

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 157760 B

(21) Patentansøgning nr.: 0554/78

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 501/18
C 07 D 501/04

(22) Indleveringsdag: 07 feb 1978

(41) Alm. tilgængelig: 09 aug 1978

(44) Fremlagt: 12 feb 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 08 feb 1977 JP 12182/77 24 nov 1977 JP 139840/77

(71) Ansøger: *TOYAMA CHEMICAL CO. LTD.; 1-18; Kayabacho; Nihonbashi; Chuo-ku; Tokyo, JP

(72) Opfinder: Isamu *Saikawa; JP, Shuntaro *Takano; JP, Kaishu *Momono; JP, Isamu *Takakura; JP, Seietsu *Kuroda; JP, Kiyoshi *Tanaka; JP, Kenshin *Hayashi; JP, Bunei *Nagahashi; JP, Chiaki *Kutani; JP

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

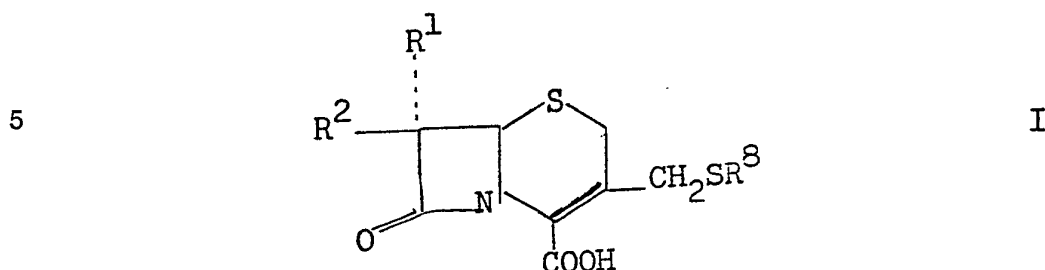
(54) Fremgangsmåde til fremstilling af 7-(substitueret)-amino-3-substitueret-thiomethyl-cephemcarboxylsyre

(56) Fremdragne publikationer

DE 2503335-A1
Andre publikationer. Tetrakadson Letters, no. 30, (1974),
pp. 2629-31

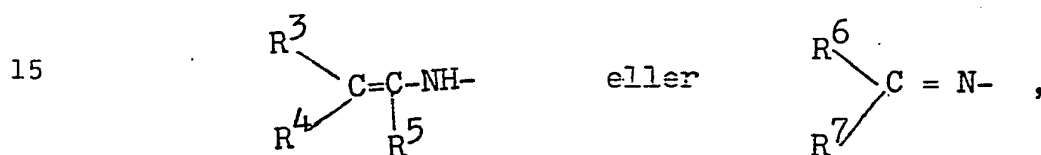
DK 157760 B

Denne opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af 7-(substitueret)-amino-3-substitueret-thiome-thyl-cephemcarboxylsyrer med den almene formel:

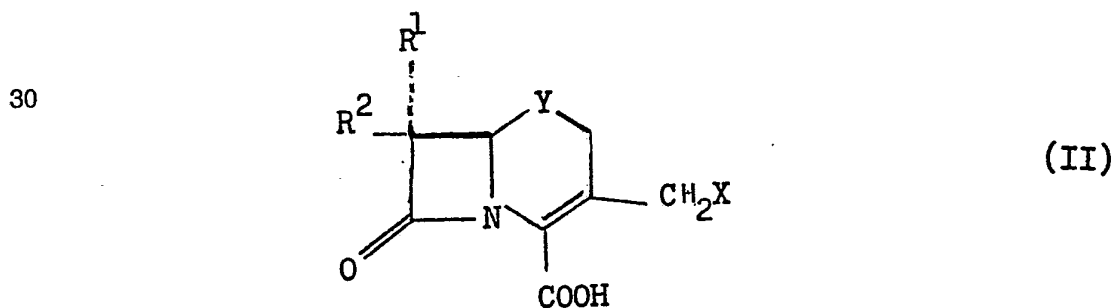


hvor

10 R^1 betyder et hydrogenatom eller en C_{1-4} alkoxygruppe,
 R^2 betyder en aminogruppe eller en gruppe med formelen



20 hvori R^3 , R^4 , R^5 , R^6 og R^7 kan være ens eller forskellige og betyder hydrogenatomer eller organiske grupper, som ikke tager del i omsætningen, og
 R^8 betyder en inden for cephalosporinområdet sædvanlig rest af en thiolforbindelse,
 eller estere, amider eller anhydrider deraf gennem carb-
 25 oxylogruppen eller salte deraf ved omsætning af en cephalosporansyre med den almene formel



hvori R^1 og R^2 har den ovenstående betydning, X betyder
 en C_{1-8} alkanoyloxy-, C_{3-8} alkenoyloxy, C_{7-11} aroyloxy-,
 C_{8-9} aralkanoyloxy eller carbamoyloxy-gruppe, som eventu-
 elt er substitueret med halogen, nitro, C_{1-4} alkyl,
 5 C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-8} acyloxy, C_{1-8} acylamino,
 hydroxy, carboxyl, sulfamoyl, carbamoyl, cyan, carboxy-
 C_{1-4} alkoxycarbamoyloxy, benzoylcarbamoyl eller carboxy-
 C_{1-4} alkoxysulfamoyl, og Y betyder S eller S $\rightarrow$ O, eller en
 ester, et amid eller et anhydrid deraf gennem carboxyl-
 10 gruppen eller et salt deraf, med en thiolforbindelse med
 den almene formel:



15 hvori R^8 har den ovenstående betydning, eller med et salt
 deraf.

I mange publikationer f.eks. DE offentliggørelses-skrif-
 terne nr. 1 795 484, 2 018 600 og 2 065 621, US patent-
 20 skrift nr. 3 516 997, og JP patentansøgning "Kokai" (til-
 gængelig) under nr. 154 287/75 omtales omsætningen af en
 thiolforbindelse eller et salt deraf med acetoxysgruppen i
 3-stillingen i en 7-aminocephalosporansyre eller et deri-
 vat af carboxylgruppen i denne, eller et salt deraf til
 25 omdannelse af acetoxysgruppen i 3-stillingen. De omtalte
 skrifter nævner, at det ikke er ønskværdigt at udføre den
 omtalte omsætning i et organisk opløsningsmiddel, der
 ikke indeholder vand, og at det derimod foretrækkes at
 udføre omsætningen i vand eller i et vandigt organisk op-
 30 løsningsmiddel ved en pH-værdi på 6-7.

Selv under disse foretrukne reaktionsbetingelser er det
 opnåede produkt imidlertid meget urent, og udbyttet er
 kun 30-50%. En eftergøring af den konventionelle omsæt-
 35 ning bekræftede udbytter på maksimalt 30 til 50%. Det
 dannede produkt foreligger i blanding med den som ud-
 gangsmateriale anvendte 7-aminocephalosporansyre.

På den anden side beretter US patentskrift nr. 3 840 531, JP patentansøgning "Kokai" (tilgængelig) nr. 295/74 og nr. 10077/73, DE offentliggørelsesskrift nr. 2 332 045 og JP 13023/71 om en fremgangsmåde til glat gennemførelse af omdannelsen i 3-stillingen, ved hvilken der som udgangsmateriale anvendes cephalosporin C eller et derivat deraf eller en 7-aminocephalosporansyre eller et salt deraf, hvis aminogruppe i 7-stillingen er beskyttet med en acylgruppe såsom formyl eller lavere alkanoyl. Imidlertid fremhæves det i disse publikationer, at selv ved denne fremgangsmåde skal omsætningen fortrinsvis gennemføres i vand eller i et vandigt organisk opløsningsmiddel i nærheden af neutralpunktet.

Med hensyn til anvendelsen af et derivat af cephalosporin C som udgangsmateriale beretter f.eks. GB patentskrift nr. 1 400 804, og JP patentansøgning "Kokai" (tilgængelig) nr. 95 088/76, at omdannelsen i 3-stilling kun fremkaldes i vand eller i et vandigt organisk opløsningsmiddel i nærvær af et halogenid eller et uorganisk salt af et metal fra grupperne I og II i periode-systemet, f.eks. i nærvær af KI, NaI/CaI₂, BaI₂, NaCl, NH₄Cl, BaCl₂ eller MgCl₂. Denne fremgangsmåde, hvorved der anvendes en acyleret cephalosporansyre eller cephalosporin C eller et derivat deraf som udgangsmateriale, er imidlertid kompliceret med hensyn til reaktionsvejen, fordi aminogruppen i 7-stilling må acyleres, eller der må anvendes et acyleret udgangsmateriale, og fordi acylgruppen efter omdannelsen i 3-stillingen må fjernes ved iminohalogenering, iminoetherdannelse og hydrolyse. Ved denne reaktion foregår den egentlige omdannelse af 3-stillingen med en thiol eller et salt deraf i et vandigt opløsningsmiddel under de ovennævnte foretrukne reaktionsbetingelser, hvorved udbyttet i almindelighed kun er 60-80%.

Opfinderne har udført intensive undersøgelser med det formål, at skabe en fremgangsmåde, til omdannelse af

gruppen i 3-stillingen med en thiolforbindelse eller et salt deraf, som på enkel måde under industrielle forhold fører til høje udbytter. Det har overraskende vist sig, at der ved gennemførelse af reaktionen i et ikke-vandigt opløsningsmiddel i nærvær af bortrifluorid eller en kompleksforbindelse deraf opnås tilfredsstillende resultater.

Det er allerede kendt at fremstille 7-acylamino-3-(substitueret)-thiomethyl-cephemcarboxylsyre ved isomerisering af en 7-acylamino-3-cephemcarboxylsyre til en tilsvarende 2-cephemcarboxylsyre og efterfølgende substitution i 3-stillingen med en thiol i nærvær af bortrifluorid i et organisk opløsningsmiddel, efterfulgt af tilbageisomerisering til en 3-cephemcarboxylsyre (DE offentliggørelsesskrift nr. 2 503 335 og Tetrahedron Letters, 30, 2629-2630 (1974)). Derved vælges vejen over en 2-cephemcarboxylsyre for i substitutionstrinnet at undgå en Michael-addition. Endvidere anses også ved denne kendte fremgangsmåde anvendelsen af et 7-acylamino-derivat for nødvendig.

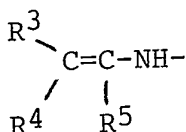
Opfindelsens formål er derfor at tilvejebringe en ettrins fremgangsmåde, hvorved der i højt udbytte kan fremstilles en 7-(substitueret)amino-3-substitueret-thiomethyl-cephemcarboxylsyre direkte ud fra den tilsvarende 3-cephem-forbindelse.

Dette opnås ifølge opfindelsen ved, at omsætningen gennemføres i et organisk opløsningsmiddel i nærvær af bortrifluorid eller en kompleksforbindelse deraf i en mængde på mindst et mol bortrifluorid pr. mol af forbindelsen med den almene formel (II) eller esteren, amidet eller anhydridet deraf eller saltet deraf.

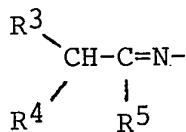
Som eksempel på C_{1-4} alkoxygruppen anvendt som R^1 i de ovennævnte almene formler (I) og (II) kan især nævnes methoxy, ethoxy, propoxy og butoxy.

Som gruppen X i den almene formel (II) kan eksempelvis nævnes formyloxy, acetoxy, propionyloxy, butyryloxy, acryloyloxy, benzoyloxy, naphthoyloxy, phenylacetoxy, phenylpropionyloxy og carbamoyloxy. Der foretrækkes C₁₋₈ acyloxy- og carbamoyloxygrupper.

Når R² i formlerne (I) og (II) er gruppen med formelen



kan denne formel også skrives på den følgende tautomere form, som ligeledes er omfattet af opfindelsen:



Som organiske grupper R³, R⁴, R⁵, R⁶ og R⁷, der ikke deltagere i reaktionen, kommer de på dette område kendte grupper på tale. Eksempler er alifatiske, alicykliske, aromatiske, aralifatiske og heterocykliske grupper og acylgrupper, som hver for sig kan være usubstitueret eller substitueret. Især kan nævnes de følgende grupper:

(1) Alifatiske grupper: alkylgrupper, f.eks. methyl, ethyl, propyl, butyl, isobutyl og pentyl, og alkenylgrupper, f.eks. vinyl, propenyl og butenyl.

(2) Alicykliske grupper: cycloalkylgrupper, f.eks. cyclopentyl, cyclohexyl og cycloheptyl, og cycloalkenylgrupper, f.eks. cyclopentenyl og cyclohexenyl.

(3) Aromatiske grupper: arylgrupper, f.eks. phenyl og naphthyl.

(4) Aralifatiske grupper: aralkylgrupper, f.eks. benzyl og phenethyl.

5 (5) Heterocycliske grupper: heterocycliske grupper med et eller flere heteroatomer (oxygen, nitrogen og svovl) i en hvilken som helst kombination og i en hvilken som helst stilling i molekylet, f.eks. pyrrolidyl, piperazinyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyridyl, imidazolyl, benzothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl.

(6) Acylgrupper: acylgrupper afledt af organiske carboxylsyre.

15 Som eksemplar på sådanne organiske carboxylsyre kan anføres: alifatiske carboxylsyre, alicycliske carboxylsyre, alicycloalifatiske carboxylsyre, aralifatiske carboxylsyre, aromatisk-oxy-alifatiske carboxylsyre, aromatisk-thio-alifatiske carboxylsyre, heterocyclisk-ring-substituerede alifatiske carboxylsyre, heterocyclisk-oxy-alifatiske carboxylsyre og heterocyclisk-thio-alifatiske carboxylsyre, hvori en aromatisk gruppe eller heterocyclisk gruppe er bundet til en alifatisk carboxylsyre enten direkte eller over et oxygen- eller svovlatom; organiske carboxylsyre, hvori en aromatisk ring, en alifatisk gruppe eller en alicyclisk gruppe er forbundet med carbonylgruppen over et oxygen-, nitrogen- eller svovlatom; aromatiske carboxylsyre; og heterocycliske carboxylsyre.

30 Som eksempel på alifatiske carboxylsyre kan f.eks. nævnes myresyre, eddikesyre, propionsyre, smørsyre, isosmørsyre, pentansyre, methoxyeddikesyre, methylthioeddikesyre, acrylsyre og crotonsyre. Som eksempler på alicycliske carboxylsyre kan f.eks. nævnes cyclohexansyre, og som eksempler på alicycloalifatiske carboxylsyre kan f.eks. nævnes cyclopentaneddikesyre, cyclohexaneddikesyre,

cyclohexanpropionsyre og cyclohexadieneddikesyre. Som aromatisk gruppe i de ovennævnte organiske carboxylsyrer kan f.eks. nævnes phenyl og naphthyl. Som heterocyclisk gruppe kan f.eks. nævnes rester af heterocycliske forbindelser med mindst ét heteroatom i ringen, f.eks. furan, thiophen, pyrrol, pyrazol, imidazol, triazol, thiazol, isothioazol, oxazol, isoxazol, thiadiazol, oxadiazol, thiatriazol, oxatriazol, tetrazol, benzoxazol og benzo-
furan.

10

Hver af grupperne kan endvidere være substitueret med en substituent, f.eks. et halogenatom, en hydroxygruppe, en beskyttet hydroxygruppe, en C_{1-5} alkylgruppe, en C_{1-5} alkoxygruppe, en C_{1-4} acylgruppe, en nitrogruppe, en
aminogruppe, en beskyttet aminogruppe, en mercaptogruppe, en beskyttet mercaptogruppe, en carboxylgruppe eller en beskyttet carboxylgruppe.

15

Som beskyttelsesgruppe ved de ovenfor omtalte beskyttede hydroxygrupper, beskyttede aminogru-
pper, beskyttede mercaptogru-
pper og beskyttede carboxylgrupper kommer de grupper i betragtning, som beskrives nedenfor i forbindelse med substituenterne i gruppen R^8 .

20

Grupperne R^3 , R^4 og R^5 kan være ens eller forskellige og er fortrinsvis hydrogen, C_{1-5} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{5-7} cycloalkyl, C_{5-7} cycloalkenyl, aryl, aralkyl, heterocycliske grupper med O, N og S alene eller i en hvilken som helst kombination i en hvilken som helst stilling, eller acyl, og R^6 og R^7 kan være ens eller forskellige og er fortrinsvis hydrogen, C_{1-5} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{5-7} cycloalkyl, C_{5-7} cycloalkenyl, aryl, aralkyl, heterocycliske grupper med O, N og S alene eller i en hvilken som helst kombination i en hvilken som helst stilling, eller acyl.

30

35

Som estere amider og anhydrater af carboxylgruppen i forbindelserne med de almene formler (I) og (II), kommer

alle sådanne derivater i betragtning, som er kendte og almindelige inden for penicillin- og cephalosporin-området, og fortrinsvis:

- 5 a) Alle estere, som ikke skader reaktionen, især substituerede eller usubstituerede alkylestere, såsom methylester, ethylester, propylester, isopropylester, butylester, tert.-butylester, methoxymethylester, ethoxymethylester, phenoxymethylester, methylthiomethylester, methylthioethylester, phenylthiomethylester, dimethylaminoethylester, diethylaminoethylester, morpholinoethylester, piperidinoethylester, acetylmethylester, phenacylester, toluoylmethylester, 4-nitrophenacylester, acetoxymethylester, pivaloyloxymethylester, benzoyloxymethylester, 15 1,1-diacetylmethylester, 1-acetyl-1-methoxycarbonylmethylester, methansulfonylethylester, toluensulfonylethylester, brommethylester, iodethylester, trichlorethylester, cyanmethylester, thenoylmethylester og phthalimidomethylester; cycloalkylestere, såsom cycloheptylester 20 og cyclohexylester; alkenylestere, såsom propenylester, allylester og 3-butenylester; alkynylestere, såsom propynylester; substituerede eller usubstituerede arylestere, såsom phenylester, tolylester, xylylester, naphthylester, p-nitrophenylester, 2,4-dinitrophenylester, p-methoxyphenylester, trichlorphenylester, pentachlorphenylester og 25 p-methansulfonylphenylester; substituerede eller usubstituerede aralkylestere, såsom benzylester, phenethylester, p-chlorbenzylester, p-nitrobenzylester, p-methoxybenzylester, 3,5-dimethoxybenzylester, diphenylmethylester, bis(4-methoxyphenyl)methylester, 3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxybenzylester og tritylester; indanylester; phthalidylester; andre estere, som er dannet ud fra en carboxylsyre og en thioalkohol, tetrahydrofuranol, 1-cyclopropylethanol, 1-phenyl-3-methyl-5-pyrazolon, 3-hydroxypyridin 30 eller 2-hydroxypyridin-1-oxid, som eventuelt er substitueret med et halogenatom, en nitrogruppe eller en alkoxygruppe; samt estere dannet ved omsætning af en carboxyl-

syre med methoxyacetylen, ethoxyacetylen, tert.-butylethynyldimethylamin, ethylethynyldiethylamin eller N-ethyl-5-phenylisoxazolium-3-sulfonsyresalt.

5 b) Anhydrider af carboxylgruppen med N-hydroxyravsyreimid, N-hydroxyphthalsyreimid, dimethylhydroxylamin, diethylhydroxylamin, 1-hydroxypiperidin eller oxim.

10 c) Alle syreamider, N-substituerede syreamider og N,N-disubstituerede syreamider, f.eks., N-alkylsyreamider, såsom N-methylsyreamid og N-ethylsyreamid; N-arylsyreamider, såsom N-phenylsyreamid; N,N-dialkylsyreamider, såsom N,N-dimethylsyreamid, N,N-diethylsyreamid og N-ethyl-N-methylsyreamid; samt syreamider med imidazol, 4-substitueret imidazol og triazolopyridon.

15

Som salt af forbindelsen med den almene formel (I) eller (II) kommer såvel et salt af den sure gruppe (f.eks. carboxylgruppen) som et salt af den basiske gruppe (f.eks. aminogruppen) i betragtning. Som salte af den sure gruppe kan f.eks. nævnes salte med alkalimetaller, såsom natrium og kalium; salte med jordalkalimetaller, såsom calcium og magnesium; ammoniumsalte; salte med nitrogenholdige organiske syrer, såsom triethylamin, diethylamin, pyridin, N-methylpiperidin, N-methylmorpholin og N,N-dimethylanilin. Som salte af den basiske gruppe kan f.eks. nævnes salte med uorganiske syrer, såsom saltsyre og svovlsyre; salte med organiske syrer, såsom oxalsyre, myresyre, trichloreddiesyre og trifluoreddikesyre; og salte med sulfonsyrer, såsom methansulfonsyre, toluensulfonsyre og naphthalensulfonsyre. Disse salte kan fremstilles forud og isoleres, eller de kan fremstilles i reaktionssystemet. Hydrater af udgangsforbindelserne og af de ønskede forbindelser er ligeledes omfattet af opfindelsen.

20

25

30

35

R⁸ betyder fortrinsvis eventuelt substitueret alkyl, cycloalkyl, aryl, aralkyl, acyl, thiocarbamoyl, alkoxythiocarbonyl, aryloxythiocarbonyl, cycloalkyloxythiocarbonyl, amidino eller en heterocyclisk gruppe. Især kan nævnes

5 C₁₋₈alkyl, såsom methyl, ethyl, propyl, butyl og isobutyl; C₅₋₇cycloalkyl, såsom cyclohexyl og cycloheptyl; C₇₋₉aralkyl, såsom benzyl og phenethyl; aryl, såsom phenyl og naphthyl; acyl, såsom acetyl, propionyl, butyryl, benzoyl, naphthoyl, cycloheptancarbonyl, cyclohexancarbonyl, furoyl, thenoyl, isothiazolcarbonyl, isoxazolcarbonyl, thiadiazolcarbonyl og triazolcarbonyl; thiocarbamoyl, såsom thiocarbamoyl, N-methylthiocarbamoyl, N,N-diethylthiocarbamoyl, 1-piperidinothiocarbonyl, 1-morpholinothiocarbonyl og 4-methyl-1-piperazinythiocarbonyl;

10 C₁₋₄alkoxy-thiocarbonyl, såsom methoxythiocarbonyl, ethoxythiocarbonyl, propoxythiocarbonyl og butoxythiocarbonyl; aryloxythiocarbonyl, såsom phenoxythiocarbonyl; C₅₋₇cycloalkyloxythiocarbonyl, såsom cyclohexylthiocarbonyl; amidino, såsom amidino, N-methylamidino og N,N'-dimethylamidino; og heterocycliske grupper, såsom oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, quino-

20 lyl, isoquinolyl, quinazolyl, indolyl, indazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, thiatriazolyl, tetrazolyl, triazinyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, triazolopyridyl, purinyl, pyridin-1-oxid-2-yl, pyridazin-1-oxid-6-yl, tetrazolopyridazinyl, tetrazolopyrimidinyl, thiazolopyridazinyl, thiadiazolopyridazinyl og triazolopyridazinyl.

30

Som heterocyclisk gruppe R⁸ foretrækkes sådanne nitrogenholdige heterocycliske grupper, som indeholder mindst ét nitrogenatom med eller uden oxygen eller svovl.

35

Derudover kan gruppen R⁸ være substitueret med mindst én substituent, såsom halogen, C₁₋₄alkyl, phenyl, hydroxy, mercapto, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkythio, nitro, cyan, cyan-

- C₁₋₄alkyl, amino, C₁₋₄alkylamino, di-C₁₋₄alkylamino, C₁₋₈acylamino, C₁₋₈acyl, C₁₋₈acyloxy, carboxyl, carbamoyl, amino-C₁₋₄alkyl, N-C₁₋₄alkylamino-C₁₋₄alkyl, N,N-di-C₁₋₄alkylamino-C₁₋₄alkyl, hydroxy-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy-C₁₋₄alkyl, carboxy-C₁₋₄alkyl, sulfo-C₁₋₄alkyl, sulfo, sulfamoyl-C₁₋₄alkyl, sulfamoyl, carbamoyl-C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkenyl, carbamoyl-C₂₋₄alkenyl, N-C₁₋₄alkylcarbamoyl, N,N-di-C₁₋₄alkylcarbamoyl, C₁₋₈acyl-C₁₋₄alkyl, N-C₁₋₄alkylcarbamoyl-C₁₋₄alkyl og N,N-di-C₁₋₄alkylcarbamoyl-C₁₋₄alkyl. Blandt disse substituentter kan hydroxygruppen, mercaptogruppen, aminogruppen og carboxylgruppen beskyttes med en egnet beskyttelsesgruppe, som er almindelig indenfor penicillin- eller cephalosporinområdet.
- Som beskyttelsesgruppe for aminogruppen kan anvendes alle grupper, som er almindelige som aminobeskyttelsesgrupper, f.eks. trichlorethoxycarbonyl, tribromethoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, p-toluensulfonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl, o-brombenzyloxycarbonyl, o-nitrophenylsulfenyl, chloracetyl, trifluoracetyl, formyl, tert.-butoxycarbonyl, p-methoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-(phenylazo)benzyloxycarbonyl, 4-(4-methoxyphenylazo)benzyloxycarbonyl, pyridin-1-oxid-2-yl-methoxycarbonyl, 2-pyridylmethoxycarbonyl, 2-furyloxycarbonyl, diphenylmethoxycarbonyl, 1,1-dimethylpropoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, 1-cyclopropylethoxycarbonyl, phthaloyl, succinyl, 1-adamantyloxycarbonyl og 8-quinolyloxy-carbonyl, som alle er let fjernelige acylgrupper; andre let fjernelige grupper, såsom trityl, 2-nitrophenylthio, 2,4-dinitrophenylthio, 2-hydroxybenzyliden, 2-hydroxy-5-chlorbenzyliden, 2-hydroxy-1-naphthylmethylen, 3-hydroxy-4-pyridylmethylen, 1-methoxycarbonyl-2-propyliden, 1-ethoxycarbonyl-2-propyliden, 3-ethoxycarbonyl-2-butyliden, 1-acetyl-2-propyliden, 1-benzoyl-2-propyliden, 1-[N-(2-methoxyphenyl)carbamoyl-2-propyliden, 1-[N-(4-methoxyphenyl)carbamoyl-2-propyliden, 2-ethoxycarbonylcyclohexyliden, 2-ethoxycarbonylcyclopentyliden, 2-acetylcyclohexy-

liden og 3,3-dimethyl-5-oxycyclohexyliden; samt dialkylsilyl eller trialkylsilyl.

5 Til beskyttelse af hydroxygrupperne og mercaptogrupperne kan anvendes alle sædvanlige beskyttelsesgrupper for hydroxygrupper og mercaptogrupper, f.eks. let fjernelige acylgrupper, såsom benzyloxycarbonyl, 4-nitrobenzyloxycarbonyl, 4-brombenzyloxycarbonyl, 4-methoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-(phenylazo)benzyloxycarbonyl, 4-(4-methoxyphenylazo)benzyloxycarbonyl, 10 tert.-butoxycarbonyl, 1,1-dimethylpropoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, diphenylmethoxycarbonyl, 2-pyridylmethoxycarbonyl, 2,2,2-trichlorethoxycarbonyl, 2,2,2-tribromethoxycarbonyl, 2-furfuryloxycarbonyl, 1-adamantyloxycarbonyl, 1-cyclopropylethoxycarbonyl, 3-quinolyloxycarbonyl og trifluoracetyl; samt benzyl, trityl, methoxymethyl, 2-nitrophenylthio og 2,4-dinitrophenylthio.

Som beskyttelsesgruppe for carboxylgruppen kan anvendes 20 alle grupper, der almindeligvis bruges som carboxylbeskyttelsesgrupper, f.eks. esterdannende grupper, såsom methyl, ethyl, propyl, isopropyl, tert.-butyl, butyl, benzyl, diphenylmethyl, methyl, acetylmethyl, p-nitrobenzoylmethyl, p-brombenzoylmethyl, p-methansulfonylbenzoylmethyl, phthalimidomethyl, trichlorethyl, 1,1-dimethyl-2-propynyl, acetoxymethyl, propionyloxymethyl, pivaloyloxymethyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,1-dimethyl-2-propenyl, 3-methyl-3-butenyl, succinimidomethyl, 1-cyclopropylethyl, methylsulfenylmethyl, methylthiomethyl, phenylthiomethyl, 30 dimethylaminomethyl, quinolin-1-oxid-2-yl-methyl, pyridin-1-oxid-2-yl-methyl og di-(p-methoxyphenyl)-methyl; silylgrupper afledt fra silylforbindelser som omtalt i JP patentansøgning "Kokai" (tilgængelig) nr. 7073/72 og NL patentansøgning nr. 7 105 259, (offentliggjort), f.eks. 35 dimethyldichlorsilan; ikke-metalliske grupper fra ikke-metalliske forbindelser ifølge DE offentliggørelsesskrift nr. 2 062 925, f.eks. titantetrachlorid.

Salte af thiolforbindelsen med den almene formel (III) kan være i form af salte med baser eller med syrer afhængigt af typen af gruppen R^8 . Såvel basesalte som syresalte kommer i betragtning. Det, der er anført om saltene af forbindelserne med de almene formler (I) og (II), gælder også her. Som udgangsmateriale til dannelse af saltene af thiolforbindelsen kan anvendes de saltdannende materialer, som er nævnt i forbindelse med forbindelserne med formlerne (I) og (II).

Som kompleksforbindelse af bortrifluorid kan f.eks. anvendes kompleks-salte med en dialkylether, såsom diethylether, di-n-propylether og di-n-butylether; kompleks-salte med aminer, såsom ethylamin, n-propylamin, isopropylamin, n-butylamin og triethanolamin; kompleks-salte med alifatiske syrer, såsom eddikesyre og propionsyre; kompleks-salte med nitriler, såsom acetonitril og propionitril; kompleks-salte med carboxylsyreestere, såsom methylformiat, ethylformiat og ethylacetat; og kompleks-salte med phenoler, såsom phenol. Særligt foretrukne er kompleks-salte af dialkylethere, kompleks-salte af alifatiske syrer, og nitril-komplex-salte.

Den forbindelse med den almene formel (II), hvori R^2 er



hvor R^3 , R^4 , R^5 , R^6 og R^7 har de ovenfor angivne betydninger, kan syntetiseres ved omsætning af 7-aminocephalosporansyre med et aldehyd eller en keton i et inert opløsningsmiddel (JP 28913/69), og den forbindelse med den almene formel (II), hvori R^1 er en C_{1-4} alkoxygruppe, kan syntetiseres ved indførelse af C_{1-4} alkoxygruppen i den

forbindelse med den almene formel (II), hvori R^1 er et hydrogenatom, på en i sig selv kendt måde (Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan, 35, 563-574 (1977) etc.).

5

Som organisk opløsningsmiddel kan der ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen anvendes alle organiske opløsningsmidler, der ikke virker uheldigt på omsætningen. Der foretrækkes nitriler, nitroalkaner, organiske carboxylsyrer, ketoner, ethere og tetramethylensulfon-forbindelser (sulfolaner). Disse opløsningsmidler kan anvendes som blanding af to eller flere. De ovennævnte nitriler omfatter f.eks. alifatiske nitriler, alifatiske dinitriler, aromatiske nitriler og heterocycliske nitriler, såsom acetoneitril, propionitril, butyronitril, isobutyronitril, valeronitril, isovaleronitril, capronitril, enanthonitril, caprylonitril, pelargononitril, caprinitril, crotononitril, lauronitril, palmitonitril, stearonitril, acrylonitril, malononitril, succinonitril, glutaronitril, adiponitril, benzonitril, tolunitril, cyaneret benzyl, cinnamonitril; naphthonitril og cyanthiophen. Nitroalkanerne omfatter nitromethan, nitroethan, nitropropan, nitrobutan, nitropentan, nitrohexan, nitroheptan, nitrooctan. De organiske carboxylsyrer omfatter alifatiske mættede monocarboxylsyrer og alifatiske mættede dicarboxylsyrer, såsom myresyre, eddikesyre, propionsyre, mælkesyre, isomælkesyre, valerianesyre, isovalerianesyre, pivalinsyre og trifluoreddikesyre. Ketonerne omfatter alifatiske mættede ketoner, alifatiske umættede ketoner, alicycliske ketoner, aromatiske ketoner og heterocycliske ketoner, såsom acetone, ethylmethylketon, methylpropylketon, isopropylmethylketon, butylmethylketon, isobutylmethylketon, diethylketon, diisopropylketon, mesityloxid, methylheptanon, cyclobutanon, cyclopentanon, cyclohexanon, acetophenon, propiophenon, butyrophenon, valerophenon, dibenzylketon, acetothienon og 2-acetofuran. Etherne omfatter alifatiske mættede ethere, alifatiske umættede ethere,

35

aromatiske ethere og cycliske ethere, såsom diethylether, dipropylether, diisopropylether, dibutylether, diisobutylether, methylethylether, methylpropylether, methylisopropylether, methylbutylether, methylisobutylether, ethylisopropylether, ethylbutylether, ethylisobutylether, ethylenglycoldimethylether, diallylether, ethylallylether, anisol, phenetol, dibenzylether, phenylbenzylether, tetrahydrofuran, tetrahydropyran og dioxan.

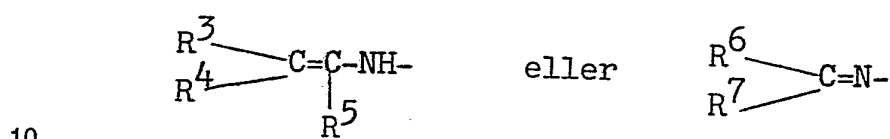
10 Det ifølge opfindelsen anvendte organiske opløsningsmiddel kan danne et kompleks med bortrifluoridet, og dette kompleks mellem det organiske opløsningsmiddel og bortrifluorid kan også anvendes som organisk opløsningsmiddel.

15 Mængden af bortrifluoridet eller kompleksforbindelsen deraf udgør mindst 1 mol pr. mol af forbindelsen med den almene formel (II) eller esteren, amidet eller anhydridet deraf i carboxylgruppen eller saltet deraf, og fortrinsvis 2-7 mol pr. mol af forbindelsen. Når man anvender
20 kompleksforbindelsen, kan denne også anvendes som opløsningsmiddel, og man kan også anvende en blanding af to eller flere kompleksforbindelser. Det er i almindelighed ønskværdigt at variere mængden af bortrifluorid eller kompleksforbindelsen deraf for at styre reaktionshastigheden, alt afhængigt af den anvendte type opløsningsmiddel
25 og thiolforbindelse eller salt deraf. Mængden af thiolforbindelsen med den almene formel (III) eller saltet deraf er normalt mindst 1 mol pr. mol af forbindelsen med den almene formel (II) eller derivatet deraf i carboxylgruppen eller saltet deraf, og fortrinsvis 1-1,5 mol pr.
30 mol af forbindelsen.

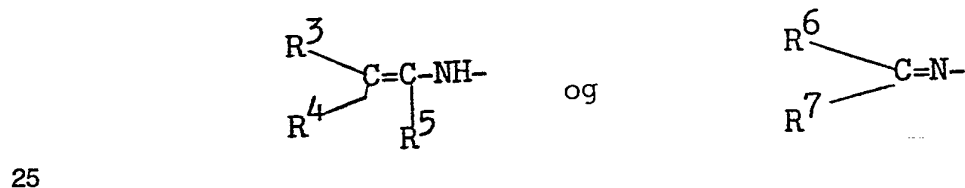
Selv om der ikke er nogen særlige begrænsninger med hensyn til reaktionstemperaturen, foretrækkes det i almindelighed at vælge en temperatur på fra 20 til 80 °C, og
35 reaktionstiden er almindeligvis fra nogle minutter til flere gange tolv timer.

De ovennævnte reaktionsbetingelser kan varieres på hensigtsmæssig måde alt efter den anvendte type reaktanter og opløsningsmidlet.

5 Den som R^2 anførte beskyttelsesgruppe



15 i den almene formel (I) og beskyttelsesgruppen for carboxylgruppen i derivatet af carboxylgruppen i forbindelsen med den almene formel (I) kan almindeligvis fjernes ved hydrolyse eller ved en anden konventionel behandling, hvorved de beskyttede grupper omdannes til henholdsvis aminogru-
 20 pper og carboxylgrupper. Når det imidlertid drejer sig om nogle bestemte grupper med formlerne



30 eller når der anvendes en bestemt efterbehandling, kan beskyttelsesgruppen for aminogruppen let fjernes under behandlingen til udvinding af forbindelsen med den almene formel (I), hvori R^2 er en aminogruppe. I de tilfælde hvor carboxylgruppen i forbindelsen med den almene formel (I) er beskyttet med en beskyttelsesgruppe, eller hvor der anvendes en særlig efterbehandling, kan beskyttelses-
 35 gruppen let fjernes under behandlingen, således at den beskyttede carboxylgruppe omdannes til carboxylgruppen, og der fås en forbindelse med den almene formel (I). Når R^3 , R^4 , R^5 , R^6 og R^7 repræsenterer organiske grupper, som

ikke deltager i omsætningen, og som har en beskyttet hydroxy-, amino-, mercapto- eller carboxylgruppe som substituent, kan disse grupper omdannes til de ønskede substituenten ved, at man på sædvanlig måde underkaster den dannede forbindelse en reaktion til fjernelse af beskyttelsesgruppen.

Reaktionen til fjernelse af beskyttelsesgruppen kan udføres uden forudgående isolering af det opnåede produkt. Den således fremstillede ønskede forbindelse med den almindelige formel (I) kan isoleres på konventionel måde.

De efterfølgende eksempler tjener til nærmere belysning af fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

15

EKSEMPEL 1

(1) I 14 ml vandfrit acetonitril blev 2,72 g 7-aminocephalosporansyre og 1,16 g 5-mercapto-1-methyl-1H-tetrazol bragt i suspension, og 4,26 g bortrifluorid-diethyletherkompleks blev sat til den således dannede suspension til omdannelse af suspensionen til en opløsning. Denne opløsning fik lov at reagere ved 50 °C i to timer. Efter reaktionens afslutning blev reaktionsblandingen afkølet, og derpå blev 14 ml vand tilsat. Til opløsningen blev sat 28% ammoniakvand under afkøling med is til justering af pH-værdien til 4,0. De således udfældede krystaller blev frasepareret ved filtrering og vasket med 5 ml vand og 5 ml acetone i denne rækkefølge, og de blev derpå tørret til opnåelse af 3,00 g (udbytte 91,5%) 7-amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre med et smeltepunkt på 224-226 °C (under dekomponering).

35

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1792, 1610, 1520

NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) ppm:

5 3,58 (2H, s, $\text{C}_2\text{-CH}_2$), 3,84 (3H, s, N-CH_3), 4,09 (2H, s, $\text{C}_3\text{-CH}_2$), 4,91 (1H, d, $J=5$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,05 (1H, d $J=5$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$).

Elementaranalyse ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$):

10 Beregnet: (%) C: 36,59; H: 3,69; N: 25,61

Fundet: (%) C: 36,54; H: 3,65; N: 25,21.

(2) Når andre bortrifluoridkomplekser blev anvendt i stedet for det i afsnit (1) anvendte bortrifluorid-diethyletherkomplex, blev der opnået følgende resultater:

15

20

25

30

35

Forsøg nr.	Bortrifuorid-komplex				Reaktions- betingelser	Udbytte (%)
	Type	BF ₃ -indhold vægt-%	Mængde			
1	Eddikesyre- komplex	ca. 40	6,8		50 °C, 2 timer	82,5
2	Phenolkomplex	ca. 25	10,9		50 °C, 2 timer	77,5
3	Di-n-butylether- komplex	ca. 34	6,0		50 °C, 2 timer	88,7
4	Eddikesyre- komplex	ca. 40	12,4		0-5 °C, 8 timer	90,5

(3) Når propionitril blev anvendt i stedet for det i afsnit (1) nævnte acetonitril, var udbyttet 87,8%.

5 (4) Når sulfolan blev anvendt i stedet for det i afsnit (1) nævnte acetonitril, var udbyttet 90,5%, når omsætningen blev udført ved 20 °C i ti timer.

10 (5) I det ovennævnte afsnit (1), blev 1,25 ml 12N saltsyre sat til reaktionsblandingen under afkøling med is, og omrøringen blev foretaget i to timer, og de således dannede krystaller blev derpå opsamlet ved filtrering, vasket med 5 ml portioner acetone to gange og til sidst tørret til opnåelse af 3,20 g (udbytte 88,0%) 7-amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre, hydrochlorid med et smeltepunkt på 184-186 °C (under dekomponering).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1770, 1710

20 NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): overensstemmelse med standardprøve.

Elementaranalyse ($\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2\text{Cl}$):

Beregnet: (%) C: 32,91; H: 3,59 N: 23,03

Fundet: (%) C: 32,41; H: 3,57; N: 22,71.

25

EKSEMPEL 2

30 I 11 ml acetonitril blev 1,1 g 7-aminocephalosporansyre og 0,72 g 5-mercapto-1-phenyl-1H-tetrazol bragt i suspension, og 1,7 g bortrifluorid-diethyletherkomplex blev sat til den således dannede suspension til omdannelse af suspensionen til en opløsning. Denne opløsning blev opvarmet til 50 °C i en time og derpå behandlet på samme måde som i eksempel 1 til opnåelse af 1,3 g (udbytte 82,4%) 7-amino-3-[5-(1-phenyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre.

35

IR (KBR cm^{-1} : 1800 (β -lactam), 1610
1530 (carboxylat), 1500 (phenyl)

NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) ppm:

5

3,75 (2H, s, $\text{C}_2\text{-CH}_2$), 4,61, 4,35 (2H, ABq $J=14$ Hz, $\text{C}_3\text{-CH}_2$), 5,20 (2H, m, $\text{C}_7\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 7,58 (5H, s, phenyl).

Elementaranalyse ($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$):

10

Beregnet: (%) C: 46,16; H: 3,62; N: 21,53

Fundet: (%) C: 46,74; H: 3,62; N: 21,40.

EKSEMPEL 3

15

I 54 ml acetonitril blev 5,44 g 7-aminocephalosporansyre og 3,00 g 2-mercaptobenzoxazol bragt i suspension, og 8,52 g bortrifluorid-diethyletherkomplex blev sat dertil til omdannelse af suspensionen til en opløsning. Denne opløsning blev opvarmet til 60 °C i en time til gennemførelse af omsætningen, og reaktionsblandingen blev behandlet på samme måde som i eksempel 1 til opnåelse af 6,80 g (udbytte 81,1%) 7-amino-3-[2-(benzoxazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre med et smeltepunkt på 210-212 °C (under dekomponering).

25

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1600, 1495

NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) ppm:

30

3,83 (2H, s, $\text{C}_2\text{-CH}_2$), 4,64 (2H, s, $\text{C}_3\text{-CH}_2$), 5,25 (2H, m, $\text{C}_7\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 7,53 (4H, m, C_6H_4).

EKSEMPEL 4

35

(1) I 27 ml eddikesyre blev 2,72 g 7-aminocephalosporansyre og 1,16 g 5-mercapto-1-methyl-1H-tetrazol bragt i suspension, og 4,26 g bortrifluorid-diethyletherkomplex sat til suspensionen til omdannelse af denne til en op-

løsning. Denne opløsning blev opvarmet til 50 °C i to timer. Efter at omsætningen var afsluttet, blev opløsningsmidlet fjernet ved destillation under vakuum, og til inddampningsresten sættes 16 ml acetone og 16 ml vand til opløsning af inddampningsresten. Den resulterende opløsning blev afkølet med is, og opløsningens pH-værdi blev justeret til 4,0 med 28% ammoniakvand. De således udfældede krystaller blev opsamlet ved filtrering og vasket med 5 ml vand og derpå 5 ml acetone, og blev derpå tørret til opnåelse af 2,80 g (udbytte 85,5%) 7-amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre.

(2) Når nitromethan blev anvendt i stedet for eddikesyre i ovennævnte afsnit (1), blev udbyttet 82,5%.

(3) Når der anvendtes andre bortrifluoridkomplekser i stedet for det i ovennævnte afsnit (1) anførte bortrifluorid-diethyletherkomplex, var de opnåede resultater som følger:

Forsøg nr.	Bortrifluorid-komplex			udbytte (%)
	Type	BF ₃ -indhold vægt-%	Mængde	
1	Eddikesyre- komplex	ca. 40	6,8	84,7
2	Phenolkomplex	ca. 25	10,9	79,8
3	Di-n-butylether- komplex	ca. 34	6,0	84,7

EKSEMPEL 5

I 27 ml eddikesyre blev 2,72 g 7-aminocephalosporansyre og 1,33 g 2-methyl-5-mercapto-1,3,4-thiadiazol bragt i suspension, og 9,64 g bortrifluorid-diethyletherkomplex blev sat til den således dannede suspension til omdannelse af suspensionen til en opløsning. Denne opløsning blev opvarmet til 55 °C i 30 minutter til gennemførelse af omsætningen og derpå behandlet på samme måde som i eksempel 4 til opnåelse af 2,96 g (udbytte 86,1%) 7-amino-3-[2-(5-methyl-1,3,4-thiadiazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre med et smeltepunkt på 199-200 °C (under dekomponering).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1610, 1520

NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) ppm:

3,88 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,75 (2H, s, C_2-CH_2), 4,33, 4,61 (2H, ABq $J=14$ Hz, C_3-CH_2), 5,20 (2H, m, C_6-H , C_7-H).

Elementaranalyse: ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_3$):

Beregnet: (%) C: 38,38; H: 3,51; N: 16,28

Fundet: (%) C: 37,80; H: 3,41; N: 15,71.

EKSEMPEL 6

I 27 ml eddikesyre blev 2,72 g 7-aminocephalosporansyre og 1,00 g 5-mercapto-1,2,3-triazol bragt i suspension, og 9,64 g bortrifluorid-diethyletherkomplex blev sat til den således dannede suspension til omdannelse af suspensionen til en opløsning. Denne opløsning blev opvarmet til 55 °C i en time til gennemførelse af omsætningen og derpå behandlet på samme måde som i eksempel 4 til opnåelse af 2,56 g (udbytte 82,1%) 7-amino-3-[5-(1,2,3-triazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxysyre med et smeltepunkt på 209 °C (under dekomponering).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1800, 1610, 1520

NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) ppm:

5,79-4,45 (4H, m, $\text{C}_2\text{-CH}_2$, $\text{C}_3\text{-CH}_2$), 5,15 (1H, d $J=5$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,28 (1H, d $J=5$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$), 8,28 (1H, s, C-H i triazolygruppen)

EKSEMPEL 7

10 I 5 ml eddikesyre blev 1,0 g 7-aminocephalosporansyre og 0,55 g 2-mercapto-benzimidazol bragt i suspension, og 2,0 g bortrifluorid-diethyletherkomplex blev sat til den således dannede suspension til omdannelse af suspensionen til en opløsning. Denne opløsning blev opvarmet til 50 °C i to timer til gennemførelse af omsætningen og derpå behandlet på samme måde som i eksempel 4 til opnåelse af 1,0 g (udbytte 75,2%) 7-amino-3-[2-(benzimidazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre med et smeltepunkt på 230 °C eller højere.

20

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1800, 1620, 1530

NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) ppm:

25 3,93 (2H, s, $\text{C}_2\text{-CH}_2$), 4,76, 4,44 (2H, ABq $J=12$ Hz, $\text{C}_3\text{-CH}_2$), 5,20-5,32 (2H, m, $\text{C}_7\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 7,65 (4H, m, phenyl).

EKSEMPEL 8

30 I 10 ml eddikesyre blev 1,10 g 7-aminocephalosporansyre og 0,305 g propanthiol bragt i suspension, og 2,0 ml bortrifluorid-eddikesyre (BF_3 -indhold ca. 40 vægt-%; vægtfylde 1,351) blev sat til den således dannede suspension til omdannelse af denne til en opløsning. Denne opløsning blev opvarmet til 50 °C i en time til gennemførelse af omsætningen og derpå behandlet på samme måde som i eksempel 4 til opnåelse af 0,98 g (udbytte 84,3%) 7-amino-3-

35

propylthiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre med et smeltepunkt på 215 °C eller højere.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1795, 1610, 1520

5

NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) ppm:

0,95 (3H, t $J=7$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),

1,59 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),

2,52 (2H, t $J=7$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),

10 3,66 (2H, s, $\text{C}_2\text{-CH}_2$), 3,77 (2H, s, $\text{C}_3\text{-CH}_2$),

5,10 (1H, d $J=6$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$),

5,27 (1H, d $J=6$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$).

Elementaranalyse ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$):

15 Beregnet: (%) C: 45,83; H: 5,60; N: 9,72

Fundet: (%) C: 44,79; H: 5,27; N: 9,55.

EKSEMPEL 9

20 Den i eksempel 8 beskrevne fremgangsmåde blev gentaget med undtagelse af, at 0,44 g thiophenol blev anvendt i stedet for propanthiol til opnåelse af 1,08 g (udbytte 83,1%) 7-amino-3-phenylthiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre med et smeltepunkt på 235 °C og højere.

25

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1785, 1610, 1520

NMR ($\text{D}_2\text{O} + \text{CF}_3\text{COOD}$) ppm:

30 3,52 (2H, s, $\text{C}_2\text{-CH}_2$) 4,35

3,79 (2H, ABq $J=14$ Hz, $\text{C}_3\text{-CH}_2$)

5,01 (2H, m, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$),

7,30 (5H, m, phenyl).

35 Elementaranalyse ($\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$):

Beregnet: (%) C: 52,17; H: 4,38; N: 8,69

Fundet: (%) C: 52,20; H: 4,36; N: 8,60.

EKSEMPEL 10

I 50 ml eddikesyre blev 4,81 g af p-toluensulfonsyresaltet af 7-aminocephalosporansyre i dihydratformen og 1,16 g 5-mercapto-1-methyl-1H-tetrazol bragt i suspension, og 7,10 g bortrifluorid-diethylether-komplex blev sat til den således dannede suspension til omdannelse af suspensionen til en opløsning. Denne opløsning blev opvarmet til 55 °C i en time til gennemførelse af omsætningen og derpå behandlet på samme måde som i eksempel 4 til opnåelse af 2,49 g (udbytte 77,3%) 7-amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre. IR-data, NMR-data og smeltepunktet for dette produkt var identiske med værdierne for standardprøven.

EKSEMPEL 11

I 50 ml vandfrit acetonitril blev 5,80 g (1R)-7-amino-3-acetoxymethyl- Δ^3 cephem-4-carboxylsyre-1-oxid og 4,66 g 5-mercapto-1-methyl-1H-tetrazol bragt i suspension, og 15,4 g bortrifluorid-eddikesyre-komplex (BF_3 indhold, ca. 40 vægt-%) blev sat til den således dannede suspension til omdannelse af suspensionen til en opløsning. Denne opløsning fik lov at reagere ved 20 °C i 12 timer, og den således dannede reaktionsopløsning blev afkølet med is, hvorpå 50 ml vand blev sat dertil. Opløsningens pH-værdi blev justeret til 4,0 med 28% ammoniakvand. De således udfældede krystaller blev opsamlet ved filtrering, vasket med 5 ml vand og derpå 5 ml acetone og derefter tørret til opnåelse af 5,28 g rå krystaller. De rå krystaller blev opløst i 25 ml 2N saltsyre og 25 ml methanol og underkastet behandling med kul, hvorpå opløsningens pH-værdi blev justeret til 4,0 med 28% ammoniakvand. De således udfældede krystaller blev opsamlet ved filtrering, vasket, og derpå tørret til opnåelse af 5,05 g (udbytte 76,4%) 7-amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre. Dette produkts værdier

for IR, NMR og smeltepunkt var identiske med standardprøvens.

EKSEMPEL 12

5 I 5,5 ml bortrifluorid-eddikesyre-komplex (BF_3 -indhold ca. 40 vægt-%; vægtfylde 1,351) blev opløst 1,1 g 7-aminocephalosporansyre og 0,46 g 5-mercapto-1-methyl-1H-tetrazol, og denne opløsning blev opvarmet til 50 °C i en
10 time til gennemførelse af omsætningen. Efter at omsætningen var tilendebragt, blev 5 ml vand og 5 ml acetone sat til den således dannede reaktionsopløsning, og opløsningens pH-værdi blev justeret til 4,0 med 28% ammoniakvand under isafkøling. De således udfældede krystaller blev
15 opsamlet ved filtrering vasket med 2 ml vand og derpå 2 ml acetone og derefter tørret til opnåelse af 1,02 g (udbytte 76,7%) 7-amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre. Dette produkts værdier for IR, NMR og smeltepunkt var identiske med standardprøvens.
20

EKSEMPEL 13

I 4,7 ml acetonitril blev 0,47 g af p-toluensulfonsyre-saltet af ethyl-7-aminocephalosporanat og 0,12 g 5-mercapto-1-methyl-1H-tetrazol opløst, og 0,4 ml bortrifluorid-eddikesyre-komplex (BF_3 -indhold ca. 40 vægt-%) blev
25 sat til den således dannede opløsning, som fik lov at reagere ved stuetemperatur i 7 timer. Opløsningsmidlet blev fjernet ved destillation under vakuum, og 5 ml methylenchlorid og 5 ml vand blev sat til inddampningsresten til opløsning af denne. Den resulterende opløsnings pH-værdi blev justeret til 7,0 ved tilsætning af
30 natriumhydrogencarbonat under isafkøling, og det organiske lag blev frasepareret, vasket med vand og tørret på vandfrit magnesiumsulfat. Til det således dannede organiske lag blev sat en opløsning af 0,19 g p-toluensulfon-

syre-monohydrat i 1 ml ethanol, og opløsningsmidlet blev derpå fjernet ved destillation under vakuum. Til ind-

dampningsresten blev sat diethylether, og den ikkeopløste del blev opsamlet ved filtrering til opnåelse af 0,44 g

5 (udbytte 83,3%) af p-toluensulfonsyresaltet af ethyl-7-amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat med et smeltepunkt på 115-122 °C (under dekomponering).

10 IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1715

NMR (CDCl_3) ppm:

1,23 (3H, t $J=6$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$),

2,30 (3H, s, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$),

15 3,45 (2H, s, C_2-CH_2),

3,81 (3H, s, $>\text{N}-\text{CH}_3$),

4,30, 4,04 (2H, ABq $J=10$ Hz, C_3-CH_2),

4,95 (2H, m, C_7-H , C_6-H),

7,01, 7,59 (4H, ABq $J=8$ Hz, $>\text{C}_6\text{H}_4$),

20 8,37 (2H, br, $-\text{NH}_2$).

EKSEMPEL 14

I 3,0 ml acetonitril blev 0,30 g af p-toluensulfonsyres-

25 saltet af diphenylmethyl-7-aminocephalosporanat og 0,06 g 5-mercapto-1-methyl-1H-tetrazol bragt i suspension, og 0,2 ml bortrifluorid-diethylether-komplex (vægtfylde 1,125) blev sat til den således dannede suspension til omdannelse af suspensionen til en opløsning. Denne opløs-

30 ning fik lov at reagere ved stuetemperatur natten over. Opløsningsmidlet i den således dannede reaktionsopløsning blev fjernet ved destillation under vakuum, og 2 ml vand og 2 ml acetone blev sat til indampningsresten, hvorefter den således dannede opløsning blev holdt under omrø-

35 ring i 30 minutter under isafkøling. Opløsningens pH-værdi blev derpå justeret til 4,0 ved tilsætning af 28% ammoniakvand, og de således udskilte krystaller blev opsam-

let ved filtrering vasket med 3 ml vand og derpå 3 ml acetone og derefter tørret til opnåelse 0,31 g (udbytte 80,6%) 7-amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre. Dette produkts værdier for IR, NMR og smeltepunkt var identiske med standardprøvens.

EKSEMPEL 15

I 11 ml eddikesyre blev 1,1 g 7-aminocephalosporansyre og 0,6 g 1-ethyl-5-mercapto-1,2,3,4-tetrazol, natriumsalt bragt i suspension, og 1,7 g bortrifluorid-diethylether-komplex blev sat til den således dannede suspension til omdannelse af suspensionen til en opløsning. Denne opløsning fik lov at reagere ved 50 °C i to timer. Efter reaktionens fuldførelse blev reaktionsopløsningen behandlet på samme måde som i eksempel 4 til opnåelse af 1,20 g (udbytte 86,6%) 7-amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre med et smeltepunkt på 201 = 203 °C (under dekomponering).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1785, 1610, 1530

NMR (D_2O + $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) ppm:

1,55 (3H, t J=7 Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),
 3,81 (2H, s, C_2-CH_2),
 4,35 (2H, s, C_3-CH_2),
 4,42 (2H, q J=7 Hz, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$),
 5,15 (1H, d J=5 Hz, C_6-H),
 5,28 (1H, d J=5 Hz, C_7-H).

EKSEMPEL 16

I 14 ml vandfrit acetonitril blev 2,72 g 7-aminocephalosporansyre og 1,16 g 5-mercapto-1-methyl-1H-tetrazol bragt i suspension, og 2,0 g bortrifluorid blev sat til suspensionen ved en temperatur på mellem -5 °C og +5 °C

til omdannelse af suspensionen til en opløsning. Denne opløsning blev opvarmet til 30 °C i en time til gennemførelse af omsætningen og derefter behandlet på samme måde som i eksempel 1 (1) til opnåelse af 3,08 g (udbytte 93,9%) 7-amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre. Dette produkts værdier for IR, NMR og smeltepunkt var identiske med standardprøvens.

10 EKSEMPEL 17

I 14 ml nitromethan blev 2,72 g 7-aminocephalosporansyre og 1,33 g 2-methyl-5-mercapto-1,3,4-thiadiazol bragt i suspension, og 3,5 g bortrifluorid blev sat til den således dannede suspension ved en temperatur på mellem 0 og 8 °C til omdannelse af suspensionen til en opløsning. Denne opløsning fik lov at reagere ved stuetemperatur i 2 timer, og den således dannede reaktionsopløsning blev fortyndet med 15 ml vand, hvorefter opløsningens pH-værdi blev justeret til 4,0 med 28% ammoniakvand under isafkøling. De således udskilte krystaller blev opsamlet ved filtrering, vasket med 5 ml vand og derpå 5 ml acetone og derefter tørret til opnåelse af 2,97 g (udbytte 86,3%) 7-amino-3-[5-(1-methyl-1,3,4-thiadiazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre. Dette produkts værdier for IR, NMR og smeltepunkt var identiske med standardprøvens.

EKSEMPEL 18

I 30 ml vandfrit acetonitril blev 10,0 g 7-aminocephalosporansyre og 4,34 g 5-mercapto-1,3,4-thiadiazol bragt i suspension, og 8,0 g bortrifluorid og 50 ml vandfrit acetonitril blev sat til den således dannede suspension ved en temperatur på mellem 0 og 5 °C til omdannelse af suspensionen til en opløsning. Denne opløsning fik lov at reagere ved 25 °C i 2,5 timer og blev derefter behandlet på samme måde som i eksempel 1 (1) til opnåelse af 10,7 g

(udbytte 88,4%) 7-amino-3-[5-(1,3,4-thiadiazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre med et smeltepunkt på 202-204 °C (under dekomponering).

5 IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1610, 1530

NMR (D_2O + CF_3COOD) ppm:

3,75 (2H, s, $\text{C}_2\text{-CH}_2$),

4,37, 4,55 (2H, ABq $J=14$ Hz, $\text{C}_3\text{-CH}_2$,

10 5,05-5,24 (2H, m, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$),

N--N

" "

9,40 (1H, s, H_S)

15 EKSEMPEL 19

På samme måde som i eksempel 16 blev 2,72 g 7-aminocephalosporansyre omsat med 1,60 g 5-mercapto-1-carboxymethyl-1,2,3,4-tetrazol, og den således dannede reaktionsopløsning blev behandlet på samme måde som i eksempel 16 til opnåelse af 3,1 g (udbytte 83,3%) 7-amino-3-[5-(1-carboxymethyl-1,2,3,4-tetrazolyl(thiomethyl)- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre med et smeltepunkt på 183 °C (under dekomponering).

25

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1800, 1735, 1615, 1520

NMR (D_2O + CF_3COOD) ppm:

3,76 (2H, s, $\text{C}_2\text{-CH}_2$),

30 4,41 (2H, s, $\text{C}_3\text{-CH}_2$),

5,22 (1H, d $J=6$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$),

5,24 (1H, d $J=6$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$),

N - N

" ")

35 5,35 (2H, s, H_N)
 CH_2COOH

EKSEMPEL 20

I 3 ml vandfrit acetonitril blev 1,0 g 7-aminocephalosporansyre og 0,58 g 5-mercapto-1-carbamoylmethyl-1H-tetrazol bragt i suspension, og 5 ml acetronitril indeholdende 0,80 g bortrifluorid blev sat til den således dannede suspension ved en temperatur på 0-5 °C for at omdanne suspensionen til en opløsning. Denne opløsning fik lov at reagere ved 25 °C i 2,5 timer og blev derefter oparbejdet ifølge eksempel 1. Der blev opnået 1,25 g (udbytte 91,9%) 7-amino-3-[5-(1-carbamoylmethyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre med et smeltepunkt på 189-190,5 °C (dekomponering).

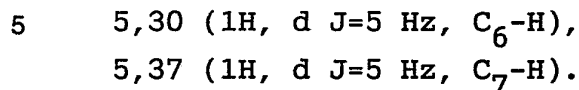
IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1680, 1610, 1530

NMR (D_2O + CF_3COOD) ppm:
 3,73 (2H, s, $\text{C}_2\text{-CH}_2$), 4,28
 4,37 (2H, ABq J=14 Hz, $\text{C}_3\text{-CH}_2$),
 5,03-5,23 (4H, m, $\text{>N-CH}_2\text{CONH}_2$, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$).

På den ovenfor beskrevne måde blev 0,48 g 7-aminocephalosporansyre omsat med 0,26 g 5-mercapto-1-hydroxyethyl-1H-tetrazol, hvilket gav 0,56 g (udbytte 88,9%) 7-amino-3-{5-[1-(2-hydroxyethyl)-1,2,3,4-tetrazolyl]thiomethyl}- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre med et smeltepunkt på 190-192 °C (dekomponering).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1795, 1610, 1540

NMR (D_2O + CF_3COOD) ppm:
 3,89 (2H, s, $\text{C}_2\text{-CH}_2$),
 4,12 (2H, t J=5 HZ, $\text{-CH}_2\text{OH}$),
 4,48 (2H, s, $\text{C}_3\text{-CH}_2$),



IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1800, 1610, 1525

20 EKSEMPEL 21

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1800, 1715, 1610, 1520

30 NMR ($D_2O + CF_3COOD$) ppm:

1,29 (3H, t $J=7$ Hz, $-CH_2CH_3$),
3,41 (2H, s, CH_2COOEt),
3,74 (2H, s, C_2-CH_2),
35 3,85, 3,95 (2H, ABq $J=7$ Hz, C_3-CH_2
4,20 (2H, q $J=7$ Hz, $-CH_2CH_3$),
5,16 (1H, d $J=5$ Hz, C_6-H),

5,33 (1H, d J=5 Hz, C₇-H).

Ifølge den ovenstående fremgangsmåde blev 2,72 g 7-amino-cephalosporansyre omsat med 1,0 g thioglycolsyre, hvilket gav 2,5 g (udbytte 80,1%) 7-amino-3-(carboxymethylthiomethyl)- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre med et smeltepunkt på 193-196 °C (dekomponering).

IR (KBr) cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1775, 1695, 1610, 1510

10

NMR (D₂O + CF₃COOD) ppm:

3,41 (2H, s, -CH₂COOH),

3,71 (2H, s, C₂-CH₂),

3,59, 4,04 (2H, ABq J=14 Hz, C₃-CH₂),

15

5,10 (1H, d J=5 Hz, C₆-H),

5,25 (1H, d J=5 Hz, C₇-H).

EKSEMPEL 22

I 2 ml vandfrit acetonitril blev 0,54 g 7-aminocephalosporansyre og 0,36 g 5-mercapto-1-(β -aminoethyl)-1H-tetrazol, hydrochlorid bragt i suspension, og 3,6 ml acetonitril indeholdende 0,57 g bortrifluorid blev sat til den dannede suspension ved en temperatur på 0-5 °C for at om-

25 danne denne til en opløsning. Opløsningen blev derpå omsat ved 25 °C i 2,5 timer og blev derefter viderebehandlet ifølge eksempel 1. Der blev opnået 0,56 g (udbytte 78,8%) 7-amino-3-{5-[1-(2-aminoethyl)-1,2,3,4-tetrazolyl]thiomethyl}- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre med et smelte-

30 punkt på 204-207 °C (dekomponering).

IR (KBr) cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1790, 1610, 1525

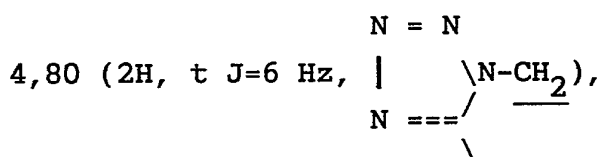
NMR (D₂O + CF₃COOD) ppm:

3,67 (2H, t J=6 Hz, -CH₂NH₂),

3,80 (2H, s, C₂-CH₂),

4,29, 4,31 (2H, ABq J=14 Hz, C₃-CH₂),

35



- 5 5,13 (1H, d J=5 Hz, C₆-H),
 5,26 (1H, d J=5 Hz, C₇-H).

EKSEMPEL 23

- 10 (1) I 3 ml eddikesyre blev suspenderet 0,40 g natrium-7-(2-hydroxybenzylidenamino)cephalosporanat, og 0,12 g 5-mercapto-1-methyl-1H-tetrazol og 0,70 g bortrifluorid-eddikesyre-komplex blev sat til den dannede suspension for at omdanne denne til en opløsning. Opløsningen blev derpå
- 15 omsat ved stuetemperatur i 5 timer. Opløsningsmidlet blev fjernet ved destillation under formindsket tryk, og 5 ml acetone og 5 ml vand blev sat til den dannede inddampningsrest for at opløse denne. Den dannede opløsnings pH-værdi blev indstillet til 7,0 ved gradvis tilsætning af
- 20 natriumhydrogencarbonat i pulverform til opløsningen. De udfældede krystaller blev opsamlet ved filtrering, vasket med 1 ml vand og så med 2 ml acetone og derpå tørret. Der blev opnået 0,42 g (udbytte 92%) natrium-7-(2-hydroxybenzylidenamino)-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiome-
- 25 thyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1760, 1625, 1595

- NMR (D₆-DMSO + D₂O) ppm>
- 30 3,75 (2H, s, C₂-H)
 3,95 (3H, s, >N=CH₃),
 4,1-4,40 (2H, m C₃-CH₂),
 5,27 (1H, d, C₅-H),
 5,50 (1H, d, C₆-H),
 6,85-7,57 (4H, m, aromatisk proton),
 8,18 (1H, s, -CH=N-).
- 35

Når bortrifluorid-eddikesyre-komplekset blev erstattet med et af de følgende bortrifluorid-komplekser, opnåede man følgende resultater:

5 Bortrifluorid-diethylether-komplex: Udbytte 93,0%

Bortrifluorid-dibutylether-komplex: Udbytte 83,0%

10 (2) I en flydende blanding af 3 ml 4N saltsyre og 3 ml diethylether blev 0,39 g natrium-7-(2-hydroxybenzyliden-amino)-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat, fremstillet ifølge trin (1) ovenfor, holdt under omrøring i en time. Det vandige lag blev derpå skilt fra og vasket med 3 ml portioner diethylether 2
15 gange. Derpå tilsattes koncentreret ammoniakvand under isafkøling til indstilling af pH-værdien på 3,7. De udfældede krystaller blev frafiltreret, vasket med vand og tørret. Der blev opnået 0,23 g (udbytte 82,1%) 7-amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-
20 carboxylsyre. Dette produkts smeltepunkt, IR-spektrum og NMR-spektrum var identiske med værdierne for en standardprøve.

EKSEMPEL 24

25 Til en blanding af 0,40 g natrium-7-(2-hydroxybenzyliden-amino)cephalosporanat, 0,12 g 5-mercapto-1,2,3,4-tetrazol og 5 ml acetonitril sattes 0,2 g bortrifluorid under isafkøling. Den opnåede blanding blev omsat ved stuetemperatur i en time, og opløsningsmidlet blev derpå afdestilleret under formindsket tryk. Til remanensen sattes 5 ml
30 vand og 5 ml acetone for at opløse denne. Derefter sattes natriumhydrogencarbonat til opløsningen for at indstille pH-værdien på 7,0. De udfældede krystaller blev frafiltreret, vasket med 1 ml vand og så med 2 ml acetone og
35 derefter tørret. Der blev opnået 0,43 g (udbytte 94,3%) natrium-7-(2-hydroxybenzylidenamino)-3-[5-(1-methyl-

1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat.

EKSEMPEL 25

5 I 2 ml acetonitril blev opløst 0,44 g ethyl-7-(3,5-di-
tert.-butyl-4-hydroxybenzylidenamino)cephalosporanat og
0,10 g 5-mercapto-1-methyl-1H-tetrazol. Til den dannede
opløsning sattes 1,0 g af en opløsning af bortrifluorid i
10 acetonitril (0,1718 g/g) under isafkøling, og den opnåede
blanding blev omrørt ved stuetemperatur i 4 timer. Efter
at omsætningen var fuldført, blev opløsningsmidlet afde-
stilleret under formindsket tryk, og til remanensen sat-
tes 10 ml ethylacetat og en opløsning af 0,13 p-toluen-
sulfonsyre, monohydrat i 5 ml vand for at opløse denne.
15 Derpå blev den dannede opløsning omrørt i 30 minutter
under isafkøling. Det vandige lag blev skilt fra og til-
sat 5 ml ethylacetat, hvorefter opløsningens pH-værdi
blev indstillet til 7,0 ved tilsætning af natriumhydro-
gencarbonat. Det organiske lag blev derefter skilt fra,
20 vasket først med vand og derefter med mættet vandig na-
triumchloridopløsning og tørret over magnesiumsulfat,
hvorefter en opløsning af 0,1 g p-toluensulfonsyre, mono-
hydrat i 2 ml ethylacetat sattes til det tørrede organis-
ke lag. Opløsningsmidlet blev afdestilleret under for-
mindsket tryk, og der sattes diethylether til remanensen,
25 hvorefter blandingen blev filtreret. Der blev opnået 0,35
g (udbytte 77,8%) af p-toluensulfonsyresaltet af ethyl-7-
amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -
cephem-4-carboxylat med et smeltepunkt på 115-122 °C
30 (dekomponering) i findelt form.

EKSEMPEL 26

35 I 3 ml acetonitril blev opløst 0,65 g diphenylmethyl-7-
(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxybenzylidenamino)cephalospo-
ranat og 0,12 g 5-mercapto-1-methyl-1H-tetrazol, og der
sattes 1,2 g af en opløsning af bortrifluorid i acetoni-

tril (0,1718 g/g) til den dannede opløsning. Den opnåede
blanding blev omrørt ved 30 °C i 30 minutter, og derefter
blev opløsningsmidlet afdestilleret under formindsket
tryk. Til remanensen sættes 5 ml vand og 10 ml ethylace-
5 tat for at opløse denne. Det vandige lag blev derpå skilt
fra og vasket med 5 ml ethylacetat. Til denne vandige op-
løsning sættes 5 ml acetone, hvorefter opløsningens pH-
værdi blev indstillet til 4,0 ved tilsætning af koncen-
treret ammoniakvand under isafkøling. De udfældede kry-
10 staller blev frafiltreret, vasket med 2 ml vand og så med
5 ml acetone og derpå tørret. Der blev opnået 0,25 g (ud-
bytte 76,7%) 7-amino-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-
thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre.

15

20

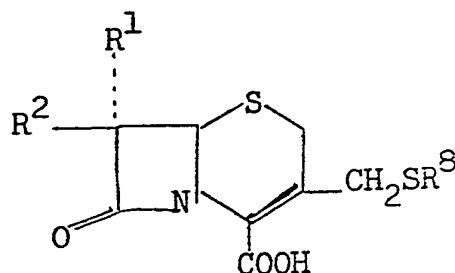
25

30

35

P a t e n t k r a v :

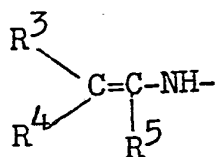
1. Fremgangsmåde til fremstilling af 7-(substitueret)-
 5 amino-3-substitueret-thiomethyl-cephemcarboxylsyre med
 den almene formel:



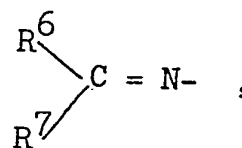
I

hvor

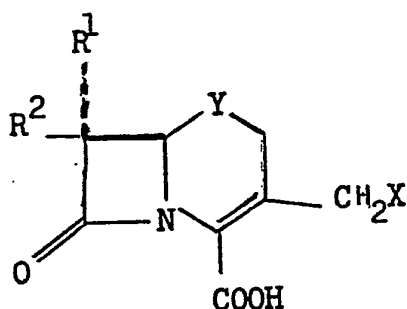
R^1 betyder et hydrogenatom eller en C_{1-4} alkoxygruppe,
 R^2 betyder en aminogruppe eller en gruppe med formelen



eller



hvor R^3 , R^4 , R^5 , R^6 og R^7 kan være ens eller forskellige
 og betyder hydrogenatomer eller organiske grupper, som
 ikke tager del i omsætningen, og
 R^8 betyder en inden for cephalosporinområdet sædvanlig
 rest af en thiolforbindelse,
 eller estere, amider eller anhydrider deraf gennem carb-
 oxygruppen eller salte deraf ved omsætning af en cepha-
 losporansyre med den almene formel



(II)

hvor R^1 og R^2 har den ovenstående betydning, X betyder en C_{1-8} alkanoyloxy-, C_{3-8} alkenoyloxy, C_{7-11} aroyloxy-, C_{8-9} aralkanoyloxy eller carbamoyloxy-gruppe, som eventuelt er substitueret med halogen, nitro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-8} acyloxy, C_{1-8} acylamino, hydroxy, carboxyl, sulfamoyl, carbamoyl, cyan, carboxy- C_{1-4} alkoxycarbamoyloxy, benzoylcarbamoyl eller carboxy- C_{1-4} alkoxysulfamoyl, og Y betyder S eller S=O, eller en ester, et amid eller et anhydrid deraf gennem carboxylgruppen eller et salt deraf, med en thiolforbindelse med den almene formel:



hvor R^8 har den ovenstående betydning, eller med et salt deraf, k e n d e t e g n e t ved, at omsætningen gennemføres i et organisk opløsningsmiddel i nærvær af bortrifluorid eller en kompleksforbindelse deraf i en mængde på mindst 1 mol bortrifluorid pr. mol af forbindelsen med den almene formel II eller esteren, amidet eller anhydridet deraf eller saltet deraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at bortrifluoridkompleksforbindelsen er en kompleksforbindelse med en dialkylether, en amin, en alifatisk syre, et nitril, en carboxylsyreester eller en phenol.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at der som organisk opløsningsmiddel anvendes acetonitril, propionitril, nitromethan, eddikesyre eller tetramethylensulfon.

4. Fremgangsmåde ifølge ethvert af kravene 1-3, k e n d e t e g n e t ved, at bortrifluoridet eller kompleksforbindelsen deraf anvendes i en mængde på 2-7 mol pr. mol af forbindelsen med den almene formel (II) eller esteren, amidet eller anhydridet deraf eller saltet deraf.