



NORGE

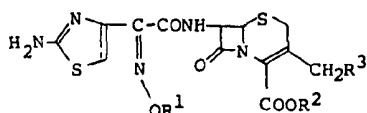
(19) [NO]

STYRET FOR DET  
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 167574

(51) Int. Cl.<sup>3</sup> C 07 D 501/04, 501/46

- (21) Patentsøknad nr. 851166
- (22) Inngivelsesdag 22.03.85
- (24) Løpedag 22.03.85
- (62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.
- (71)(73) Søker/Patenthaver TOYAMA CHEMICAL CO. LTD.,  
2-5, 3-chome, Nishishinjuku,  
Shinjuku-ku, Tokyo,  
JP
- (74) Fullmektig Cand.mag. Johan H. Gørbitz,  
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.
- (54) Oppfinnelsens benevnelse Fremgangsmåte for fremstilling av 3-substituerte  
7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-(syn)-alkoksyimino-  
acetamido -Δ]-cefem-karboksylderivater.
- (57) Sammendrag Ny fremgangsmåte for fremstilling av et nyttig cefalo-  
sporinderivat med den generelle formel
- (86) Internasjonal søknad nr. -
- (86) Internasjonal inngivelsesdag -
- (85) Videreføringsdag -
- (41) Alment tilgjengelig fra 24.09.85
- (44) Utlegningsdag 12.08.91
- (72) Oppfinner HIROYUKI IMAIZUMI, Mizuhashiikedatachi,  
Toyama-shi, TAKIHIRO INABA, Namerikawa-shi,  
RYUKO TAKENO, Nakaniikawa-gun, Toyama-ken,  
SEISHI MORITA, Toyama-shi, YOSHIIHARU MURAIANI,  
Toyama-shi, JUNICHI YOSHIDA, Toyama-shi,  
KENICHI TAKASHIMA, Koyabe-shi, SHUNTARO TAKANO,  
Toyama-shi, ISAMU SAIKAWA, Toyama-shi,  
JP
- (30) Prioritet begjært 23.03.84, JP, nr. 54522/84,  
31.03.84, JP, nr. 62226/84,  
05.04.84, JP, nr. 66649/84.



(syn isomer)

hvor R<sup>1</sup> betyr en lavere alkylgruppe som eventuelt kan være  
substituert med en karboksyl- eller beskyttet karboksylgruppe;  
R<sup>2</sup> betyr et hydrogenatom eller en karboksyl-beskyttende  
gruppe; og R<sup>3</sup> betyr en substituert eller usubstituert hetero-  
cyklisk gruppe som er bundet til eksometylengruppen i  
3-stilling i cefemringen gjennom en karbon-nitrogenbinding.  
Cefalosporinderivatet fremstilles ved dehydratisering av det  
tilsvarende 2-amino-4-hydroksy-2-tiazolin-4-yl-derivat.

(56) Anførte publikasjoner

Norsk (NO) utl. skrift nr. 161117.

Denne oppfinnelse angår en ny fremgangsmåte for fremstilling av et cefalosporin med den nedenstående generelle formel I.

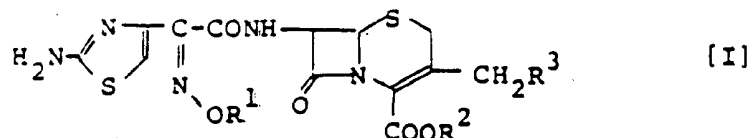
Oppfinnerene har tidligere funnet at et cefalosporin med den nedenstående, generelle formel I eller et salt derav, er en meget nyttig forbindelse, og har søkt om patent på dette [Japansk patentansøkning Kokai (almen-tilgjengelig) 99592/82, 93085/84 og 193893/84, og Japansk patentansøkning 113565/83 og 114313/83]. Se også norsk alment tilgjengelig patentansøkning 81.3252 (patent 161.117).

Som et resultat av videre forskning for å finne frem til en ny fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med den generelle formel I eller et salt derav, har vi nu funnet at en nyttig forbindelse med den følgende generelle formel I eller et salt derav, lett kan fremstilles ved den nedenfor beskrevne fremgangsmåte.

Et formål med foreliggende oppfinnelse er således å tilveiebringe en ny fremgangsmåte for fremstilling av et nyttig cefalosporin med den følgende generelle formel I eller et salt derav, med høyt industrielt utbytte og på lett måte.

Denne oppfinnelse skal forklares i detalj nedenfor.

Ifølge oppfinnelsen tilveiebringes en fremgangsmåte for fremstilling av et cefalosporin med den generelle formel I eller et salt derav:

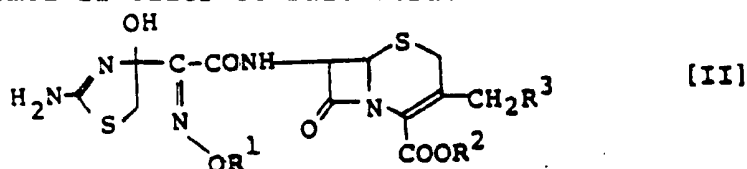


(syn isomer)

hvor

- R¹ betyr en C₁-C₄-alkylgruppe som eventuelt kan være substituert med en karboksyl- eller beskyttet karboksylgruppe;
- R² betyr et hydrogenatom eller en karboksyl-beskyttende gruppe; og
- R³ betyr en tetrazolyl-, triazolyl- eller delvis hydrogenert og oksosubstituert pyrazinylgruppe som hver kan være substituert med én substituent valgt fra halogenatomer og C₁-C₄-alkylgrupper, idet nevnte tetrazolyl-, triazolyl- eller pyrazinylgruppe er bundet til ekso-metylengruppen i 3-stilling i cefemringen gjennom en karbon-nitrogen-binding.

Fremgangsmåten karakteriseres ved at en forbindelse med den generelle formel II eller et salt derav:



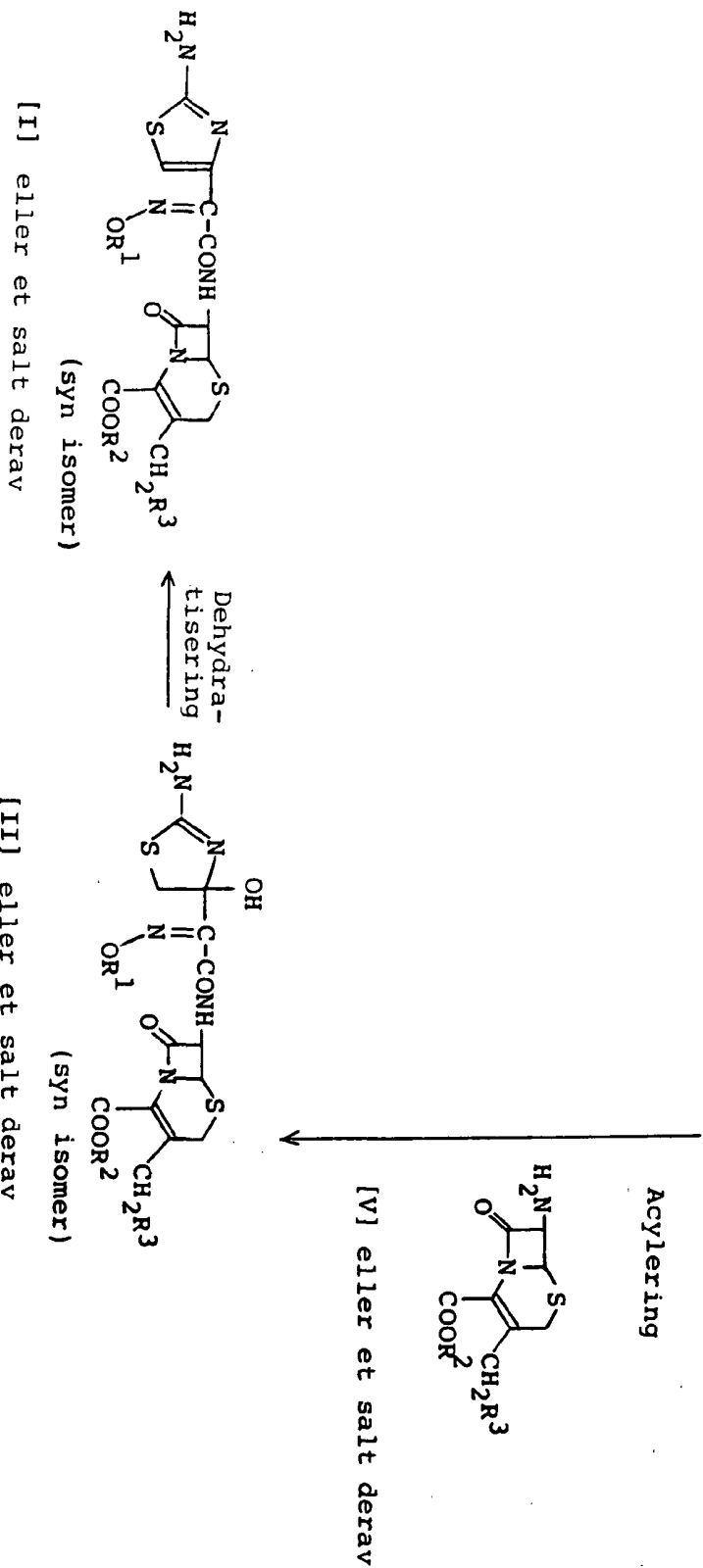
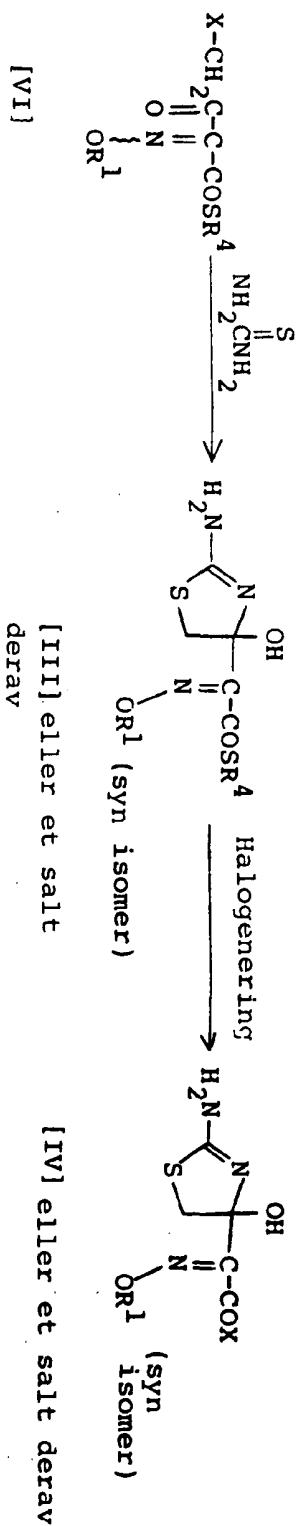
(syn isomer)

hvor R¹, R² og R³ har de ovenfor angitte betydninger, underkastes en dehydratiseringsreaksjon, og eventuelt fjernes beskyttelsesgruppen, beskyttes karboksylgruppen eller omdannes produktet til et salt derav.

Ved den fremgangsmåte som er beskrevet i ovennevnte norske patent 161.117, må aminogruppen på tiazol-ringen beskyttes, og den anvendte beskyttelsesgruppe må derefter fjernes. Noen slik beskyttelse kreves ikke ifølge foreliggende oppfinnelse på noe trinn, slik som det vil fremgå av det følgende skjema:

167574

3



4

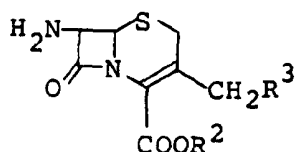
R<sup>4</sup> betyr en substituert eller usubstituert alkyl-, aralkyl- eller arylgruppe; X betyr et halogenatom; og bindingen  betyr at forbindelsen er en syn-isomer eller en anti-isomer eller en blanding derav.

$$\begin{array}{c} \text{XCH}_2\text{C}-\text{C}-\text{COSR}^4 \\ \quad \parallel \quad \parallel \\ \quad \text{O} \quad \text{N} \\ \quad \quad \mid \\ \quad \quad \text{OR}^1 \end{array} \quad \text{VI}$$
$$\begin{array}{c}
 \text{OH} \\
 | \\
 \text{H}_2\text{N}-\text{C}=\text{N}-\text{C}-\text{COSR}^4 \\
 \quad \quad \quad \backslash \quad / \\
 \quad \quad \quad \text{S} \quad \text{N} \\
 \quad \quad \quad \quad | \\
 \quad \quad \quad \quad \text{OR}^1
 \end{array}
 \quad (\text{syn isomer})$$

[III]

$$\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{H}_2\text{N}=\text{N}-\text{C}-\text{COX} \\ | \\ \text{S} \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{C}=\text{N} \\ | \\ \text{OR}^1 \end{array} \quad (\text{syn isomer}) \quad [\text{IV}]$$

hvor  $R^1$  og  $X$  har de ovenfor angitte betydninger, med en forbindelse med den generelle formel V eller et salt derav:

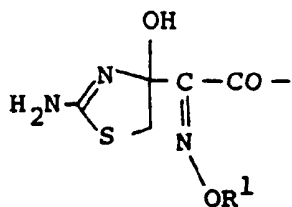


[V]

hvor  $R^2$  og  $R^3$  har de ovenfor angitte betydninger, og deretter underkastes den således fremstilte forbindelse med den ovenstående generelle formel II eller et salt derav, en dehydratisering, og eventuelt fjernes beskyttelsesgruppen, beskyttes karboksylgruppen eller omdannes produktet til et salt derav.

Forbindelsene med de generelle formler II, III og IV og salter derav, er nye og nyttige ved fremgangsmåten for fremstilling av cefalosporinet med den generelle formel I eller et salt derav.

Det spesielle strukturelle trekk ved forbindelsene med de generelle formler II, III og IV og salter derav som anvendes i henhold til oppfinnelsen, er at de inneholder gruppen med den generelle formel:



(syn isomer)

hvor  $R^1$  har den ovenfor angitte betydning.

Cefalosporinet (syn-isomer) med den ovenstående generelle formel I og et salt derav, har et bredt antibakterielt spektrum og oppviser ikke bare en utmerket antibakteriell aktivitet mot Gram-positive og Gram-negative bakterier, men også en stabilitet overfor  $\beta$ -laktamase som dannes av bakteriene, og de viser således utmerkede terapeutiske virkninger mot menneske- og dyre-sykdommer ved oral og parenteral administrering.

Oppfinnelsen er beskrevet mer detaljert i det følgende.

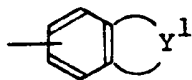
I hver formel betyr  $R^1$  en  $C_1$ - $C_4$  alkylgruppe som eventuelt kan være substituert med en karboksyl- eller beskyttet karboksyl-gruppe, og  $R^2$  betyr et hydrogenatom eller en karboksyl-beskyttende gruppe.

Den karboksyl-beskyttende gruppe omfatter de som vanligvis anvendes i tilknytning til penicilliner og cefalosporiner, for eksempel en ester-dannende gruppe som kan fjernes ved katalytisk hydrogenering, kjemisk reduksjon eller en behandling under andre milde betingelser; en ester-dannende gruppe som lett kan fjernes i en levende organisme; eller en organisk silyl-inneholdende gruppe, en organisk fosforholdig gruppe eller en organisk tinnholdig gruppe eller lignende, som lett kan fjernes ved behandling med vann eller en alkohol; og andre forskjellige velkjente ester-dannende grupper.

Blant disse beskyttelsesgrupper foretrekkes de følgende:

- (a) alkylgrupper, for eksempel  $C_{1-4}$ -alkyl,
- (b) substituerte lavere alkylgrupper, hvor minst en av substituentene er valgt fra et halogenatom eller en nitro-,

acyl-, alkoksy-, okso-, cyano-, hydroksyl-, cykloalkyl-, aryl-, alkyltio-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl-, alkoksykarbonyl-, 5-alkyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl-, 1-indanyl-, 2-indanyl-, furyl-, pyridyl-, 4-imidazolyl-, ftalimido-, succinimido-, azetidino-, aziridino-, 1-pyrrolidinyl-, piperidino-, morfolino-, tiomorfolino-, N-lavere-alkyl-piperazinyl-, pyrrolyl-, pyrazolyl-, tiazolyl-, isotiazolyl-, oksazolyl-, isoksazolyl-, tiadiazolyl-, oksadiazolyl-, tiatriazolyl-, oksatriazolyl-, triazolyl-, tetrazolyl-, kinolyl-, fenazinyl-, benzofuryl-, benzotienyl-, benzoksazolyl-, benzotiazolyl-, kumarinyl-, 2,5-dimetylpyrrolidinyl-, 1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidinyl-, 4-metylpiperidino-, 2,6-dimetylpiperidino-, 4-(5-metyl-2-pyrrolinyl)-, 4-(2-pyrrolinyl)-, N-metyl-piperidinyl-, 1,3-benzodioksolanyl-, alkylamino-, dialkylamino-, acyloksy-, acyltio-, acylamino-, dialkylaminokarbonyl-, alkoksykarbonylamino-, alkenyloksy-, aryloksy-, aralkyloksy-, cykloalkyloksy-, cykloalkenyloksy-, heterocyklisk oksy-, alkoksykarbonyloksy-, alkenyloksykarbonyloksy-, aryloksykarbonyloksy-, aralkyloksykarbonyloksy-, heterocyklisk oksykarbonyloksy-, alkenyloksykarbonyl-, aryloksykarbonyl-, aralkyloksykarbonyl-, cykloalkyloksykarbonyl-, cykloalkenyl-oksyykarbonyl-, heterocyklisk oksyykarbonyl eller alkylanilino-grupper eller en alkylanilino-gruppe substituert med et halogenatom, en lavere alkyl- eller lavere alkoksy-gruppe, (c) cykloalkylgrupper, lavere alkyl-substituerte cykloalkylgrupper eller (2,2-di-lavere-alkyl-1,3-dioksol-4-yl)metylgrupper, (d) alkenylgrupper, (e) alkynylgrupper, (f) en fenylgruppe; substituerte fenylgrupper, hvor minst en av substituentene er valgt fra de ovenfor spesielt angitte substituenten, eller arylgrupper så som grupper med formelen:

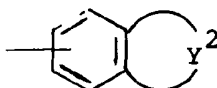


hvor  $-Y^1-$  er  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ ,  $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{N}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$  eller  $-\text{CO}-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,

167574

8

eller et substituert derivat derav, hvor substituentene er valgt fra de som er spesielt nevnt ovenfor under (b), eller en gruppe med formelen:



hvor  $-Y^2-$  er en lavere alkylengruppe så som  $-(CH_2)_3-$  eller  $-(CH_2)_4-$ , eller et substituert derivat derav, hvor substituentene er valgt fra de som er spesielt nevnt under (b) ovenfor,

(g) aralkylgrupper så som benzyl- eller substituerte benzyl-grupper, hvor minst en av substituentene er valgt fra de som er spesielt nevnt ovenfor under (b),

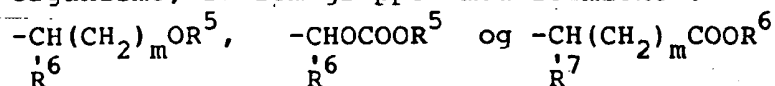
(h) heterocykliske grupper eller substituerte, heterocykliske grupper, hvor minst en av substituentene er valgt fra de som er spesielt nevnt ovenfor under (b),

(i) indanyl- eller ftalidyl-grupper eller substituerte derivater derav, hvor substituentene er metyl eller halogen; tetrahydronaftygrupper eller substituerte derivater derav, hvor substituentene er metyl eller halogen; trityl, cholesteryl, bicyklo[4,4,0]decyl; eller lignende,

(j) ftalidyliden-lavere-alkylgrupper eller substituerte derivater derav, hvor substituentene er halogen eller lavere alkylgrupper.

De ovennevnte karboksyl-beskyttende grupper er typiske eksempler, og den karboksyl-beskyttende gruppe kan også velges fra andre beskyttelsesgrupper som er beskrevet i den følgende litteratur: US-patent nr. 3.499.909, 3.573.296 og 3.641.018; DT-OS nr. 2.301.014, 2.253.287 og 2.337.105.

Blant disse karboksyl-beskyttende grupper foretrekkes særlig en difenylmetylgruppe, 5-lavere-alkyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl-lavere-alkylgrupper, acyloksyalkylgrupper, acyltioalkylgrupper, ftalidylgruppe, indanylgruppe, fenylgruppe, substituerte eller usubstituerte ftalidyliden-lavere-alkylgrupper eller de grupper som lett kan fjernes i en levende organisme, så som grupper med formlene :



hvor  $R^5$  betyr en kjent substituert eller usubstituert alkyl-, alkenyl-, aryl-, aralkyl-, alicyklisk- eller heterocyklisk gruppe;  $R^6$  betyr et hydrogenatom eller en kjent substituert eller usubstituert alkyl-, alkenyl-, aryl-, aralkyl-, alicyklisk- eller heterocyklisk gruppe;  $R^7$  betyr et hydrogenatom, et halogenatom eller en kjent substituert eller usubstituert alkyl-, cykloalkyl-, aryl- eller heterocyklisk gruppe, eller  $-(CH_2)_n COOR^6$  ( $R^6$  har den ovenfor angitte betydning, og  $n$  betyr null, 1 eller 2); og  $m$  betyr null, 1 eller 2.

Mer spesielt kan anvendes 5-lavere-alkyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl-metylgrupper så som 5-metyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl-metyl, 5-etyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl-metyl, 5-propyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl-metyl, og lignende; acyloksyalkylgrupper så som acetoksymetyl, pivaloyloksymetyl, propionyloksymetyl, butyryloksymetyl, isobutyryloksymetyl, valeryloksymetyl, 1-acetoksyetyl, 1-acetoksy-n-propyl, 1-pivaloyloksyetyl, 1-pivaloyloksy-n-propyl og lignende; acyltioalkylgrupper så som acetyltiometyl, pivaloyltiometyl, benzoyltiometyl, p-klorbenzoyltiometyl, 1-acetyltioetyl, 1-pivaloyltioetyl, 1-benzoyltioetyl, 1-(p-klorbenzoyltio)etyl og lignende; alkoksymetylgrupper så som metoksymetyl, etoksymetyl, propoksymetyl, isopropoksymetyl, n-butoksymetyl og lignende; alkoksykarbonyloksyalkylgrupper så som metoksykarbonyloksymetyl, etoksykarbonyloksymetyl, propoksykarbonyloksymetyl, isopropoksykarbonyloksymetyl, n-butoksykarbonyloksymetyl, tert-butoksykarbonyloksymetyl, 1-metoksykarbonyloksyetyl, 1-etoksykarbonyloksyetyl, 1-propoksykarbonyloksyetyl, 1-isopropoksykarbonyloksyetyl, 1-tert-butoksykarbonyloksyetyl, 1-n-butoksykarbonyloksyetyl og lignende; alkoksykarbonylmetylgrupper så som metoksykarbonylmetyl, etoksykarbonylmetyl og lignende; en ftalidylgruppe; en indanylgruppe; en fenylgruppe; ftalidyliden-alkylgrupper så som 2-(ftalidyliden)etyl, 2-(5-fluorftalidyliden)etyl, 2-(6-klorftalidyliden)etyl, 2-(6-metoksyftalidyliden)etyl og lignende; osv.

Spesielle betydninger for  $R^3$  er 1-(1,2,3,4-tetrazolyl), 2-(1,2,3,4-tetrazolyl), 1-(1,2,3-triazolyl), 2-(1,2,3-triazolyl), 1-(1,2,4-triazolyl), 4-(1,2,4-triazolyl), 2,3-diokso-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl,

Som saltene av forbindelsene med de generelle formler I, II, III, IV og V kan nevnes saltene ved de basiske grupper eller sure grupper, idet disse salter er av velkjent type i tilknytning til penicillin- og cefalosporin-forbindelser. Som salter ved de basiske grupper kan for eksempel nevnes salter med mineralsyrer så som saltsyre, bromhydrogensyre, jodhydrogensyre, salpetersyre, svovelsyre og lignende; salter med organiske karboksylsyrer så som oksalsyre, ravsyre, maursyre, trikloreddiksyre, trifluoreddiksyre og lignende; og salter med sulfonsyrer så som metansulfonsyre, etansulfonsyre, benzensulfonsyre, toluen-2-sulfonsyre, toluen-4-sulfonsyre, mesitylensulfonsyre (2,4,6-trimetylbenzensulfonsyre) og lignende. Som salter ved syregruppene kan for eksempel nevnes salter med alkalimetaller så som natrium, kalium og lignende; salter med jordalkalimetaller så som kalsium, magnesium og lignende; ammoniumsalter; og salter med nitrogenholdige, organiske baser så som trietylamin, trimetylamin, anilin, N,N-dimetylanilin, pyridin, dicykloheksylamin og lignende. Oppfinnelsen vil bli nærmere forklart i det følgende.

- (1) Fremgangsmåte for fremstilling av et tiazolin-derivat med den generelle formel III eller et salt derav (ring-slutningsreaksjon).

Tiazolinderivatet representert ved den generelle formel III eller et salt derav oppnås ved omsetning av forbindelsen med den generelle formel VI med tiourinstoff. Spesielt kan man selektivt oppnå tiazolinderivatet (syn-isomer) med den generelle formel III eller et salt derav, i krystallformer ved omsetning av forbindelsen med den generelle formel VI med tiourinstoff i det følgende oppløsningsmiddel under følgende reaksjonsbetingelser:

Som oppløsningsmiddel som anvendes ved denne omsetning, kan nevnes etylacetat, aceton, dioksan, tetrahydrofuran, acetonitril, eddiksyre, metylenklorid, kloroform, benzen og 1,2-dimetoksyetan, og eventuelt kan disse oppløsningsmidler anvendes i blanding.

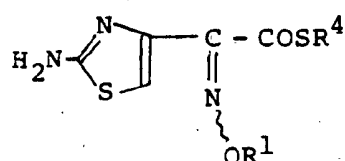
Omsetningen utføres ved  $-40^{\circ}$  til  $30^{\circ}\text{C}$ , fortrinnsvis ved  $-30^{\circ}$  til  $20^{\circ}\text{C}$ , og reaksjonstiden er vanligvis 30 minutter til 5 timer, fortrinnsvis 30 minutter til 3 timer.

Hvis forbindelsen med den generelle formel VI er en syn-isomer, er det tilstrekkelig at mengden av anvendt tiourinstoff er et mol eller mer pr. mol av syn-isomeren. Hvis forbindelsen med den generelle formel VI er en blanding av syn- og anti-isomerer, er det tilstrekkelig at mengden av tiourinstoff som anvendes, avpasses på passende måte i henhold til forholdet mellom syn-isomeren og anti-isomeren av forbindelsen med den generelle formel VI. I dette tilfelle avsettes den fremstilte forbindelse (syn-isomer) med den generelle formel III, selektivt som krystaller fra reaksjonssystemet, og den uomsatte anti-isomer av forbindelsen med den generelle formel VI kan således bli tilbake i systemet. Deretter settes en syre så som tørt hydrogenklorid eller tørt hydrogenbromid, til den gjenværende anti-isomer for å isomerisere denne til syn-isomeren. Deretter, når ringslutningsreaksjonen gjentas, kan bare syn-isomeren isoleres. På denne måte kan man lett oppnå bare fremstilling av syn-isomeren. Fullførelse av denne omsetning kan lett bekreftes ved en vanlig metode så som TLC eller lignende.

Den fremstilte forbindelse ble bekreftet å være en

tiazolinforbindelse ved hjelp av UV, NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR og lignende.

I Japansk patentansøkning 172254/83 fra de samme oppfinnere som i foreliggende oppfinnelse, er det beskrevet en fremgangsmåte for fremstilling av en tiazolforbindelse med den generelle formel:



hvor  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^4$  og bindingen  $\sim$  har de samme betydninger som ovenfor, ved omsetning av det samme materiale som ifølge oppfinnelsen, det vil si forbindelsen representert ved den generelle formel VI, med tiourinstoff. I henhold til de betingelser som anvendes ifølge foreliggende oppfinnelse, kan imidlertid det ønskede tiazolinderivat (syn-isomer) oppnås selektivt uten fremstilling av ovennevnte tiazolforbindelse.

(2) Fremgangsmåte for fremstilling av syrehalogenidet representert ved den generelle formel IV eller et salt derav.

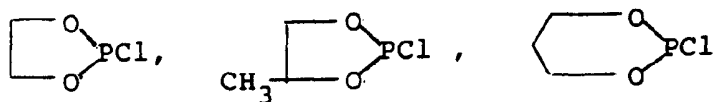
Forbindelsen representert ved den generelle formel IV eller et salt derav kan lett oppnås ved omsetning av forbindelsen representert ved den generelle formel III eller et salt derav med et halogeneringsmiddel som vanligvis kan om-danne en tioloester til et syrehalogenid, fortrinnsvis klor, brom eller lignende. Denne omsetning utføres vanligvis i et oppløsningsmiddel. Hvilke som helst oppløsningsmidler kan anvendes med mindre de har skadelig innvirkning på omsetningen, og oppløsningsmidlene omfatter for eksempel metylenklorid, kloroform, etylenklorid, etylacetat og lignende og blandinger derav. Mengden av halogeneringsmiddel som anvendes er fra en til flere ekvivalenter pr. ekvivalent av forbindelsen med den generelle formel III eller et salt derav. Omsetningen utføres vanligvis ved  $-30^\circ$  til  $30^\circ\text{C}$ . Reaksjonstiden er 5 minutter til 5 timer, fortrinnsvis 15 minutter til 2 timer.

- (3) Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen representert ved den generelle formel II eller et salt derav (acylering).

Forbindelsen med den generelle formel II eller et salt derav kan oppnås ved omsetning av forbindelsen med den generelle formel IV eller et salt derav med forbindelsen med den generelle formel V eller et salt derav, vanligvis i et egnet oppløsningsmiddel i nærvær eller fravær av en base. Hvilke som helst oppløsningsmidler kan anvendes med mindre de har skadelig innvirkning på reaksjonen, og de omfatter for eksempel vann, aceton, dioksan, acetonitril, kloroform, metylenklorid, etylenklorid, tetrahydrofuran, metylacetat, etylacetat, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, 1,2-dimetoksyetan, dimetylsulfoksyd, sulfolan og lignende og blandinger derav. Som base anvendt ifølge oppfinnelsen kan nevnes uorganiske baser så som et alkalihydroksyd, et alkalihydrogenkarbonat, et alkalikarbonat, et alkaliacetat og lignende; tertiære aminer så som trimetylamin, trietylamin, tributylamin, pyridin, N-metylpiperidin, N-metylmorfolin, lutidin, kollidin og lignende; og sekundære aminer så som dicykloheksylamin, dietylamin og lignende.

Forbindelsen med den generelle formel V eller et salt derav kan for eksempel lett fremstilles ved at 7-aminocefalosporansyre underkastes en vanlig 3-stilling-omdannelsesreaksjon [Japanske patentansøkninger Kokai (almen-tilgjengelig) nr. 99592/82, 93085/84, 98089/84 og 193893/84, Japanske patentansøkninger nr. 113565/83, 114313/83 og lignende], og deretter innføres eventuelt en beskyttelsesgruppe i karboksylgruppen i 4-stilling.

Forbindelsen med den generelle formel V eller et salt derav kan også anvendes i form av et reaktivt derivat ved aminogruppen. De reaktive derivater omfatter de som ofte anvendes ved acyleringer, for eksempel silylderivater, fosforderivater og tinnderivater som fremstilles ved omsetning av forbindelsen med den generelle formel V eller et salt derav, med en silylforbindelse så som bis(trimetylsilyl)acetamid, trimetylsilylacetamid, trimetylsilylchlorid eller lignende; en fosforforbindelse så som fosfortriklorid,



$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{PCl}$ ,  $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{PCl}$  eller lignende; eller en tinnforbindelse så som  $(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{SnCl}$  eller lignende.

Den anvendte mengde av forbindelsen med den generelle formel IV eller et salt derav, er ikke spesielt begrenset, men vanligvis anvendes en mengde på ca. 0,8 til 2,0 mol, fortrinnsvis 1,0 til 1,5 mol, pr. mol av forbindelsen med den generelle formel V eller et salt derav. Omsetningen utføres vanligvis ved  $-50^\circ$  til  $50^\circ\text{C}$ , fortrinnsvis fra  $-35^\circ$  til  $25^\circ\text{C}$ , og reaksjonstiden er vanligvis 10 minutter til 10 timer.

(4) Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med den generelle formel I eller et salt derav (dehydratisering)

Forbindelsen med den generelle formel I eller et salt derav oppnås ved at forbindelsen med den generelle formel II eller et salt derav, underkastes en dehydratiseringsreaksjon.

Denne reaksjonen skjer fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel. Hvilke som helst oppløsningsmidler, med mindre de har skadelig innvirkning på reaksjonen, kan anvendes og omfatter for eksempel vann, metanol, etanol, aceton, acetonitril, nitrometan, metylacetat, etylacetat, kloroform, metylenklorid, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid og lignende og blandinger derav. Omsetningen utføres fortrinnsvis i nærvær av en syre. Som syrer kan nevnes protonsyrer så som saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, maursyre, eddiksyre, trifluoreddiksyre, p-toluensulfonsyre, mesitylensulfonsyre og lignende; Lewis-syrer så som bortrifluorid, aluminiumklorid, sinkklorid og lignende; komplekse forbindelser av Lewis-syrer så som bortrifluorid-dietyleter og lignende; osv. Mengden av anvendt syre er riktignok ikke kritisk, men det foretrekkes å anvende en mengde på 0,001 til 1,5 mol pr. mol av forbindelsen med den generelle formel II eller et salt derav. Hvis det anvendte oppløsningsmiddel er et ikke-vandig oppløsningsmiddel,

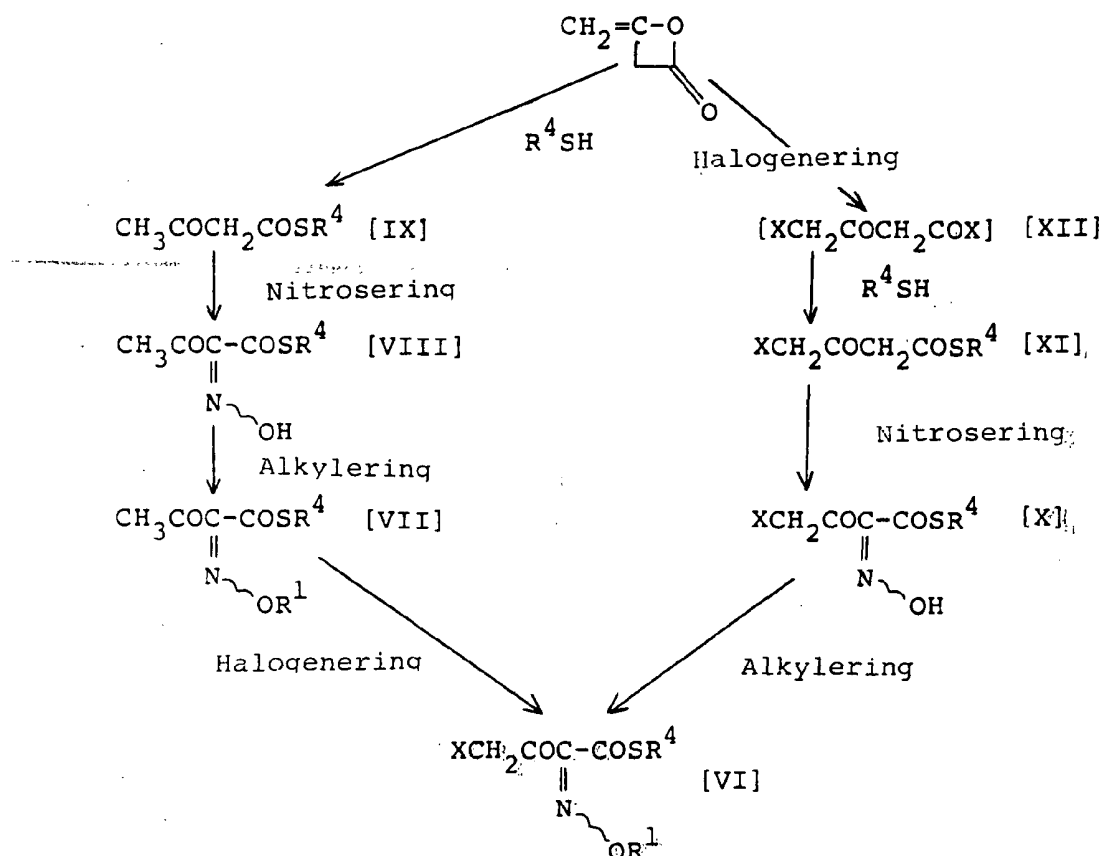
kan et egnet dehydratiseringsmiddel, for eksempel vannfritt magnesiumsulfat, molekylsikter eller lignende, settes til reaksjonssystemet. Omsetningen utføres vanligvis ved  $0^{\circ}$  til  $40^{\circ}\text{C}$ , og reaksjonstiden er vanligvis 10 minutter til 48 timer.

De således oppnådde forbindelser med de generelle formler I, II, III og IV eller salter derav, kan isoleres og separeres på vanlig måte, og forbindelsen med den generelle formel II eller et salt derav kan også anvendes for påfølgende omsetning uten isolering og separering.

Forbindelsen med den generelle formel I, hvor  $\text{R}^2$  er en karboksyl-beskyttende gruppe, eller et salt derav, kan lett omdannes til forbindelsen med den generelle formel I, hvor  $\text{R}^2$  er et hydrogenatom, eller et salt derav, på vanlig måte.

Videre kan forbindelsen med den generelle formel I, hvor  $\text{R}^2$  er et hydrogenatom eller et salt derav, lett omdannes til forbindelsen med den generelle formel I, hvor  $\text{R}^2$  er en karboksyl-beskyttende gruppe, eller et salt derav, på vanlig måte.

I det følgende vil det bli gitt en nærmere redegjørelse for fremstilling av et utgangsmateriale med den generelle formel VI. Denne forbindelse kan lett fremstilles ved den nedenfor illustrerte fremgangsmåte.



hvor  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^4$ , X og bindingen  $\sim$  har samme betydning som ovenfor.

(a) Fremstilling av tioloesterene representert ved de generelle formler IX og XI.

Tioloesteren med den generelle formel IX kan fremstilles fra diketen i henhold til fremgangsmåten beskrevet i Bulletin of Chemical Society of Japan, 42, 1322-1324 (1969) eller lignende.

Videre kan forbindelsen med den generelle formel XI fremstilles ved omsetning av et 4-halogen-3-okso-butyryl-halogenid oppnådd ved omsetning av diketen med et halogen så som klor, brom eller lignende [Journal of the Chemical Society, 97, 1987 (1910)], med en tiol.

Omsetningen utføres i nærvær eller fravær av et oppløsningsmiddel, i nærvær av et syrebindende middel, for eksempel en uorganisk base så som et alkalimetallkarbonat, et

alkalimetall-hydrogenkarbonat eller lignende; en organisk base så som trialkylamin, pyridin, N,N-dimetylaminopyridin eller lignende, og dessuten i nærvær av et syre-fjernende middel så som propylenoksyd eller lignende.

Omsetningen utføres vanligvis med avkjøling, ved omgivelsestemperatur eller med oppvarming og er fullført i løpet av 1 til 10 timer.

(b) Nitrosering.

Nitrosoforbindelsen med den generelle formel VIII eller X kan oppnås ved omsetning av forbindelsen med henholdsvis den generelle formel IX eller XI med et nitroseringsmiddel.

Omsetningen utføres vanligvis i et oppløsningsmiddel. Som oppløsningsmidler kan anvendes oppløsningsmidler som er inerte ved omsetningen, så som vann, eddiksyre, benzen, metanol, etanol, tetrahydrofuran og lignende. Som foretrukne eksempel på nitroseringsmidler kan nevnes salpetersyre og derivater derav, for eksempel nitrosylhalogenider så som nitrosylklorid, nitrosylbromid og lignende; alkalimetallnitritter, så som natriumnitritt, kaliumnitritt og lignende; alkylnitrittestere så som butylnitrittester, pentylnitrittester og lignende; osv. Når et alkalimetallsalt av salpetersyrling anvendes som nitroseringsmiddel, utføres omsetningen fortrinnsvis i nærvær av en uorganisk eller organisk syre, så som saltsyre, svovelsyre, maursyre, eddiksyre eller lignende. Når en alkylnitrittester anvendes som nitroseringsmiddel, utføres omsetningen fortrinnsvis i nærvær av en sterk base, så som et alkalimetallalkoksyd.

Omsetningen utføres vanligvis med avkjøling, ved omgivelsestemperatur eller med oppvarming, og er fullført i løpet av 10 minutter til 10 timer.

(c) Alkylering.

Deretter, for å oppnå forbindelsen med den generelle formel VII eller VI, fra forbindelsen med henholdsvis den generelle formel VIII eller X, underkastes forbindelsen med henholdsvis den generelle formel VIII eller X en alkyleringsreaksjon.

Alkyleringsreaksjonen kan utføres på vanlig måte. Omsetningen foretas vanligvis ved  $-20^{\circ}$  til  $60^{\circ}\text{C}$  og fullføres i løpet av 5 minutter til 10 timer.

Alle oppløsningsmidler kan anvendes så fremt de ikke har noen skadelig innvirkning på omsetningen, og de omfatter for eksempel tetrahydrofuran, dioksan, metanol, etanol, kloroform, metylenklorid, etylacetat, butylacetat, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, vann og lignende og blandinger derav.

Som alkyleringsmiddel kan for eksempel anvendes lavere alkylhalogenider så som metyljodid, metylbromid, etyljodid, etylbromid og lignende, dimetylsulfat, dietylsulfat, diazometan, diazoetan, tert-butylkloracetat, metyl-p-toluensulfonat og lignende. Når et annet alkyleringsmiddel enn diazometan eller diazoetan anvendes, utføres omsetningen vanligvis i nærvær av en base, for eksempel et alkalimetallkarbonat så som natriumkarbonat, kaliumkarbonat eller lignende; et alkalimetallhydroksyd så som natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd eller lignende; trietylamin, pyridin, N,N-dimetylanilin eller lignende.

(d) Halogenering.

Forbindelsen med den generelle formel VI oppnås ved omsetning av forbindelsen med den generelle formel VII med et halogeneringsmiddel. Som halogeneringsmiddel kan nevnes et halogen så som brom, klor eller lignende; et sulfurylhalogenid så som sulfurylklorid eller lignende; en underhalogen-syrling eller et salt derav så som underklor-syrling eller underbromsyrling; hypohalogenitt eller et salt derav så som natriumhypokloritt eller lignende; en N-halogenert imidforbindelse så som N-bromsuccinimid, N-klorsuccinimid, N-bromftalimid eller lignende; en perbromidforbindelse så som pyridiniumhydrobromid-perbromid, 2-karboksyetyltrifenylfosfonium-perbromid eller lignende; osv.

Omsetningen utføres vanligvis i et oppløsningsmiddel. Som oppløsningsmiddel kan anvendes et oppløsningsmiddel som ikke har noen skadelig innvirkning på omsetningen, for eksempel et halogenert hydrokarbon så som metylenklorid, kloroform eller lignende; en organisk syre så som eddiksyre, propionsyre, eller lignende; en eter så som tetrahydrofuran, dioksan eller lignende; osv.

Omsetningen utføres vanligvis med avkjøling, ved omgivelsestemperatur, eller med oppvarming, og fullføres i løpet av 30 minutter til 24 timer.

Forbindelsene oppnådd ved de respektive reaksjoner som er forklart ovenfor, kan isoleres og separeres på vanlig måte og kan også anvendes for den påfølgende omsetning uten isolering eller separering.

Oppfinnelsen skal forklares nærmere under henvisning til de følgende referanse-eksempler og eksempler.

#### Referanse-eksempel 1

(1) 100 ml N,N-dimetylformamid ble oppløst i 20,0 g 2-hydroksy-imino-3-okso-2-oksotiosmørsyre-S-metylester, og 17,1 g kaliumkarbonat og 22,4 g tert-butylkloracetat ble tilsatt ved 0° til 5°C. Deretter ble blandingen omsatt ved romtemperatur i 3 timer. Reaksjonsoppløsningen ble innført i et blandet oppløsningsmiddel av 400 ml etylacetat og 200 ml vann. Deretter ble det organiske lag fraskilt, vasket med 200 ml vann, 200 ml 1N salt-syre og 200 ml mettet vandig natriumkloridoppløsning, i denne rekkefølge, og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Til det oppnådde residuum ble satt 100 ml diisopropyleter, og krystallene ble oppsamlet ved filtrering for å gi 14,4 g (utbytte 42,2 %) 2-tert-butoksykarbonylmetoksyimino-3-okso-2-oksotiosmørsyre-S-metylester med et smeltepunkt på 75-77°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$   $\nu_{\text{C=O}}$  1732, 1700, 1664

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  verdi:

1,50 (9H, s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  
2,39 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ),  
2,46 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ),  
4,63 (2H, s,  $-\text{OCH}_2\text{CO}-$ )

(2) Til 50 ml trifluorediksyre avkjølt til 0° til 5°C ble satt 10,0 g 2-tert-butoksykarbonylmetoksyimino-3-okso-2-oksotiosmørsyre-S-metylester over en periode på 10 minutter. Etter at blandingen var omsatt ved 0° til 5°C i 1 time, ble oppløsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Til det oppnådde residuum ble satt 50 ml diisopropyleter, og krystallene ble oppsamlet ved filtrering for å gi 7,2 g (utbytte 90,5 %) 2-karboksymetoksyimino-3-okso-2-oksotiosmørsyre-S-metylester med et smeltepunkt på 154-157°C

167574

20

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1743, 1700, 1660

NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  verdi:

2,36 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ),

2,45 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ),

4,85 (2H, s,  $-\text{OCH}_2\text{CO}-$ )

#### Referanse-eksempel 2

(1) Til 330 ml vann ble satt 38,0 g natriumnitritt og 66,1 g 3-oksotiosmørsyre-S-metylester, og 210 ml 4N svovelsyre ble tilsatt dråpevis under omrøring ved  $5^\circ$  til  $8^\circ\text{C}$  over en periode på 30 minutter. Etter den dråpevise tilsetning ble blandingen omsatt ved samme temperatur i 30 minutter, og deretter ble reaksjonsoppløsningen innført i 500 ml etylacetat. Det organiske lag ble fraskilt, vasket med 500 ml vann og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Det oppnådde residuum ble oppløst i 650 ml av en vandig oppløsning inneholdende 106 g natriumkarbonat, og deretter ble 150 ml metanol tilsatt. Til oppløsningen ble satt dråpevis 75,7 g dimetylsulfat ved  $15^\circ$  til  $20^\circ\text{C}$ , og deretter ble blandingen omsatt ved samme temperatur i 2 timer. Deretter ble reaksjonsblandingene innført i 1 liter etylacetat, og det organiske lag ble fraskilt, vasket med 300 ml vann og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk og det oppnådde residuum ble destillert under redusert trykk for å gi 60,4 g (utbytte 68,9 %) 2-metoksyimino-3-oksotiosmørsyre-S-metylester (blanding av syn- og anti-isomerer) med et kokepunkt på  $80-86^\circ\text{C}/2 \text{ mmHg}$ .

Blandingene ble separert og rensert ved kolonnekromatografi (WAKO SILICA GEL C-200, elueringsmiddel: n-heksan-benzen) for å gi de oljeaktige produkter av 2-(syn)-metoksyimino-3-oksotiosmørsyre-S-metylester og 2-(anti)-metoksyimino-3-oksotiosmørsyre-S-metylester.

2-(syn)-metoksyimino-3-oksotiosmørsyre-S-metylester

IR (ufortynnet)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1720, 1690, 1670

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ verdi:

2,42 (3H, s),

2,48 (3H, s),

4,18 (3H, s)

## 2-(anti)-metoksyimino-3-oksotiosmørsyre-S-metylester

IR (ufortynnet)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1750, 1680NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  verdi:

2,41 (3H, s)

2,42 (3H, s),

4,16 (3H, s)

(2) I 150 ml 1,4-dioksan ble oppløst 10,0 g 2-metoksyimino-3-oksotiosmørsyre-S-metylester (blanding av syn- og anti-isomerer), 20,1 g pyridiniumhydrobromid-perbromid ble satt til oppløsningen, og blandingen ble omsatt ved romtemperatur i 4 timer. Deretter ble oppløsningsmidlet fjernet under redusert trykk, og 100 ml etylacetat og 100 ml vann ble satt til det oppnådde residuum. Det organiske lag ble fraskilt, vasket med 100 ml 5 % vandig natriumhydrogensulfittoppløsning, 100 ml vann og 100 ml mettet vandig natriumkloridoppløsning, i denne rekkefølge, og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk for å gi 11,6 g (utbytte 80,0 %) 4-brom-2-metoksyimino-3-oksotiosmørsyre-S-metylester (blanding av syn- og anti-isomerer).

Blandingens ble separert og renset ved kolonnekromatografi (WAKO SILICA GEL C-200, elueringsmiddel: n-heksan-benzen) for å gi de oljeaktige produkter av 4-brom-2-(syn)-metoksyimino-3-oksotiosmørsyre-S-metylester og 4-brom-2-(anti)-metoksyimino-3-oksotiosmørsyre-S-metylester.

## 4-brom-2-(syn)-metoksyimino-3-oksotiosmørsyre-S-metylester

IR (ufortynnet)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1705, 1665NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  verdi:2,52 (3H, s,  $-\text{SCH}_3$ ),4,21 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ),4,42 (2H, s,  $\text{BrCH}_2$ ) $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  verdi:11,30 ( $-\text{SCH}_3$ ),29,76 ( $\text{BrCH}_2-$ ),64,97 ( $-\text{OCH}_3$ ),150,56 ( $-\text{C}-$ ),
$$\begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ \text{O}- \end{array}$$

185,60 (-C-),  
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \end{array}$

186,96 (-C-)  
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \end{array}$

4-brom-2-(anti)-metoksyimino-3-oksotiosmørsyre-S-metyl-  
 ester

IR (ufortynnet)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1720, 1655

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  verdi:

2,41 (3H, s,  $-\text{SCH}_3$ )  
 4,21 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ),  
 4,23 (2H, s,  $\text{BrCH}_2-$ ).

På lignende måte ble følgende forbindelse oppnådd:

4-brom-2-karboksymetoksyimino-3-oksotiosmørsyre-S-metyl-  
 ester (blanding av syn- og anti-isomerer)

Smeltepunkt:  $110-114^\circ\text{C}$

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1724, 1652

NMR ( $d_6$  DMSO)  $\delta$  verdi:

2,50 (3H, s,  $-\text{SCH}_3$ ),  
 4,61 (2H, s,  $\text{BrCH}_2\text{CO-}$ ),  
 4,93 (2H, s,  $-\text{OCH}_2\text{CO-}$ ),  
 9,27 (1H, bs,  $-\text{COOH}$ )

Videre ble den følgende forbindelse oppnådd ved omsetning  
 av ovennevnte 4-brom-2-karboksymetoksyimino-3-oksotiosmørsyre-  
 S-metylester med difenyldiazometan på vanlig måte og deretter  
 separering av produktene på en kolonne:

4-brom-3-okso-2-(syn)- difenylmetoksykarbonylmetoksy-  
 iminotiosmørsyre-S-metylester

Smeltepunkt:  $87-89^\circ\text{C}$

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1750, 1714, 1680, 1660

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  verdi:

2,46 (3H, s,  $-\text{SCH}_3$ ),  
 4,08 (2H, s,  $\text{BrCH}_2\text{CO-}$ ),  
 4,87 (2H, s,  $-\text{OCH}_2\text{CO-}$ ),  
 6,95 (1H, s,  $-\text{CH}<$ ),

7,29 (10H, s,  x 2)

Eksempel 1 (mellomprodukt)

(1) (i) I 200 ml etylacetat ble oppløst 25,4 g 4-brom-2-(syn)-metoksyimino-3-okso-2-oksotiosmørsyre-S-metylester og 7,6 g tiourinstoff ble tilsatt ved 15-20°C over en periode på 10 minutter. Deretter, etter at blandingen var omsatt ved samme temperatur i 1 time, ble de utfelte krystaller oppsamlet ved filtrering for å gi 30,2 g (utbytte 91,5 %) av bromhydrogensyresaltet av 2-(2-amino-4-hydroksy-2-tiazolin-4-yl)-2-(syn)-metoksyiminotioeddiksyre-S-metylester.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1670, 1640

(ii) Da den ovennevnte omsetning ble gjentatt med aceton, dioksan, tetrahydrofuran, acetonitril, eddiksyre, metylenklorid, kloroform, benzen eller 1,2-dimetoksyetan i stedet for etylacetat i (i), ble lignende resultater oppnådd.

(iii) Den følgende forbindelse ble oppnådd på samme måte som i (i):

Bromhydrogensyresaltet av 2-(2-amino-4-hydroksy-2-tiazolin-4-yl)-2-(syn)-difenylmetoksykarbonylmetoksyiminotioeddiksyre-S-metylester

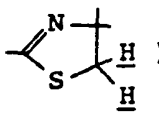
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1760, 1740, 1650

(2) I et blandet oppløsningsmiddel av 200 ml etylacetat og 100 ml vann ble suspendert, med isavkjøling, 8,0 g av bromhydrogensyresaltet av 2-(2-amino-4-hydroksy-2-tiazolin-4-yl)-2-(syn)-metoksyiminotioeddiksyre-S-metylester, og 4,0 g natriumhydrogenkarbonat ble satt til suspensjonen. Blandingen ble omrørt i 5 minutter. Deretter ble det organiske lag fra-skilt, vasket med 100 ml vann og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, og 30 ml benzen ble satt til det oppnådde residuum. Krystaller ble oppsamlet ved filtrering for å oppnå 5,2 g (utbytte 86,7 %) 2-(2-amino-4-hydroksy-2-tiazolin-4-yl)-2-(syn)-metoksyiminotioeddiksyre-S-metylester med smeltepunkt 127-130°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1640

NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ verdi:

2,36 (3H, s, -SCH<sub>3</sub>),

3,21, 3,84 (2H, ABq,  $J=12\text{Hz}$ , ) ,

167574

24

3,78 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>),

6,16 (1H, bs, -OH),

6,82 (2H, bs, -NH<sub>2</sub>)<sup>13</sup>C-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ verdi:11,10 (-SCH<sub>3</sub>),

43,51 (C-5),

62,19 (-OCH<sub>3</sub>),

102,43 (C-4),

157,34 (-C-),

N-O-

161,85 (C-2),

190,26 (-C-S-)

O

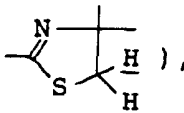
MS (m/e):

250 (M<sup>+</sup>+1)UV (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH):λ<sub>maks</sub> 232 (S) (ε=8167)

På lignende måte ble følgende forbindelse oppnådd:

2-(2-amino-4-hydroksy-2-tiazolin-4-yl)-2-(syn)-difenyl-  
metoksykarbonylmetoksyiminotioeddiksyre-S-metylester

Smeltepunkt: 140-142°C

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: ν<sub>C=O</sub> 1728, 1652NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ verdi:2,36 (3H, s, -SCH<sub>3</sub>),3,18, 3,77 (2H, ABq, J=12Hz, ) ,4,79 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>CO-),

6,17 (1H, bs, -OH),

6,84 (3H, bs, -NH<sub>2</sub>, -CH< ),7,32 (10H, s,  x 2)Eksempel 2 (mellomprodukt)(1) I 400 ml etylacetat ble oppløst 50,8 g 4-brom-2-metoksy-  
imino-3-oksotiosmørsyre-S-metylester (blanding av syn- og

anti-isomerer), og 7,6 g tiourinstoff ble satt til oppløsningen ved 15-20°C over en periode på 30 minutter. Deretter, etter at blandingen var omsatt ved samme temperatur i 1 time, ble de utfelte krystaller oppsamlet ved filtrering og vasket med 50 ml etylacetat for å gi 31,4 g (utbytte 47,5 %) av bromhydrogensyresaltet av 2-(2-amino-4-hydroksy-2-tiazolin-4-yl)-2-(syn)-metoksyiminotioeddiksyre-S-metylester. IR-spekteret for denne forbindelse var identisk med det man fikk i Eksempel 1 (1) (i).

(2) Filtratet oppnådd i (1) ble vasket med to 300 ml porsjoner vann og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble 5,0 g tørt hydrogenklorid innført under isavkjøling, og blandingen fikk stå ved romtemperatur i 5 timer. Deretter ble reaksjonsblandingens vasket med to 300 ml porsjoner vann. Det organiske lag ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, 3,9 g tiourinstoff ble tilsatt ved 15-20°C over en periode på 30 minutter. Etter omsetning ved samme temperatur i 1 time, ble de utfelte krystaller oppsamlet ved filtrering og vasket med 20 ml etylacetat for å gi 10,1 g (utbytte 15,3 %) av bromhydrogensyresaltet av 2-(2-amino-4-hydroksy-2-tiazolin-4-yl)-2-(syn)-metoksyiminotioeddiksyre-S-metylester.

IR-spekteret for denne forbindelse var identisk med det man fikk i Eksempel 1 (1) (i).

### Eksempel 3 (mellomprodukt)

(1) I 250 ml aceton ble oppløst 50,0 g 4-brom-2-metoksyimino-3-oksotiosmørsyre-S-metylester (blanding av syn- og anti-isomerer), og 7,5 g tiourinstoff ble satt til oppløsningen ved -25 til -20°C over en periode på 1 time. Ved samme temperatur ble blandingen omsatt i 2 timer, og de utfelte krystaller ble oppsamlet ved filtrering og vasket med 50 ml aceton for å gi 30,9 g (utbytte 47,5 %) av bromhydrogensyresaltet av 2-(2-amino-4-hydroksy-2-tiazolin-4-yl)-2-(syn)-metoksyiminotioeddiksyre-S-metylester.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1650

(2) Filtratet oppnådd i (1) ble konsentrert under redusert trykk, og det oppnådde residuum ble oppløst i 200 ml etylacetat. Deretter, etter vasking med 200 ml vann, ble opp-

løsningen tørket over vannfritt magnesiumsulfat. I oppløsningen ble innført 2,0 g tørt hydrogenklorid ved 0-5°C, blandingen ble omsatt ved romtemperatur i 5 timer, vasket med to 100 ml porsjoner vann og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Opp-løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, det oppnådde residuum ble oppløst i 120 ml aceton, og 3,0 g tiourinstoff ble tilsatt ved -25 til -20°C over en periode på 1 time.

Blandingen ble omsatt ved samme temperatur i 2 timer, og de utfelte krystaller ble oppsamlet ved filtrering og vasket med 20 ml aceton for å gi 10,1 g (utbytte 15,5 %) av bromhydrogen-syresaltet av 2-(2-amino-4-hydroksy-2-tiazolin-4-yl)-2-(syn)-metoksyiminotioeddiksyre-S-metylester.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1650

(3) Bromhydrogensyresaltet av 2-(2-amino-4-hydroksy-2-tiazolin-4-yl)-2-(syn)-metoksyiminotioeddiksyre-S-metylester oppnådd i (1) og (2) ble behandlet på samme måte som i Eksempel 1 (2) for å gi 2-(2-amino-4-hydroksy-2-tiazolin-4-yl)-2-(syn)-metoksyiminotioeddiksyre-S-metylester med et smeltepunkt på 127-130°C.

De fysikalske egenskaper (IR, NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR, MS og UV) for denne forbindelse var identiske med de man fikk i Eksempel 1 (2).

#### Eksempel 4 (mellomprodukt)

I 100 ml vannfritt metylenklorid ble suspendert 20,0 g av bromhydrogensyresaltet av 2-(2-amino-4-hydroksy-2-tiazolin-4-yl)-2-(syn)-metoksyiminotioeddiksyre-S-metylester og 100 ml vannfri metylenkloridoppløsning inneholdende 8,6 g klor ble satt dråpevis til suspensjonen ved 0-5°C over en periode på 10 minutter. Deretter, etter at blandingen var om-satt ved samme temperatur i 30 minutter, ble de utfelte krystaller oppsamlet ved filtrering og vasket med to 20 ml porsjoner vannfritt metylenklorid for å gi 14,6 g (utbytte 75,7 %) av bromhydrogensyresaltet av 2-(2-amino-4-hydroksy-2-tiazolin-4-yl)-2-(syn)-metoksyiminoeddiksyreklorid med et smeltepunkt på 120-122°C (dekomp).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1780

Den følgende forbindelse ble også oppnådd under

anvendelse av etylacetat i stedet for vannfritt metylenklorid på samme måte som ovenfor:

Bromhydrogensyresaltet av 2-(2-amino-4-hydroksy-2-tiazolin-4-yl)-2-(syn)-difenylmetoksykarbonylmetoksyimino-eddiksyreklorid

Smeltepunkt: 118-120°C (dekomp).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1764, 1740, 1642

#### Eksempel 5 (mellomprodukt)

I 200 ml vannfritt metylenklorid ble suspendert 20,0 g av bromhydrogensyresaltet av 2-(2-amino-4-hydroksy-2-tiazolin-4-yl)-2-(syn)-metoksyiminotioeddiksyre-S-metylester, og 10,6 g brom ble satt dråpevis til suspensjonen ved 0-5°C over en periode på 20 minutter. Deretter, etter at blandingen var omsatt ved samme temperatur i 30 minutter, ble de utfelte krystaller oppsamlet ved filtrering og vasket med to 20 ml porsjoner vannfritt metylenklorid for å oppnå 17,0 g (utbytte 77,4 %) av bromhydrogensyresaltet av 2-(2-amino-4-hydroksy-2-tiazolin-4-yl)-2-(syn)-metoksyiminoeddiksyrebromid med et smeltepunkt på 88°C (dekomp).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1818

#### Eksempel 6 (mellomprodukt)

(1) I et blandet oppløsningsmiddel av 32 ml etylacetat og 8 ml N,N-dimetylacetamid ble oppløst 4,1 g pivaloyloksymetyl-7-amino-3-(5-metyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl)-metyl- $\Delta^3$ -cefem-4-karboksyilat, og blandingen ble avkjølt til -30°C. Deretter ble 3,50 g av bromhydrogensyresaltet av 2-(2-amino-4-hydroksy-2-tiazolin-4-yl)-2-(syn)-metoksyiminoeddiksyreklorid satt til blandingen og omsatt ved -30 til -20°C i 2 timer. Reaksjonsblanding ble innført i et blandet oppløsningsmiddel av 50 ml etylacetat og 10 ml mettet vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning. Deretter ble det organiske lag fraskilt, vasket med 50 ml vann og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Til det oppnådde residuum ble satt 50 ml dietyleter, og de resulterende krystaller ble oppsamlet ved filtrering for å gi 4,8 g (utbytte 78,4 %) pivaloyloksymetyl-7-[2-(2-amino-4-

167574

28

hydroksy-2-tiazolin-4-yl)-2-(syn)-metoksyiminoacetamido]-3-(5-metyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl)metyl- $\Delta^3$ -cefem-4-karboksylat med et smeltepunkt på 85-87°C (dekomp).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1790, 1750, 1670

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  verdi:

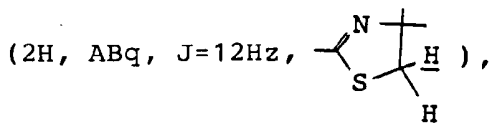
1,19 (9H, s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),

2,50 (3H, s,  $\text{N}=\text{C}(\text{N})-\text{CH}_3$ ),

3,29 (2H, s,  $\text{C}_2-\text{H}$ ),

3,39, 4,07 eller 4,13

3,41, 4,07 eller 4,13



3,93 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ),

5,00 ( $\frac{1}{2}\text{H}$ , d,  $J=5\text{Hz}$ ,  $\text{C}_6-\text{H}$ ),

5,05 ( $\frac{1}{2}\text{H}$ , d,  $J=5\text{Hz}$ ,  $\text{C}_6-\text{H}$ ),

5,53, 5,67 (2H, ABq,  $J=15\text{Hz}$ ,  $\text{S}-\text{CH}_2-$ ),

5,73 - 6,03 (3H, m,  $\text{C}_7-\text{H}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CO}-$ )

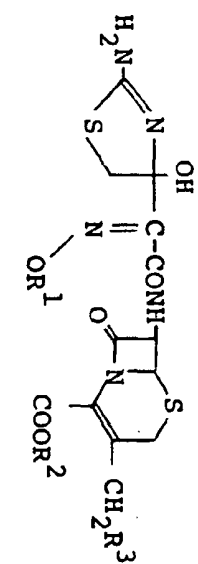
UV ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ):

$\lambda_{\text{maks}}$  260 ( $\epsilon=9375$ )

På lignende måte ble forbindelsene vist i Tabell 1 oppnådd.

167574

Tabell 1

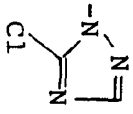
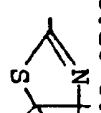
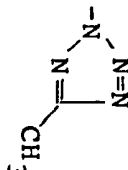
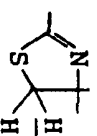


(melioidosisprodukt, formel II)  
(syn isomer)

29

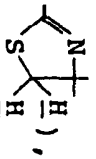
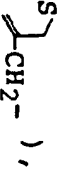
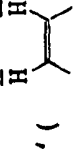
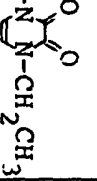
| $\text{R}^1$   | $\text{R}^2$                    | $\text{R}^3$ | Smeltepunkt ( $^{\circ}\text{C}$ ) | IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$ : $\nu_{\text{C=O}}$ | NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ verdi:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------|---------------------------------|--------------|------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $-\text{CH}_3$ | $-\text{CHOCOC}(\text{CH}_3)_3$ |              | 104                                | 1785,<br>1750,<br>1670                         | 1.20 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.58 (3H, d, $J=7\text{Hz}$ , $-\text{CH}-$ ), 2.55 (3H, s, $\text{CH}_3$ ), 3.35 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$ ), 3.09-3.59, 3.77-4.28 (2H, m, $\text{N}=\text{CH}_3$ ), 3.97 (3H, s, $-\text{OCH}_3$ ), 4.91-5.16 (1H, m, $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5.63 (2H, bs, $\text{CH}_2$ ), 5.75-6.01 (1H, m, $\text{C}_7\text{-H}$ ), 6.71-7.24 (1H, m, $-\text{CH}-$ ), $\text{CH}_3$ |

Tabell 1 (forts.)

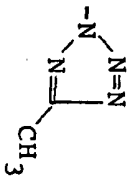
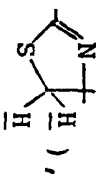
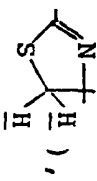
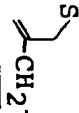
|                          |                                                                                   |                                                                                      |                      |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $-\text{CH}_3$           | $-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$                                          |  | 102-104<br>(decomp.) | 1780,<br>1745,<br>1670 | <p>1.23(9H, s, <math>-\text{C}(\text{CH}_3)_3</math>), 3.32(2H, bs, <math>\text{C}_2\text{-H}</math>), 3.16-3.61, 3.75-4.29(2H, m, , 3.91(3H, s, <math>-\text{OCH}_3</math>), 4.85-5.58(3H, m, <math>\text{CH}_2</math>), 5.57-6.18(3H, m, <math>\text{C}_7\text{-H}</math>, <math>-\text{OCH}_2\text{O-}</math>), 7.86(1H, s, ,</p> |
| *1<br><br>$-\text{CH}_3$ |  |    | 125-130<br>(decomp.) | 1780,<br>1725,<br>1660 | <p>2.47(3H, s, , 3.26(2H, bs, <math>\text{C}_2\text{-H}</math>), 3.13-3.57, 3.76-4.20(2H, m, , 4.86-5.09(1H, m, <math>\text{C}_6\text{-H}</math>), 3.88(3H, s, <math>-\text{OCH}_3</math>), 5.39, 5.71(2H, ABq, <math>J=15\text{Hz}</math>, <math>\text{CH}_2</math>), 5.72-6.10(1H, m,</p>                                            |

forts.

Tabel 1 (Forts.)

|    |         |                         |                                                                                                        |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----|---------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |         |                         |                                                                                                        |                                 | $C_7-H$ ), 6.96(1H, s, $-CH<$ ),<br>7.09-7.52(10H, m,  x 2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|    |         |                         |                                                                                                        |                                 | 1.22(3H, t, $J=7Hz$ , $-CH_2CH_3$ ),<br>3.41(2H, bs, $C_2-H$ ), 3.10-3.59,<br>3.70-4.30(2H, m,  ,<br>3.60-4.20(2H, m, $-CH_2CH_3$ )<br>3.85(3H, s, $-OCH_3$ ), 4.45,<br>4.95(2H, ABq, $J=15Hz$ ,  ,<br>4.90-5.25(1H, m, $C_6-H$ ), 5.65-<br>6.15(1H, m, $C_7-H$ ), 6.24, 6.44<br>(2H, ABq, $J=5Hz$ ,  ,<br>6.86(1H, s, $-CH<$ ), 6.97-7.54<br>(10H, m,  x 2) |
| *2 | $-CH_3$ | $-CH-(\text{phenyl})_2$ | <br>160<br>(dekomp.) | 1780,<br>1720,<br>1682,<br>1640 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

Tabell 1 (Forts.)

|                                                                 |                                                   |                                                                                    |                      |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $-\text{CH}_2\text{COOCH}-\langle\text{C}_6\text{H}_4\rangle_2$ | $-\text{CH}-\langle\text{C}_6\text{H}_4\rangle_2$ |  | 103-105<br>(decomp.) | 1780,<br>1730,<br>1674 | 2.42(3H, s, $\text{N}=\text{CH}_3$ ), 3.01-3.51,<br> ,<br>3.60-4.15(2H, m,  ) ,<br>4.79(2H, s, $-\text{OCH}_2\text{CO}-$ ), 4.96-5.30<br>(1H, m, $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5.55(2H, bs,<br> , 5.90-6.20(1H, m,<br>$\text{C}_7\text{-H}$ ), 6.87(1H, s, $-\text{CH}<$ ),<br>6.97(1H, s, $-\text{CH}<$ ), 7.05-7.60<br>(20H, m,  x 4)<br>(målt i $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) |
| *2                                                              |                                                   |                                                                                    |                      |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

\*1 Oksalsyresaltet av pivaloyloksymetyl-7-amino-3-(5-klor-1,2,4-triazol-1-yl)metyl- $\Delta^3$ -cefem-4-karboksylat ble anvendt som råmateriale.

\*2 Vannfritt metylenklorid ble anvendt i steden for det blandede oppløsningsmiddel av etylacetat og N,N-dimetylacetamid, og trietylamin ble anvendt som syrebindende middel.

Sluttprodukt:

Under anvendelse av bromhydrogensyresaltet av 2-(2-amino-4-hydroksy-2-tiazolin-4-yl)-2-(syn)-2-metoksyiminoeddiksyre-bromid i steden for bromhydrogensyresaltet av 2-(2-amino-4-hydroksy-2-tiazolin-4-yl)-2-(syn)-2-metoksyiminoeddiksyre-klorid, ble omsetningen gjentatt på samme måte som ovenfor for å gi pivaloyloksymetyl-7-[2-(2-amino-4-hydroksy-2-tiazolin-4-yl)-2-(syn)-metoksyiminoacetamido]-3-(5-metyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl)-metyl- $\Delta^3$ -cefem-4-karboksylat med et smeltepunkt på 85-87°C (dekomp.).

(2) I 60 ml acetonitriloppløsning inneholdende 0,1 ml konsentrert saltsyre ble oppløst 6,12 g pivaloyloksymetyl-7-[2-(2-amino-4-hydroksy-2-tiazolin-4-yl)-2-(syn)-metoksyiminoacetamido]-3-(5-metyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl)metyl- $\Delta^3$ -cefem-4-karboksylat, og blandingen ble omsatt ved romtemperatur i 5 timer. Oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Til det oppnådde residuum ble satt 100 ml etylacetat og 100 ml vann, og deretter ble pH regulert til 6,0 under anvendelse av natriumhydrogenkarbonat. Deretter ble det organiske lag fra-skilt, vasket med 100 ml vann og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Til det oppnådde residuum ble satt 30 ml dietyleter, og de resulterende krystaller ble oppsamlet ved filtrering for å gi 5,63 g (utbytte 94,8 %) av pivaloyloksymetyl-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-(syn)-metoksyiminoacetamido]-3-(5-metyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl)metyl- $\Delta^3$ -cefem-4-karboksylat med et smeltepunkt på 127-128°C (dekomp.).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1780, 1743, 1675

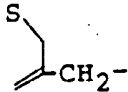
NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ verdi:

1,15 (9H, s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),

2,43 (3H, s,  $\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH}_3$ ),

167574

34

3,47 (2H, bs, C<sub>2</sub>-H),3,80 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>),5,15 (1H, d, J=5Hz, C<sub>6</sub>-H),5,55 (2H, bs, ),5,63-5,98 (3H, m, C<sub>7</sub>-H), -OCH<sub>2</sub>O-),6,69 (1H, s, ),7,14 (2H, bs, NH<sub>2</sub>-),

9,58 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

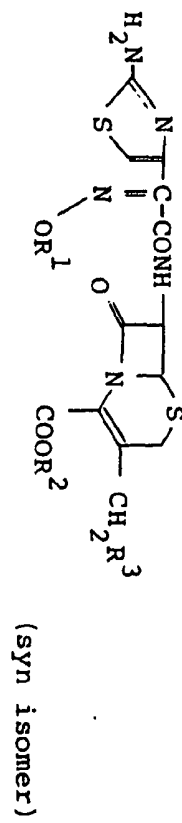
UV (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH): $\lambda_{\text{maks}}$  235 ( $\epsilon$  = 19394) $\lambda_{\text{maks}}$  260 ( $\epsilon$  = 16061)

På lignende måte ble forbindelsene vist i Tabell 2 oppnådd.

167574

35

Tabelle 2



| $R^1$          | $R^2$                                    | $R^3$ | Smelte-<br>punkt<br>(°C) | IR(KBr)<br>cm <sup>-1</sup> : $\nu_{C=O}$ |
|----------------|------------------------------------------|-------|--------------------------|-------------------------------------------|
| $-\text{CH}_3$ | $-\text{CHOCOC}(\text{CH}_3)_3$          |       | 127-130<br>(decomp.)     | 1780,<br>1740,<br>1675                    |
| $-\text{CH}_3$ | $-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$ |       | 118-122<br>(decomp.)     | 1780,<br>1745,<br>1670                    |

Forts.

167574

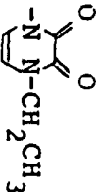
36

Tabelle 2 (forts.)

|                |                                                  |                                                      |                      |                        |
|----------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------|------------------------|
| $-\text{CH}_3$ | $-\text{CH}-\left(\text{C}_6\text{H}_4\right)_2$ | $-\text{N}=\text{N}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-$ | 102-105<br>(decomp.) | 1778,<br>1720,<br>1660 |
|----------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------|------------------------|

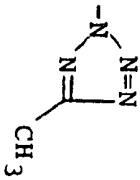
forts.

Tabel 1 2 (forts.)

| $R^1$          | $R^2$                                 | $R^3$                                                                              | Smelte-<br>punkt (°C) | IR (KBr)<br>$\text{cm}^{-1}$ : $\nu_{\text{C=O}}$ | NMR ( $d_6$ -DMSO) $\delta$ verdi:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $-\text{CH}_3$ | $-\text{CH}-(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ |  | 165-167               | 1780,<br>1720,<br>1680,<br>1640                   | 1.18 (3H, t, $J=7\text{Hz}$ , $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),<br>3.55 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$ ), 3.75 (2H, q,<br>$J=7\text{Hz}$ , $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.90 (3H, s,<br>$-\text{OCH}_3$ ), 4.41, 5.02 (2H, ABq, $J=$<br>15Hz, $\text{CH}_2$ ), 5.26 (1H, d,<br>$J=5\text{Hz}$ , $\text{C}_6\text{-H}$ ), 6.01 (1H, dd, $J=$<br>5Hz, $J=8\text{Hz}$ , $\text{C}_7\text{-H}$ ), 6.52, 6.65<br>(2H, ABq, $J=6\text{Hz}$ , $\text{H}$ ), 6.88<br>(1H, s, $\text{N}$ ), 7.07 (1H, s, $-\text{CH}$ ),<br>7.15-7.84 (10H, m, $-\text{C}_6\text{H}_5 \times 2$ ),<br>9.81 (1H, d, $J=8\text{Hz}$ , $-\text{CONH-}$ ) |

forts.

Tabel 1 2 (forts)

|                                                     |                                       |                                                                                    |                      |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $-\text{CH}_2\text{COOCH}-(\text{C}_6\text{H}_4)_2$ | $-\text{CH}-(\text{C}_6\text{H}_4)_2$ |  | 111-115<br>(decomp.) | 1780,<br>1728,<br>1682 | $2.42(3\text{H}, \text{s}, \text{N}=\text{CH}_3), 3.36(2\text{H}, \text{bs}, \text{C}_2\text{-H}), 4.85(2\text{H}, \text{s}, -\text{OCH}_2\text{CO-}), 5.23(1\text{H}, \text{d}, \text{J}=5\text{Hz}, \text{C}_6\text{-H}), 5.53(2\text{H}, \text{bs}, \text{CH}_2\text{-}), 5.97(1\text{H}, \text{dd}, \text{J}=5\text{Hz}, \text{J}=8\text{Hz}, \text{C}_7\text{-H}), 6.80(1\text{H}, \text{s}), 6.88(1\text{H}, \text{s}), 6.94(1\text{H}, \text{s}), 7.02-7.68(20\text{H}, \text{m}, -\text{C}_6\text{H}_4 \times 4), 9.72(1\text{H}, \text{d}, \text{J}=8\text{Hz}, -\text{CONH-})$ |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

\*1 Dehydratiseringsreaksjonen ble foretatt i etylacetat ved anvendelse av p-toluensulfonsyre i en ekvimolar mengde i forhold til mengden av 7-[2-(2-amino-4-hydroksy-2-tiazolin-4-yl)-2-(syn)-alkoksyiminoacetamido]-3-substituert-metyl-<sup>3</sup>-cefem-4-karboksylsyre-ester.

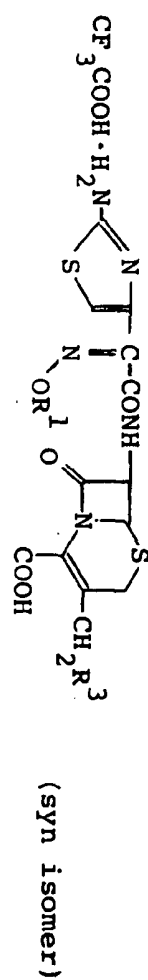
Da den ovennevnte reaksjonsblanding ble omsatt uten tilsetning av konsentrert saltsyre ved romtemperatur i 24 timer, fikk man pivaloyloksymetyl-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-(syn)-metoksyiminoacetamido]-3-(5-metyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl)-metyl- $\Delta^3$ -cefem-4-karboksylat med et smeltepunkt på 127-128°C (dekomp.).

(3) I et blandet oppløsningsmiddel av 7 ml trifluoreddiksyre og 3,5 ml anisol ble oppløst 1,45 g difenylmetyl-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-(syn)-metoksyiminoacetamido]-3-(5-metyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl)metyl- $\Delta^3$ -cefem-4-karboksylat og blandingen ble omsatt ved romtemperatur i 2 timer. Oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Til det oppnådde residuum ble satt 10 ml dietyleter, og de resulterende krystaller ble oppsamlet ved filtrering. De oppsamlede krystaller ble vasket tilstrekkelig med dietyleter slik at man fikk 1,17 g (utbytte 91 %) av trifluoreddiksyresaltet av 7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-(syn)-metoksyiminoacetamido]-3-(5-metyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl)metyl- $\Delta^3$ -cefem-4-karboksylsyre med et smeltepunkt på 123-125°C (dekomp.).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1790, 1720-1635

På lignende måte ble forbindelsene vist i Tabell 3 oppnådd.

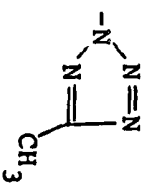
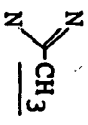
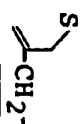
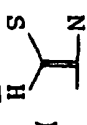
Tabel 1 3



| $R^1$          | $R^3$ | Smelte-<br>punkt ( $^{\circ}\text{C}$ ) | IR(KBr)<br>$\text{cm}^{-1}$ : $\nu_{\text{C=O}}$ | NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO) $\delta$ verdi:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------|-------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $-\text{CH}_3$ |       | 155-157<br>(decomp.)                    | 1775,<br>1710<br>1630                            | <p>1.21(3H, t, <math>J=7\text{Hz}</math>, <math>-\text{CH}_2\text{CH}_3</math>), 3.52(2H, bs, <math>\text{C}_2\text{-H}</math>), 3.73(2H, q, <math>J=7\text{Hz}</math>, <math>-\text{CH}_2\text{CH}_3</math>), 3.96(3H, s, <math>-\text{OCH}_3</math>), 4.44, 5.12(2H, ABq, <math>J=15\text{Hz}</math>, <math>-\text{CH}_2-</math>), 5.21(1H, d, <math>J=5\text{Hz}</math>, <math>\text{C}_6\text{-H}</math>), 5.83(1H, dd, <math>J=5\text{Hz}</math>, <math>J=8\text{Hz}</math>, <math>\text{C}_7\text{-H}</math>), 5.86(3H, bs, <math>-\text{NH}_3^+</math>), 6.71(2H, bs, <math>-\text{CH}=\text{CH}-</math>), 6.95(1H, s, <math>-\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-</math>), 9.90(1H, d, <math>J=8\text{Hz}</math>, <math>-\text{CONH}-</math>)</p> |

forts.

Tabell 3 (forts.)

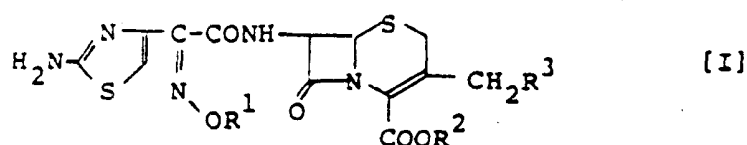
|                           |                                                                                   |                       |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $-\text{CH}_2\text{COOH}$ |  | 123-125<br>(dekompp.) | 1784,<br>1730,<br>1675 | <p>2.45(3H, s, , 3.42(2H, bs, <math>\text{C}_2\text{-H}</math>),<br/> 4.61(2H, bs, <math>-\text{OCH}_2\text{CO}-</math>), 5.15(1H, d, <math>J=5\text{Hz}</math>,<br/> <math>\text{C}_6\text{-H}</math>), 5.66(2H, bs, , 5.86(1H, dd,<br/> <math>J=5\text{Hz}</math>, <math>J=8\text{Hz}</math>, <math>\text{C}_7\text{-H}</math>), 6.80(1H, s, ,<br/> 7.55(3H, bs, <math>-\text{NH}_3^+</math>), 9.53(1H, d, <math>J=8\text{Hz}</math>,<br/> <math>-\text{CONH}-</math>)</p> |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Eksempel 7

I 60 ml etylacetat ble oppløst 6,12 g pivaloyloksymetyl-7-[2-(2-amino-4-hydroksy-2-tiazolin-4-yl)-2-(syn)-metoksyiminoacetamido]-3-(5-metyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl)metyl- $\Delta^3$ -cefem-4-karboksylat, 2,42 g mesitylensulfonsyre-dihydrat ble tilsatt, og blandingen ble omsatt ved romtemperatur i 5 timer. Deretter ble de utfelte krystaller oppsamlet ved filtrering for å gi 6,42 g (utbytte 80,9 %) av mesitylensulfonsyresaltet av pivaloyloksymetyl-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-(syn)-metoksyiminoacetamido]-3-(5-metyl-1,2,3,4-tetrazol-2-yl)metyl- $\Delta^3$ -cefem-4-karboksylat med et smeltepunkt på 218-220°C (dekomp.). IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1782, 1745, 1680

## P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av et cefalosporin med den generelle formel I eller et salt derav:

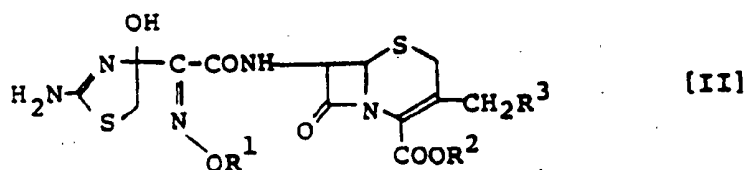


(syn isomer)

hvor

- $R^1$  betyr en  $C_1$ - $C_4$ -alkylgruppe som eventuelt kan være substituert med en karboksyl- eller beskyttet karboksylgruppe;
- $R^2$  betyr et hydrogenatom eller en karboksyl-beskyttende gruppe; og
- $R^3$  betyr en tetrazolyl-, triazolyl- eller delvis hydrogenert og oksosubstituert pyrazinylgruppe som hver kan være substituert med én substituent valgt fra halogenatomer og  $C_1$ - $C_4$ -alkylgrupper, idet nevnte tetrazolyl-, triazolyl- eller pyrazinylgruppe er bundet til ekso-metylengruppen i 3-stilling i cefemringen gjennom en karbon-nitrogen-binding,

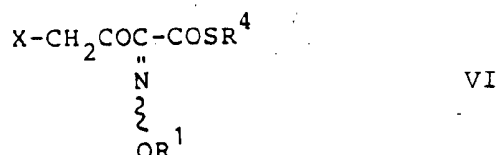
k a r a k t e r i s e r t v e d a t e n f o r b i n d e l s e m e d d e n g e n e r e l l e f o r m e l I I e l l e r e t s a l t d e r a v :



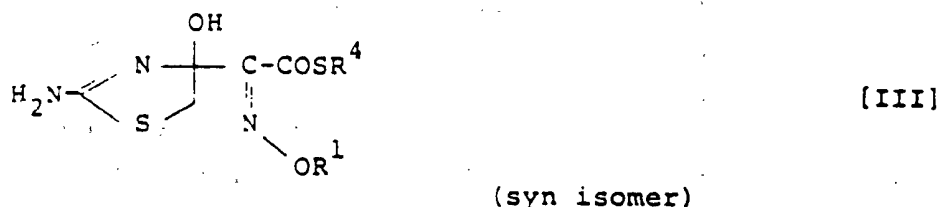
(syn isomer)

hvor  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^3$  har de ovenfor angitte betydninger, underkastes en dehydratiseringsreaksjon, og eventuelt fjernes beskyttelsesgruppen, beskyttes karboksylgruppen eller omdannes produktet til et salt derav.

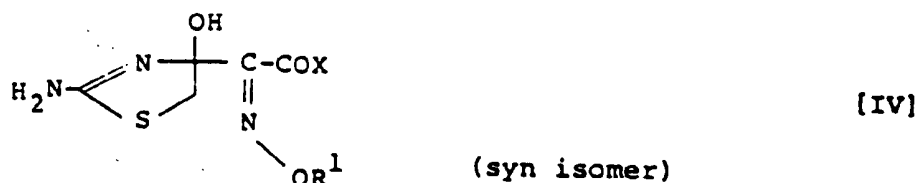
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t  
v e d at en forbindelse med den generelle formel VI:



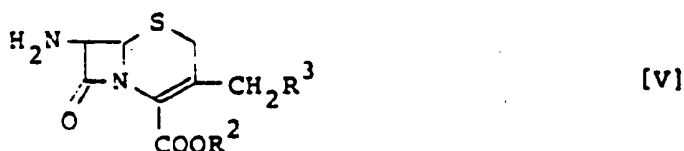
hvor  $R^1$  har den ovenfor angitte betydning;  $R^4$  betyr en  $C_1$ - $C_4$  alkylgruppe; X betyr et halogenatom; og bindingen  betyr at forbindelsen er en syn-isomer eller en anti-isomer eller en blanding derav, omsettes med tiourinstoff i nærvær av et oppløsningsmiddel valgt fra etylacetat, aceton, dioksan, tetrahydrofuran, acetonitril, eddiksyre, metylenklorid, kloroform, benzen og 1,2-dimetoksyetan, ved -40 til 30°C, og deretter omsettes den oppnådde forbindelse med den generelle formel III eller et salt derav:



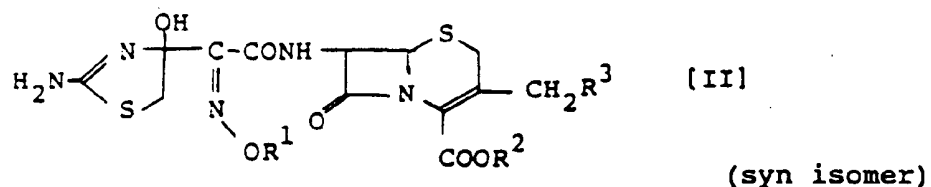
hvor  $R^1$  og  $R^4$  har de ovenfor angitte betydninger, med et halogeneringsmiddel, og deretter omsettes den oppnådde forbindelse med den generelle formel IV eller et salt derav:



hvor  $R^1$  og X har de ovenfor angitte betydninger, med en forbindelse med den generelle formel V eller et salt derav:



hvor  $R^2$  og  $R^3$  har de ovenfor angitte betydninger, og deretter underkastes den oppnådde forbindelse med den generelle formel II eller et salt derav:



hvor  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^3$  har de ovenfor angitte betydninger, en dehydratiseringsreaksjon, og eventuelt fjernes beskyttelsesgruppen, beskyttes karboksylgruppen eller omdannes produktet til et salt derav på kjent måte.