6-CH-);

δ = 5,75 ppm (k, 1H, 7-CH-);

δ = 6,71 ppm (s, 1H, );



Eksempel 123

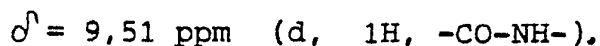
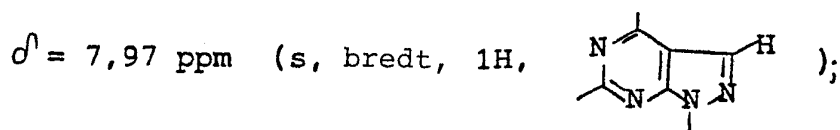
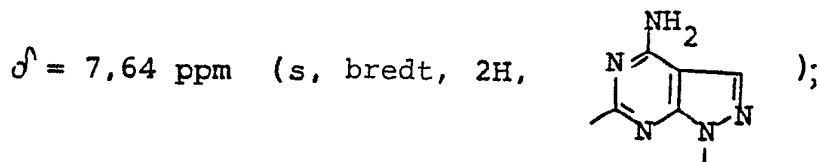
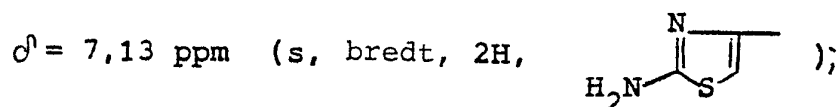
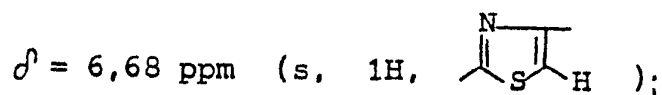
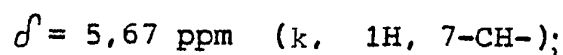
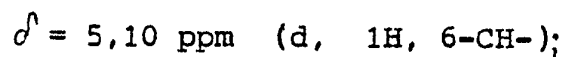
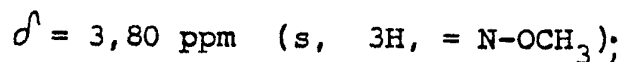
7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-[4-amino-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl-thiomethyl]-ceph-3-em-4-
-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af
601 mg (3,6 mmol) 4-amino-6-mercapto-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin. Reak-
tionsopløsningen opvarmes til 60-65°C i 15 timer. Der isoleres
1,02 g af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,29 (ethylacetat:isopropanol:vand = 4:3:2).

IR (KBr): 1760 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):



Eksempel 1247 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(6-methylthio-pyridazin-3-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

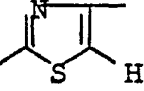
På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 2,3 g (5 mmol) 7 β -[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-cephalosporansyre og 0,87 g (5 mmol) 3-mercapto-6-methylthio-pyridazin. Der isoleres 0,4 g af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,44 (n-butanol:vand:iseddike:ethanol = 10:4:3:3).

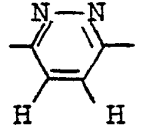
IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

δ = 3,8 ppm (s, 3H, = N-OCH₃);

δ = 6,7 ppm (s, 1H, );

δ = 7,13 ppm (s, bredt, 2H, -NH₂);

δ = 7,43 ppm (s, 2H, );

δ = 9,5 ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 1257 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(6-carboxy-4-hydroxy-pyrimidin-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

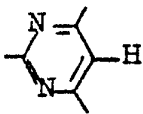
På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 2,3 g (5 mmol) 7 β -[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-cephalosporansyre og 0,95 g (5,5 mmol) 6-carboxy-4-hydroxy-2-mercapto-pyrimidin. Reaktionsopløsningen opvarmes til 55°C i 5 timer. Det isolerede råprodukt omrøres i ethanol og filtreres, og opløsningsmidlet afdampes. Der fås 0,65 g af den i overskriften angivne forbindelse.

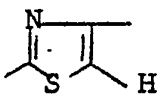
R_f: 0,49 (n-butanol:vand:ethanol:iseddike = 10:4:3:3).

IR (KBr): 1765 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,9$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃);

$\delta = 6,56$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 6,67$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 7,13$ ppm (s, bredt, 2H, -NH₂);

$\delta = 9,5$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 126

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(2-amino-6-hydroxy-pyrimidin-4-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxyl-syre

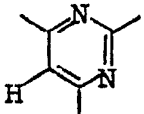
På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 2,3 g (5 mmol) 7 β -[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-cephalosporansyre og 0,78 g (5 mmol) 2-amino-6-hydroxy-4-mercapto-pyrimidin. Reaktionsopløsningen opvarmes til 55°C i 5 timer. Der isoleres 0,94 g af den i overskriften angivne forbindelse.

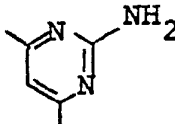
R_f: 0,55 (n-butanol:vand:ethanol:iseddike = 10:4:3:3).

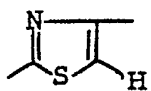
IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (β -lactambånd).

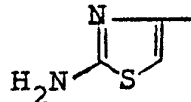
NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,83$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃);

$\delta = 5,4$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 6,6$ ppm (s, bredt, 2H, );

$\delta = 6,7$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 7,13$ ppm (s, bredt, 2H, );

$\delta = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 127

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-(4-amino-5-carboxy-pyrimidin-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carb-
oxylsyre

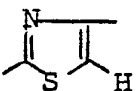
På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 2,3 g (5 mmol) 7 β -[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-cephalosporansyre og 0,86 g (5 mmol) 4-amino-5-carboxy-2-mercapto-pyridin. Reaktionsopløsningen opvarmes til 55°C i 5 timer. Råproduktet omrøres med ethanol, det uopløste materiale frafiltreres, og opløsningsmidlet afdampes. Der fås 0,9 g af den i overskriften angivne forbindelse.

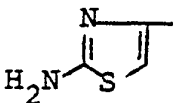
R_f: 0,58 (n-butanol:vand:ethanol:iseddike = 10:4:3:3).

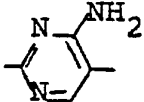
IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (β -lactambånd).

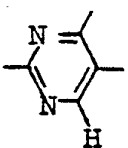
NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

δ^1 = 3,82 ppm (s, 3H, = N-OCH₃);

δ^1 = 6,70 ppm (s, 1H, );

δ^1 = 7,15 ppm (s, bredt, 2H, );

δ^1 = 7,93 ppm (s, bredt, 2H, );

δ^1 = 8,50 ppm (s, 1H, );

δ^1 = 9,52 ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 128

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-(4-hydroxy-6-methyl-pyrimidin-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-carb-
oxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 2,3 g (5 mmol) 7 β -[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-cephalosporansyre og 0,65 g (5 mmol) 4-hydroxy-2-mercapto-

-6-methyl-pyrimidin. Reaktionsopløsningen opvarmes til 55°C i 5 timer. Der isoleres 0,79 g af den i overskriften angivne forbindelse med smp.: 220-230°C (sønderdeling).

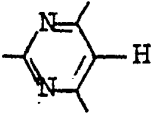
R_f : 0,59 (n-butanol:vand:ethanol:iseddike = 10:4:3:3).

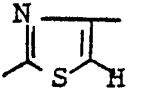
IR (KBr): 1760 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 2,17$ ppm (s, 3H, = C-CH₃);

$\delta = 3,83$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃);

$\delta = 5,95$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 6,72$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 7,16$ ppm (s, bredt, 2H, -NH₂);

$\delta = 9,52$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 129

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(5-nitro-pyrid-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

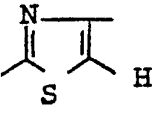
På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 2,3 g (5 mmol) 7 β -[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-cephalosporansyre og 0,78 g (5 mmol) 2-mercapto-5-nitro-pyridin. Reaktionsopløsningen opvarmes til 55°C i 5 timer. Det isolerede råprodukt renses ved opløsning i 1 N natriumhydrogencarbonat-opløsning og udfældning med 2 N HCl. Der fås 0,55 g af den i overskriften angivne forbindelse med smp.: 210°C (sønderdeling).

R_f : 0,62 (acetone:iseddike = 10:1).

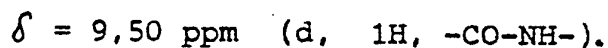
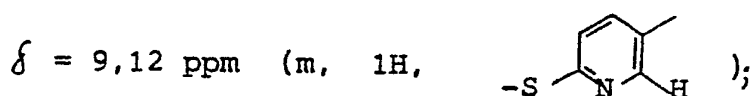
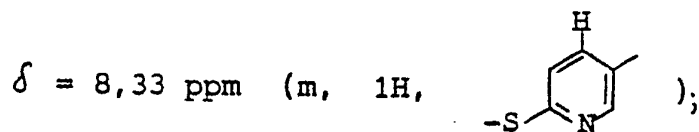
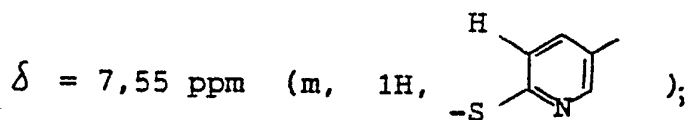
IR (KBr): 1765 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,82$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃);

$\delta = 6,70$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 7,13$ ppm (s, bredt, 2H, -NH₂);



Eksempel 130

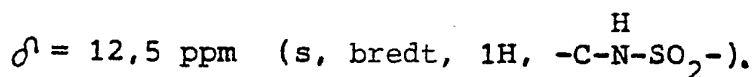
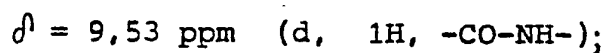
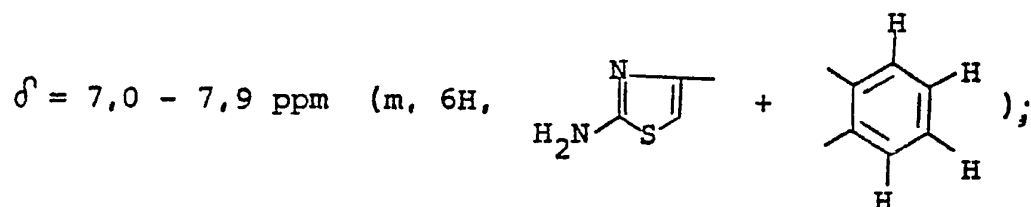
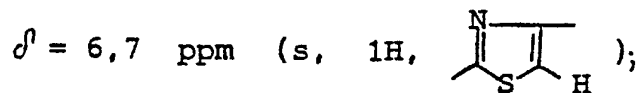
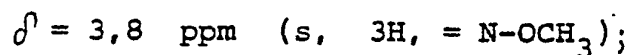
7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-(1,1-dioxo-1,2,4-benzothiadiazin-3-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-
-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 2,3 g (5 mmol) 7 β -[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-cephalosporansyre og 1,07 g (5 mmol) 1,1-dioxo-3-mercaptop-1,2,4-benzothiadiazin. Reaktionsopløsningen opvarmes til 55°C i 5,5 timer. Der isoleres 1,5 g af den i overskriften angivne forbindelse med smp.: 230°C (sønderdeling).

R_f : 0,38 (n-butanol:vand:ethanol:iseddike = 10:4:3:3).

IR (KBr): 1765 cm⁻¹ (β -lactambånd).

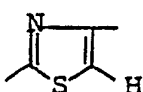
NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

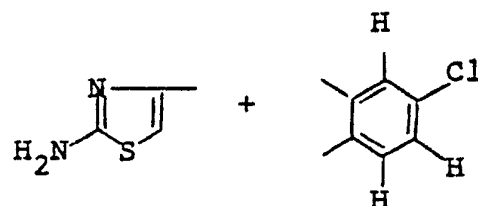


Eksempel 1317 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(5-chlor-benzothiazol-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 2,3 g (5 mmol) 7 β -[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-cephalosporansyre og 1,01 g (5 mmol) 5-chlor-2-mercapto-benzothiazol i 60 ml vand. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 8 timer. Der isoleres 0,9 g af den i overskriften angivne forbindelse. R_f : 0,57 (n-butanol:vand:ethanol:iseddike = 10:4:3:3). IR (KBr): 1760 cm^{-1} (β -lactambånd). NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta^1 = 3,83$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃);

$\delta^1 = 6,7$ ppm (s, 1H, );

$\delta^1 = 7,1 - 8,1$ ppm (m, 5H, );

$\delta^1 = 9,5$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

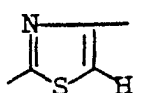
Eksempel 1327 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(4-methyl-pyrimidin-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

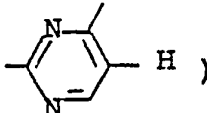
På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 2,3 g (5 mmol) 7 β -[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-cephalosporansyre og 0,63 g 2-mercapto-4-methyl-pyrimidin. Reaktionsopløsningen opvarmes til 55°C i 5 timer. Der isoleres 0,45 g af den i overskriften angivne forbindelse med smp.: 170-180°C (sønderdeling).

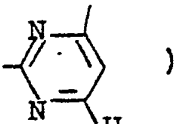
R_f : (0,64 (acetone:iseddike = 10:1)). IR (KBr): 1765 cm^{-1} (β -lactambånd). NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta^1 = 2,4$ ppm (s, 3H, = C-CH₃);

$\delta^1 = 3,83$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃);

$\delta^1 = 6,73$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 7,08$ ppm (d, 1H, )

$\delta = 8,42$ ppm (d, 1H, )

$\delta = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

Eksempel 133

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(5-methyl-4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 2,3 g (5 mmol) 7 β -[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-cephalosporansyre og 1,1 g (5 mmol) 2-mercapto-5-methyl-4-phenyl-1,3-thiazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 58°C i 7 time. Der isoleres 0,8 g af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,59 (n-butanol:vand:ethanol:iseddike = 10:4:3:3).

IR (KBr): 1765 cm^{-1} (β -lactambånd).

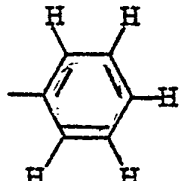
NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 2,33$ ppm (s, 3H, =C-CH₃);

$\delta = 3,8$ ppm (s, 3H, =N-OCH₃);

$\delta = 6,68$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 7,13$ ppm (s, bredt, 2H, -NH₂);

$\delta = 7,43$ ppm (m, 5H, );

$\delta = 9,5$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 134

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 2,3 g (5 mmol) 7 β -[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-cephalosporansyre og 700 mg (5,3 mmol) 2-mercapto-4-methyl-1,3-thiazol i 80 ml vand. Reaktionsopløsningen opvarmes til 58°C i 7 timer. Der isoleres 800 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

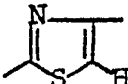
R_f: 0,45 (n-butanol:vand:ethanol:iseddike = 10:4:3:3).

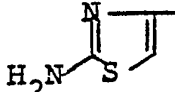
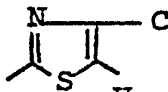
IR (KBr): 1770 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

δ = 2,33 ppm (s, 3H, = C-CH₃);

δ = 3,83 ppm (s, 3H, = N-OCH₃);

δ = 6,7 ppm (s, 1H, );

δ = 7,17 ppm (m, 3H,  + );

δ = 9,53 ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 135

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(pyrimidin-4-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

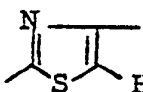
På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 2,3 g (5 mmol) 7 β -[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-cephalosporansyre og 0,65 g (5,8 mmol) 4-mercapto-pyrimidin i 100 ml vand. Reaktionsopløsningen opvarmes til 55°C i 5 timer. Der isoleres 0,82 g af den i overskriften angivne forbindelse med smp.: 210°C (sønderdeling).

R_f: 0,56 (acetone:iseddike = 10:1).

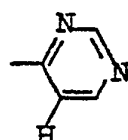
IR (KBr): 1770 cm⁻¹ (β -lactambånd).

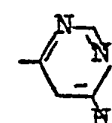
NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

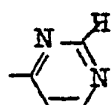
$\delta^1 = 3,8$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃);

$\delta^1 = 6,68$ ppm (s, 1H, );

$\delta^1 = 7,13$ ppm (s, bredt, 2H, -NH₂);

$\delta^1 = 7,4$ ppm (m, 1H, );

$\delta^1 = 8,4$ ppm (d, 1H, );

$\delta^1 = 8,85$ ppm (d, 1H, );

$\delta^1 = 9,5$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 136

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(quinolin-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 580 mg (3,6 mmol) 2-mercapto-quinolin. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 6 timer, og det isolerede råprodukt renses ved udrivning med ethylacetat. Der fås 510 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,51 (ethylacetat:methanol:iseddike = 20:10:1).

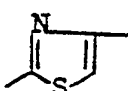
IR (KBr): 1770 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

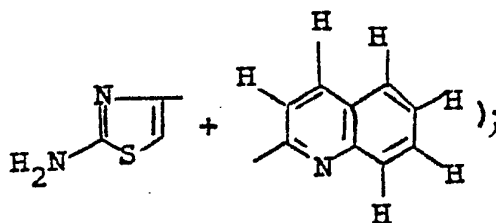
$\delta^1 = 3,81$ ppm (s, = N-OCH₃);

$\delta^1 = 5,07$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta^1 = 5,67$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta^1 = 6,67$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 7,1 - 8,3$ ppm (m, 8H,



$\delta = 9,50$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 137

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(2-amino-pyrimidin-4-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 1,9 g (4 mmol) 7 β -[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-cephalosporansyre og 650 mg (4,5 mmol) 2-amino-4-mercapto-pyrimidin i 80 ml vand. Reaktionsopløsningen opvarmes til 50°C i 4 timer under N₂. Der isoleres 650 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,58 (n-butanol:vand:ethanol:iseddike = 10:4:3:3).

IR (KBr): 1762 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,54$ ppm (AB, 2-CH₂-);

$\delta = 3,81$ ppm (s, = N-OCH₃);

$\delta = 4,23$ ppm (AB, 3-CH₂-S-);

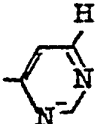
$\delta = 5,11$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta = 5,72$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta = 6,55$ ppm (d, 1H,);

$\delta = 6,71$ ppm (s, 1H,);

$\delta = 6,9 - 7,5$ ppm (bredt, 4H,);

$\delta^1 = 7,93$ ppm (d, 1H, );

$\delta^1 = 9,52$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 138

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(1,3-oxazol-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 364 mg (3,6 mmol) 2-mercapto-1,3-oxazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 4 timer. Der isoleres 468 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,37 (ethylacetat:methanol:iseddike = 20:10:1).

IR (KBr): 1766 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

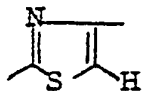
$\delta^1 = 3,58$ ppm (AB, 2-CH₂-);

$\delta^1 = 3,81$ ppm (s, = N-OCH₃);

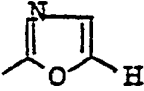
$\delta^1 = 4,22$ ppm (AB, 3-CH₂-S-);

$\delta^1 = 5,07$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta^1 = 5,71$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta^1 = 6,68$ ppm (s, 1H, );

$\delta^1 = 7,11$ ppm (s, bredt, 2H, -NH₂);

$\delta^1 = 7,21$ ppm (d, 1H, );

$\delta^1 = 8,09$ ppm (d, 1H, );

$\delta^1 = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 139

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-[5-chlor-s-triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl-thiomethyl]-ceph-3-em-4-
-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af
1,0 g (2 mmol) 7 β -[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acet-
amido]-cephalosporansyre-monoethanoladditionsprodukt og 481 mg
(2,6 mmol) 5-chlor-3-mercapto-s-triazolo[4,3-a]pyridin i 60 ml vand.
Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 2 timer. Der isoleres
415 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_F: 0,30 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1771 cm⁻¹ (β -lactambånd).

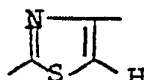
NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

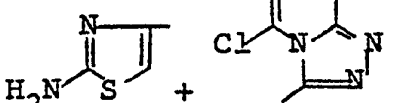
δ = 3,79 ppm (s, = N-OCH₃);

δ = 4,29 ppm (AB, 3-CH₂-S-);

δ = 5,06 ppm (d, 1H, 6-CH-);

δ = 5,69 ppm (k, 1H, 7-CH-);

δ = 6,70 ppm (s, 1H, );

δ = 7,0 - 7,8 ppm (m, 5H, );

δ = 9,54 ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 140

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-(6-amino-2-hydroxy-pyrimidin-4-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carb-
oxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 2,3 g (5 mmol) 7 β -[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-cephalosporansyre og 0,61 g (5,5 mmol) 6-amino-2-hydroxy-4-mercapto-pyrimidin i 80 ml vand. Reaktionsopløsningen opvarmes til 50°C i 5 timer. Der isoleres 750 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,27 (n-butanol:vand:ethanol:iseddike = 10:4:3:3).

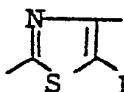
IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

δ = 3,79 ppm (s, = N-OCH₃);

δ = 5,10 ppm (d, 6-CH-);

δ = 5,69 ppm (k, 7-CH-);

δ = 6,71 ppm (s, 1H, );

δ = 7,14 ppm (s, bredt, 2H, -NH₂);

δ = 9,50 ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 141

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(1-furfuryl-pyrimidin-6-on-4-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 2,3 g (5 mmol) 7 β -[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-cephalosporansyre og 1,0 g 1-furfuryl-4-mercapto-pyrimidin-6-on. Reaktionsopløsningen opvarmes til 50°C i 5 timer. Der isoleres 0,5 g af den i overskriften angivne forbindelse med smp.: 242°C (sønderdeling).

R_f: 0,39 (n-butanol:vand:ethanol:iseddike = 10:4:3:3).

IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (β -lactambånd).

Eksempel 142

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(1-methyl-pyrimidin-6-on-4-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 2,3 g (5 mmol) 7 β -[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-cephalosporansyre og 0,7 g (5 mmol) 4-mercapto-1-methyl-pyrimidin-6-on. Reaktionsopløsningen opvarmes til 50°C i 6 timer. Der isoleres 900 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,21 (n-butanol:vand:ethanol:iseddike = 10:4:3:3).

IR (KBr): 1758 cm⁻¹ (β -lactambånd).

Eksempel 143

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(6-hydroxy-pyrimidin-4-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 4,75 g (10 mmol) 7 β -[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-cephalosporansyre og 1,13 g (12 mmol) 6-hydroxy-4-mercapto-pyrimidin i 150 ml vand. Reaktionsopløsningen opvarmes til 50°C i 5 timer. Der isoleres 1,57 g af den i overskriften angivne forbindelse.

IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (β -lactambånd).

Eksempel 144

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

Analogt med eksempel 5 fås ud fra 2,1 g (4,7 mmol) 7 β -[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-cephalosporansyre og 1,36 g (7,05 mmol) 2-mercapto-5-phenyl-1,3-thiazol 1,5 g af den i overskriften angivne forbindelse.

R_F: 0,59 (n-butanol:vand:ethanol:iseddike = 10:4:3:3).

IR (KBr): 1770 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

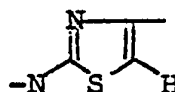
$\delta^1 = 3,75$ ppm (AB, 2H, 2-CH₂-);

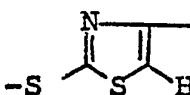
$\delta^1 = 3,85$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃);

$\delta^1 = 4,40$ ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-);

$\delta^1 = 5,20$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta^1 = 5,76$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta^1 = 6,76$ ppm (s, 1H, );

$\delta^1 = 7,20$ ppm (s, 1H, );

$\delta^1 = 9,63$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 145

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(3-phenyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

Analogt med eksempel 5 fås ud fra 1,36 g (3 mmol) 7 β -[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-cephalosporansyre og 0,87 g (4,5 mmol) 3-phenyl-5-mercapto-1,2,4-thiadiazol 0,40 g af den i overskriften angivne forbindelse.

R_F: 0,62 (n-butanol:vand:ethanol:iseddike = 10:4:3:3).

IR (KBr): 1767 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

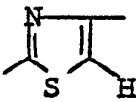
$\delta^1 = 3,76$ ppm (AB, 2H, 2-CH₂-);

$\delta^1 = 3,86$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃);

$\delta^1 = 4,58$ ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-);

$\delta^1 = 5,20$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta^1 = 5,80$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta^1 = 6,80$ ppm (s, 1H, );

$\delta^1 = 7,21$ ppm (s, 2H, -NH₂);

$\delta^1 = 9,62$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 146

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(1-allyl-tetrazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

Analogt med eksempel 5 fås ud fra 1,36 g (3 mmol) 7 β -[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-cephalosporan-syre og 0,74 g (4,5 mmol) 1-allyl-5-mercapto-tetrazol-natriumsalt 0,33 g af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,48 (n-butanol:vand:ethanol:iseddike = 10:4:3:3).

IR (KBr): 1762 cm⁻¹ (β -lactambånd).

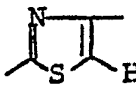
NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

$\delta^1 = 3,80$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃);

$\delta^1 = 4,90$ ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-);

$\delta^1 = 5,20$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta^1 = 5,80$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta^1 = 6,75$ ppm (s, 1H, );

$\delta^1 = 9,55$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 147

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(benzothiazol-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

Analogt med eksempel 5 fås ud fra 1,36 g (3 mmol) 7 β -[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-cephalosporan-syre og 0,75 g (4,5 mmol) 2-mercapto-benzothiazol 0,9 g af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,58 (n-butanol:vand:ethanol:iseddike = 10:4:3:3).

IR (KBr): 1765 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

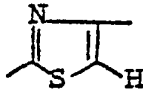
$\delta^1 = 3,74\text{ ppm}$ (AB, 2H, 2-CH₂-);

$\delta^1 = 3,85\text{ ppm}$ (s, 3H, = N-OCH₃);

$\delta^1 = 4,75\text{ ppm}$ (AB, 2H, 3-CH₂-S-);

$\delta^1 = 5,14\text{ ppm}$ (d, 1H, 6-CH-);

$\delta^1 = 5,76\text{ ppm}$ (k, 1H, 7-CH-);

$\delta^1 = 6,84\text{ ppm}$ (s, 1H, );

$\delta^1 = 9,59\text{ ppm}$ (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 148

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-3-(3-hydroxy-pyridazin-6-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxylsyre

Analogt med eksempel 5 fås ud fra 1,36 g (3 mmol) 7 β -[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-cephalosporan-syre og 0,58 g (4,5 mmol) 3-hydroxy-6-mercapto-pyridazin 1,4 g af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,28 (n-butanol:vand:ethanol:iseddike = 10:4:3:3).

IR (KBr): 1762 cm^{-1} (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

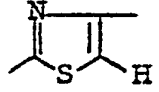
$\delta^1 = 3,65\text{ ppm}$ (AB, 2H, 2-CH₂-);

$\delta^1 = 3,87\text{ ppm}$ (s, 3H, = N-OCH₃);

$\delta^1 = 4,90\text{ ppm}$ (AB, 2H, 3-CH₂-S-);

$\delta^1 = 5,20\text{ ppm}$ (d, 1H, 6-CH-);

$\delta^1 = 5,80\text{ ppm}$ (k, 1H, 7-CH-);

$\delta^1 = 6,85\text{ ppm}$ (s, 1H, );

$\delta^1 = 9,60\text{ ppm}$ (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 149

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-(1-acetamido-ethyl-tetrazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carb-
oxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af
673 mg (3,6 mmol) 1-acetamidoethyl-5-mercapto-tetrazol. Reaktions-
opløsningen opvarmes til 65°C i 3 timer. Der isoleres 354 mg af
den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,32 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1766 cm⁻¹ (β -lactambånd).

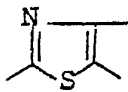
NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

δ = 1,72 ppm (s, 3H, -CO-CH₃);

δ = 3,83 ppm (s, 3H, = N-OCH₃);

δ = 5,09 ppm (d, 1H, 6-CH-);

δ = 5,75 ppm (k, 1H, 7-CH-);

δ = 6,73 ppm (s, 1H, );

δ = 7,99 ppm (t, 1H, -C-C-N^H-CO-C-);

δ = 9,54 ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 150

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-[s-triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl-thiomethyl]-ceph-3-em-4-carboxyl-
syre

På den i eksempepl 5 angivne måde under anvendelse af
544 mg (3,6 mmol) 3-mercapto-s-triazolo[4,3-a]pyridin. Reaktions-
opløsningen opvarmes til 65°C i 3 timer. Der isoleres 620 mg af den
i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,20 (acetone:iseddike = 10:1).

IR (KBr): 1767 cm⁻¹ (β -lactambånd).

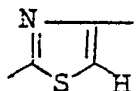
NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

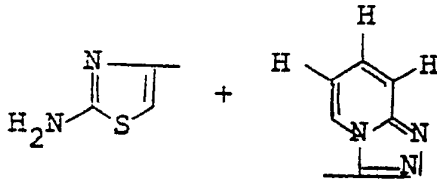
$\delta = 3,81$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃);

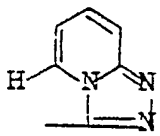
$\delta = 4,12$ ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-);

$\delta = 5,07$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta = 5,70$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta = 6,74$ ppm (s, 1H, );

$\delta = 7,0 - 8,0$ ppm (m, 5H, );

$\delta = 8,44$ ppm (m, 1H, );

$\delta = 9,59$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 151

7 β -[2-Amino-thiazol-4-yl]-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-(s-triazolo[4,3-a]pyridin-5-yl-thiomethyl]-ceph-3-em-4-carb-
oxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 544 mg (3,6 mmol) 5-mercapto-s-triazolo[4,3-a]pyridin. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 3 timer, og det isolerede råprodukt renses ved udrivning med ethylacetat. Der fås 765 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,24 (ethylacetat:isopropanol:vand = 4:3:2).

IR (KBr): 1762 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

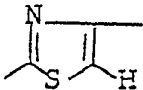
$\delta^1 = 3,65$ ppm (AB, 2-CH₂-);

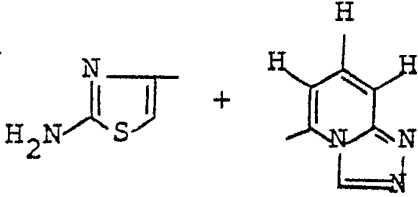
$\delta^1 = 3,81$ ppm (s, = N-OCH₃);

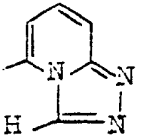
$\delta^1 = 4,04$ ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-);

$\delta^1 = 5,10$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta^1 = 5,67$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta^1 = 6,72$ ppm (s, 1H, );

$\delta^1 = 6,9 - 7,9$ ppm (m, 5H, );

$\delta^1 = 9,39$ ppm (s, 1H, );

$\delta^1 = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 152

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-(5-hydroxy-1,2,4-triazin-3-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carboxyl-
syre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 465 mg (3,6 mmol) 5-hydroxy-3-mercapto-1,2,4-triazin. Reaktionsop-løsningen opvarmes til 60°C i 2,5 timer, og det isolerede råprodukt renses ved udrivning med ethylacetat. Der fås 341 mg af den i over-skriften angivne forbindelse.

R_f: 0,32 (ethylacetat:isopropanol:vand = 4:3:2).

IR (KBr): 1757 cm⁻¹ (β -lactambånd).

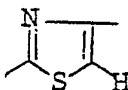
NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta^H = 3,85$ ppm (s, = N-OCH₃);

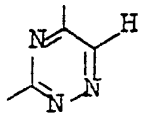
$\delta^H = 4,69$ ppm (AB, 2-CH₂-);

$\delta^H = 5,10$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta^H = 5,56$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta^H = 6,73$ ppm (s, 1H, );

$\delta^H = 7,17$ ppm (s, bredt, 2H, -NH₂);

$\delta^H = 7,68$ ppm (s, 1H, );

$\delta^H = 9,56$ ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 153

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-(5-carboxy-4-hydroxy-pyrimidin-2-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-
-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 3,68 mg (7 mmol) 7 β -[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-cephalosporansyre og 1,2 g (7 mmol) 5-carboxy-4-hydroxy-2-mercapto-pyrimidin i 50 ml vand. Reaktionsopløsningen opvarmes til 50-60°C i 5 timer under gennemledning af en svag N₂-strøm. Der isoleres 1,36 g af den i overskriften angivne forbindelse med smp.: 230°C (sønderdeling).

R_f : 0,69 (acetone:iseddike = 10:1).

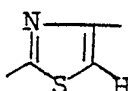
IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (β -lactambånd).

NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

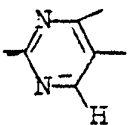
$\delta^H = 3,84$ ppm (s, = N-OCH₃);

$\delta^H = 5,10$ ppm (d, 6-CH-);

$\delta^H = 5,64$ ppm (k, 7-CH-);

$\delta^H = 6,69$ ppm (s, 1H, );

$\delta^1 = 7,16$ ppm (s, bredt, 2H, $-\text{NH}_2$)

$\delta^1 = 8,44$ ppm (s, 1H, )

$\delta^1 = 9,54$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$)

Eksempel 154

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-[tetrazolo[4,5-b]pyridazin-6-yl-thiomethyl]-ceph-3-em-4-carboxyl-
syre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 551 mg (3,6 mmol) 6-mercapto-tetrazolo[4,5-b]pyridazin. Reaktionsopløsningen opvarmes til 65°C i 8 timer. Dernæst tilsættes endnu en gang 153 mg (1 mmol) af thiolen, og der opvarmes til 65°C i yderligere 6 timer. Der isoleres 659 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f : 0,20 (ethylacetat:iseddike:vand = 3:1:1).

IR (KBr): 1760 cm^{-1} (β -lactambånd).

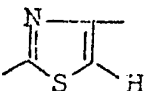
NMR (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta^1 = 3,79$ ppm (s, = $\text{N}-\text{OCH}_3$);

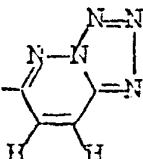
$\delta^1 = 4,36$ ppm (AB, 3- CH_2 -S-);

$\delta^1 = 5,10$ ppm (d, 1H, 6-CH-);

$\delta^1 = 5,76$ ppm (k, 1H, 7-CH-);

$\delta^1 = 6,69$ ppm (s, 1H, ));

$\delta^1 = 7,15$ ppm (s, bredt, 2 H, $-\text{NH}_2$);

$\delta^1 = 7,71 + 8,53$ ppm (d, 2H, ));

$\delta^1 = 9,52$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$).

Eksempel 155

7β-[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-(2-methoxycarbonylmethyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-
-em-4-carboxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 627 mg (3,6 mmol) 5-mercapto-2-methoxycarbonylmethyl-1,3,4-oxadiazol Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 2,5 timer, og det isolerede råprodukt renses ved udrivning med ethylacetat. Der fås 437 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,34 (ethylacetat:iseddike:vand = 3:1:1).

IR (KBr): 1766 cm⁻¹ (β-lactambånd).

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

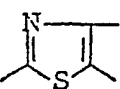
δ⁰ = 3,61 ppm (s, -CH₂-C(=O)-O-);

δ⁰ = 3,77 ppm (s, = N-OCH₃ + -C(=O)-O-CH₃);

δ⁰ = 4,17 ppm (AB, 3-CH₂-S-);

δ⁰ = 5,08 ppm (d, 1H, 6-CH-);

δ⁰ = 5,68 ppm (k, 1H, 7-CH-);

δ⁰ = 6,68 ppm (s, 1H, );

δ⁰ = 7,13 ppm (s, bredt, 2H, -NH₂);

δ⁰ = 9,51 ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 156

7β-[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]-
-3-(2-mercapto-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thiomethyl)-ceph-3-em-4-carb-
oxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af 540 mg (3,6 mmol) 2,5-dimercapto-1,3,4-thiadiazol. Reaktionsopløsningen opvarmes til 60°C i 7 timer, og det isolerede råprodukt renses ved udrivning med ethylacetat. Der fås 931 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: (0,54 (ethylacetat:iseddike:vand = 3:1:1)).

IR (KBr): 1762 cm⁻¹ (β-lactambånd).

NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

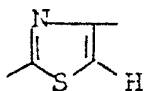
δ^H = 3,63 ppm (AB, 2-CH₂-);

δ^H = 3,82 ppm (s, = N-OCH₃);

δ^H = 4,24 ppm (AB, 3-CH₂-S-);

δ^H = 5,14 ppm (d, 1H, 6-CH-);

δ^H = 5,76 ppm (k, 1H, 7-CH-);

δ^H = 6,75 ppm (s, 1H, );

δ^H = 9,58 ppm (d, 1H, -CO-NH-).

Eksempel 157

7 β -[2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-syn-methoximino-acetamido]
-3-[1-(β -amino-ethyl)-tetrazol-5-yl-thiomethyl]-ceph-3-em-4-carb-
oxylsyre

På den i eksempel 5 angivne måde under anvendelse af
724 mg (4 mmol) 1-(β -amino-ethyl)-5-mercapto-tetrazol-hydrochlorid.
Reaktionsopløsningen opvarmes til 70°C i 6,5 timer. Der isoleres
386 mg af den i overskriften angivne forbindelse.

R_f: 0,44 (ethylacetat:iseddike:vand = 3:1:1).

IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (β -lactambånd).

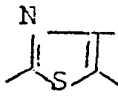
NMR (d₆-DMSO, 60 MHz):

δ^1 = 3,83 ppm (s, = N-OCH₃);

δ^1 = 4,23 ppm (AB, 3-CH₂-S-);

δ^1 = 5,08 ppm (d, 1H, 6-CH-);

δ^1 = 5,71 ppm (k, 1H, 7-CH-);

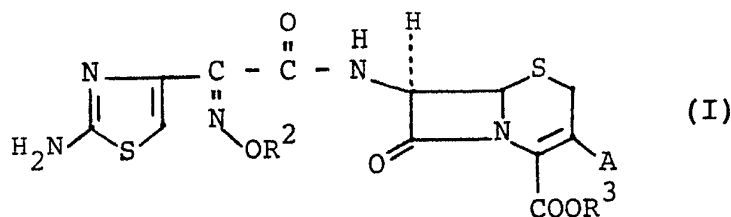
δ^1 = 6,70 ppm (s, 1H, );

δ^1 = 7,17 ppm (s, bredt, 2H, -NH₂);

δ^1 = 9,54 ppm (d, 1H, -CO-NH-).

P a t e n t k r a v.

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af cephalosporiner, som er substitueret med en aminothiazolyl-oximino-acetamidosidekæde, og som har den almene formel (I)



hvor R^2 betyder lavere alkyl, hvorhos R^2O -gruppen står i syn-stilling, R^3 betyder hydrogen eller en fysiologisk acceptabel ester-gruppe eller kation, og A betyder en gruppe $-CH_2SR^5$, hvor R^5 betyder

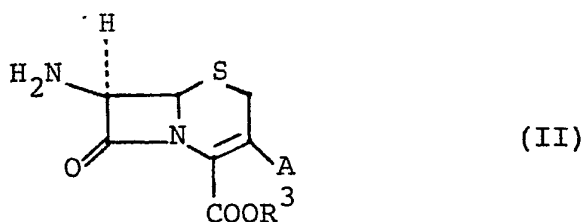
- i) thiazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, oxazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, triazinyl, tetrazolyl eller diazolyl, idet disse grupper kan være delvist hydrogenerede, eller
- ii) benzimidazolyl, purinyl, pyrazolopyrimidinyl, triazolopyridazinyl, cumarinyl, quinazolinyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothiadiazinyl, quinolinyl, tetrazolopyridazinyl eller triazolopyridazinyl,

hvorhos de under i) nævnte heterocycliske grupper også kan indeholde et nitrogenatom, som foreligger i oxideret form, og de under i) og ii) nævnte heterocycliske grupper er usubstitueret eller substitueret med lavere alkyl, carboxy-(lavere alkyl), lavere alkenyl, trifluormethyl, carboxy-(lavere alkoxy)-(lavere alkyl), (lavere alkoxy)-carbonyl-(lavere alkyl), amino-(lavere alkyl), acetyl-amino-(lavere alkyl), furyl-(lavere alkyl), halogen, hydroxy, oxo, oxido, carboxy, nitro, lavere alkylthio, amino, acetyl-amino, lavere alkyl-amino, N-acetyl-N-(lavere alkyl-amino), pyridyl-amino, phenyl, halogenphenyl, hydroxyphenyl, sulfamoylphenyl, furyl, pyrrolyl, lavere alkylpyrrolyl, thienyl, lavere alkylthienyl, halo-

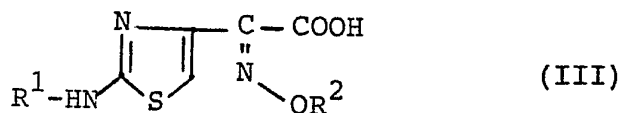
genthienyl, lavere alkoxythienyl, hydroxy-(lavere alkyl), (lavere alkoxy)-(lavere alkyl), mercapto, pyridyl, lavere alkoxyphenyl eller lavere alkylphenyl,

idet dog gruppen R^5 , såfremt den betyder thiadiazolyl, ikke kan være substitueret med lavere alkyl, k e n d e t e g n e t ved, at man

a) omsætter lactamer med den almene formel (II)

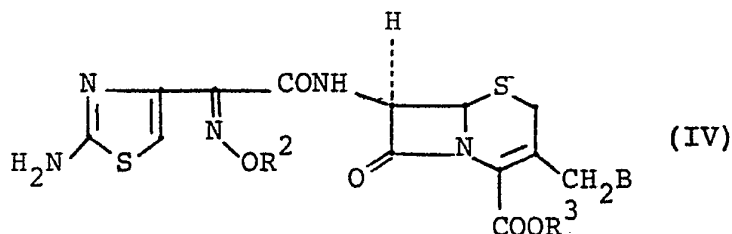


hvor A og R^3 har den ovenfor angivne betydning, idet R^3 dog ikke kan betyde hydrogen, med reaktionsdygtige derivater af en carboxylsyre med den almene formel (III)



hvor R^2 har den ovenfor angivne betydning, og R^1 er en aminobeskyttelsesgruppe, og derefter fraspalter aminobeskyttelsesgruppen, eller

b) i nærværelse af baser omsætter cephemforbindelser med den almene formel (IV)



hvor R^2 og R^3 har den ovenfor angivne betydning, idet R^3 dog ikke kan betyde en estergruppe, og B betyder en gruppe, der kan udskif-

tes med en nukleofil forbindelse, med en forbindelse, der indeholder en nukleofil gruppe $-SR^5$, til fremstilling af forbindelser med den almene formel (I), hvor A betyder $-CH_2SR^5$, hvor R^5 har den ovenfor angivne betydning.

2. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g - n e t ved, at der fremstilles en forbindelse med den almene formel (I), hvor R^2 er methyl.

3. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g - n e t ved, at der fremstilles en forbindelse med den almene formel (I), hvor R^5 er 4-methyl-5-carboxymethyl-thiazol-2-yl.

4. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g - n e t ved, at der fremstilles en forbindelse med den almene formel (I), hvor R^2 er methyl, R^3 er hydrogen, og A er 4-methyl-5-carboxymethyl-1,3-thiazol-2-yl-thiomethyl.