

(19) DANMARK



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT (11) 143853 B

- (21) Ansøgning nr. 381/72
(22) Indleveringsdag 28. jan. 1972
(24) Løbedag 28. jan. 1972
(41) Alm. tilgængelig 30. jul. 1972
(44) Fremlagt 19. okt. 1981
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet 29. jan. 1971, 3531/71, GB

(51) Int.Cl.³ C 07 D 501/22
C 07 D 501/24

(71) Ansøger GLAXO LABORATORIES LIMITED, Greenford, GB.

(72) Opfinder Michael Gregson, GB: Martin Christopher Cook, GB:
Gordon Ian Gregory, GB.

(74) Fuldmægtig Kontor for Industriel Eneret v. Svend Schønning.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af cephalosporinforbindelser eller utoxiske salte eller hydrater deraf.

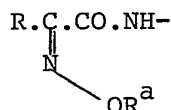
Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af cephalosporinforbindelser med den i krav 1 viste almene formel I, hvor R, R^a og R^x har de samme steds angivne betydninger eller utoxiske salte eller hydrater deraf. Det bemærkes at forbindelserne skal have syn-konfiguration eller foreligge som blandinger af syn- og anti-forbindelser med et indhold på mindst 75% af syn-isomeren. Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

De omhandlede forbindelser er karakteriserede ved at acylamidogruppen i cephalosporin- eller penicillin-antibiotiket er en α -hydroxyiminoacylamidogruppe eller α -acyloxyimino-

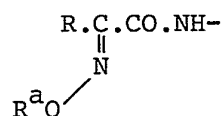
D
C
C
O
C
H
I
5

acylamidogruppe, idet forbindelserne er syn-isomerer eller blandinger hvori den syn-isomere form dominerer.

I nærværende beskrivelse angives syn-konfigurationen strukturelt således:



og anti-konfigurationen således:



Disse konfigurationer tilskrives på basis af et arbejde af Ahmad and Spencer, Can. J. Chem. 1961, bind 39, side 1340.

Udtrykket ugiftig i relation til derivater af de omhandlede forbindelser betyder sådanne derivater som er fysiologisk acceptable i de doser hvori de indgives.

Salte som kan dannes, i tilfælde hvor det kan lade sig gøre, ud fra de omhandlede forbindelser er (a) uorganiske basesalte såsom alkalimetalsalte, fx natrium- og kaliumsalte, jordalkalimetalsalte som fx kalciumsalte og organiske basesalte som fx procain-, fenylætylbenzylamin- og dibenzylætylendiaminsalte; og (b) syreadditionssalte med fx saltsyre, brombrintsyre, svovlsyre, salpetersyre, fosforsyre, toluen-p-sulfonsyre og metansulfonsyre. Saltene kan også være i form af resinater, dannet fx med polystyrenharpiks indeholdende aminogruupper, kvaternære aminogruupper eller sulfonsyregrupper, eller en harpiks indeholdende karboxylgrupper som fx en polyakrylsyreharpiks. Harpiksen kan om ønsket være tværbundet, dvs. det kan være en copolymer af styren og divinylbenzen indeholdende passende grupper. Desuden kan derivaterne have form af chelater med et tungt metal som fx jern eller kobber.

De cephalosporinforbindelser, der omtales i nærværende beskrivelse, er navngivet ud fra stoffet cepham (J. Am. Chem. Soc. 1962, 84, 3400). Benævnelsen cephem refererer til den fundamentale cephamstruktur med én dobbeltbinding. De i nærværende beskrivelse omtalte penicillinforbindelser er generelt navngivet ud fra stoffet penam (J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 3293).

Der kendes mange cephalosporinforbindelser med høj baktericid virkning. De her omhandlede forbindelser er som nævnt syn-isomerer eller overvejende syn-isomerer; det har vist sig at disse syn-isomerer har højere antibiotisk aktivitet end de tilsvarende anti-isomerer. I nedenstående tabel 1 er vist virkningen in vitro af en række anti-isomerer, bestemt ved en rørfortyndingsmetode og udtrykt som MIC (mindste inhiberende koncentration) i μ /ml. I denne og følgende tabeller står St. for Staphylococcus, E. for Escherichia, S. for Salmonella, Pr. for Proteus, Ps. for Pseudomonas og H. for Haemophilus. Forbindelsernes navne er anført under tabellen; forbindelserne er kendt fra dansk patentansøgning nr. 382/72.

Tabel 2 er en tilsvarende tabel der viser MIC for en række af de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede syn-forbindelser, identificeret ved henvisning til vedkommende eksempel i nærværende beskrivelse. Det ses at syn-forbindelserne generelt har langt lavere MIC-værdier og altså langt højere antibakteriel aktivitet end anti-forbindelserne. Særlig henledes opmærksomheden på de tilfælde hvor syn-forbindelserne svarer til afprøvede anti-forbindelser er afprøvet; disse tilfælde er identificeret i tabel 2. Denne er suppleret med tabel 3, hvor der som testorganismer til dels er brugt andre stammer end i tabel 1 og 2 og hvor forbindelserne er identificeret ved R, R^a og R^x.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser er beslægtede med forskellige kendte cephalosporiner. To vigtige kendte, beslægtede cephalosporiner er cephalixin og cephaloglycin, også benævnt henholdsvis 7 β -(D-2-amino-2-fenylacetamido)-3-metylceph-3-em-4-karboxylsyre og 7 β -(D-2-amino-2-fenylacetamido)-3-acetoxymetylceph-3-em-4-karboxylsyre. MIC-værdierne for disse to forbindelser er til sammenligning anført sidst i tabel 2 og viser at de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser har højere antibakteriel virkning end de to kendte. Det bemærkes at MIC-værdierne for cephalixin og cephaloglycin ikke stammer fra samme forsøgsrække som dem for de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede; og at cephalixin og cephaloglycin er forbindelser der anvendes til oral indgift, hvorimod de her omhandlede forbindelser tænkes anvendt ved injektion.

Tabel 1

MIC (γ/ml) af nogle anti-cephalosporinforbindelser

Forbindelse		Grampositive				Gramnegative					
a	>250	16	1000	>250	E. coli 573	E. coli TEM	S. typhimurium 804	Pr. mirabilis 431	Pr. morgani NCTC 235	Ps. pyocyanea 32/70	H. influenzae 1184
b	2	1,25	2	2	31	>250	31	62	4	125	16
c	2,5	1,25	1	1	>250	>250	>250	>250	16	500	
d	2,5	1,25	1	2	250	250	250	125	31	>1000	8
e	0,8	0,8	1,6	1,6	31	62	31	16	4	8	16
f	16	16	16	8	>250	>250	>250	>250	>250	>250	125
g	2	1,25	2	4	>250	>250	250	250	250	250	8
h	62	62	125	125	>250	>250	250	>250	250	250	250

Tabel 2

MIC (γ/ml) af nogle syn-cephalosporinforbindelser fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen

Analog forb. i tabel 1	Forbindelse ifølge eks.	Grampositive				Gramnegative						
		St. aure- us 604	St. aure- us 663	St. aure- us 3452	St. aure- us 11127	E. coli 573	E. coli TEM	S. typhi- murium 804	Pr. mira- bilis 431	Pr. mor- ganii NCTC 235	Ps. pyo- cyanea 32/70	H. influ- enzae 1184
b	1 b	0,4	0,1	0,4	0,8	8	8	4	8	1	> 16	4
e	18 3 d	0,4	0,4	0,2	0,4	8	8	4	8	1	31	4
	4 e	0,16	0,16	0,6	0,6	8	8	6,2	16	≤ 4	≤ 125	2
a	5 b	4,0	2,5	4,0	4,0	250	250	62,0	62	-	> 1000	16
c	6 b	0,2	0,16	-	0,1	31	62	31	125	8	62	
	7 b	0,2	0,1	0,4	< 0,5	125	125	125	16	16	125	16
	9 b	0,04	0,16	0,08	0,4	4	4	2	8	1,6	250	> 250
	10 b	0,04	0,01	0,4	0,4	62	62	31	31	31	250	62
	11 b	0,04	0,02	0,2	0,4	62	250	62	31	8	31	1
	12 b	0,30	0,4	0,6	0,6	16	62	31	16	8	62,5	2
	13	0,6	0,6	1,0	< 0,5	8	16	8	16	4	> 500	16
	14 b	0,3	0,3	0,6	0,6	16	31	16	31	0,8	31	2
	15 b	0,2	0,04	0,2	0,2	62	125	62	62	31	62	4
g	16 b	0,3	0,3	0,6	1,25	125	250	125	62	16	250	1
	17	0,08	0,04	0,16	0,3	3,1	8	1,6	8	0,2	31	1
	21	0,3	0,16	0,4	0,4	8	125	4	8	8	16	8
	22	0,16	0,08	0,1	0,2	8	250	16	16	16	125	8

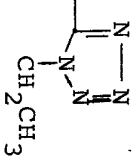
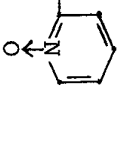
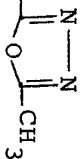
Tabel 2 (fortsat)

MIC (γ/ml) af nogle syn-cephalosporinforbindelser fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen

Analog forb. i tabel 1		Forbindelse ifølge eks.	Grampositive				Gramnegative					
			St. aure- us 604	St. aure- us 663	St. aure- us 3452	St. aure- us 11127	E. coli 573	E. coli TEM	S. typhi- murium 804	Pr. mira- bilis 431	Pr. mor- ganii NCTC 235	Ps. pyo- cyanea 32/70
23 b	0,6	0,3	3,1	6,2	16	31	31	8	4	250	31	
	1,6	0,4	1,6	1,6	62	62	62	31	125	>1000	62,5	
	0,4	0,4	1,0	1,0	250	>250	>250	125	62	>1000	31	
	0,8	0,1	0,4	0,4	4	8	4	16	< 0,5	≤ 125	8	
	0,4	0,4	0,8	1,6	8	8	4	8	2	250	8	
26 b	0,4	0,4	0,8	1,6	8	8	4	16	4	< 125	8	
27	0,4	0,2	0,4	0,8	8	16	4	16	4	31	31	
28	0,4	0,16	0,8	1,6	16	31	16	16	4	> 250	16	
29 b	0,6	0,6	1	≤0,5	62	62	31	62	8	500	4	
30 b	1,25	0,6	1	1	16	16	8	8	≤ 4	≤ 125	16	
31	0,6	0,6	≤0,5	≤0,5	8	8	16	16	250	> 250	62	
cephalexin	4,0	4,0	-	14,0	8	8	31	125	250	> 250	62	
cephalo- glycin	2,0	2,0	-	8,0	62	-	31	125	250	> 250	-	

Tabel 3

MIC (γ/ml) af nogle syn-cephalosporinforbindelser fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen

Forbindelse			Grampositive				Gramnegative						
	R	R ^a	R ^x	St. aureus 853E	St. aureus 1414E	S. aureus 663E	S. aureus 604E	E. coli TEM ⁺	E. coli 573E	S. typhimurium 804E	Pr. mirabilis 431E	Pr. morganii NCTC 235	H. influenzae 1184E
l		H	CH ₂ OCOCH ₃	0,05	1	0,5	0,5	1	1	1	4	1	8
j		H	CH ₂ S-  CH ₂ CH ₃	0,31	0,31	0,16	0,16	4	4	2	4	1	0,1
k		H	CH ₂ S- 	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	8	4	2	8	8	<0,5
l		H	CH ₂ S- 	0,16	0,16	0,08	0,16	32	16	16	8	0,4	0,2
m		H	CH ₂ S-  CH ₃	0,25	0,5	0,25	0,25	4	2	2	4	4	1

I tabel 4 og 5 er foretaget en sammenligning af MIC-værdierne for de ifølge omstående eksempler fremstillede forbindelser med dem for cephalalexin og cephaloglycin, idet der i disse tabeller er anvendt en kode som følger:

5	+	angiver at forbindelsen er ét rør bedre end cephalalexin eller cephaloglycin.
	++	- 2 rør bedre
	+++	- 3 rør bedre
	++++	- 4 rør bedre
10	+++++	- ≥ 5 rør bedre
	-	angiver at forbindelsen er ét rør dårligere end cephalalexin eller cephaloglycin.
	--	- 2 rør dårligere
	---	- 3 rør dårligere
15	----	- 4 rør dårligere
	-----	- ≥ 5 rør dårligere
	0	angiver at forbindelsen har samme virkning som cephalalexin eller cephaloglycin.

Tabel 4

Sammenligning af MIC-værdierne for de ifølge eksemplerne fremstillede forbindelser med cephalexin.

Eks.	Grampositive			Gramnegative						
	St. aureus 604	St. aureus 663	St. aureus 11127	E. coli 573	E. coli TEM	S. typhimurium 804	Pr. mirabilis 431	Pr. morganii NCTC 235	Ps. pyocyanea 32/70	H. influenzae 1184
1(b)	++++	++++	++++	0	0	+	+	++++	++++	++
3(d)	++++	++++	++++	0	0	+	+	++++	++++	++
4(e)	++++	++++	++++	0	0	+	0	++++	++	+++
5(b)	0	++	++	---	---	-	-	NT	-	+
6(b)	++++	++++	++++	-	-	-	-	++++	++++	NT
7(b)	++++	++++	++++	---	---	---	0	+++	++	++
9(b)	++++	++++	++++	+	+	++	+	++++	+	-
10(b)	++++	++++	++++	---	---	-	-	+++	+	0
11(b)	++++	++++	++++	---	---	-	-	++++	++++	++++
12(b)	++++	++++	++++	-	---	-	0	++++	++++	++++
13	++++	++++	++++	0	-	+	0	++++	-	+
14(b)	++++	++++	++++	-	---	0	-	++++	++++	++++
15(b)	++++	++++	++++	---	---	---	---	+++	++++	++++
16(b)	++++	++++	++++	---	---	---	---	+++	+++	++++
17	++++	++++	++++	++	0	++	+	++++	++++	++++
21	++++	++++	++++	0	---	+	+	++++	++++	++++
22	++++	++++	++++	0	---	0	0	++++	+++	++++
23(b)	++++	++++	++	-	---	-	+	++	+++	++
24	++++	++++	++++	---	---	---	-	++	---	+
25	++++	++++	++++	---	---	---	---	++++	---	++
26(b)	++++	++++	++++	+	0	++	0	++++	++++	+++
27	++++	++++	++++	0	0	+	+	++++	+++	++++
28	++++	++++	++++	0	-	+	0	++++	++++	++++
29(b)	++++	++++	++++	0	0	+	+	++++	++++	++
30(b)	++++	++++	++++	-	---	0	0	++++	++	++
31	++++	++++	++++	---	---	-	---	++++	++	++++
32	++++	++++	++++	-	-	+	+	++++	++++	+++

Tabel 5

Sammenligning af MIC-værdierne for de ifølge eksemplerne fremstillede forbindelser med cephaloglycin.

Eks.	Grampositive			Gramnegative				
	St. aureus 604	St. aureus 663	St. aureus 11127	E. coli 573	S. typhimurium 804	Pr. mirabilis 431	Pr. morgani NCTC 235	Ps. pyocyanea 32/70
1(b)	++++	++++	++++	++	++	+++	++++	++++
3(d)	++++	++++	++++	++	++	+++	++++	++++
4(e)	++++	++++	++++	++	++	++	++++	++
5(b)	-	0	+	-	-	+	NT	-
6(b)	++++	++++	++++	+	0	0	++++	++++
7(b)	++++	++++	++++	-	-	+++	+++	++
9(b)	++++	++++	++++	+++	+++	+++	++++	+
10(b)	++++	++++	++++	0	0	++	++	+
11(b)	++++	++++	++++	0	-	+	++++	++++
12(b)	++++	++++	++++	++	0	++	++++	+++
13	++++	++++	++++	++	++	++	++++	-
14(b)	++++	++++	++++	++	+	++	++++	++++
15(b)	++++	++++	++++	0	-	+	++	+++
16(b)	++++	++++	++++	-	-	+	+++	++
17	++++	++++	++++	+++	+++	+++	++++	++++
21	++++	++++	++++	++	++	+++	+++	++++
22	++++	++++	++++	++	+	++	++++	++
23(b)	++++	++++	+	++	0	+++	++	++
24	+	++++	++	0	-	++	++	---
25	++++	++++	++++	-	---	0	++++	---
26(b)	++	++++	++++	+++	++	++	++++	+++
27	++++	++++	++	++	++	+++	++++	++
28	++++	++++	++++	++	++	++	++++	+++
29(b)	++++	++++	++	++	+	+++	++++	++++
30(b)	++++	++++	++++	++	+	++	++++	+
31	++	++++	++++	0	0	++	++++	++
32	++++	++++	++++	++	++	+++	++++	+++

I tabel 6 er vist en oversigt over virkningen in vivo af nogle udvalgte af de omhandlede forbindelser mod udvalgte bakterier i sammenligning med virkningen in vivo af cephallexin, anført i parentes.

Tabel 6

ED₅₀-værdier in vivo af visse forbindelser, sammenlignet med værdierne for cephallexin (i parentes).

Eks.	ED ₅₀ mg/kg	
	St. aureus 853	E. coli 851
12(b)	4(1)	2(2)
13	~6(20)	~3(10)
14(b)	20(10)	3(4)
29(b)	15(18)	0,4(1,3)

Den vigtigste egenskab ved de omhandlede forbindelser er at de har meget høj stabilitet over for β -laktamaser frembragt af en række gramnegative bakterier, idet sådanne enzymer hurtigt vil nedbryde ikke-stabile cephalosporiner og dermed eliminere deres antibiotiske virkning. Denne stabilitet er af særlig betydning for cephalosporiner til injektionsbrug, og den er derfor i nedenstående tabel 7 sammenlignet med stabiliteten mod β -laktamaser af det bedste hidtil kendte cephalosporin til injektionsbrug, cephaloridin, N-[7 β -[(2-tienyl)-acetamido]-ceph-3-em-3-ylmetyl]-pyridinium-4-karboxylat. De i tabel 4 anførte værdier er bestemt spektrofotometrisk ved overvågning af UV-absorption for β -laktamringen (normalt i området 260-265 nm) efter inkubering i nærværelse af testorganismen, og værdierne er udtrykt i forhold til værdien for cephaloridin, der arbitrært er sat til 1 mod hver af de i tabellen anførte testorganismer. Hvis et cephalosporin er ustabil over for et givet enzym, hydrolyseres β -laktamringen og den tilsvarende UV-absorption forsvinder. Tabellen viser at alle de afprøvede, ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser er væsentlig mere stabile end cephaloridin.

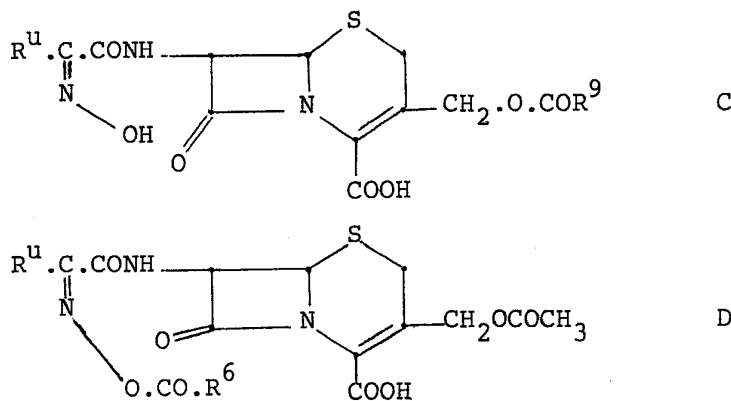
Tabel 7

Forbindelse ifølge eks. eller litra	<u>β-laktamase-stabilitet</u> Enzympræparat		
	P. 99	E. coli TEM	K. 1
1(b)	48	15,7	9,4
3(d)	∞	11,6	4,0
4(e)	18,8	9,4	25,3
5(b)	15,1	33,4	7,1
6(b)	44	22	11
7(b)	49	22	32,5
9(b)	∞	104	26
10(b)	35,8	13,3	7,1
11(b)	112	8,0	9,0
12(b)	∞	104	54
13	98	10	7
14(b)	∞	13	12
15(b)	∞	16	4
16(b)	∞	6	1,8
17	∞	16	4,0
21	∞	8	9,0
22	17	7	11,0
23(b)	∞	∞	30
24	33	63	36
25	31	16	4,0
26(b)	∞	48	27
27	22	10	5
28	33	38	20
29(b)	65	43	36
30(b)	76,6	60	59
31	104	21	14
32	104	37,9	19,3
i	∞	∞	6,63
j	∞	9,6	3,5
k	>30	>30	3
l	∞	6,8	5,1
m	>30	>30	2,41

Ifølge opfindelsen anvendes fremgangsmåden med særlig fordel til fremstilling af de i krav 2 definerede forbindelser med formel B. Sådanne forbindelser er bl.a. fremstillet ifølge eksemplerne 1b (samme forbindelse ifølge eks. 2b, 18 og 19), 3d (samme forbindelse i eks. 8b), 15b og 16b. Det ses af tabel 2 og 4-5 at disse forbindelser har høj antibakteriel aktivitet og af tabel 7 at de har høj stabilitet mod β -laktamaser. En anden gruppe forbindelser, man ifølge opfindelsen fremstiller med særlig fordel, er den i krav 3 definerede med formel F. En repræsentant for disse forbindelser er den ifølge eksempel 6b fremstillede, og også dens fordelagtige egenskaber fremgår af de nysnævnte tabeller. Endelig kan man ifølge opfindelsen med særlig fordel fremstille de særligt værdifulde forbindelser med den i krav 4 angivne formel E. Repræsentanter for sådanne forbindelser er bl.a. fremstillet i eksempel 4e og 17. Deres høje værdi fremgår også af de nævnte tabeller, men særlig henledes opmærksomheden på oplysningerne om disse to forbindelser i tabel 4 og 5; de viser at deres antibakterielle egenskaber er overordentlig store i sammenligning med de to sammenligningsforbindelser. Tabel 2 viser også at disse to forbindelsers MIC-værdier er de laveste overhovedet.

Fælles for de i krav 2, 3 og 4 fremhævede forbindelser er således høj og bredspektret antibiotisk aktivitet kombineret med god stabilitet mod β -laktamaser.

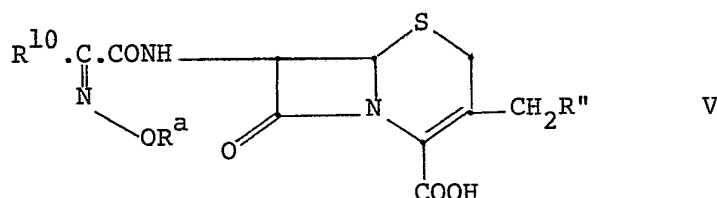
Andre værdifulde forbindelser der kan fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen er sådanne med de almene formler C og D



hvor R^u har den i krav 2 angivne betydning, R^9 betegner en C_2-C_4 alkyl- eller alkenylgruppe, og R^6 betegner en C_1-C_4 alkylgruppe, C_1-C_4 kloralkylgruppe, C_1-C_4 alkoxygruppe, fenylgruppe eller nitrofenylgruppe.

For alle forbindelserne B til F gælder det at opfindelsen også tager sigte på fremstilling af utoxiske salte eller hydrater deraf.

Andre betydningsfulde antibiotiske forbindelser som kan fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen er sådanne med den almene formel



hvor R^{10} betegner en fenylgruppe eller tien-2-ylgruppe, R^a har den i krav 1 angivne betydning og fortrinsvis er et hydrogenatom, R'' betegner acetoxyl-, krotonyloxy-, isobutyryloxy-, metoxy eller 5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yltio, samt basesalte deraf såsom natrium- og kaliumsalte. Eksempler på betydningsfulde forbindelser af disse er følgende forbindelser i deres syn-isomere form:

3-acetoxymetyl-7 β -(2-hydroxyimino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylsyre,

3-acetoxymetyl-7 β -[2-hydroxyimino-2-(tien-2-yl)-acetamido]-ceph-3-em-4-karboxylsyre,

7 β -[2-hydroxyimino-2-(tien-2-yl)-acetamido]-3-(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)-tiometylceph-3-em-4-karboxylsyre og

7 β -(2-hydroxyimino-2-fenylacetamido)-3-(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)-tiometylceph-3-em-4-karboxylsyre, navnlig i form af deres natriumsalte eller kaliumsalte.

Disse fire sidstnævnte forbindelser er bredspektrede antibiotika der er aktive mod en lang række forskellige gram-positive organismer (penicillinresistente og penicillinfølsomme stammer af *Staphylococcus aureus*) og gramnegative organismer, således som det er fremgået af forsøg in vitro og in vivo. Desuden er forbindelserne i udtalt grad modstandsdygtige mod

β -laktamase frembragt af en række forskellige grampositive og gramnegative organismer.

Fremstilling

De omhandlede forbindelser fremstilles som nævnt ved de i krav 1 angivne reaktioner a) eller b) og eventuelle bi-reaktioner.

I praksis er det hensigtsmæssigt at kondensere et acyleringsmiddel svarende til syren med den almene formel VI (se krav 1), hvor R og R^a har de i krav 1 angivne betydninger, med en aminoforbindelse med den også i krav 1 viste formel IX hvor R^x har den der angivne betydning.

Der kan også bruges et syreadditionssalt af aminoforbindelsen.

Forbindelser hvor R^a er hydrogen kan fremstilles indirekte, og forbindelser hvor R^a ikke er hydrogen kan fremstilles direkte ved at man som acyleringsmiddel anvender et syrehalogenid, navnlig et syreklorid eller syrebromid. Ved fremstilling af en forbindelse hvor R^a betegner hydrogen ved denne teknik, er et yderligere reaktionstrin nødvendigt, ved hvilket acylgruppen R^a fjernes til dannelse af hydroxyiminoforbindelsen. Acyleringen kan udføres ved temperaturer mellem -50 og $+50^\circ\text{C}$, fortrinsvis en temperatur mellem -20 og $+20^\circ\text{C}$, fx ved ca. 0°C . Acyleringsmidlet kan fremstilles ved omsætning af syren VI, hvor R^a ikke er hydrogenatom, med et halogeneringsmiddel som fx fosforpentaklorid, tionylklorid eller oxalylklorid. Acyleringen kan udføres i vandige eller ikke-vandige medier, og eksempler på egnede medier er en vandig keton såsom vandig acetone, en ester som fx ætylacetat, et amid som fx dimetylacetamid eller en nitril som fx acetonitril, eller blandinger deraf.

Acylering med syrehalogenid kan udføres i nærværelse af et syrebindende middel som fx tertiær amin såsom triætylamin eller dimetylanilin, en uorganisk base såsom calciumkarbonat eller natriumbikarbonat eller et oxiran som binder det hydrogenhalid der frigøres ved acyleringsreaktionen. Oxiranet er fortrinsvis et lavere 1,2-alkylenoxyd, fx ætylenoxyd eller propylenoxyd.

Ved anvendelse af den fri syre får man forbindelsen med den almene formel VI og, om ønsket, hvor $R^a = H$, er passende kondensationsmidler til brug ved fremstilling af de omhandlede forbindelser bl.a. karbodiimider, fx N,N'-diætyl-, dipropyl- eller diisopropylkarbodiimid, N,N'-di-cyklohexylkarbodiimid eller N-ætyl-N'-γ-dimetylaminopropylkarbodiimid; en egnet karbonylforbindelse som fx karbonyldiimidazol; eller et isoxazoliniumsalt som fx N-ætyl-5-fenylisoxazolinium-3'-sulfonat og N-t-butyl-5-metylisoxazoliniumperchlorat. Kondensationsreaktionen udføres hensigtsmæssigt i et vandfrit reaktionsmedium, fx metylenklorid, dimetylformamid eller acetonitril, eftersom man herved mere præcist kan regulere reaktionsparametrene såsom temperatur.

Acyleringen kan eventuelt også udføres med andre amiddannende derivater af den fri syre som fx et symmetrisk anhydrid eller blandet anhydrid, fx med pivalinsyre eller dannet med et halogenformiat, fx et lavere alkylhalogenformiat. De blandede symmetriske anhydrider kan dannes in situ. Et blandet anhydrid kan fx dannes ved anvendelse af N-ætoxykarbonyl-2-ætoxy-1,2-dihydroquinolin. Blandede anhydrider kan også dannes med fosforsyrer (fx fosforsyre eller fosforsyring), svovlsyre eller alifatiske eller aromatiske sulfonsyrer (fx p-toluensulfonsyre). Andre hensigtsmæssige acyleringsmidler er aktiverede estere, fx forbindelser med formlen



hvor Z fx er en azidgruppe, oxysuccinimidgruppe, oxybenztriazolgruppe, pentaklorfenoxygruppe eller p-nitrofenoxygruppe.

Man kan fremstille forbindelser hvor $R^a = H$ ved at kondensere et acyleringsmiddel svarende til syren VI, hvor R^a ikke er hydrogen men en gruppe som let kan fjernes til dannelsen af den ønskede gruppe $-N\sim OH$ med aminoforbindelsen VIII. Gruppen R^a fjernes efterfølgende, eventuelt sammen med fjernelse af gruppen R^1 . Eksempler på sådanne let fjernelige grupper R^a er acetyl, om ønsket med mindst én elek-

trontilbagetrækkende gruppe på α -kulstofatomet, fx trikloracetyl, dikloracetyl, monokloracetyl, trifluoracetyl, difluoracetyl eller monofluoracetyl; formyl; benzhydryloxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, t-butoxykarbonyl eller 2,2,2-triklorætoxykarbonyl. Fjernelsen af sådanne grupper kan fx udføres under mildt basiske betingelser. Således kan acetylgrupper fx fjernes ved hjælp af behandling med vandigt alkali. Halogenerede acetylgrupper kan fjernes ved hjælp af vandigt bikarbonat, og desuden kan kloracetyl fjernes ved anvendelse af en nukleofil såsom et tiourinstof. Benzhydryloxykarbonyl- og t-butoxykarbonylgrupper kan fjernes ved anvendelse af trifluoreddikesyre med eller uden anisol. 2,2,2-Triklorætoxykarbonyl kan fjernes ved hjælp af et reduktionsmiddel såsom zink/eddikesyre eller zink/myresyre. Det forstås at selv om fremstilling af forbindelser med let fjernelige R^a -grupper betegner en hensigtsmæssig vej til hydroxyiminoforbindelser, er forbindelser indeholdende sådanne R^a -grupper også omfattet af formel I og kan have ønskelige egenskaber i sig selv.

Forbindelser med den almene formel I hvor R^a = acyl kan ved bireaktion (i) vindes ud fra tilsvarende forbindelser med den almene formel I hvor R^a = H eller ud fra estere deraf (dvs. sådanne der i 4-stillingen har en gruppe COOR^1 hvor R^1 har den i krav 1 angivne betydning) ved acylering. Acyleringen kan udføres på en hvilken som helst hensigtsmæssig måde, fx under anvendelse af et syrehalogenid, symmetrisk eller blandet anhydrid, keten, acylazid eller karbodiimid (hvis 4-karboxygruppen er beskyttet) svarende til syren $R^a\text{OH}$. Acyleringen kan eventuelt også udføres ved hjælp af et halogenformiat, fx et klorformiat såsom ætylchlorformiat, hvorved man vil vinde karbonater, eller ved hjælp af et isocyanat $R^b\text{NCO}$, fx 2-klorætylisocyanat, hvorved man vil vinde karbamater hvor OR^a har formlen $R^b\text{NHCO.O-}$, hvor R^b betegner et hydrogenatom eller en eventuelt halogeneret C_{1-7} alkylgruppe. Acyleringen kan katalyseres, fx ved hjælp af en base såsom triætylamin, diætylanilin, pyridin, propylenoxyd, magniumoxyd, natriumkarbonat eller kalciumkarbonat. Acyleringen kan udføres i et organisk opløsningsmiddel. Eksempler på egnede opløsningsmidler

er halogenerede kulbrinter som fx metylenklorid; cykliske ætere som fx dioxan eller tetrahydrofuran; nitriler som fx acetonitril; nitrokulbrinter som fx nitrometan; estere som fx ætylacetat; eller acyleringsmidlet selv. Acyleringen kan udføres ved en temperatur på mellem -10°C og $+100^{\circ}\text{C}$, fortrinsvis ved $0-50^{\circ}\text{C}$ og særligt hensigtsmæssigt ved $0-30^{\circ}\text{C}$. Efter at acyleringen er blevet udført fjernes gruppen R^1 om nødvendigt.

Om ønsket kan man følge den i krav 1 angivne reaktion b). Navnlig i tilfælde hvor R^x skal være $-\text{CH}_2\text{Y}$ hvor Y har den i krav 1 angivne betydning, kan gruppen Y indføres ved metoder der er beskrevet i litteraturen. Således kan udgangsmaterialer med formel II hvor $\text{Y}' = \text{halogen}$ fremstilles som beskrevet i BE-patentskrift nr. 719.711, 719.710, 734.532 og 734.533. Forbindelser med formel I, hvor Y er resten af en nukleofil som defineret i krav 1, kan fremstilles ved omsætning af en 3-acetoxymetylcephalosporinforbindelse med en nukleofil svarende til gruppen Y, fx pyridin eller en anden tertiær amin som beskrevet i GB-patentskrift nr. 912.541, 1.012.943, 1.059.562, 1.101.423, 1.206.305, 1.030.630, 1.082.943 eller 1.082.962.

Forbindelser hvor Y er en azidogruppe og omsættes med en dipolarofil, kan fremstilles som beskrevet i GB-patentskrift nr. 1.057.883 og 1.211.694. Forbindelser/^{fremstillet}ifølge opfindelsen hvor Y er resten af en nukleofil som defineret i krav 1 kan også fremstilles ved omsætning af et 3-halogenmetylcephalosporin med en hvilken som helst af de nukleofiler der er vist i de foran nævnte referencer, og en sådan fremgangsmåde er beskrevet i BE-patentskrift nr. 719.711.

Forbindelser med en vinylgruppe eller substitueret vinylgruppe som substituent i 3-stillingen kan vindes ved den fremgangsmåde der er beskrevet i BE-patentskrift nr. 761.897.

Hvis Y er et halogenatom (dvs. klor, brom eller jod), kan de som udgangsmaterialer anvendte ceph-3-em-forbindelser fremstilles ved halogenering af et 7 β -acylamido-3-metylceph-3-em-4-karboxylsyreester-1 β -oxyd efterfulgt af reduktion af 1 β -oxydgruppen senere i reaktionsfølgen som beskrevet i BE-patentskrift nr. 755.256.

De tilsvarende ceph-2-em-forbindelser kan fremstilles

som angivet i NL-offentliggørelsesskrift nr. 6902013 ved omsætning af en ceph-2-em-3-metylforbindelse med N-brom-succinimid til dannelse af ceph-2-em-3-brommetylforbindelsen.

Hvis R^X skal være en metylgruppe, kan forbindelsen fremstilles som beskrevet i GB-patentskrift nr. 957.569.

Cephalosporinforbindelser med en acyloxymetylgruppe som substituent i 3-stillingen kan fremstilles på en hvilken som helst hensigtsmæssig måde; fx kan de fremstilles ud fra et cephalosporin med en $3-CH_2OH$ -gruppe, dannet ved bireaktion (vi).

Gruppen Y' i forbindelsen II kan være et kloratom, jodat^{om}atom, bromatom/eller en acetoxygruppe, og den nukleofile udskiftningsreaktion til indførelse af den ønskede substituent i 3-stillingen kan udføres som beskrevet i forannævnte GB-patentskrift nr. 1.241.657.

Hvis på den anden side Y er en hydroxygruppe (dannet ved deacyleringen (vi)), kan det ønskede 3-acyloxymetylcephalosporin vindes ved bireaktion (vii) ved acylering som beskrevet i GB-patentskrift nr. 1.141.293; her er der beskrevet fremstilling af et Δ^3 -cephalosporin med en 3-acyloxymetylsubstituent ud fra en tilsvarende 3-hydroxymetylanalog, bestående i at man aralkylerer 4-karboxygruppen, acylerer 3-hydroxymetylgruppen i den beskyttede forbindelse og derefter fjerner aralkylgruppen.

Acyleringen kan udføres på en hvilken som helst hensigtsmæssig måde under anvendelse fx af et syreklorid, syreanhydrid eller blandet ^{syreanhydrid} som acyleringsmiddel, fortrinsvis i nærværelse af en organisk base såsom pyridin og udførelse af reaktionen i opløsning i et inaktivt vandfrit opløsningsmiddel som fx metylenklorid. Acyleringen kan også udføres i vandig acetone/natriumbikarbonatopløsning. Det foretrukne acyleringsmiddel er syrekloridet.

Acyleringsreaktionen bør udføres så hurtigt som muligt, eftersom der under acyleringsbetingelserne kan forekomme omlejring til Δ^2 -derivatet, navnlig hvis der indføres en aroyloxygruppe på den exocykliske metylengruppe i 3-stillingen.

Forbindelser med den almene formel IX kan anvendes som estere. Man kan også bruge den frie aminosyre eller et syre-

additionssalt af den frie aminosyre eller en ester deraf. Eksempler på anvendelige syreadditionssalte, fx med saltsyre, brombrintesyre, svovlsyre, salpetersyre, fosforsyre, toluen-p-sulfonsyre og metansulfonsyre.

Esteren kan være dannet med en alkohol, fenol, silanol, eller stannanol med indtil 20 kulstofatomer, der let kan fraspaltes på et senere trin af den totale reaktionsfølge.

En hvilken som helst forestrende gruppe som substituerer 4-karboxylgruppen i en forbindelse med den almene formel IX er fortrinsvis dannet med en alkohol (alifatisk eller aralifatisk) fenol, silanol, stannanol eller syre som let kan fraspaltes på et senere trin af omsætningen.

Egnede estere indbefatter forbindelser der som estergruppe indeholder en gruppe udvalgt fra nedenstående liste, der ikke kan anses for at være en udtømmende liste over mulige estergrupper.

(i) $-\text{COOCR}^{\text{O}}\text{R}^{\text{P}}\text{R}^{\text{Q}}$, hvor mindst én af grupperne R^{O} , R^{P} og R^{Q} er en elektrondonor som fx p-metoxifyenyl, 2,4,6-trimetylfenyl, 9-antryl, metoxy, acetoxy, eller fur-2-yl. De tilbageværende af grupperne R^{O} , R^{P} og R^{Q} kan være hydrogen eller organiske substituerende grupper. Passende estergrupper af denne type er bl.a. p-metoxybenzyloxykarbonyl og 2,4,6-trimetylbenzyloxykarbonyl.

(ii) $-\text{COOCR}^{\text{O}}\text{R}^{\text{P}}\text{R}^{\text{Q}}$, hvor mindst én af grupperne R^{O} , R^{P} og R^{Q} er en elektrontiltrækkende gruppe som fx benzoyl, p-nitrofenyl, 4-pyridyl, triklormetyl, tribrommetyl, jodmetyl, cyanometyl, ætoxykarbonylmetyl, arylsulfonylmetyl, 2-dimetylsulfoniummetyl, o-nitrofenyl eller cyano. De tilbageværende grupper af R^{O} , R^{P} og R^{Q} kan være hydrogen eller organiske substituerende grupper. Egnede estere af denne type er bl.a. benzoyl-metoxycarbonyl, p-nitrobenzyloxykarbonyl, 4-pyridylmetoxycarbonyl, 2,2,2-triklorætoxykarbonyl og 2,2,2-tribromætoxykarbonyl.

(iii) $-\text{COOCR}^{\text{O}}\text{R}^{\text{P}}\text{R}^{\text{Q}}$, hvor mindst to af grupperne R^{O} , R^{P} og R^{Q} er kulbrintegrupper såsom alkylgrupper, fx metyl eller ætyl, eller arylgrupper som fx fenyl, mens den tilbageværende gruppe deraf, såfremt en sådan forefindes, betegner hydrogen. Egnede estere af denne type er t-butyloxykarbonyl, t-amyløxykar-

bonyl, difenylmetoxykarbonyl og trifenylmetoxykarbonyl.

(iv) $-\text{COOR}^d$, hvor R^d betegner adamantyl, 2-benzyloxyfenyl, 4-metyltiofenyl, tetrahydrofur-2-yl eller tetrahydropyran-2-yl.

(v) Silyloxykarbonylgrupper vundet ved omsætning af en karboxylgruppe med et derivat af silanol. Derivatet af en silanol er hensigtsmæssigt en halogensilan eller en silazan med formelen $R^4\text{SiX}$; $R^4_2\text{SiX}_2$; $R^4_3\text{Si.NR}^4_2$; $R^4_3\text{Si.NH.SiR}^4_3$; $R^4_3\text{Si.NH.CO.R}^4$; $R^4_3\text{Si.NH.CO.NH.SiR}^4_3$; $R^4\text{NH.CO.NR}^4_2.\text{SiR}^4_3$; eller $R^4\text{C}(\text{OSiR}^4_3):\text{NSiR}^4$ hvor X betegner et halogenatom og de forskellige grupper R^4 , der kan være ens eller forskellige, betegner hydrogenatomer eller alkylgrupper, fx metyl, ætyl, n-propyl eller isopropyl; arylgrupper som fx fenyl; eller aralkyl som fx benzylgrupper. Foretrukne derivater af silanoler er silylklorider som fx trimetylklorsilan og dimetyldiklorsilan.

Karboxylgruppen kan regenereres fra en ester på en hvilken som helst af de sædvanlige metoder; fx er syre- og basekatalyseret hydrolyse generelt anvendelig såvel som enzymatisk katalyseret hydrolyse; imidlertid kan vandige blandinger være dårlige opløsningsmidler for disse forbindelser og de kan bevirke isomerisationer, omløjninger, bireaktioner og almindelig ødelæggelse så at specielle metoder kan være ønskelige.

Fem egnede metoder til deesterificering er

1) Omsætning med Lewis-syrer.

Egnede Lewis-syrer til omsætning med estrene indbefatter trifluoreddikesyre, myresyre, saltsyre i eddikesyre, zinkbromid i benzen og vandige opløsninger eller suspensioner af mercuriforbindelser. Omsætningen med Lewis-syren kan lattes ved tilsætning af en nukleofil såsom anisol.

2) Reduktion.

Egnede systemer til udførelse af reduktioner er zink/eddikesyre, zink/myresyre, zink/lavere alkohol, zink/pyridin, palladiseret trækul og hydrogen samt natrium og flydende ammoniak.

3) Angreb af nukleofiler.

Egnede nukleofiler er de der indeholder et nukleofilt

oxygenatom eller svovlatom som fx alkoholer, merkaptaner og vand.

4) Oxydative metoder, fx sådanne der indebærer anvendelse af hydrogenperoxyd og eddikesyre.

5) Bestråling.

Hvis der ved slutningen af en given præparationsfølge vindes forbindelser hvor B er $>S+O$ kan den nødvendige omdannelse, så B betegnes $>S$, altså omdannelse til et sulfid fx udføres ved reduktion af det tilsvarende acyloxysulfoniumsalt eller alkyloxysulfoniumsalt fremstillet in situ ved omsætning med fx acetylchlorid i tilfælde af et acetoxysulfoniumsalt, idet reduktionen fx udføres ved hjælp af natriumditionit eller med jodidioner som i en opløsning af kaliumjodid i et med vand blandbart opløsningsmiddel såsom eddikesyre, tetrahydrofuran, dioxan, dimetylformamid eller dimetylacetamid. Reaktionen kan udføres ved en temperatur mellem -20 og $+50^{\circ}\text{C}$.

Reduktion af en l-sulfinylgruppe kan også udføres ved hjælp af fosfortriklorid eller -tribromid i sådanne opløsningsmidler som metylenchlorid, dimetylformamid eller tetrahydrofuran, fortrinsvis ved en temperatur mellem -20°C og $+50^{\circ}\text{C}$.

Er den resulterende forbindelse en cephalosporin-2-em-4-ester, kan den ønskede cephalosporin-3-em-forbindelse vindes ved behandling af førstnævnte med en base.

Den syre VI, hvortil acyleringsmidlet svarer, kan vindes ved omsætning af glyoxylsyren $R\cdot\text{CO}\cdot\text{COOH}$, hvor R har den ovenfor angivne betydning, eller en ester deraf med $R^a\text{O}\cdot\text{NH}_2$, hvor R^a har den ovenfor angivne betydning.

Den resulterende syre eller ester kan derefter adskilles i sine syn- og anti-isomerer, fx ved krystallisation, kromatografi eller destillation, efterfulgt om nødvendigt af hydrolyse af esteren.

Man kan også fremstille syren VI, hvor $R^a = \text{H}$, ved at omsætte en ester af syren $R\cdot\text{CH}_2\text{COOH}$, hvor R har den foran angivne betydning, med et uorganisk eller organisk nitroseringsmiddel, fx et alkylnitrit såsom isopropylnitrit, eller nitrosylchlorid i nærværelse af en syre eller base. Det foretrækkes at der anvendes overskud af nitroseringsmidlet, fx et molært overskud. Derefter kan estergruppen fjernes om

nødvendigt.

Syn- og anti-isomerer kan skelnes ved passende teknik, fx ved deres ultraviolette spektre, ved tyndlagskromatografi eller papirkromatografi eller ved deres kernemagnetiske resonansspektre. Fx udvider forbindelser med den almene formel I i DMSO- d_6 -opløsning dubletten for amid-NH ved et lavere felt for syn-isomererne end for anti-isomererne. Dette kan udnyttes ved overvågningsreaktioner.

De antibakterielle forbindelser/^{fremstillet} ifølge opfindelsen kan oparbejdes til indgift på en hvilken som helst hensigtsmæssig måde i analogi med andre antibiotika, og farmaceutiske præparater indeholdende en antibakteriel forbindelse med den almene formel I eller et ugiftigt derivat som fx et salt deraf (som defineret) kan derfor fremstilles til anvendelse i human medicin eller veterinær medicin. Sådanne præparater kan oparbejdes til brug på konventionel måde ved hjælp af hvilke som helst nødvendige farmaceutiske bærestoffer eller hjælpestoffer.

De omhandlede forbindelser kan oparbejdes til injektion og kan foreligge i enhedsdosisform i ampuller eller i multidosis-beholdere med konserveringsmidler tilsat. Præparaterne kan have form af suspensioner, opløsninger, emulsioner i olieagtige eller vandige væsker, og de kan indeholde hjælpestoffer såsom suspenderingsmidler, stabiliseringsmidler og/eller dispergeringsmidler. Den virksomme bestanddel kan også være i pulverform til rekonstitution med en passende væske som fx sterilt, pyrogenfrit vand før anvendelsen.

Præparaterne kan indeholde fra 0,1% aktivt materiale opefter, fortrinsvis 10-60% deraf, i afhængighed af indgiftsmetoden. Hvor præparaterne er dosisenheder vil hver enhed fortrinsvis indeholde 50-500 mg virksom bestanddel. Den dosis der bruges til behandling af voksne mennesker vil fortrinsvis være i området 10-3000 mg, fx 1500 mg om dagen, i afhængighed af indgiftsvej og hyppighed.

Nogle eksempler tjener til nærmere belysning af fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

2-Hydroxyiminoeddikesyrer og derivater derafPræparation 12-Hydroxyimino-(tien-2-yl)-eddikesyre (syn-isomer)

En afkølet opløsning af 0,884 g hydroxylaminhydroklorid og 1,08 g natriumbikarbonat i 20 ml vand sættes til en afkølet (0°C) opløsning af 2,0 g tien-2-yl-glyoxylsyre og 1,08 g natriumbikarbonat i 20 ml vand. Efter to dage ved 20°C ekstraheredes opløsningen med æter, afkøledes og syrnedes med koncentreret saltsyre. Det resulterende faste stof frafiltreredes (0,564 g) og derefter ekstraheredes filtratet grundigt med æter. De forenede ekstrakter vaskedes med saltlage, tørredes og koncentreredes. Den faste remanens tritureredes med benzen, hvorved vandtes 1,05 g (51%) af oximen (syn-isomeren), smeltepunkt 132°C, λ_{max} . (ætanol) 284 nm ($\epsilon=9500$), η_{max} . (nujol) 2590 og 1706 (COOH) og 1655 cm^{-1} (C=N). τ (DMSO-d₆) -2,5 til -0,5 (bred multiplet; N-OH og COOH), 2,36 (multiplet; tienyl C-5 H) og 2,82 (multiplet; tienyl C-3 H og C-4 H).

Præparation 22-Dikloracetoxymiminofenyleddikesyre (syn-isomer)

Til en blanding af 45 ml metylenklorid og 10 ml dikloracetylchlorid sættes der portionsvis og under omrøring 5 g 2-hydroxyiminofenyleddikesyre (syn-isomeren) i løbet af ca. 15 min. Reaktionsblandingen blev fast og omrørtes i en time ved stuetemperatur efter at tilsætningen var fuldført. Reaktionsblandingen fortyndedes med petroleumsæter (kogepunkt 40-60°C) og filtreredes og det faste stof vaskedes nogle gange med petroleumsæter for at fjerne tilbageværende syreklorid. Det faste stof tørredes under vakuum, hvorved der vandtes 8,0 g (96%) 2-dikloracetoxymiminofenyleddikesyre med smeltepunkt 115°C, η_{max} . (CHBr_3) 3470 og 1750 (COOH), 1765 cm^{-1} (ester). τ (CDCl_3) indbefatter 2,0 -2,7 (multiplet; aromatiske protoner), 3,85 (singlet; $-\text{CHCl}_2$).

Præparation 32-Dikloracetoxymimino-(tien-2-yl)-eddikesyre (syn-isomer)

38 g 2-Hydroxyimino-(tien-2-yl)-eddikesyre (syn-isomer) sættes portionsvis til en under omrøring værende opløsning af 70 ml

dikloracetylchlorid i 350 tørt metylenchlorid ved 20°C. Omrøringen fortsattes og efter ca. 20 min. forløb dannedes der hvide fibrøse krystaller. Suspensionen omrørtes i 10 min. yderligere og filtre-redes derefter. Det faste stof vaskedes med metylenchlorid, hvorved der fremkom 38,5 g (61%) af den i overskriften angivne syre, λ_{max} . (EtOH) 262,5 ($\epsilon=9520$), 291 nm ($\epsilon=8580$).

Præparation 4

2-Dikloracetoxymino-(4-klorfenyl)-eddikesyre (syn-isomer)

Til en opløsning af 1,8 ml dikloracetylchlorid i 15 ml metylenchlorid sættes der 1,5 g 2-hydroxyimino-(4-klorfenyl)-eddikesyre (anti-isomer) og suspensionen omrørtes i to timer ved stuetemperatur. I løbet af denne periode opløstes det meste af materialet. Det faste stof fjernedes, vaskedes med petroleumsæter (kogepunkt 40-60°C) og vaskevaskerne og filtratet forenedes, holdtes på 5°C natten over hvorefter det resulterende faste stof opsamledes og tørredes til frembringelse af 2,0 g (85%) af den i overskriften angivne syre med smeltepunkt 80°C, λ_{max} . (EtOH) 258 nm ($\epsilon=12280$), ν_{max} . (nujol) 1774 (ester), 1750 og 1722 cm^{-1} (COOH).

Præparation 5

2-Dikloracetoxymiminonaft-1'-ylacetylchlorid (syn-isomer)

Til en opløsning af 0,375 g 2-hydroxymiminonaft-1'-yleddikesyre (syn-isomer) i 10 ml ætylacetat ved 0°C sættes der 0,2 ml dikloracetylchlorid og opløsningen omrørtes i 30 min. ved 0°C. Efter tilsætning af 0,36 g fosforpentaklorid omrørtes blandingen i 90 min. ved 0°C. Opløsningsmidlet afdampedes ved lav temperatur (ca. 5°C) og toluen afdampedes fra remanensen ved ca. 5°C. Den tilbageværende olie opløstes i 5 ml ætylacetat og anvendtes uden yderligere rensning.

Præparation 6

2-Dikloracetoxymiminofenylacetylchlorid (syn-isomer)

Til en suspension af 0,276 g af syn-isomeren af 2-dikloracetoxymiminofenyleddikesyre i 10 ml metylenchlorid sættes der 0,208 g fosforpentaklorid og blandingen omrørtes i en time ved stuetemperatur

i løbet af hvilken periode der indtraf opløsning. Efter fjernelse af opløsningsmidlet under nedsat tryk afdampedes benzen fra remanensen og den resulterende olie befriedes fra opløsningsmidlet under vakuum, hvorved der vandtes 0,29 g (100%) af syn-isomeren af 2-dikloracetoxyiminofenylacetylchlorid, λ_{max} . (flydende film) 1770 cm^{-1} (COCl og COOR).

Præparation 7

2-Dikloracetoxyimino-(tien-2-yl)-acetylchlorid (syn-isomer)

179 ml af en 0,3M opløsning af fosforpentaklorid i metylenklorid sattes dråbevis i løbet af 15 min. til en under omrøring værende og afkølet (0°C) suspension af 16,7 g syn-2-hydroxyiminotien-2-yleddikesyre i 340 ml tørt metylenklorid. Efter 5 min. koncentreredes opløsningen under nedsat tryk og ved lav temperatur. Den røde tilbageværende olie behandledes azeotropt med benzen, opløstes i ætylacetat og brugtes uden yderligere rensning.

Præparation 8

2-Hydroxyiminonaft-1'-yleddikesyre (syn- og anti-isomer)

Til en opløsning af 4,62 g hydroxylaminhydroklorid i 40 ml metanol sattes der fenolftalein og derefter metanolisk natriummetoxydopløsning (ca. 5% v/r, dvs. vægt/rumfang, vægtenheder og rumfangsenheder i samme forhold som g og ml) indtil der opnåedes et lyserødt slutpunkt. Der tilsattes en krystal af hydroxylaminhydroklorid for at fjerne den lyserøde farve og opløsningen filtreredes til fjernelse af natriumklorid. Der tilsattes 10,0 g naft-1'-ylglyoxylsyre og blandingen opvarmedes til tilbagesvaling i 30 min. Derefter inddampedes den til tørhed, der tilsattes 50 ml vand og pH-værdien reguleredes til 1 med 2N saltsyre. Den resulterende suspension ekstraheredes med ætylacetat, de forenede ekstrakter vaskedes med vand, tørredes og inddampedes hvorved der fremkom et lysegult fast stof som omkrystalliseredes fra benzen/petroleumsæter (kogepunkt $60-80^\circ\text{C}$) så der vandtes 2,7 g (25%) 2-hydroxyiminonaft-1'-yleddikesyre (anti-isomer) med smeltepunkt 159°C , λ_{max} . (EtOH) 279 nm ($\epsilon=5940$), λ_{max} . (nujol) 3245 (OH), 1701, 1712 cm^{-1} (COOH), ν (DMSO- d_6) -3,0 til -2,2 (bredt signal; OH), 1,8 -2,7 (multiplet; aromatiske protoner).

Moderluden fra omkrystallisationen inddampedes til tørhed,

det faste stof (2,2 g) behandlede et lille overskud af æterisk diazometan og den gule farve fjernedes ved tilsætning af den rå 2-hydroxyiminonaft-1'-yleddikesyre. Den æteriske opløsning vaskedes med mættet natriumbikarbonatopløsning, tørredes og inddampedes hvorved der vandtes 2,3 g af en blanding af syn- og anti-metyl-2-hydroxyiminonaft-1'-ylacetat. 2,0 g af blandingen opløstes i ætylacetat og påførtes otte Merck silicagel-kromatoplader (20 cm x 20 cm). Pladerne fremkaldtes med en 1:2 blanding af æter/petroleumsæter (kogepunkt 40-60°C) og hovedkomponenten, der havde den højeste R_f -værdi, elueredes med ætylacetat hvorved der vandtes 0,75 g (34%) af syn-isomeren af metyl-2-hydroxyiminonaft-1'-ylacetat, smeltepunkt 110-111°C, λ_{max} . (EtOH) 293,5 nm ($\epsilon=8150$), ν_{max} . (CHBr₃) 3550 (OH) og 1737 cm⁻¹ (ester). τ værdierne (CDCl₃) indbefatter 1,9 til 2,85 (multiplet; aromatiske protoner), 6,16 (singlet; CH₃). En opløsning af 1,10 g af esteren i 15 ml N natriumhydroxyd henstod i en time og vaskedes derpå med æter, syrnedes med 2 N saltsyre og ekstraheredes med ætylacetat. De forenede ekstrakter vaskedes med vand, tørredes og indampedes til et fast stof som tritureredes med petroleumsæter (kogepunkt 40-60°C), filtreredes og tørredes hvorved der fremkom 0,89 g (86%) af syn-isomeren af den i overskriften angivne syre, smeltepunkt 111-112°C, λ_{max} . (EtOH) 292 nm ($\epsilon=7400$), ν_{max} . (nujol) 2630 (OH), 1678 (COOH).

Præparation 9

Ætyl-tien-3-ylglyoxylat

Til en opløsning af n-butyllitium i æter (265 ml) ved en temperatur på -70°C sættes der under kraftig omrøring en opløsning af 41 g 3-bromtiofen i 50 ml æter, idet tilsætningen ske te dråbevis i løbet af 30 minutter under en nitrogenatmosfære. Den resulterende opslæmning omrørtes ved -70°C i fem minutter og sættes derefter under kraftig omrøring til en opløsning af 110 g diætyloxalat i 220 ml æter, idet temperaturen holdtes under -70°C under tilsægningen. Efter tilsætningen lod man opløsningens temperatur stige til stuetemperatur og blandingen omrørtes i tre timer og udhældtes derefter i 2N saltsyre. Den organiske fase fraskiltes og forenedes med to æteriske ekstrakter af den vandige

fase. De forenede ekstrakter tørredes og inddampedes og gav en olie der fraktioneredes under nedsat tryk. Efter destillation af overskydende diätyloxalat ved 63°C/0,1 mm HG opsamledes den i overskriften angivne ester i en mængde på 12 g (26%), kogepunkt 110°C/0,1 mm Hg, ν_{max} 1720 cm^{-1} (ester), τ (CDCl_3) 1,43, 2,28, 2,61 (tienyl protoner), 5,56 (kvartet, J 8 Hz; CH_2CH_3), 8,58 (triplet, J 8 Hz; CH_2CH_3).

Præparation 10

Tien-3-ylglyoxylsyre

Til en blanding af 10 g ätyl-tien-3-ylglyoxylat og 50 ml 2N natriumhydroxyd sættes der tilstrækkeligt meget metanol til at frembringe en homogen opløsning, hvorefter man lod blandingen henstå ved stuetemperatur i en time. Opløsningen udhældtes i vand, ekstraheredes med æter, syrnedes med 2N saltsyre og ekstraheredes med æter. De forenede ekstrakter tørredes og inddampedes til en olie som tritureredes med benzen/petroleumsæter, hvorefter det resulterende faste stof filtreredes og tørredes og gav 7,5 g (88%), smeltepunkt 63°C, ν_{max} (nujol) 3600 og 1702 cm^{-1} (COOH), τ (DMSO- d_6) værdier indbefatter 1,29, 2,21, 2,38 (tien-3-yl-protoner).

Præparation 11

2-Hydroxyimino-2-(tien-3-yl)-eddikesyrer

Til en under omrøring værende opløsning af 1,15 g hydroxylaminhydroklorid i 15 ml metanol indeholdende 2 dråber fenolfalein sættes der en opløsning af natriummetoxyd i metanol indtil der fremkom en lyserød farve. Efter tilsætning af én krystal hydroxylaminhydroklorid for at fjerne den lyserøde farve sættes blandingen til en opløsning af 2,0 g tien-3-ylglyoxylsyre i 10 ml metanol og tilbagesvales i en time. Metanolen inddampedes til et ringe rumfang og remanensen fordeltes mellem ätylacetat og vand. Det vandige lag syrnedes til pH 1 med 2N saltsyre og ekstraherede med ätylacetat. Efter tørring afdampedes ätylacetat til frembringelse

af et hvidt fast stof bestående af isomere 2-hydroxyimino-2-(tien-3-yl)-eddikesyrer, $\lambda_{\max}$ (ætanol) 254,5 nm ($\epsilon = 9700$), $\nu_{\max}$ (CHBr₃) 3540 (OH ubundet), 3200 (OH bundet) og 1750 cm⁻¹ (COOH), τ værdier (DMSO-d₆) indbefatter 1,78 (multiplet; tienyl protoner (anti-isomer)), 2,2 til 2,7 (kompleks multiplet; tienyl protoner).

Præparation 12

2-Dikloracetoxyimino-2-(tien-3-yl)-acetylchlorid (syn-isomer)

1,03 g 2-hydroxyimino-2-(tien-3-yl)-eddikesyre-blanding sattes portionsvis til en under omrøring værende opløsning af 1,8 ml dikloracetylchlorid i 10 ml tørt metylenchlorid. Efter 30 minutter tilsattes der overskud af petroleumsater (kogepunkt 40-60°C) til reaktionsblandingen og det udfældede hvide faste stof opsamledes, vaskedes med petroleumsater (kogepunkt 40-60°C) og tørredes til 1,6 g (94%) af syn-isomeren af 2-dikloracetoxyimino-2-(tien-3-yl)-eddikesyre, som suspenderedes i tørt metylenchlorid og isafkøledes. Til suspensionen sattes der dråbevis en frisk fremstillet opløsning af fosforpentaklorid (1 ækvivalent) i tørt metylenchlorid. Da alle komponenterne var gået i opløsning fjernedes opløsningsmidler i vakuum ved lav temperatur og den tilbageværende olie behandledes azeotrop med benzen, hvorved der fremkom syn-isomeren af 2-dikloracetoxyimino-2-(tien-3-yl)-acetylchlorid som en lysegul olie der anvendtes direkte.

Præparation 13

2-Hydroxyimino-2-(fur-2-yl)-eddikesyrer

Til en under omrøring værende opløsning af 1,94 g hydroxylaminhydroklorid i 30 ml metanol indeholdende to dråber fenoltalein sattes der en opløsning af natriummetoxyd i metanol til der fremkom en lyserød farve. Efter tilsætning af én krystal hydroxylaminhydroklorid til fjernelse af den lyserøde farve sattes blandingen til en opløsning af 3,0 g fur-2-ylglyoxylsyre i 10

ml metanol og tilbagesvales i en time. Metanolen afdampedes til et ringe rumfang og fordeltes mellem ætylacetat og vand. Det vandige lag syrnedes til pH 1 med 2N saltsyre og ekstraheredes med ætylacetat. Efter tørring afdampedes opløsningsmidlet, hvorved der fremkom et gult fast stof som opsamledes, vaskedes med petroleumsæter (kogepunkt 40-60°C) og tørredes til frembringelse af 2,7 g (81%) af en isomerblanding af 2-hydroxyimino-2-(fur-2-yl)-eddikesyrer, $\lambda_{\max}$ (ætanol) 271,5 nm ($\epsilon = 12400$), $\nu_{\max}$ (CHBr₃) 3550 (OH), 1740 og 1705 cm⁻¹ (COOH), τ værdier (DMSO-d₆) indbefatter 2,62 (dublet, J 4 Hz; furyl (anti-isomer) C 3-H), 2,14 og 3,32 (kompleks signaler, resterende furyl protoner).

Præparation 14

2-Dikloracetoxymino-2-(fur-2-yl)-acetylchlorid (syn-isomer)

1,38 g 2-hydroxyimino-2-(fur-2-yl)-eddikesyre-blanding sættes portionsvis til en iskold opløsning af 2,8 ml dikloracetylchlorid i 14 ml tørt metylenklorid. Efter 15 minutters omrøring dannedes der et hvidt bundfald som opsamledes, vaskedes successivt med koldt tørt metylenklorid og petroleumsæter (kogepunkt 40-60°C) og tørredes, hvorved der fremkom 1,5 g (63%) af syn-isomeren af 2-dikloracetoxymino-2-(fur-2-yl)-eddikesyre.

Til en iskold omrørt suspension af 1,5 g 2-dikloracetoxymino-2-(fur-2-yl)-eddikesyre i 70 ml tørt metylenklorid sættes der dråbevis en frisk fremstillet opløsning af 1,0 ækvivalent fosforpentaklorid i metylenklorid. Da fuldstændig opløsning var indtrådt afdampedes opløsningsmidlet ved lav temperatur og den tilbageværende olie behandledes azeotropt med benzen, hvorved der fremkom syn-isomeren af 2-dikloracetoxymino-2-(fur-2-yl)-acetylchlorid som en lysegul olie der anvendte direkte.

Eksempel 1

a) t-Butyl-3-acetoxymetyl-7 β -(2-hydroxyimino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylat (syn-isomer)

Til en opløsning 3,28 g t-butyl-3-acetoxymetyl-7 β -amino-ceph-3-em-4-karboxylat og 2,48 g dicyklohexylkarbodiimid i 60 ml

metylenklorid og 20 ml dimetylformamid sættes dråbevis og under omrøring ved stuetemperatur en opløsning af 1,65 g af syn-isomeren af 2-hydroxyiminofenyleddikesyre (Ahmad and Spencer, Can J.Chem. 1961, 39, 1340) i 20 ml dimetylformamid og blandingen omrørtes ved stuetemperatur i tre timer. Efter filtrering til fjernelse af di-cyklohexylurinstof indampedes opløsningen og remanensen blev optaget i 50 ml æter, filtreret og vasket successivt med mættet natriumbikarbonatopløsning, 2N saltsyre og vand. Ekstrakten tørredes og indampedes, hvorved den i overskriften angivne ester vandtes som et skum som tørredes under vakuum. Udbytte 1,6 g, 33,8%. λ_{max} (CHBr_3) 3570 (OH), 1786 (β -laktam), 1740 og 1230 cm^{-1} (OAc), τ værdierne (CDCl_3) indbefatter 2,2 til 2,7 (multiplet; aromatiske protoner) 7,93 (singlet; CH_3CO), 8,46 (singlet; t-butylester).

b) 3-Acetoxymetyl-7 β -(2-hydroxyimino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylsyre (syn-isomer)

En opløsning af 1,45 g af syn-isomeren af t-butyl-3-acetoxymetyl-7 β -(2-hydroxyimino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylat i 25 ml trifluoreddikesyre henstod ved stuetemperatur i 10 min. Trifluoreddikesyren afdampedes under nedsat tryk og remanensen opløstes i 50 ml æter og ekstraheredes med mættet vandigt natriumbikarbonat. De forenede vandige ekstrakter syrnedes med 2N saltsyre og ekstraheredes med ætylacetat. De forenede ekstrakter vaskedes med vand, tørredes og indampedes. Remanensen genopløstes i 5 ml ætylacetat og sættes dråbevis og under omrøring til 500 ml petroleumssæter (kogepunkt $40-60^\circ\text{C}$). Det udfældede faste stof filtreredes og tørredes, hvorved der vandtes 0,515 g (42%) 3-acetoxymetyl-7 β -(2-hydroxyimino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylsyre, syn-isomeren, $\alpha_D = +56^\circ$ ($c=0,5$, DMSO), λ_{max} (EtOH) 253 nm ($\epsilon=16600$), λ_{max} (nujol) 3380 (NH og OH), 1778 (β -laktam), 1720 (COOH og acetat), 1666 og 1540 cm^{-1} (CONH). τ værdier (DMSO- d_6) indbefatter 0,32 (doublet, J 9 Hz; NH), 2,15 til 2,7 (multiplet; aromatiske protoner), 7,8 (singlet; CH_3CO).

c) Natrium-3-acetoxymetyl-7 β -(2-hydroxyimino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylat (syn-isomer)

Til en opløsning af 0,5 g syn-isomer af 3-acetoxymetyl-7 β -(2-hydroxyimino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylsyre-etyl-

acetatsolvat i 50 ml ætylacetat sættes der natrium-2-ætylhexanoat (1M opløsning i ætylacetat, 1 ml). Efter omrøring i 15 min. ved stuetemperatur opsamles det faste stof ved filtrering, vaskedes med ætylacetat og æter og tørredes, hvorved der fremkom 0,35 g (82%) af det i overskriften angivne natriumsalt, $\alpha_D = +98^\circ$ ($c = 1$ i DMSO) λ_{max} . (pH 6,0 fosfatpuffer) 253,5 nm ($\epsilon = 18400$). ν_{max} . (nujol) 3280 (NH og OH), 1765 (β -laktam), 1740 (OCOCH_3), 1670 og 1550 cm^{-1} (CONH). τ værdier (DMSO- d_6) indbefatter 0,24 (singlet, J 9 Hz; NH), 2,28 til 2,72 (aromatiske protoner), 7,99 (singlet; OCOCH_3).

Eksempel 2

a) t-Butyl-3-acetoxymetyl-7 β -(2-dikloracetoxymino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylat (syn-isomer)

Til en opløsning af 3,28 g t-butyl-3-acetoxymetyl-7 β -aminoceph-3-em-4-karboxylat i 25 ml ætylacetat sættes der en opløsning af 2-dikloracetoxymino-2-fenylacetylchlorid (syn-isomeren) i ætylacetat (25 ml), idet tilsætningen skete dråbevis under omrøring. Opløsningen blev varm og der dannedes et bundfald. Efter to timer filtreredes opløsningen, vaskedes successivt med 2N saltsyre, vand og mættet natriumbikarbonatopløsning, tørredes og indampedes til et gult skum som størknede ved henstand og tritureredes med petroleumssæter. Herved vandtes 4,0 g (70%) t-butyl-3-acetoxymetyl-7 β -(2-dikloracetoxymino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylat, ν_{max} . (CHBr_3) 3420 (NH), 1796 (β -laktam), 1730 og 1230 (acetat), 1700 og 1512 cm^{-1} (CONH). τ værdierne (DMSO- d_6) indbefatter 2,1 til 2,5 (multiplet; aromatiske protoner), 2,98 (singlet; CHCl_2), 7,6 (singlet; CH_3CO), 8,5 (singlet; t-butylester).

b) 3-Acetoxymetyl-7 β -(2-hydroxymino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylsyre (syn-isomer)

En opløsning af 3,0 g t-butyl-3-acetoxymetyl-7 β -(2-dikloracetoxymino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylat i 25 ml trifluoreddikesyre henstod ved stuetemperatur i 10 min. Overskydende syre fjernedes under nedsat tryk og benzen afdampedes fra remanensen der blev optaget i ætylacetat og ekstraheret over i vandigt natriumbikarbonat. Den vandige fase vaskedes med ætylacetat, syrnedes og ekstraheredes med ætylacetat. Ekstrakterne forenedes, tørre-

des og koncentreredes til ca. 5 ml hvorefter de sattes dråbevis til 200 ml petroleumsæter. Det faste stof som udfældede sig filtreredes og tørredes, hvorved der vandtes 1,9 g (88%) 3-acetoxymetyl-7 β -(2-hydroxyimino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylsyre (syn-isomeren) som et hvidt fast stof, $\alpha_D = + 68^\circ$ (c = 0,8, DMSO), λ_{max} . (EtOH) 254 nm ($\epsilon=17600$), ν_{max} . (nujol) 3380 (NH og OH), 1778 (β -laktam), 1720 (COOH og acetat), 1666 og 1540 cm^{-1} (CONH). τ værdier (DMSO-d₆) indbefatter 0,32 (doublet, J 9 Hz; NH fra syn-isomer), 1,00 (doublet, J 9 Hz; NH fra anti-isomer, udgørende ca. 10% af produktet), 2,15 til 2,7 (multiplet; aromatiske protoner), 7,8 (singlet; CH₃CO).

Eksempel 3

Natrium-3-acetoxymetyl-7 β -2-hydroxyimino-2-(tien-2-yl)-acetamido-7-ceph-3-em-4-karboxylat (syn-isomer)

a) 2-Dikloracetoxymino-2-(tien-2-yl)-acetylchlorid (syn-isomer)

27,2 g fosforpentaklorid sattes portionsvis i løbet ca. 20 min til en omrørt og afkølet (isbad) suspension af 37,0 g af syn-isomeren af 2-dikloracetoxymino-2-(tien-2-yl)-eddikesyre i 370 ml metylenklorid. Blandingen omrørtes ved 0°C i yderligere 30 min., i løbet af hvilken periode alt det faste stof opløstes. Efter fjernelse af opløsningsmidlet under nedsat tryk afdampedes benzen fra remanensen ved 20°C og processen blev gentaget, hvorved der vandtes 2-dikloracetoxymino-2-(tien-2-yl)-acetylchlorid (syn-isomeren) som en olie der anvendtes direkte i næste trin.

b) t-Butyl-3-acetoxymetyl-7 β -2-dikloracetoxymino-2-(tien-2-yl)-acetamido-7-ceph-3-em-4-karboxylat (syn-isomer)

En opløsning af 2-dikloracetoxymino-(tien-2-yl)-acetylchlorid (syn-isomer) i 300 ml ætylacetat sattes til en omrørt opløsning af 43 g t-butyl-3-acetoxymetyl-7 β -aminoceph-3-em-4-karboxylat og 34 ml propylenoxyd i 400 ml ætylacetat ved 20°C. I begyndelsen udfældede der sig et fast stof, men det genopløstes gradvis. Temperaturen holdtes mellem 20°C og 30°C ved skiftevis afkøling og opvarmning af opløsningen. Efter fire timer vaskedes opløsningen med 2N saltsyre, mættet natriumbikarbonatopløsning, vand og saltlage

og tørredes og koncentreredes under nedsat tryk, hvorved den i overskriften angivne ester vandtes som en olie der brugtes direkte i næste trin.

c) 3-Acetoxymetyl-7 β - $\sqrt{2}$ -dikloracetoxyimino-2-(tien-2-yl)-acetamido-7-ceph-3-em-4-karboxylsyre (syn-isomer)

En opløsning af t-butyl-3-acetoxymetyl-7 β - $\sqrt{2}$ -dikloracetoxyimino-(tien-2-yl)-acetamido-7-ceph-3-em-4-karboxylat (syn-isomer) i 20 ml anisol behandledes med 100 ml trifluoreddikesyre. Efter 5 min. ved 20°C koncentreredes opløsningen under nedsat tryk ved 35°C. Der tilsattes ætylacetat og opløsningen koncentreredes påny, hvorefter der udskilte sig et fast stof. Ætylacetat afdampedes fra remanensen yderligere tre gange og det faste stof opsamledes og vaskedes med æter, hvorved der vandtes 37 g (53%) af syn-isomeren af 3-acetoxymetyl-7 β - $\sqrt{2}$ -dikloracetoxyimino-2-(tien-2-yl)-acetamido-7-ceph-3-em-4-karboxylsyre, λ_{max} (ætanol) 263 nm ($\epsilon=14800$), τ værdier (DMSO-d₆) indbefatter -0,19 (doublet, J 8 Hz; NH), 3,02 (singlet; CHCl₂), 7,94 (singlet; OCOCH₃).

d) 3-Acetoxymetyl-7 β - $\sqrt{2}$ -hydroxyimino-2-(tien-2-yl)-acetamido-7-ceph-3-em-4-karboxylsyre (syn-isomer)

36,1 g af syn-isomeren af 3-acetoxymetyl-7 β - $\sqrt{2}$ -dikloracetoxyimino-2-(tien-2-yl)-acetamido-7-ceph-3-em-4-karboxylsyre fordeltes mellem ca. 250 ml ætylacetat og 200 ml mættet natriumbikarbonatopløsning. Lagene adskiltes og ætylacetatopløsningen ekstraheredes endnu to gange med natriumbikarbonatopløsning. De forenede ekstrakter vaskedes med ætylacetat og dækkedes derefter med ætylacetat og syrnedes forsigtigt med koncentreret saltsyre. Lagene adskiltes og det vandige lag ekstraheredes endnu to gange med ætylacetat. De forenede ekstrakter vaskedes med vand og saltlage, tørredes og koncentreredes under nedsat tryk til et ringe rumfang (ca. 60 ml), der sættes dråbevis til ca. 1500 ml omrørt petroleumsater (kogepunkt 40-60°C). Det resulterende brungule faste stof opsamledes og gav 27,5 g (95%) af syn-isomeren af 3-acetoxymetyl-7 β - $\sqrt{2}$ -hydroxyimino-2-(tien-2-yl)-acetamido-7-ceph-3-em-4-karboxylsyre.

e) Natrium-3-acetoxymetyl-7 β - $\sqrt{2}$ -hydroxyimino-(tien-2-yl)-acetamido-7-ceph-3-em-4-karboxylat (syn-isomer)

En opløsning af 12,6 g 2-ætylhexoat i 120 ml ætylacetat

sattes til en omrørt opløsning af 27,3 g af syn-isomeren af 3-acetoxymetyl-7β- $\sqrt{2}$ -hydroxyimino-2-(tien-2-yl)-acetamido-7-ceph-3-em-4-karboxylsyre i 270 ml ætylacetat ved 20°C. Blandingen afkøledes til 0°C i en time og det lyst brungule faste stof frafiltreredes, vaskedes med ætylacetat og æter og tørredes i vakuum til 25,1 g (87,5%) af det i overskriften angivne natriumsalt, $\alpha_D = +78,5^\circ$ (c= 1,1 i DMSO), λ_{max} . (pH 6 puffer) 261 nm ($\epsilon = 15200$), λ_{infl} . 285 nm ($\epsilon = 10200$), τ (D_2O) 2,41 (d, 5 Hz; tienyl-C-3 H eller C-5 H), 2,64 (d, J 4 Hz; tienyl C-5 H eller C-3 H), 2,84 (dd, J 4 og 5 Hz; tienyl C-4 H), 4,12 (d, J 5 Hz; C-7 H), 4,78 (d, J 5 Hz; C-6 H), 5,08 og 5,28 (2ds, grene af en kvartet, J 12 Hz; C-3 CH_2), 6,33 og 6,65 (2ds, grene af en kvartet, J 18 Hz; C-2 CH_2) og 7,91 (s; $OCOCH_3$).

Eksempel 4

7β-(2-hydroxyimino-2-fenylacetamido)-3-(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)-tiometylceph-3-em-4-karboxylsyre (syn-isomer)

a) 7β-Formamido-3-(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)-tiometylceph-3-em-4-karboxylsyre

En opløsning af 24,0 g 7β-formamido-3-acetoxymetylceph-3-em-4-karboxylsyre og 10,56 g 5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-tiol i 600 ml M pH 6,4 fosfatpuffer opvarmedes til 60°C i 4 1/2 timer. Opløsningen afkøledes til 20°C og pH-værdien reguleredes fra 6 til 5 med fosforsyre. Opløsningen ekstraheredes med ætylacetat, det vandige lags pH-værdi førtes til 2 med fosforsyre og produktet ekstraheredes over i ætylacetat. Ekstrakten vaskedes med saltlage, tørredes og koncentreredes til et ringe rumfang under nedsat tryk, hvorefter den sattes til omrørt petroleumsæter. Det resulterende faste stof opsamledes og tørredes til 9,36 g af den i overskriften angivne forbindelse, $\alpha_D = -98^\circ$ (c= 1 i DMSO), λ_{max} . (pH 6 puffer) 271 nm ($\epsilon = 11400$), τ værdier ($D_2O + NaHCO_3$) indbefatter 1,74 (s; CHO), 4,30 (d, J 4,5 Hz; C-7 H), 4,88 (d, J 4,5 Hz; C-6 H) og 7,25 (s; CH_3).

b) Difenylmetyl-7β-formamido-3-(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)-tiometylceph-3-em-4-karboxylat

En opløsning 8,5 g 7β-formamido-3-(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)-tiometylceph-3-em-4-karboxylsyre i 300 ml tetrahydrofuran be-

handledes med overskud af en opløsning af difenyldiazometan i 300 ml petroleumsater, og blandingen holdtes ved 20°C i 16 timer. Der tilsattes nogle få dråber eddikesyre og opløsningsmidlerne fjernedes under nedsat tryk. Den resulterende gule sirup opløstes i ætylacetat og vaskedes med natriumbikarbonatopløsning. Der udfældede sig 7,5 g af et fast stof som tørredes i vakuum. En prøve på 5,77 g af det våde faste stof opløstes i metylenklorid og opløsningen tørredes og koncentreredes under nedsat tryk. Remanensen krystalliseredes fra metanol, hvorved der vandtes 5,08 g af den i overskriften angivne ester, smeltepunkt 108°C (sønderdeling), λ_{max} (EtOH) 268 nm ($\epsilon=12400$), $\bar{\nu}$ værdier (CDCl_3 + en smule DMSO- d_6) indbefatter 1,50 (d, J 9 Hz; NH), 1,72 (s; HCO), 6,30 (singlet; C-2 CH_2) og 7,31 (singlet; CH_3).

c) Difenylmetyl-7 β -amino-3-(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)-tiometylceph-3-em-4-karboxylat-hydroklorid

1,8 ml fosforoxyklorid sattes dråbevis i løbet af 2 min. til en omrørt og afkølet (0°C) suspension af 4,1 g difenylmetyl-7 β -formamido-3-(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)-tiometylceph-3-em-4-karboxylat i tør metanol. Efter 30 min. koncentreredes den gule opløsning under nedsat tryk. Der sattes ætylacetat til remanensen og det resulterende faste stof opsamledes og vaskedes med æter, hvorved der vandtes det i overskriften angivne hydroklorid, λ_{max} (EtOH) 266 nm ($\epsilon=11300$), ν_{max} (nujol) indbefatter 2590 (NH_3^+), 1778 (β -laktam) og 1710 cm^{-1} (ester). $\bar{\nu}$ værdier (DMSO- d_6) indbefatter 0,50 (bred m; NH_3), 2,3 til 2,7 (m; fenylprotoner), 3,02 (s; CHPh_2), 4,66 + 4,76 (m; C-7 H og C-6 H), 5,39 + 5,69 (2ds, grene af en kvartet, J 13 Hz; C-3 CH_2S), 6,15 (singlet; C-2 CH_2) og 7,36 (singlet; CH_3).

d) Difenylmetyl-7 β -amino-3-(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)-tiometylceph-3-em-4-karboxylat

5 g Difenylmetyl-7 β -amino-3-(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)-tiometylceph-3-em-4-karboxylat-hydroklorid rystedes med mættet natriumbikarbonatopløsning og ætylacetat. Lagene adskiltes og det vandige lag genekstraheredes med ætylacetat. De forenede ætylacetat-ekstrakter vaskedes med natriumbikarbonatopløsning og saltlage, tørredes og koncentreredes under nedsat tryk. Remanensen krystalliseredes fra ætylacetat/æter, hvorved der vandtes 2,75 g af den i

overskriften angivne fri base, smeltepunkt 152°C (sønderdeling), λ_{max} . (EtOH) 268 nm ($\epsilon = 9000$), ν_{max} . (CHBr₃) indbefatter 3400 og 3335 (NH₂), 1772 (β -laktam), 1720 (ester). τ værdier (CDCl₃) indbefatter 2,50 til 2,75 (m; fenylprotoner), 3,00 (s; CHPh₂), 7,31 (singlet; CH₃) og 8,22 (s; NH₂).

e) 7 β -(2-Hydroxyimino-2-fenylacetamido)-3-(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)-tiometylceph-3-em-4-karboxylsyre (syn-isomer)

En 1-molær opløsning af syn-isomeren af 2-dikloracetoxyimino-2-fenylacetylchlorid i 3,8 ml ætylacetat sættes i løbet af 5 min. til en omrørt suspension af 1,73 g difenylmetyl-7 β -amino-3-(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)-tiometylceph-3-em-4-karboxylat i 20 ml ætylacetat indeholdende 0,9 ml propylenoxyd ved 20°C. Efter at tilsætning var fuldført henstod opløsningen i en time hvorefter den fortyndedes med ætylacetat og vaskedes med 2N saltsyre, natriumbikarbonatopløsning, vand og saltlage. Den tørrede opløsning inddampe- des til 2,76 g af et rødt skum. 2,6 g af skummet opløstes i 5 ml anisol og behandledes med 20 ml trifluoreddikesyre. Efter 5 min. koncentreredes opløsningen under nedsat tryk og remanensen opløstes i ætylacetat. Opløsningen vaskedes med vand og ekstraheredes derefter med natriumbikarbonatopløsning. De forenede vandige ekstrakter vaskedes med ætylacetat, syrnedes med 2N saltsyre og ekstraheredes over i ætylacetat. De forenede ekstrakter vaskedes med saltlage, tørredes, koncentreredes under nedsat tryk til et ringe rumfang og sættes dråbevis til ca. 500 ml omrørt petroleumsater, hvorved der vandtes 1,38 g af den i overskriften angivne syre som et fast stof. $\alpha_D = -79^\circ$ ($c = 1,2$ i DMSO), λ_{max} . (pH 6 puffer) 256 nm ($\epsilon = 19250$), ν_{max} . (nujol) indbefatter 3650-2100 (bundet OH), 3250 (NH), 1769 (β -laktam), 1660 + 1525 cm⁻¹ (CONH). τ (DMSO-d₆) 0,33 (d, J 8 Hz; CONH), 2,2 til 2,7 (m; fenylprotoner), 4,12 (dd, J 5 og 8 Hz; C-7 H), 4,78 (d, J 5 Hz; C-6 H), 5,43 + 5,77 (2 ds, grene af en kvartet, J 13 Hz; C-3 CH₂), 6,17 + 6,41 (2 ds, grene af en kvartet, J 18 Hz; C-2 CH₂) og 7,30 (s; CH₃).

Eksempel 5 - 16Generel fremgangsmåde til fremstilling af 7 β -(2-hydroxyimino-2-arylacetamido)-3-(substituerede)-metylceph-3-em-4-karboxylsyreri) Fremstilling af de som mellemprodukt anvendte 2-dikloracetoxyminoesterMetode A

Til en opløsning af t-butyl- eller difenylmetylesteren af 7 β -amino-3-(substitueret)-metylceph-3-em-4-karboxylsyre (1 ækvivalent) i ætylacetat sættes der dråbevis og under omrøring ved stuetemperatur en opløsning af 1-1,15 ækvivalenter af vedkommende 2-dikloracetoxymino-2-arylacetylchlorid (syn- eller anti-isomeren) i ætylacetat. Blandingen omrørtes i en periode på 1-2 timer i løbet af hvilken hydrokloridet af 7 β -amino-3-(substitueret)-metylceph-3-em-4-karboxylsyreester udfældedes og fjernedes ved filtrering. Filtratet vaskedes successivt med 2N saltsyre og vand og kortvarigt med mættet natriumhydrogenkarbonatopløsning og saltlage. Det organiske lag tørredes og indampedes til den ønskede 2-dikloracetoxyminoester som et skum eller en olie.

Metode B

Til en opløsning af 1 ækvivalent af t-butyl- eller difenylmetylesteren af 7 β -amino-3-(substitueret)-metylceph-3-em-4-karboxylsyren og 3-15 ækvivalenter propylenoxyd i ætylacetat (metylenchlorid anvendtes dog i eksempel 7) sættes der dråbevis og under omrøring ved stuetemperatur en opløsning af 1,05 -125 ækvivalenter af syn-isomeren af vedkommende 2-dikloracetoxymino-2-arylacetylchlorid i ætylacetat. Omrøringen fortsattes indtil reaktionen var fuldført (konstateret ved tyndlagskromatografi; sædvanligvis 40 min. til 2 timer) ved stuetemperatur. Reaktionsopløsningen oparbejdedes derefter som beskrevet under metode A til den ønskede ester.

Metode C

En opløsning af 1-1,1 ækvivalenter af syn-isomeren af 2-dikloracetoxymino-2-arylacetylchloridet i ætylacetat sættes drå-

bevis til en omrørt suspension af 1 ækvivalent difenylmetyl-7 β -amino-3-acyloxy-metylceph-3-em-4-karboxylat-p-toluensulfonsyresalt og 3-20 ækvivalenter propylenoxyd i ætylacetat ved stuetemperatur. Efter omrøring i 20 min. til 2 timer oparbejdedes den resulterende opløsning som beskrevet under metode A til den ønskede ester.

Metode D

Som metode C undtagen at reaktionen gennemførtes i en blanding af acetonitril og dimetylacetamid i stedet for ætylacetat/propylenoxyd; dette gælder kun eksempel 12.

ii) Fjernelse af beskyttelsesgrupperne på mellemprodukt-estrene

Metode E

Den t-butyl- eller difenylmetyl-2-dikloracetoxyiminoester der fremstilledes ved metode A eller B opløstes i trifluoreddikesyre (7-15 mg/g ester) og henstod ved stuetemperatur i 5-10 min., hvorefter der inddampedes under nedsat tryk. Råproduktet behandledes undertiden azeotropt med benzen for at fjerne spor af trifluoreddikesyre. Råproduktet blev optaget i ætylacetat og ekstraheredes med en mættet opløsning af natriumhydrogenkarbonat. De vandige ekstrakter vaskedes med ætylacetat og syrnedes derpå med 2N saltsyre og ekstraheredes over i ætylacetat. Det organiske lag fraskiltes, tørredes og inddampedes til et ringe rumfang og sættes dråbevis til et stort, velomrørt rumfang petroleumsater (kogepunkt 40-60°C). Det resulterende amorfe faste stof opsamledes og tørredes i vakuum, hvorved vandtes den ønskede 7 β -(2-hydroxyimino-2-arylacetamido)-3-(substituerede)-metylceph-3-em-4-karboxylsyre.

Metode F

De estere der fremstilledes ved metoderne A-D opløstes i anisol (1-15 ml/g ester) og behandledes med trifluoreddikesyre (4-10 ml/g ester) ved stuetemperatur. Efter 5-10 min. fjernedes trifluoreddikesyren ved afdampning under nedsat tryk, og den ønskede syre isoleredes som beskrevet under metode E.

iii) Fremstilling af difenylmetyl-7 β -amino-3-acyloxymetyl-ceph-3-em-4-karboxylat-toluen-p-sulfonatsalte, anvendt som udgangsmaterialer i eksemplerne 11-14 inkl.

a) Difenylmetyl-3-pivaloyloxymetyl-7 β -(tien-2-yl)-3-acetamidoceph-3-em-4-karboxylat

En opløsning af 2,4 ml pyridin i 5 ml tørt tetrahydrofuran sættes til en omrørt opløsning af 3,12 g difenylmetyl-3-hydroxymetyl-7 β -(tien-2-yl)-acetamidoceph-3-em-4-karboxylat og 7,2 g pivaloylklorid i 150 ml tørt tetrahydrofuran ved 20°C. Opløsningen omrørtes ved 20°C i 16 timer, filtreredes og koncentreredes under nedsat tryk. Remanensen opløstes i ætylacetat og vaskedes successivt med natriumbikarbonatopløsning, 2N saltsyre, natriumbikarbonatopløsning, vand og saltlage. Den tørrede opløsning koncentreredes under nedsat tryk til en fast remanens som tritureredes med æter, hvorved der vandtes 2,7 g (75%) af den i overskriften angivne ester, $\alpha_D = +5,1$ (c=1,4, CHCl₃), $\lambda_{\text{infl.}}$ (ætanol) 235 ($\epsilon=14100$), 257 ($\epsilon=8300$) og 263 nm ($\epsilon=8050$). $\nu_{\text{max.}}$ (CHBr₃) 1787 (β -laktam), 1722 (ester), 1680 og 1510 cm⁻¹ (CONH). τ værdier (CDCl₃) indbefatter 8,81 (singlet; C(CH₃)₃).

På lignende måde fremstilledes:

b) Difenylmetyl-3-benzoyloxymetyl-7 β -(tien-2-yl)-acetamidoceph-3-em-4-karboxylat,

udbytte 88%, $\lambda_{\text{max.}}$ (EtOH) 223 nm ($\epsilon=28600$), $\lambda_{\text{infl.}}$ 260 ($\epsilon=9800$) og 278,5 nm ($\epsilon=7300$). $\nu_{\text{max.}}$ (CHBr₃) 1795 (β -laktam), 1729 (ester), 1690 og 1516 cm⁻¹ (CONH). τ værdier (CDCl₃) indbefatter 2,3 til 3,1 (aromatiske protoner), 6,18 (singlet; tienyl-CH₂), 4,62 + 5,02 (2 doubletter, J 14 Hz; C-3 CH₂OCO).

c) Difenylmetyl-3-krotonoyloxymetyl-7 β -(tien-2-yl)-acetamidoceph-3-em-4-karboxylat,

udbytte 52%, $\alpha_D = +7,2^\circ$ (c=0,8 i CHCl₃), $\lambda_{\text{infl.}}$ (ætanol) 237,5 nm ($\epsilon=14400$) og 260 nm ($\epsilon=8000$). $\nu_{\text{max.}}$ (CHBr₃) 1783 (β -laktam), 1719 (ester), 1680 og 1510 cm⁻¹ (CONH). τ værdier (CDCl₃) indbefatter 6,19 (singlet; tienyl-CH₂) og 8,12 (dobbelt dublet, J 2 og 7 Hz; CH=CHCH₃).

d) Difenylmetyl-3-isobutyryloxymetyl-7 β -(tien-2-yl)-acetamidoceph-3-em-4-karboxylat,

udbytte 75%, $\alpha_D = +4^\circ$ ($c = 0,9$ i CHCl_3), $\lambda_{\text{infl.}}$ (EtOH) 235 ($\epsilon = 13400$), 257 ($\epsilon = 7900$) og 261,5 nm ($\epsilon = 7750$). $\downarrow$ max. (CHBr_3) 1767 (β -laktam), 1710 (ester), 1667 og 1500 cm^{-1} (CONH). τ værdier (CDCl_3) indbefatter 6,19 (singlet; tienyl CH_2), 8,89 (doublet, J 6,5 Hz; $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$).

e) Difenylmetyl-7 β -amino-3-pivaloyloxymetylceph-3-em-4-karboxylat-toluen-p-sulfonatsalt

En opløsning af 6,2 g fosforpentaklorid i 80 ml metylenklorid sættes til en afkølet (-10°C) og omrørt opløsning af 6,0 g difenylmetyl-3-pivaloyloxymetyl-7 β -(tien-2-yl)-acetamidoceph-3-em-4-karboxylat og 9,6 ml pyridin i 80 ml metylenklorid. Efter 30 min. tilsættes der 100 ml metanol med en sådan hastighed at temperaturen holdt sig på -10°C . Derefter lod man opløsningen opvarme til 20°C og efter tre timer ved 20°C afkøledes den til 0°C . Der sættes 140 ml 2N saltsyre til den kraftigt omrørte opløsning. Efter at omrøringen havde fortsat i en time fraskilttes metylenkloridlaget og vaskedes successivt med 2N saltsyre, natriumbikarbonatopløsning, vand og saltlage, hvorpå det tørredes og koncentreredes under nedsat tryk. Den tilbageværende gummi opløstes i 10 ml ætylacetat og behandledes med en opløsning af 1,89 g toluen-p-sulfonsyremonohydrat i 10 ml ætylacetat. Den afkølede opløsning afsatte krystaller som omsamledes og vaskedes med ætylacetat og æter, hvorved der vandtes 4,34 g (66%) af det i overskriften angivne salt, $\alpha_D = +5,9^\circ$ ($c = 1$, DMSO), $\lambda_{\text{max.}}$ (ætanol) 261,5 nm ($\epsilon = 7700$), $\lambda_{\text{infl.}}$ 267,5 ($\epsilon = 7400$) og 226,5 nm ($\epsilon = 16600$). $\downarrow$ max. (CHBr_3) 2600-2800 (NH_3^+), 1800 (β -laktam) og 1731 cm^{-1} (ester). τ værdier (CDCl_3) indbefatter 2,20 + 2,98 (2 doubletter, J 8 Hz; toluensulfonat aromatiske protoner) og 8,89 (singlet; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

På lignende måde fremstilledes:

f) Difenylmetyl-7 β -amino-3-benzoyloxymetylceph-3-em-4-karboxylat-toluen-p-sulfonatsalt

nåle, udbytte 75%, $\alpha_D = +9,5^\circ$ ($c = 0,94$ i DMSO), $\lambda_{\text{max.}}$ (ætanol) 221 ($\epsilon = 32200$) og 262 nm ($\epsilon = 9100$). $\downarrow$ max. (nujol) 2600-2800 (NH_3^+), 1804 (β -laktam) og 1730 cm^{-1} (ester). τ værdier (DMSO- d_6)

indbefatter 4,79 + 4,99 (2 dubletter, grene af en kvartet, J 14 Hz; C-3 CH_2) og 7,70 (singlet; CH_3).

g) Difenylmetyl-7 β -amino-3-krotonoyloxymetylceph-3-em-4-karboxylat-toluen-p-sulfonatsalt

udbytte 54%, $\alpha_D = + 7,3^\circ$ (c= 0,89 i DMSO), λ_{max} . (ætanol) 261,5 nm ($\epsilon = 8000$), λ_{infl} . 266 nm ($\epsilon = 7700$). ν_{max} . (CHBr_3) 2600-2700 (NH_3^+), 1790 (β -laktam), 1720 og 1221 cm^{-1} (ester). τ værdier (CDCl_3) indbefatter 2,20 + 2,89 (2 dubletter, grene af en kvartet, J 8 Hz; toluen-p-sulfonat aromatiske protoner) og 8,11 (dobbelt dublet, J 6,5 og 1,5 Hz; $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$).

h) Difenylmetyl-7 β -amino-3-isobutyryloxymetylceph-3-em-4-karboxylat-toluen-p-sulfonatsalt

udbytte 65%, $\alpha_D = + 5,3^\circ$ (c= 1,21 i DMSO), λ_{max} . (EtOH) 262 nm ($\epsilon = 8000$), ν_{max} . (CHBr_3) 1780 (β -laktam), 1718 cm^{-1} (ester). τ værdier (CDCl_3) indbefatter 2,21, 2,99 (2 dubletter, J 8 Hz; toluen-p-sulfonat) og 8,91 (dublet, J 6 Hz; $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$).

Eksempel 5

a) t-Butyl-7 β -(2-dikloracetoxymino-2-fenylacetamido)-3-metylceph-3-em-4-karboxylat (syn-isomer)

Lysegult skum, udbytte 75%, ν_{max} . (CHBr_3) 3400 (NH), 1782 (β -laktam), 1712 (ester), 1782 og 1693 cm^{-1} (CONH). τ værdier (DMSO-d6) værdier indbefatter 2,15-2,60 (multiplet; aromatiske protoner), 3,03 (singlet; CHCl_2), 80,3 (singlet; C-3 metyl), 8,54 (singlet; t-butyl-ester) fremstillet ved metode A.

b) 7 β -(2-hydroxymino-2-fenylacetamido)-3-metylceph-3-em-4-karboxylsyre (syn-isomer indeholdende ca. 10% af anti-isomeren)

88%, ν_{max} . (nujol) 3270 (NH), 1760 (β -laktam), 2600 og 1710 (COOH), 1670 og 1530 cm^{-1} (CONH). τ værdier (DMSO-d6) indbefatter 0,36 (dublet, J 9 Hz; NH fra syn-isomer), 1,15 (dublet, J 9 Hz; NH fra anti-isomer), 2,25-2,65 (multiplet; aromatiske protoner), 7,92 (singlet; CH_3), fremstilledes ved metode E.

Eksempel 6

a) Difenylmetyl-7 β -(2-dikloracetoxyimino-2-fenylacetamido)-3-metyltiometylceph-3-em-4-karboxylat (syn-isomer)

vandtes som en olie, ν_{max} . (CHBr_3) 3500 (OH), 1790 (β -laktam), 1726 (ester), 1696 og 1520 cm^{-1} (CONH). τ værdier (DMSO- d_6) 2,1-2,8 (multiplet; aromatiske protoner), 3,05 (singlet; difenylmetyler), 4,05 (kvartet, J 9 Hz og 4,5 Hz; C-7 H), 4,85 (dublet, J 4,5 Hz; C-6 H), 6,45 (bred singlet; C-2 og C-3 CH_2), 8,2 (singlet; SCH_3) fremstilledes ved metode A.

b) 7 β -(2-hydroxyimino-2-fenylacetamido)-3-metyltiometylceph-3-em-4-karboxylsyre (syn-isomer)

$\alpha_D = +47,5^\circ$ ($c = 1$ i DMSO), λ_{max} . (pH 6 fosfatpuffer) 255 nm ($\epsilon = 18400$), ν_{max} . (nujol) 3270 (NH og OH), 1752 (β -laktam), 1660 og 1518 cm^{-1} (CONH). τ (DMSO- d_6) 0,35 (dublet, J 9 Hz; NH), 2,3-2,7 (multiplet; aromatiske protoner), 4,15 (kvartet, J 9 Hz og 4,5 Hz; C-7 H), 4,7 (dublet, J 4,5 Hz; C-6 H), 6,35 (bred singlet; C-2 og C-3 CH_2), 7,98 (singlet; SCH_3) fremstilledes ved metode E.

Eksempel 7

a) Difenylmetyl-7 β -(2-dikloracetoxyimino-2-fenylacetamido)-3-vinylceph-3-em-4-karboxylat (syn-isomer)

Som et gult skum, ν_{max} . (CHBr_3) 3500 (OH), 3380 (NH), 1770 (β -laktam), 1720 (ester), 1685 og 1510 cm^{-1} (CONH). τ værdier (CDCl_3) indbefatter 2,2-2,85 (multiplet; aromatiske protoner), 4,0-5,0 (multiplet; C-6 H, C-7 H og vinyl- CH_2), 6,40 (bred singlet; C-2 og C-3 CH_2) fremstilledes ved metode B.

b) 7 β -(2-hydroxyimino-2-fenylacetamido)-3-vinylceph-3-em-4-karboxylsyre (syn-isomer)

Som et hvidt fast stof i et udbytte på 45%, $\alpha_D = -72^\circ$ ($c = 0,85$ i DMSO), λ_{max} . (pH 6 puffer) 285 nm ($\epsilon = 16400$), ν_{max} . (nujol) 3270 (NH og OH), 1754 (β -laktam), 1710 (COOH), 1660 og 1520 cm^{-1} (CONH). τ værdier (DMSO- d_6) indbefatter 0,30 (dublet, J 9 Hz; NH), 2,3-2,6 (multiplet; aromatiske protoner), 3,03 (kvartet, J 11

Hz og 18 Hz; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4,37 og 4,66 (to dubletter, J 11 Hz og 18 Hz; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6,08 og 6,41 (to dubletter, grene af en kvartet, J 18 Hz; C-2 CH_2) fremstilledes ved metode E.

Eksempel 8

a) t-Butyl-3-acetoxymetyl-7 β - $\sqrt{2}$ -dikloracetoxymino-2-(tien-2-yl)-acetamido-7-ceph-3-em-4-karboxylat (syn-isomer)

isoleredes som en olie ved metode A og beskyttelsesgrupperne fjernedes ved metode F, hvorved der vandtes

b) 3-Acetoxymetyl-7 β - $\sqrt{2}$ -hydroxymino-2-(tien-2-yl)-acetamido-7-ceph-3-em-4-karboxylsyre (syn-isomer)

som et amorft fast stof i en mængde på 0,36 g, $\alpha_D = + 57^\circ$ (c= 0,8 i DMSO), λ_{max} . (ætanol) 263 nm ($\epsilon = 13900$), ν_{max} . (nujol) 3280 (NH), 1772 (β -laktam), 1720 (acetat) og 1662 og 1530 cm^{-1} (CONH). τ værdier (DMSO- d_6) indbefatter 0,23 (dublet, J 8 Hz; NH), 23,6 (dobbelte dublet, J 1 og 5 Hz; tienyl C-5 H), 2,82 (multiplet; tienyl C-3 H og C-4 H) og 7,93 (singlet; OCOCH_3).

Eksempel 9

a) Difenylmetyl-3-azidometyl-7 β -(2-dikloracetoxymino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylat (syn-isomer)

vandtes som et fast stof, udbytte 46%, λ_{max} . (EtOH) 254 nm ($\epsilon = 18000$), ν_{max} . (CHBr_3) 3420 (NH), 2128 (N_3), 1800 (β -laktam). τ værdier (CDCl_3) indbefatter 2,1-2,85 (multiplet; aromatiske protoner), 3,79 (singlet; CHCl_2), fremstillet ved metode B. Fjernelse af beskyttelsesgrupper ved metode F gav

b) 3-Azidometyl-7 β -(2-hydroxymino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylsyre (syn-isomer)

Et udbytte på 85%, $\alpha_D = + 70^\circ$ (c= 0,84 i DMSO), λ_{max} . (pH 6 fosfatpuffer) 253,5 nm ($\epsilon = 18800$), ν_{max} . (nujol) 3260 (NH), 2096 (N_3), 1762 (β -laktam), 1650 og 1520 cm^{-1} (CONH). τ værdier (DMSO- d_6) indbefatter 0,30 (NH), 2,3-2,65 (aromatiske protoner), 5,57 og 6,06 (to dubletter, J 13 Hz; C-3 CH_2).

Eksempel 10

a) Difenylmetyl-7 β -(2-dikloracetoxymino-2-fenylacetamido)-3-metoxymetylceph-3-em-4-karboxylat (syn-isomer)

Som et lysegult skum, udbytte 2,31 g (94%), $\alpha_D = +24^\circ$ ($c=0,8$ i DMSO), $\lambda_{\max}$. (EtOH) 256 nm ($\epsilon=17800$), $\nu_{\max}$. (nujol) 1790 (β -laktam), 1725 (COOR), 1698 og 1520 cm^{-1} (amid). τ værdier (DMSO- d_6) indbefatter 2,40-2,75 (multiplet; aromatiske protoner), 3,75 (singlet; CHCl_2), 6,80 (singlet; $-\text{OCH}_3$) fremstilledes ved metode B og beskyttelsesgruppen fjernedes ved metode F, hvorved der vandtes

b) 7 β -(2-hydroxymino-2-fenylacetamido)-3-metoxymetylceph-3-em-4-karboxylsyre (syn-isomer)

Som et fast stof, udbytte 55%. $\alpha_D = +77^\circ$ ($c=1,02$ i DMSO), $\lambda_{\max}$. (EtOH) 253 nm ($\epsilon=16800$), $\nu_{\max}$. (nujol) 1785 (β -laktam), 1730 (COOH), 1678 og 1580 cm^{-1} (amid). τ værdier (DMSO- d_6) indbefatter 0,35 (doublet, J 9 Hz; NH), 2,3 til 2,6 (multiplet; aromatiske protoner), 4,14 (kvartet, J 9 Hz og 4,5 Hz; C-7 H), 4,79 (doublet, J 4,5 Hz; C-6 H), 6,80 (singlet; OCH_3).

Eksempel 11

a) Difenylmetyl-7 β -(2-dikloracetoxymino-2-fenylacetamido)-3-pivaloyloxymetylceph-3-em-4-karboxylat (syn-isomer)

Vandtes som en olie ved metode C og beskyttelsen fjernedes straks ved metode F, hvorved der vandtes

b) 7 β -(2-hydroxymino-2-fenylacetamido)-3-pivaloyloxymetylceph-3-em-4-karboxylsyre (syn-isomer)

Som et gult fast stof, udbytte 74%. $\alpha_D = +62^\circ$ ($c=1$ i DMSO), $\lambda_{\max}$. (pH6 fosfatpuffer) 253,5 nm ($\epsilon=17200$), $\nu_{\max}$. (nujol) 3700 -

2200 (bundet OH), 1771 (β -laktam), 1710 (ester og karboxylsyre), 1665 og 1526 cm^{-1} (CONH). τ værdier (DMSO- d_6) indbefatter 0,34 (doublet, J 8 Hz; NH), 2,3-2,65 (multiplet; aromatiske protoner) og 8,82 (singlet; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

Eksempel 12

a) Difenylmetyl-3-benzoyloxymetyl-7 β -(2-dikloracetoxymino)-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylat

isoleredes som en blanding af syn- og anti-isomerer fremstillet ved metode D. Fjernelse af beskyttelsen af blandingen ved metode F og adskillelse af syrerne ved præparativ lagkromatografi på Merck silicagel 254F plader under anvendelse kloroform/metanol/eddikesyre 90:7:5 (rumfang) gav som den langsomst bevægende komponent

b) 3-Benzoyloxymetyl-7 β -(2-hydroxymino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylsyre (syn-isomer)

$\alpha_D = + 54,5^\circ$ ($c = 1$ i DMSO), λ_{max} . (pH 6 fosfatpuffer) 236,5 nm ($\epsilon = 22200$), $\lambda_{\text{infl.}}$ 250 nm ($\epsilon = 19600$), λ_{max} . (nujol) 3680-2200 (bundet OH), 1770 (β -laktam), 1710 (karboxylsyre og ester), 1680 og 1515 cm^{-1} (CONH), τ værdier (DMSO- d_6) indbefatter 0,32 (doublet, J 8 Hz; NH), 2,00-2,50 (multiplet; aromatiske protoner) og 6,16 og 6,38 (2 doubletter, grene af en kvartet, J 18 Hz; C-2 CH_2), og

den hurtigst bevægende komponent gav den tilsvarende anti-isomer i en mængde på 77 mg, λ_{max} . (pH 6 fosfatpuffer) 233 nm ($\epsilon = 22500$), $\lambda_{\text{infl.}}$ 255 nm ($\epsilon = 15000$), λ_{max} . (nujol) 1770 (β -laktam), 1700 (karboxylsyre og ester), 1650 og 1520 cm^{-1} (CONH). τ værdier (DMSO- d_6) indbefatter 1,01 (doublet, J 8 Hz; NH), 1,94-2,50 (multiplet; aromatiske protoner) og 6,14 og 6,33 (2 doubletter, grene af en kvartet, J 18 Hz; C-2 CH_2).

Eksempel 13

3-Krotonoyloxymetyl-7 β -(2-hydroxymino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylsyre (syn-isomer)

som et amorft fast stof, udbytte 60%, $\alpha_D = + 54^\circ$ ($c = 1,0$ i DMSO), λ_{max} . (pH 6 fosfatpuffer) 252 nm ($\epsilon = 16700$), λ_{max} . (nujol) 1774 (β -laktam), 1710 (COOH), 1670 og 1530 cm^{-1} (CONH). τ værdier

(DMSO-d₆) indbefatter 0,35 (doublet, J 8 Hz; NH), 2,3 til 2,7 (multiplet; aromatiske protoner), 3,03 (dobbel kvartet, J 15 og 7 Hz; CH=CH-CH₃), 4,09 (doublet, J 15 og 1 Hz; CH=CH-CH₃), 8,14 (dobbel doublet, J 7 og 1 Hz; CH=CH-CH₃) fremstillede ved en kombination af metoderne C og F og mellemprodukttesten brugtes uden karakterisering.

Eksempel 14

a) Difenylmetyl-7β-(2-dikloracetoxymino-2-fenylacetamido)-3-isobutyryloxymetylceph-3-em-4-karboxylat (syn-isomer)

isoleredes som en gummi, $\alpha_D = +14^\circ$ (c= 1 i DMSO), $\lambda_{\max}$. (EtOH) 255 nm ($\epsilon = 12300$), $\nu_{\max}$. (CHBr₃) 3380 (NH), 1790 (β-laktam), 1695 og 1518 cm⁻¹ (CONH). τ værdier (CDCl₃) indbefatter 2,0-2,9 (multiplet; NH og aromatiske protoner), 3,74 (singlet; CHCl₂), 8,88 (doublet, J 7 Hz; gem-dimetyl) ved anvendelse af metode C. Fjernelse af beskyttelsen ved metode F gav

b) 7β-(2-hydroxymino-2-fenylacetamido)-3-isobutyryloxy-metylceph-3-em-4-karboxylsyre (syn-isomer)

som et fast stof, udbytte 87%, $\alpha_D = +52^\circ$ (c= 1,0 i DMSO), $\lambda_{\max}$. (EtOH) 253 nm ($\epsilon = 14100$), $\nu_{\max}$. (nujol) 3280 (NH), 1770 (β-laktam), 1660 og 1520 cm⁻¹ (amid). τ værdier (DMSO-d₆) indbefatter 0,33 (doublet, J 9 Hz; NH), 2,3-2,6 (multiplet; aromatiske protoner) og 8,86 (doublet, J 7 Hz; C(CH₃)₂).

Eksempel 15

a) t-Butyl-3-acetoxymetyl-7β-2-(4-klorfenyl)-2-dikloracetoxymino-acetamido-7-ceph-3-em-4-karboxylat (syn-isomer)

isoleredes som et gult skum ved metode B og beskyttelsen fjernedes ved metode F hvorved der vandtes

b) 3-Acetoxymetyl-7β-2-(4-klorfenyl)-2-hydroxymino-acetamido-7-ceph-3-em-4-karboxylsyre (syn-isomer)

som et fast stof (16% samlet udbytte regnet på 7β-amino-esteren), $\alpha_D = +62^\circ$ (c= 1,0 i DMSO), $\lambda_{\max}$. (pH 6 puffer) 258 nm ($\epsilon = 20900$), $\nu_{\max}$. (nujol) 3280 (NH), 1770 (β-laktam), 1660 og 1524 cm⁻¹ (CONH). τ værdier (DMSO-d₆) indbefatter 0,33 (doublet, J 9 Hz; NH)

og 7,98 (singlet; OCOCH_3).

Eksempel 16

a) t-Butyl-3-acetoxymetyl-7 β -(2-dikloracetoxymino-2-naft-1'-ylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylat (syn-isomer)

isoleredes som et fast stof, udbytte 70%, $\alpha_D = + 32^\circ$ ($c = 0,75$, DMSO), λ_{max} . (EtOH) 270 nm ($\epsilon = 13050$), ν_{max} . (CHBr_3) 3540 (OH), 3380 (NH), 1784 (β -laktam), 1738 cm^{-1} (OCOCH_3). τ værdier (CDCl_3) indbefatter 3,68 (singlet; CHCl_2), 7,93 (singlet; OCOCH_3), 8,46 (singlet; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ved metode B. Beskyttelsesfjernelse ved metode F gav

b) 3-Acetoxymetyl-7 β -(2-hydroxymino-2-naft-1'-ylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylsyre (syn-isomer)

udbytte 97%, $\alpha_D = + 44^\circ$ ($c = 0,72$ i DMSO), λ_{max} . (pH 6 fosfatpuffer) 260 nm ($\epsilon = 11850$), ν_{max} . (nujol) 1770 (β -laktam, 1714 cm^{-1} (OCOCH_3), τ værdier (DMSO- d_6) indbefatter 0,22 (dublet, J 9 Hz; NH), 1,3-2,5 (multiplet; aromatiske protoner), 7,94 (singlet; OCOCH_3).

Eksempel 17

7 β -7-hydroxymino-2-(tien-2-yl)-acetamido-7-3-(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)-tiometylceph-3-em-4-karboxylsyre (syn-isomer)

En opløsning af 0,585 g 2-dikloracetoxymino-2-(tien-2-yl)-acetylchlorid i 5 ml ætylacetat sættes til en omrørt suspension af 1 g difenylmetyl-7 β -amino-3-(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)-tiometylceph-3-em-4-karboxylat i 10 ml ætylacetat og 1 ml propylenoxyd ved 20°C . Efter 30 min. var alt det faste stof opløst. Opløsningen vaskedes med 2N saltsyre, mættet natriumbikarbonatopløsning, vand og saltlage, tørredes og koncentreredes til rått difenylmetyl-7 β -7-dikloracetoxymino-2-(tien-2-yl)-acetamido-7-3-(5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yl)-tiometylceph-3-em-4-karboxylat (syn-isomeren) som et solvateret skum i en mængde på 1,567 g. λ_{max} . (ætanol) 267,5 nm ($E_1^{1\%} \text{ cm} = 240$), τ værdier (CDCl_3) indbefatter 3,00 (singlet, CHPh_2), 3,75 (singlet; CHCl_2) og 7,35 (singlet; CH_3).

8 ml trifluoreddikesyre sættes til en opløsning af 1,387 g af den ovennævnte ester i 2 ml anisol ved 20°C . Efter 5 min. koncentreredes opløsningen under nedsat tryk og remanensen opløstes i ætylacetat. Opløsningsmidlet afdampedes og påny opløstes remanensen

i ætylacetat. Opløsningen vaskedes med vand og ekstraheredes derpå med natriumbikarbonatopløsning. De forenede ekstrakter vaskedes med ætylacetat og førtes derefter til pH 1,9 med koncentreret saltsyre og ekstraheredes med ætylacetat. Ekstrakten vaskedes med vand og saltlage, tørredes og koncentreredes under nedsat tryk til et skum. Triturering med æter gav 0,50 g af den i overskriften angivne forbindelse som et gulbrunt fast stof, $\alpha_D = -84^\circ$ ($c = 1$ i DMSO), λ_{max} . (pH 6 puffer) 271,5 nm ($\epsilon = 17600$), ν_{max} . (nujol) indbefatter 3250 (NH), 1780 (β -laktam), 2600 + 1710 (COOH) og 1674 + 1548 cm^{-1} (CONH), τ værdier (DMSO- d_6) 0,24 (doublet, J 8 Hz; NH), 2,37 og 2,82 (tienylprotoner), 4,12 (dobbellet doublet, J 5 og 8 Hz; C-7 H), 4,76 (doublet, J 5 Hz; C-6 H), 5,40 og 5,75 (2 doubletter, grene af en kvartet, J 13 Hz; C-3 CH_2), 6,13 + 6,40 (2 doubletter, grene af en kvartet, J 18 Hz; C-2 CH_2) og 7,29 (singlet; CH_3).

Eksempel 18

3-Acetoxymetyl-7 β -(2-hydroxyimino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylsyre (syn-isomer)

Til en under omrøring værende opløsning af 2,72 g 3-acetoxymetyl-7 β -aminoceph-3-em-4-karboxylsyre og 1,85 g natriumbikarbonat i 50 ml vand og 50 ml acetone sættes der dråbevis og under omrøring ved 5°C en opløsning af syn-isomeren af 2-diklor-acetoxymino-2-fenylacetylchlorid i 5 ml acetone i løbet af en periode på 5 min. Reaktionsblandingen omrørtes i en time ved stuetemperatur, og efter denne periode var pH-værdien 4,0. Acetonen fjernedes under nedsat tryk og blandingen ekstraheredes med ætylacetat. Ekstrakterne vaskedes med 2N saltsyre og mættet saltlage, tørredes og koncentreredes til ca. 5 ml. Opløsningen afkølede til -30°C i 15 min og filtreredes og det faste stof vaskedes med koldt ætylacetat og derpå petroleumsæter (kogepunkt $40-60^\circ\text{C}$) og tørredes, hvorved der vandtes 1,2 g (23%) af den i overskriften angivne syre som et ætylacetatsolvat, $\alpha_D = +64^\circ$, λ_{max} . (EtOH) 253 nm ($\epsilon = 18400$), ν_{max} . (nujol) 3260 (NH), 1760 (β -laktam), 1710 (acetat), 1650 og 1550 cm^{-1} (amid), τ værdier (DMSO- d_6) indbefatter 0,33 (doublet, J 9 Hz; NH) 2,3-2,65 (multiplet; aromatiske protoner), 7,96 (singlet; CH_3CO).

Eksempel 19

3-Acetoxymetyl-7 β -(2-hydroxyimino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylsyre (syn-isomer)

Til en suspension af 4,8 g 3-acetoxymetyl-7-aminoceph-3-em-4-karboxylsyre-p-toluensulfonsyresalt i 25 ml acetonitril/dimetylacetamid 6:1 sættes der dråbevis og under omrøring ved stuetemperatur en 3M opløsning af 2-dikloracetoxymino-2-fenylacetylchlorid (syn-isomeren) i 5 ml acetonitril. Reaktionsblandingen omrørtes ved stuetemperatur indtil opløsningen var homogen hvorefter den udhældtes i mættet vandig natriumbikarbonatopløsning. Opløsningen vaskedes med ætylacetat, syrnedes til pH 1,0 med 2N saltsyre og ekstraheredes med ætylacetat. De forenede ekstrakter vaskedes med vand og tørredes og koncentreredes til ca. 10 ml. Koncentratet sættes dråbevis til petroleumsater (kogepunkt 40-60°C) under kraftig omrøring. Herved fremkom der et gummiagtigt fast stof som omrørtes med 50 ml ætylacetat og opløsningen filtreredes og sættes dråbevis til 300 ml petroleumsater. Det udfældede faste stof filtreredes og tørredes, hvorved der vandtes 1,47 g (29%) af den i overskriften angivne syre, $\alpha_D = + 57^\circ$ (c= 0,7 i DMSO) $\lambda_{\max}$. (EtOH) 253,5 nm ($\epsilon = 15800$).

Eksempel 20

7 β -(2-hydroxyimino-2-fenylacetamido)-3-metylceph-3-em-4-karboxylsyre (syn-isomer)

En opløsning af 34,8 mg hydroxylaminhydroklorid i 5 ml tør metanol neutraliseredes til fenolftalein med natriummetoxyd i metanol. Denne opløsning sættes til en opløsning af 201 mg t-butyl-7 β -fenylglyoxamido-3-metylceph-3-em-4-karboxylat i 10 ml tør metanol og blandingen omrørtes i 2 dage ved stuetemperatur. Den remanens der vandtes ved indampning opløstes i 20 ml ætylacetat og opløsningen vaskedes med vand, tørredes og indampedes til 220 mg af et gult skum. Præparativ kromatografi på silicaplader fremkaldt med 20 rumfangs% ætylacetat i benzen førte til isolering af 46 mg af udgangsmaterialet, 22 mg syn-isomer af t-butyl-7 β -(2-hydroxyimino-2-fenylacetamido)-3-metylceph-3-em-4-karboxylat og 94 mg af en langsomt løbende fraktion som ikke indeholdt en β -laktamring. 20 mg af den ønskede ester rystedes med 1 ml trifluoredikesyre ved stuetemperatur i 10 min. og indampedes derefter til 15 mg af den i over-

skriften angivne syre, der identificeredes med en autentisk prøve ved tyndlagskromatografi og kærnemagnetisk resonansspektrum: τ værdier (DMSO- d_6) indbefatter 0,38 (doublet, J 8 Hz; NH i syn-isomer), 2,25-2,65 (multiplet; fenylprotoner) og 7,95 (singlet; CH_3).

Udgangsesteren fremstilledes på følgende måde: 0,37 g fenylglyoxylyl-klorid sættes til en opløsning af 0,54 g t-butyl-7 β -amino-3-metylceph-3-em-4-karboxylat i 10 ml ætylacetat og opløsningen omrørtes ved stuetemperatur i 1 1/2 time, hvorefter der ifølge tyndlagskromatografisk undersøgelse ikke var noget udgangsmateriale tilbage. Reaktionsblanding fortyndedes med ætylacetat og vaskedes successivt med mættet natriumhydrogenkarbonatopløsning, vand og saltlage. Inddampning af det tørrede organiske lag gav en olie som langsomt krystalliserede (0,80 g). Omkrystallisation fra cyklohexan gav 0,49 g (62%) t-butyl-7 β -fenylglyoxamido-3-metylceph-3-em-4-karboxylat, smeltepunkt 141-143°C, $\alpha_D = +122^\circ$ (c = 1 i ætanol), ν max. ($CHBr_3$) 1781 cm^{-1} (β -laktam), τ værdier ($CDCl_3$) indbefatter 1,5-1,75 (orto aromatiske protoner), 2,0-2,7 (aromatiske protoner), 7,89 (singlet; CH_3), 8,45 (singlet; t-butyl).

Eksempel 21

N-/7 β -(2-Hydroxyimino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-3-yl-metyl7-(4-karbamoylpyridinium)-4-karboxylat (syn-isomer)

En opløsning af 500 mg af syn-isomeren af 3-acetoxymetyl-7 β -(2-hydroxyimino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylsyre og 500 mg isonikotinamid i 10 ml vand opvarmedes til 70° i 1 1/2 time. Opløsningen fortyndedes med vand, filtreredes til fjernelse af en ringe mængde mørkt uopløseligt materiale og førtes ned gennem en kolonne af "Bio-rad" AG-1-X8 ionbytterharpiks (acetatform). Eluatet undersøgtes ved elektroforese ved pH 1,9, hvilket viste at der var to komponenter til stede som begge vandrede hen imod katoden. Den hurtigst bevægende komponent svarede til isonikotinamid og den langsommere havde en mobilitet der lignede cephaloridins, og som gav den forventede purpurfarvning med jodplatinatreagens. Inddampning af eluatet under nedsat tryk ved 35°C gav en remanens som triteredes med acetone og filtreredes. Det faste stof vaskedes med acetone og tørredes, hvorved der vandtes 140 mg (25%) af den i overskriften angivne forbindelse. Materialet var homogent ved elektroforese ved pH 1,9 og vandrede hen imod katoden. $\alpha_D = -44^\circ$ (c = 0,72 i DMSO), λ_{max} . (EtOH) 251 nm ($\epsilon = 13000$), ν max. (nujol) 3330, 3150

(NH og OH), 1771 (β -laktam), 1680 og 1560 (CONH) og 1606 cm^{-1} (COO-), τ værdier (DMSO- d_6) indbefatter 0,37, 1,50 (2 dubletter, grene af en kvartet, J 7 Hz; p-disubstitueret pyridinring), 1,15 og 1,76 (to brede singletter; CONH₂), 2,3-2,7 (multiplet; aromatiske protoner), 4,26 (multiplet; C-7 H og C-3 CH₂), 4,8 (multiplet; C-6 H og C-3 CH₂), 6,40 og 6,88 (to dubletter, grene af en kvartet, J 18 Hz; C-2 CH₂).

Eksempel 22

N- β -(2-hydroxyimino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-3-yl-metylpyridinium-4-karboxylat (syn-isomer)

En opløsning af 5 g syn-isomer af 3-acetoxymetyl- β -(2-hydroxyimino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylsyre og 4 ml pyridin i 100 ml vand opvarmedes til 70°C i 3 timer under en atmosfære af nitrogen. Reaktionsblandingen afkøledes og førtes ned gennem en kolonne af AG-1-X8 harpiks (acetatform) under eluering med vand. Der opsamledes fraktioner på 100 ml og de der ved elektroforese viste sig at indeholde det ønskede produkt forenede og frysetørredes, hvorved der vandtes 0,75 g (14%) N- β -(2-hydroxyimino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-3-ylmetylpyridinium-4-karboxylat (syn-isomeren), $\alpha_D = -49,5^\circ$ (c = 0,83 i DMSO), λ_{max} . (pH 6 fosfatpuffer) 255 nm ($\epsilon = 20500$), ν_{max} . (nujol) 1770 (β -laktam), 1660 og 1550 cm^{-1} (CONH), τ værdier (DMSO- d_6) indbefatter 0,46, 1,36 og 1,80 (pyridinringprotoner), 2,3-2,7 (multiplet; aromatiske protoner).

Eksempel 23

a) Difenylmetyl- β -(2-dikloracetoxymino-2-fenylacetamido)-3-(4,5-dimetoxykarbonyl-1,2,3-tiazol-1-yl)-metylceph-3-em-4-karboxylat (syn-isomer)

Til en opløsning af 1,0 g difenylmetyl-3-azidometyl- β -(2-dikloracetoxymino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylat i 40 ml dioxan sættes der 2,5 g dimetylacetylendikarboxylat og opløsningen opvarmedes under tilbagesvaling i 4 timer. Reaktionsblandingen afkøledes, opløsningsmidlet fjernedes under nedsat tryk og remanensen tritureredes med petroleumsæter (kogepunkt 40-60°C). Det resulterende faste stof opsamledes, vaskedes godt med petroleumsæter og tørredes hvorved der vandtes 1,2 g (98%) af den i overskriften angivne ester, $\alpha_D = +25^\circ$ (c = 1,1 i DMSO), λ_{max} . (EtOH)

250,5 nm ($\epsilon = 19900$), λ_{max} (nujol) 3380 (NH), 1790 (β -laktam), 1690 og 1515 cm^{-1} (CONH), τ værdier (CDCl_3) indbefatter 2,4-2,75 (multiplet; aromatiske protoner), 6,09, 6,21 (to singletter; metylestere).

b) 3-(4,5-Dimetoxykarbonyl-1,2,3-tiazol-1-yl)-metyl-7 β -(2-hydroxyimino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylsyre (syn-isomer)

Til en opløsning af 1,0 g af ovennævnte ester i 8 ml anisol sattes der 4 ml trifluoreddikesyre. Efter henstand i 10 min. ved stuetemperatur indampedes reaktionsblandingen til tørhed og benzen fjernedes azeotropt fra remanensen, der derpå opløstes i ætylacetat og ekstraheredes med natriumbikarbonatopløsning, hvorpå de forenede ekstrakter vaskedes med ætylacetat, syrnedes og ekstraheredes over i ætylacetat. De forenede organiske ekstrakter tørredes og koncentreredes til ca. 10 ml. Koncentratet sattes dråbevis og under omrøring til petroleumssæter (kogepunkt $40-60^\circ\text{C}$) og det resulterende bundfald filtreredes og tørredes til 0,5 g (75%) af den i overskriften angivne syre, $\alpha_D = +68^\circ$ ($c = 0,7$ i DMSO), λ_{max} (pH 6 fosfatpuffer) 249 nm ($\epsilon = 22200$), λ_{max} (nujol) 1790 (β -laktam), 1680 og 1540 cm^{-1} (amid), τ værdier (DMSO- d_6) indbefatter 0,31 (doublet, J 8 Hz; NH), 2,3-2,7 (multiplet; aromatiske protoner), 4,21 og 4,48 (to dubletter, J 15 Hz; C-3 CH_2), 6,07 og 6,12 (singletter, metylestere).

Eksempel 24

7 β -(2-hydroxyimino-2-fenylacetamido)-3-hydroxymetylceph-3-em-4-karboxylsyre-natriumsalt (syn-isomer)

Til 5,0 g af syn-isomeren af 3-acetoxymetyl-7 β -(2-hydroxyimino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylsyre sattes der tilstrækkelig meget mættet natriumbikarbonatopløsning til at bringe pH-værdien til 7,0, og i løbet af denne periode indtrådte der opløsning. Til denne opløsning sattes der 300 ml vand og 35 g affedtet hvedekim og suspensionen omrørtes kraftigt mens pH-værdien holdtes mellem 6,7 og 6,9 ved hyppige tilsætninger af 2N natriumhydroxyd. Efter tilsætning af ca. 6 ml holdt pH-værdien sig konstant på 6,9. Blandingen udhældtes i 400 ml acetone, filtreredes ved hjælp af kiselgur og filtratet indampedes under nedsat tryk til fjernelse af acetone, hvorpå der genfiltreredes (kiselgur). Filtratet vaskedes med ætylacetat og pH-værdien reguleredes til 2,8.

Den vandige fase ekstraheredes med ætylacetat og ekstrakterne omrørtes med ca. 300 ml vand, hvorpå pH-værdien bragtes op på 7,0 med 2N natriumhydroxyd. Faserne adskiltes og den vandige fase vaskedes to gange med ætylacetat, en gang med æter og inddampedes under nedsat tryk til fjernelse af tilbageværende opløsningsmidler, hvorpå der frysetørredes. Dette førte til 1,5 g (31%) af den i overskriften angivne syre, $\alpha_D = +93^\circ$ ($c = 1,0$ i DMSO), $\lambda_{\max}$. (pH 6 fosfatpuffer) 252 nm ($\epsilon = 12800$), $\nu_{\max}$. (nujol) 1750 (β -laktam), 1650 og 1530 cm^{-1} (amid), τ værdier (DMSO- d_6) indbefatter 2,3 til 2,6 (multiplet; aromatiske protoner), 5,72 og 6,05 (to dubletter, grene af en kvartet, J 13 Hz; CH_2OH), 6,44 og 6,68 (to dubletter, grene af en kvartet, J 18 Hz; C-2 CH_2).

Eksempel 25

Natrium-7 β -[2-hydroxyimino-2-(tien-2-yl)-acetamido]-3-hydroxymetylceph-3-em-4-karboxylat (syn-isomer)

En opløsning af 2,0 g af syn-isomeren af natrium-3-acetoxymetyl-7 β -[2-hydroxyimino-2-(tien-2-yl)-acetamido]-ceph-3-em-4-karboxylat i 160 ml vand opvarmedes til 37°C og der tilsattes 15 g affedtet hvedekim. Blandingen omrørtes ved 37°C i 4 timer idet pH-værdien holdtes mellem 6,5 og 6,9 ved tilsætning af 2N natriumhydroxyd-opløsning (ialt 2,3 ml). Blandingen udhældtes i 200 ml acetone og filtreredes derefter gennem kiselgur. Acetonen fjernedes under nedsat tryk og den vandige opløsning filtreredes påny gennem kiselgur, vaskedes med ætylacetat og dækkedes derefter med ætylacetat og førtes til pH 2,7 ved forsigtig tilsætning af koncentreret saltsyre. Lagene adskiltes og det vandige genekstraheredes med ætylacetat. De forenede ekstrakter vaskedes med vand og pH-værdien førtes til 7,0 ved tilsætning af 2N natriumhydroxyd. Det organiske lag ekstraheredes yderligere med vand og de forenede vandige opløsninger vaskedes med ætylacetat og æter, afgassedes og frysetørredes hvorved der vandtes 1,43 g (79%) af den i overskriften angivne oxim som et brunt fast stof, $\alpha_D = +76^\circ$ ($c = 0,46$, DMSO), $\lambda_{\max}$. (pH 6 fosfatpuffer) 261,5 nm ($\epsilon = 10600$), λ_{infl} . 284 nm ($\epsilon = 6500$), $\nu_{\max}$. (nujol) 1760 (β -laktam), 1560 (CO_2^-), 1650 og 1520 cm^{-1} (CONH), τ værdier (D_2O) indbefatter 2,41, 2,63 og 2,83 (henholdsvis dublet, dublet og triplet, J 4 Hz; tienylprotoner).

Eksempel 26

a) 7 β -(2-Acetoxyimino-2-fenylacetamido)-3-acetoxymetylceph-3-em-4-karboxylsyre

Til en opløsning af 8 ml acetylchlorid i 8 ml metylenklorid sættes der 500 mg af syn-isomeren af 3-acetoxymetyl-7 β -(2-hydroxyimino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylsyre i portioner i løbet af 10 min. under kraftig omrøring ved stuetemperatur. Der dannedes en gummi og dertil sættes 8 ml ætylacetat for at bevirke at der indtrådte opløsning. Efter omrøring i to timer ved stuetemperatur sættes blandingen langsomt til 300 ml petroleumsater under kraftig omrøring. Udfældningen frafiltreredes, vaskedes grundigt med petroleumsater, opløstes i 10 ml kloroform, omrørtes med aktiveret trækul og filtreredes. Filtratet sættes dråbevis til 250 ml petroleumsater under omrøring. Udfældningen frafiltreredes og tørredes, hvorved der vandtes 350 mg (62%) af den i overskriften angivne syre, τ værdier (DMSO-d₆) indbefatter -0,11 (doublet, J 8 Hz; NH), 2,2-2,6 (multiplet; aromatiske protoner), 7,76 (singlet; CH₃CO₂N=), 7,94 (singlet; CH₃CO). Signaler ved τ 0,05 (doublet, J 9 Hz; NH) og 7,78 (singlet; CH₃CO₂N=) viste tilstedeværelse af ca. 30% af anti-isomeren.

b) 7 β -(2-acetoxyimino-2-fenylacetamido)-3-acetoxymetylceph-3-em-4-karboxylsyre (syn-isomer)

Til en opløsning af 1,5 ml pyridin i 20 ml ætylacetat sættes der 0,5 g af syn-isomeren af 3-acetoxymetyl-7 β -(2-hydroxyimino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylsyre, og den omrørte blanding behandlede dråbevis med en opløsning af 1,0 ml acetylchlorid i 5 ml ætylacetat, hvorpå omrøringen fortsattes i 10 min. Blandingen udhældtes i vand, ætylacetatfasen fraskiltes og vaskedes med 2N saltsyre og vand og ekstraheredes med mættet vandigt natriumbicarbonat. De forenede vandige ekstrakter syrnedes og ekstraheredes med ætylacetat og ekstrakterne tørredes og koncentreredes til ca. 5 ml. Koncentratet sættes dråbevis under omrøring til 250 ml petroleumsater. Det udfældede faste stof opsamledes og tørredes, hvorved der vandtes 0,32 g (58%) af den i overskriften angivne syre, $\alpha_D = +83^\circ$ (c= 0,8 i DMSO), $\lambda_{\max}$. (pH 6 puffer) 258 nm ($\epsilon= 20800$), $\nu_{\max}$. (nujol) 3270 (NH), 1780 (β -laktam), 1680 og 1546 cm⁻¹ (CONH), τ værdier (DMSO-d₆) indbefatter -0,10 (doublet, J 8 Hz; NH), 2,2 til 2,6 (multiplet; aromatiske protoner), 7,78 (singlet; =N.O.COCH₃), 7,94 (singlet; OCOCH₃).

Eksempel 27

3-Acetoxymetyl-7 β -(2-kloracetoxymino-2-fenylacetamido)-
ceph-3-em-4-karboxylsyre (syn-isomer)

Til en opløsning af 7 ml kloracetylchlorid i 7 ml ætylacetat sættes der portionsvis og under omrøring 0,488 g af syn-isomeren af 3-acetoxymetyl-7 β -(2-hydroxymino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylsyre og den resulterende opløsning henstod ved stuetemperatur i to timer. Derefter udhældtes den i 300 ml petroleumsæter (kogepunkt 40-60°C) under kraftig omrøring. Det resulterende faste stof vaskedes flere gange med petroleumsæter, filtreredes, vaskedes påny med petroleumsæter og tørredes og gav den i overskriften angivne syre som et gult fast stof i en mængde på 0,453 g (79%), $\alpha_D = + 52^\circ$ (c= 0,87, DMSO), $\lambda_{\max}$. (pH 6 fosfatpuffer) 254 nm ($\epsilon = 16700$), $\nu_{\max}$. (CHBr₃) 3421 (NH), 1791 (β -laktam), 1699 og 1521 cm⁻¹ (CONH), τ værdier (DMSO-d₆) indbefatter -0,13 (doublet, J 8 Hz; NH), 5,36 (singlet; CH₂Cl), 7,96 (singlet; OCOCH₃).

Eksempel 28

3-Acetoxymetyl-7 β -(2-ætoxykarbonyloxyimino-2-fenylacetamido)-
ceph-3-em-4-karboxylsyre (syn-isomer)

En opløsning af 0,5 g af syn-isomeren af 3-acetoxymetyl-7 β -(2-hydroxymino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylsyre i 20 ml mættet natriumbikarbonatopløsning rystedes kortvarigt med en opløsning af 1 ml ætylchloroformiat i 10 ml ætylacetat. Det vandige lag fraskiltes og rystedes med en anden opløsning af 1 ml ætylchloroformiat i 10 ml ætylacetat og fraskiltes derpå, vaskedes to gange med ætylacetat, syrnedes og ekstraheredes med ætylacetat. De forenede vandige ekstrakter tørredes og koncentreredes til ca. 5 ml. Koncentratet sættes dråbevis under omrøring til 200 ml petroleumsæter. Bundfaldet filtreredes og tørredes, hvorved der vandtes 0,45 g (77%) af den i overskriften angivne syre, $\alpha_D = + 48^\circ$ (c= 0,8 i DMSO), $\lambda_{\max}$. (pH 6 fosfatpuffer) 258 nm ($\epsilon = 21800$), $\nu_{\max}$. (nujol) 3270 (NH), 1776 (β -laktam), 1679 og 1535 cm⁻¹ (CONH), τ værdier (DMSO-d₆) indbefatter -0,13 (doublet, J 8 Hz; NH), 2,2 til 2,5 (multiplet; aromatiske protoner), 5,68 (kvartet, J 8 Hz; OCH₂CH₃), 7,96 (singlet; OCOCH₃), 8,70 (triplet, J 8 Hz; OCH₂CH₃).

Eksempel 29

a) Difenylmetyl-3-acetoxymetyl-7 β -(2-benzoyloxyimino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylat (syn-isomer)

Til en opløsning af 1,0 g difenylmetyl-3-acetoxymetyl-7 β -(2-hydroxyimino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylat og 1,5 ml pyridin i 30 ml ætylacetat sættes der 1,5 ml benzoylchlorid og blandingen henstod i en time ved stuetemperatur. Opløsningen vaskedes derpå med 50 ml 2N saltsyre og mættet saltlage, tørredes (natriumsulfat) og koncentreredes til ca. 5 ml. Koncentratet sættes dråbevis til 350 ml petroleumsæter (kogepunkt 40-60°C) og det udfældede faste stof filtreredes, vaskedes med petroleumsæter og tørredes hvorved den i overskriften angivne ester vandtes som et gult fast stof i en mængde på 1,0 g (85%), $\alpha_D = + 6,4^\circ$ (c= 0,94 i DMSO), $\lambda_{\max}$. (EtOH) 259 nm ($\epsilon = 26700$), $\nu_{\max}$. (CHBr₃) 1780 (β -laktam), 1640 og 1522 cm⁻¹ (CONH), τ værdier (DMSO-d₆) indbefatter -0,27 (doublet, J 8 Hz; NH), 1,8 til 2,8 (multiplet; aromatiske protoner), 8,01 (singlet; OCOCH₃).

b) 3-Acetoxymetyl-7 β -(2-benzoyloxyimino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylsyre (syn-isomer)

En opløsning af 0,85 g af syn-isomeren af difenylmetyl-3-acetoxymetyl-7 β -(2-benzoyloxyimino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylat i 10 ml trifluoreddikesyre og 10 dråbe anisol henstod i 10 min. ved stuetemperatur og inddampedes derefter til tørhed under nedsat tryk. Residualen opløstes i ætylacetat og ekstraheredes med natriumbikarbonat. De forenede ekstrakter syrnedes med 2N saltsyre og ekstraheredes med ætylacetat. De forenede organiske ekstrakter vaskedes med saltlage, tørredes og koncentreredes til ca. 10 ml; derpå sættes de dråbevis under omrøring til petroleumsæter. Det udfældede faste stof filtreredes og tørredes hvorved fremkom 0,39 g (60%) af den i overskriften angivne syre, $\alpha_D = + 31^\circ$ (c= 0,94 i DMSO), $\lambda_{\max}$. (EtOH) 260 nm ($\epsilon = 26000$), $\nu_{\max}$. (nujol) 3270 (NH), 1784 cm⁻¹ (β -laktam), τ værdier (DMSO-d₆) indbefatter -0,27 (doublet, J 8 Hz; NH), 1,75-2,6 (multiplet; aromatiske protoner), 7,96 (singlet; OCOCH₃).

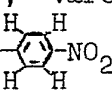
Det udgangsmateriale der anvendtes i (a) foran fremstilles på følgende måde:

Til en opløsning af 2,0 g af syn-isomeren af 3-acetoxymetyl-7 β -(2-hydroxyimino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylsyre i 50 ml

tetrahydrofuran der holdtes på 37°C sattes portionsvis en opløsning af difenyldiazometan i petroleumsæter (kogepunkt 60-80°C) indtil purpurfarven vedvarede i en time. Efter tilsætning af eddikesyre for at ødelægge overskydende difenyldiazometan inddampedes opløsningen til tørhed, den blev optaget i ætylacetat og derpå vasket med natriumbikarbonat og saltlage, tørret og inddampet. Remanensen tritureredes med petroleumsæter hvorefter det resulterende faste stof filtreredes og tørredes til 1,93 g (69%) difenylmetyl-3-acetoxymetyl-7β-(2-hydroxyimino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylat (syn-isomer), $\alpha_D = +24^\circ$ (c= 1 i DMSO), $\lambda_{\max}$. (EtOH) 253 nm ($\epsilon = 16150$), $\nu_{\max}$. (CHBr₃) 3610 (OH), 1796 cm⁻¹ (β-laktam), τ værdier (DMSO-d₆) indbefatter 0,27 (doublet, J 9 Hz; NH), 8,03 (singlet; OCOCH₃).

Eksempel 30

a) Difenylmetyl-3-acetoxymetyl-7β- $\sqrt{2}$ -(4-nitrobenzoyloxyimino)-2-fenylacetamido-7-ceph-3-em-4-karboxylat (syn-isomer)

Til en opløsning 1,5 g af syn-isomeren af difenylmetyl-3-acetoxymetyl-7β-(2-hydroxyimino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylat og 0,5 ml pyridin i 100 ml ætylacetat sattes der 0,42 g 4-nitrobenzoylchlorid og den resulterende opløsning omrørtes ved stuetemperatur i en time. Der tilsattes yderligere portioner (0,042 g, 0,015 g og 0,20 g) af syrekloridet og reaktionsblandingen omrørtes i alt 4 timer ved stuetemperatur. Derefter vaskedes opløsningen med 2N saltsyre og saltlage, tørredes, koncentreredes til ca. 5 ml og sattes dråbevis og under omrøring til petroleumsæter (kogepunkt 40-60°C). Dette gav et fast stof som filtreredes og tørredes til 1,1g (58%) af den i overskriften angivne ester, $\lambda_{\max}$. (EtOH) 263 nm ($\epsilon = 29000$), $\nu_{\max}$. (CHBr₃) 3400 (NH), 1780 (β-laktam), 1395 og 1525 (NO₂), 1687 og 1515 cm⁻¹ (CONH), τ værdier (CDCl₃) indbefatter 1,70 og 2,71 (to doubletter, J 8 Hz; )', 2,1 til 2,85 (multiplet; aromatiske protoner), 8,03 (singlet; OCOCH₃).

b) 3-Acetoxymetyl-7β- $\sqrt{2}$ -(4-nitrobenzoyloxyimino)-2-fenylacetamido-7-ceph-3-em-4-karboxylsyre (syn-isomer)

En opløsning af 1,0 g af syn-isomeren af difenylmetyl-3-acetoxymetyl-7β- $\sqrt{2}$ -(4-nitrobenzoyloxyimino)-2-fenylacetamido-7-ceph-3-em-4-karboxylat i 10 ml trifluoreddikesyre henstod ved stuetemperatur i 10 min. Efter afdampning af trifluoreddikesyren under nedsat

tryk opløstes remanensen i ætylacetat og ekstraheredes med mættet vandigt natriumbikarbonat. Der udfældede sig et fast stof under bikarbonatekstraktionen og det opsamledes, vaskedes med vand og ætylacetat og fordeltes mellem ætylacetat og 2N saltsyre. Faserne adskiltes og det øvre lag vaskedes med vand, tørredes, koncentrerades til ca. 10 ml og sættes dråbevis under omrøring til 200 ml petroleumsøter (kogepunkt 40-60°C). Det udfældede faste stof filtreredes og tørredes, hvorved der vandtes 0,150 g (20%) 3-acetoxymetyl-7β-[2-(4-nitrobenzoyloxyimino)-2-fenylacetamido]-ceph-3-em-4-karboxylsyre (syn-isomer), $\alpha_D = +17^\circ$ (c= 0,8 i DMSO), $\lambda_{\max}$. (EtOH) 266,5 nm ($\epsilon=33000$), $\nu_{\max}$. (nujol) 3270 (NH), 1780 (β -laktam) 1520 og 1338 (NO_2), 1675 og 1520 cm^{-1} (CONH), T værdier (DMSO-d6) indbefatter 1,58 og 1,69 (to dubletter, J 8 Hz; p-substitueret fenyl), 2,1 til 2,5 (multiplet; aromatiske protoner), 7,79 (singlet; OCOCH_3).

Eksempel 31

3-Acetoxymetyl-7β-(2-ætylkarbamoyloxyimino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylsyre (syn-isomer)

Til 5 ml ætylisocyanat sættes der 0,9 g syn-isomer af 3-acetoxymetyl-7β-(2-hydroxyimino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylsyre-ætylacetatsolvat og blandingen omrørtes i en time ved stuetemperatur. Der tilsættes to yderligere portioner af isocyanatet (5 ml) i løbet af en periode på to timer. Blandingen henstod derefter i en time og udhældtes i 250 ml petroleumsøter (kogepunkt 40-60°C), og den resulterende udfældning opsamledes, vaskedes grundigt med petroleumsøter og tørredes. Det faste stof opløstes i ætylacetat og ekstraheredes over i natriumbikarbonatopløsning; bikarbonatopløsningen vaskedes derefter med ætylacetat, syrnedes med 2N saltsyre og ekstraheredes med ætylacetat. De forenede ekstrakter tørredes og koncentrerades og koncentratet (ca. 5 ml) sættes dråbevis til petroleumsøter under kraftig omrøring. Det dannede bundfald filtreredes og tørredes, hvorved der vandtes 0,4 g (47%) af den i overskriften angivne syre, $\alpha_D = +50^\circ$ (c= 0,85 i DMSO), $\lambda_{\max}$. (pH 6 puffer) 257,5 nm ($\epsilon=21200$), $\nu_{\max}$. (nujol) 1782 (β -laktam), 1675 og 1520 cm^{-1} (CONH), T værdier (DMSO-d6) indbefatter 0,04 (dublet, J 8 Hz; NH), 2,0 til 2,6 (multiplet; aromatiske protoner), 6,7 til 7,1 (multiplet; NHCH_2CH_3) og 8,89 (triplet, J 9 Hz; CH_2CH_3).

Eksempel 32

3-Acetoxymetyl-7 β -(2-(2-klorætyl)-karbamoyloxyimino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylsyre (syn-isomer)

Til en opløsning af 1,0 g af syn-isomeren af 3-acetoxymetyl-7 β -(2-hydroxyimino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylsyre-ætylacetatsolvat i 21 ml dimetylformamid indeholdende 0,425 g triætylamin sættes der 0,274 g 2-klorætylisocyanat og blandingen omrøres ved stuetemperatur i en time. Reaktionsblandingen syrnedes (2N saltsyre) og ekstraheredes med ætylacetat. Ekstrakterne forenedes og ekstraheredes med mættet vandigt natriumbikarbonat. De forenede vandige ekstrakter syrnedes (2N saltsyre) og ekstraheredes med ætylacetat, tørredes, koncentrerades og sættes dråbevis til petroleumsæter under kraftig omrøring. Det udfældede faste stof filtreredes, opløstes i 10 ml ætylacetat og sættes dråbevis til 300 ml petroleumsæter. Udfældningen filtreredes og tørredes, hvorved der vandtes 0,76 g (74%) af den i overskriften angivne syre, $\alpha_D = +28^\circ$ ($c = 1,0$ i DMSO), $\lambda_{\max}$. (pH 6 fosfatpuffer) 257,5 nm ($\epsilon = 20780$), $\nu_{\max}$. (nujol) 3270 (NH), 1780 (β -laktam), 1660 og 1520 cm^{-1} (amid), τ værdier (DMSO- d_6) indbefatter -0,10 (doublet, J 8 Hz; NH), 6,2 til 6,7 (multiplet; C-2 CH_2 + $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 7,95 (singlet; OCOCH_3).

Eksempel 33

Benzyl-2-fenylætylammonium-3-acetoxymetyl-7 β -(2-hydroxyimino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylat (syn-isomer)

Til en opløsning af 0,084 g natriumbikarbonat i 20 ml vand sættes der 0,507 g 3-acetoxymetyl-7 β -(2-hydroxyimino-2-fenylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylsyre-ætylacetatsolvat og den resulterende opløsning blandedes med en opløsning af 0,396 g benzyl-2-fenylætylammoniumacetat i 10 ml vand. Der udskilte sig et hvidt fast stof og efter omrøring i 15 min. filtreredes det, vaskedes med vand og tørredes til 0,2 g (32%) af det i overskriften angivne salt, $\lambda_{\max}$. (pH 6 fosfatpuffer) 254 nm ($\epsilon = 18000$), $\nu_{\max}$. (nujol) 1773 (β -laktam), 1650 og 1550 cm^{-1} (CONH), τ (DMSO- d_6) værdier indbefatter 0,4 (doublet, J 8 Hz; NH), 2,3 til 2,71 (multiplet; aromatiske protoner), 7,99 (singlet; OCOCH_3).

Eksempel 34

3-Acetoxymetyl-7 β -[2-hydroxyimino-2-(tien-3-yl)-acetamido]-
ceph-3-em-4-karboxylsyre, syn-isomer

Til en iskold opløsning af 1,59 g t-butyl-3-acetoxymetyl-7 β -aminoceph-3-em-4-karboxylat og 3,5 ml propylenoxyd i 15 ml ætylacetat sættes der under omrøring en 1M-opløsning af 5,3 ml af syn-isomeren af 2-dikloracetoxymino-2-(tien-3-yl)-acetylchlorid i ætylacetat. Efter 1 1/2 time ved 20°C vaskedes opløsningen med 2N HCl, mættet natriumbikarbonatopløsning og saltlage. Det organiske lag tørredes og indampedes hvorved der vandtes 2,8 g (100%) af syn-isomeren af t-butyl-3-acetoxymetyl-7 β -[2-dikloracetoxymino-2-(tien-3-yl)-acetamido]-ceph-3-em-4-karboxylat som et hvidt skum, $\alpha_D = +47,0^\circ$ ($c = 0,9$ i DMSO), $\lambda_{\max}$ (ætanol) 253 nm ($\epsilon = 13900$), $\nu_{\max}$ (CHBr₃) 3580 (OH), 3410 (NH), 1790 (β -laktam), 1728 (OCOCH₃) 1720 (COO-t-Bu) og 1700 og 1520 cm⁻¹ (CONH), τ værdier (CDCl₃) indbefatter 2,11 til 2,7 (m; tienyl protoner), 7,92 (s; OCOCH₃), 8,48 (s; t-Bu).

En opløsning af 2,7 g af t-butylesteren i 25 ml trifluoreddikesyre henstod i 15 minutter, hvorefter den indampedes og re-

manensen behandlede azeotropt med benzen. Olien opløstes i ætylacetat og ekstraheredes med mættet natriumbikarbonatopløsning. Den vandige opløsning syrnedes til pH 1 med 2N HCl og ekstraheredes med ætylacetat. De forenede organiske faser tørredes og inddampedes til et ringe rumfang der ved tilsætning til overskud af petroleumssæter (kogepunkt 40–60°C) gav et hvidt fast stof som filtreredes og tørredes; herved fremkom 1,5 g (60,3%) af syn-isomeren af 3-acetoxymetyl-7 β -[2-hydroxyimino-2-(tien-3-yl)-acetamido]-ceph-3-em-4-karboxylsyre, $\alpha_D = + 50,5^\circ$ (c = 0,88 i DMSO), $\lambda_{\max}$ (fosfatpuffer pH 6) 256,5 nm ($\epsilon = 18350$), $\nu_{\max}$ (nujol) 3280 (NH og OH), 1770 (β -laktam), 1726 (OCOCH₃), 1662 og 1522 (CONH) cm⁻¹, τ værdier (DMSO-d₆) indbefatter 0,36 (d; J 8 Hz; -NH-), 2,3 til 2,7 (m; tienyl protoner), 4,12 (dd; J 8 og 5 Hz; 7H), 4,77 (d, J 5 Hz; 6H), 7,96 (s; OCOCH₃).

Eksempel 35

3-Acetoxymetyl-7 β -[2-hydroxyimino-2-(fur-2-yl)-acetamido]-ceph-3-em-4-karboxylsyre, syn-isomer

Til en iskold opløsning af 1,76 g t-butyl-3-acetoxymetyl-7 β -aminoceph-3-em-4-karboxylat og 4 ml propylenoxyd i 15 ml ætylacetat sættes der under omrøring en 1M-opløsning af syn-2-dikloracetoxymino-2-(fur-2-yl)-acetylchlorid i ætylacetat (5,37 ml). Efter en time ved 20°C vaskedes opløsningen successivt med 2N HCl, mættet natriumbikarbonatopløsning og saltlage. Det organiske lag tørredes og inddampedes, hvorved der fremkom syn-isomeren af t-butylesteren som 3,04 g (100%) af et gult skum, $\alpha_D = + 66,5^\circ$ (c = 0,9 i DMSO), $\lambda_{\max}$ (ætanol) 270 nm ($\epsilon = 16700$), $\nu_{\max}$ (CHBr₃) 3300 (NH), 1780 (β -laktam), 1726 (OCOCH₃ og COO-t-Bu) og 1680 og 1530 cm⁻¹ (CONH), τ værdier (CDCl₃) indbefatter 2,31, 2,88 og 3,39 (multipletter, furyl protoner), 3,76 (s; CHCl₂), 7,92 (s; OCOCH₃), 8,48 (s; t-Bu).

En opløsning af 2,94 g af ovennævnte syn-isomer af t-butyl-acetoxymetyl-7 β -[2-dikloracetoxymino-2-(fur-2-yl)-acetamido]-ceph-3-em-4-karboxylat i 20 ml trifluoreddikesyre henstod i 15 minutter hvorefter opløsningsmidlet afdampedes og remanensen behandlede azeotropt med benzen. Olien opløstes i ætylacetat og ekstraheredes med mættet natriumbikarbonatopløsning. Den vandige opløsning

syrnedes til pH 1 med 2N saltsyre og ekstraheredes med ætylacetat. De forenede organiske faser tørredes og inddampedes til et ringe rumfang som ved tilsætning til overskud af petroleumsater (kogepunkt 40-60°C) gav et hvidt fast stof som filtreredes og tørredes; herved fremkom 1,68 g (76%) 3-acetoxymetyl-7β-2-hydroxyimino-2-(fur-2-yl)-acetamido-7-ceph-3-em-4-karboxylsyre, $\alpha_D = +69^\circ$ (c = 1,2 i DMSO) $\lambda_{\max}$ (pH 6 puffer) 269 nm ($\epsilon = 16300$), $\nu_{\max}$ (nujol) 1782 (β-laktam), 1728 (OCOCH₃), 1720 og 2600 (-COOH) og 1680 og 1536 cm⁻¹ (CONH), T -værdier (DMSO-d₆) indbefatter 0,33 (d, J 8 Hz; NH), 2,19 og 3,36 (2 s; furyl protoner), 6,28 og 6,52 (2 dubletter, grene af en kvartet, J 18 Hz; C-2CH₂) og 7,95 (s; OCOCH₃).

Eksempel 36

3-Acetylthiometyl-7β-2-hydroxyimino-2-(tien-2-yl)-acetamido-7-ceph-3-em-4-karboxylsyre, syn-isomer

1,03 g difenylmetyl-3-acetylthiometyl-7β-aminoceph-3-em-4-karboxylat-hydroklorid fordeltes mellem 30 ml ætylacetat og 30 ml vandig natriumbikarbonatopløsning. Ætylacetatlaget fraskiltes, vaskedes med mættet natriumkloridopløsning, tørredes og filtreredes. Den resulterende opløsning behandledes med en 1M-opløsning af syn-isomeren af 2-dikloracetoxyimino-2-(tien-2-yl)-acetylklorid i ætylacetat (2,15 ml) og 0,5 ml propylenoxyd og omrørtes ved 21°C i 40 minutter i løbet af hvilken periode der viste sig en hvid udfældning som genopløstes. Opløsningen vaskedes successivt med mættet natriumbikarbonatopløsning, vand og mættet natriumkloridopløsning og tørredes. Fjernelse af opløsningsmidlet i vakuum gav 1,42 g af et smudsighvidt skum. Dette opløstes i 2 ml anisol og tilsattes 8 ml trifluoreddikesyre. Efter fem minutter ved 10°C fjernedes reagenserne i vakuum og den resulterende gummi fordeltes mellem ætylacetat og vandig natriumbikarbonatopløsning. Det organiske lag genekstraheredes med natriumbikarbonatopløsning og de forenede vandige lag vaskedes med ætylacetat. Det vandige lag reguleredes til pH 2,0 med 2N saltsyre og ekstraheredes med ætylacetat. Ekstrakterne vaskedes med mættet natriumkloridopløsning og tørredes og opløsningsmidlet fjernedes i vakuum, hvorved der vandtes 0,97 g af den i overskriften angivne forbindelse som et lysebrunt skum, $\alpha_D = -52^\circ$ (c = 1,04 i DMSO), $\lambda_{\max}$ (pH 6 puffer) 266 nm

($\epsilon = 13400$), $\nu_{\max}$ (nujol) 2600, 1720 (COOH), 1770 (β -laktam), 1740 (SCOH₃), 1660 og 1520 cm⁻¹ (CONH), τ værdier (DMSO-d₆) indbefatter 0,30 (d, J 9 Hz; NH), 2,40, 2,84 (m, tien-2-yl), 7,66 (s; SCOH₃).

Den ester der anvendtes som udgangsmateriale for den ovennævnte acylering vandtes på følgende måde.

a) Difenylnmetyl-3-acetyltiometyl-7 β -formamidoceph-3-em-4-karboxylat-1 β -oxyd

En opløsning af 5,0 g difenylnmetyl-3-brommetyl-7 β -formamidoceph-3-em-4-karboxylat-1 β -oxyd i 30 ml N,N-dimetylformamid behandlede med 4,0 ml ætantiolsyre og 1,4 ml triætylamin, og reaktionsblandingen omrørtes i 1 6/10 time ved +19°C. Den gule opløsning udhældtes i 100 ml vand og 100 ml ætylacetat og det resulterende uopløselige faste stof opsamledes, vaskedes med ætylacetat og tørredes i vakuum over fosforpentoxyd, hvorved der vandtes 2,422 g (49%) difenylnmetyl-3-acetyltiometyl-7 β -formamidoceph-3-em-4-karboxylat-1 β -oxyd med smeltepunkt 198-199°C (sønderdeling), $\alpha_D = -60^\circ$ (c = 1,0 i DMSO), $\lambda_{\max}$ (ætanol) 273 nm ($\epsilon = 10300$), $\nu_{\max}$ (CHBr₃) 3430 (NH), 1803 (β -laktam), 1725 (COOR), 1695, 1505 (CONH), 1042 cm⁻¹ (S $\rightarrow$ O), τ (DMSO-d₆) 1,66 (d, J 9 Hz; NH), 1,78 (s; CHO), 2,59 (m; fenyl), 3,01 (s; CHPh₂), 7,68 (s; SCH₃).

b) Difenylnmetyl-3-acetyltiometyl-7 β -formamidoceph-3-em-4-karboxylat

En omrørt opløsning af 1,00g difenylnmetyl-3-acetyltiometyl-7 β -formamidoceph-3-em-4-karboxylat-1 β -oxyd i 15 ml N,N-dimetylformamid afkøledes til -5°C og behandlede med 0,67 g kaliumjodid og 0,315 g acetylchlorid. Den brune opløsning omrørtes i fem minutter ved 0°C og derefter i 30 minutter efter fjernelse af isbadet. En opløsning af 0,60 g natriummetabisulfit i 12 ml vand tilsattes og den gule suspension omrørtes i fem minutter ved 20°C og udhældtes derefter i 200 ml vand og ekstraheredes med diklormetan. De forenede ekstrakter vaskedes med vand og tørredes og opløsningsmidlet fjernedes i vakuum, hvorved der vandtes 0,92 g (94%) difenylnmetyl-3-acetyltiometyl-7 β -formamidoceph-3-em-4-karboxylat som et lysegult pulver, $\alpha_D = -136^\circ$ (c = 1,0 i DMSO), $\lambda_{\max}$ 268 nm (ætanol), ($\epsilon = 8950$).

c) Difenylmetyl-3-acetylthiometyl-7 β -aminoceph-3-em-4-karboxylat-hydroklorid

En omrørt suspension af 0,505 g difenylmetyl-3-acetylthiometyl-7 β -formamidoceph-3-em-4-karboxylat i 3 ml metanol/æter 1:1 ved 0°C behandledes i 10 minutter med 0,468 g fosforoxyklorid. Isbadet fjernedes og omrøringen fortsattes i yderligere 20 minutter, hvorved der fremkom en klar opløsning. Reaktionsblandingen afkøledes til 0°C og der viste sig et hvidt krystallinsk bundfald. Der tilsattes 15 ml æter og bundfaldet frafiltreredes, vaskedes med æter og tørredes i vakuum; herved vandtes der 0,456 g (89%) difenylmetyl-3-acetylthiometyl-7 β -aminoceph-3-em-4-karboxylat-hydroklorid som hvide mikrokrySTALLER, smeltepunkt 155-160°C (sønderdeling), $\alpha_D = -91^\circ$ ($c = 0,83$ i DMSO), $\lambda_{\max}$ (ætanol) 268 nm ($\epsilon = 8700$), $\nu_{\max}$ (nujol) 1770 (β -laktam), 1720 (COOR), 1702 cm^{-1} (SCOCH₃), T værdier (DMSO-d₆) indbefatter 2,60 (m; Ph), 3,02 (s; CHPh₂), 7,66 (s; SCOCH₃).

Eksempel 37

3-Krotonoyloxymetyl-7 β -2-hydroxyimino-2-(tien-2-yl)-acetamido-7-ceph-3-em-4-karboxylsyre, syn-isomer

En molær opløsning af syn-isomeren af 2-dikloracetoxyimino-2-(tien-2-yl)-acetylchlorid i 2,15 ml ætylacetat sættes til en opløsning af 0,933 g ^{difenylmetyl-}7 β -amino-3-krotonoyloxymetylceph-3-em-4-karboxylat i 15 ml ætylacetat indeholdende 0,6 ml propylenoxyd. Efter 30 minutter vaskedes opløsningen med 2N saltsyre, natriumbikarbonatopløsning, vand og saltlage og tørredes og koncentreredes til 1,575 g af et skum.

En opløsning af 1,464 g af dette skum i 2 ml anisol behandledes med trifluoreddikesyre ved 20°C. Efter fem minutter koncentreredes opløsningen. Den olieagtige remanens opløstes i ætylacetat og opløsningen vaskedes med vand. Ætylacetatopløsningen ekstraheredes derefter tre gange med fortyndet natriumbikarbonatopløsning. De forenede ekstrakter vaskedes med ætylacetat og førtes til pH 2 med koncentreret saltsyre. Opløsningen ekstraheredes med ætylacetat og ekstrakten vaskedes med vand og saltlage, tørredes og koncentreredes til et skum. Tilsætning af ætylacetat til dette

skum frembragte krystaller som filtreredes og vaskedes med ætylacetat; herved fremkom den i overskriften angivne oxim, $\alpha_D^{25} = +60^\circ$ ($c = 1$ i DMSO), $\lambda_{\max}$ (pH 6 fosfatpuffer) 261 nm ($\epsilon = 16270$), $\nu_{\max}$ (nujol) indbefatter 1775 (β -laktam), 1733 (umættet ester), 1658 og 1545 (CONH) og 960 cm^{-1} (trans CH=CH), T værdier (DMSO- d_6) indbefatter 0,26 (doublet, 8 Hz; NH), 2,38 og 2,83 (2 multipletter; tienyl protoner), 6,29 og 6,49 (doubletter, J 18 Hz; C-2H₂), 8,13 (doubletter, J 7 og 1 Hz; -CH=CH-CH₃).

Eksempel 38

7 β -[2-Hydroxyimino-2-(tien-2-yl)-acetamido]-3-(1-fenyltetrazol-5-yltiometyl)-ceph-3-em-4-karboxylsyre, syn-isomer

En opløsning af 2-dikloracetoxyimino-2-(tien-2-yl)-acetylchlorid-syn-isomer i metylenklorid (7 ml af en 15% opløsning, ca. 3,5 mmol) sættes i løbet af fem minutter til en under omrøring værende opløsning af 1,779 g difenylmetyl-7 β -amino-3-(1-fenyltetrazol-5-yltiometyl)-ceph-3-em-4-karboxylat-hydroklorid og 1,5 ml propylenoxyd i 25 ml tørt metylenklorid. Efter omrøring i yderligere 20 minutter ved 23°C vaskedes opløsningen successivt med mættet natriumbikarbonat, vand og saltlage (25 ml af hver) og tørredes og indampedes til 2,62 g af et skum. En opløsning af dette skum i 10 ml benzen rensedes ved kromatografi på kiselgel med benzen/ætylacetat 10:1 som elueringsmiddel. Passende fraktioner forenedes og indampedes til tørhed i vakuum, hvorved der vandtes 1,27 g difenylmetyl-7 β -[2-hydroxyimino-2-(tien-2-yl)-acetamido]-3-(1-fenyltetrazol-5-yltiometyl)-ceph-3-em-4-karboxylat som et skum. En opløsning af dette skum i 5 ml trifluoreddikesyre og 1 ml anisol holdtes på 23°C i fem minutter og opløsningsmidlet fjernedes i vakuum ved 40°C. Residualen opløstes i 50 ml ætylacetat, opløsningen ekstraheredes med natriumbikarbonatopløsning og den alkaliske ekstrakt dækkedes med 100 ml ætylacetat og syrnedes til pH 2 med 2N saltsyre. Den organiske fase fraskiltes og vaskedes ^{med} vand og saltlage, hvorefter den tørredes og indampedes til 750 mg af et skum. En opløsning af dette skum i ætylacetat sættes til petroleumseater, hvorved der vandtes 469 mg (29%) af den i overskriften angivne syre som et lysegult fast stof, $\alpha_D = -51,4^\circ$ ($c = 0,91$ i acetone), $\lambda_{\max}$ (pH 6 fosfatpuffer) 264 nm ($\epsilon = 19500$), $\nu_{\max}$ (nujol) 3320 (NH), 1784 (β -laktam), 1722

(COOH) og 1674 og 1530 cm^{-1} (CONH), τ (DMSO- d_6) 0,26 (NH, dublet, J 8 Hz) 2,31 (s; Ph), 4,13 (C 7-H, dobbelt dublet, J 5 og 8 Hz) 4,82 (C 6-H, dublet, J 5 Hz), 5,39 og 5,73 (kvartet, J 13 Hz; C-3 CH_2) og 6,28 (s; C-2 CH_2).

Den aminoester der anvendtes som udgangsmateriale ved den foran beskrevne acylering fremstilledes på lignende måde som den aminoester^{der} beskrevet i eksempel 46, idet 5-merkapto-2-fenyl-1,3,4-oxadiazolen erstattedes med 5-merkapto-1-fenyltetrazol så der vandtes difenylmetyl-7 β -amino-3-(1-fenyltetrazol-5-yltiometyl)-ceph-3-em-4-karboxylat-hydroklorid, λ_{max} (ætanol) 251,5 nm ($\epsilon = 10000$), ν_{max} (CHBr_3) 1782 (β -laktam) og 1720 cm^{-1} (COOR), τ værdier (DMSO- d_6) indbefatter 2,32 (Ph-N $\angle$), 4,73 (C-6H og C-7H), 5,32 og 5,68 (C-3 CH_2 , kvartet, J 14 Hz) og 6,10 (C-2 CH_2).

Eksempel 39

7 β -[2-Hydroxyimino-2-(tien-2-yl)-acetamido]-3-(1-metyltetrazol-5-yltiometyl)-ceph-3-em-4-karboxylsyre, syn-isomer

En opløsning af syn-isomeren af 2-dikloracetoxyimino-2-(tien-2-yl)-acetylchlorid i tørt metylendiklorid (6 ml 15% opløsning, ca. 3 mmol) sættes i løbet af fem minutter til en opløsning af 1,24 g difenylmetyl-7 β -amino-3-(1-metyltetrazol-5-yltiometyl)-ceph-3-em-4-karboxylat og 0,8 ml propylenoxyd i 20 ml metylendiklorid. Efter omrøring i 30 minutter ved 23°C tilsættes der vandigt natriumbikarbonat og den tofasede blanding omrørtes i yderligere 30 minutter. Den organiske fase fraskiltes, vaskedes med saltlage og tørredes og indampedes til 2,0 g af et skum. En opløsning af dette skum i 20 ml benzen rensedes ved kromatografi på kiselgel med benzen/ætylacetat 5:1 som elueringsmiddel. Passende fraktioner forenedes og indampedes i vakuum, hvorved der vandtes 1,68 g difenylmetyl-7 β -[2-hydroxyimino-2-(tien-2-yl)acetamido]-3-(1-metyltetrazol-5-yltiometyl)-ceph-3-em-4-karboxylat som et skum. En opløsning af dette skum i 6 ml trifluoreddikesyre og 1,5 ml anisol holdtes på 23°C i fem minutter og opløsningsmidlerne fjernedes ved 40°C/2 mm Hg. Remanensen opløstes i 30 ml ætylacetat og opløsningen ekstraheredes med natriumbikarbonatopløsning. Den alkaliske ekstrakt dækkedes med ætylacetat og syrnedes til pH 2 med 2N saltsyre. Den organiske fase fraskiltes og vaskedes med vand og saltlage og opløs-

ningsmidlet afdampedes i vakuum. Remanensen opløstes i acetone og opløsningen behandledes med noget trækul og filtreredes gennem en kiselgurmåtte; filtratet tørredes og inddampedes til 1,085 g af et skum. En opløsning af dette skum i ætylacetat overførtes til petroleumsæter og gav den i overskriften angivne syre som et farveløst amorft fast stof i en mængde på 852 mg (71%), $\alpha_D^{23} = -90^\circ$ ($c = 0,91$ i acetone), $\lambda_{\max}$ (pH 6 fosfatpuffer) 267,5 nm ($\epsilon = 18000$), $\nu_{\max}$ (nujol) 3290 (NH), 1780 (β -laktam), 1720 (COOH) og 1670 og 1530 cm^{-1} (CONH), τ (DMSO- d_6) værdier indbefatter 0,25 (NH, dublet, J 8 Hz) 4,14 (C-7H, dobbelt dublet, J 4,5 og 8 Hz) 4,79 (C-6H, dublet, J 4,5 Hz), 6,05 (CH_3).

På lignende måde fremstilledes:

Eksempel 40

7 β -[2-Hydroxyimino-2-(fur-2-yl)-acetamido]-3-(1-metyltetrazol-5-yltiometyl)-ceph-3-em-4-karboxylsyre, syn-isomer,

$\alpha_D^{22} = -102^\circ$ ($c = 0,9$ i acetone), $\lambda_{\max}$ (pH 6 fosfatpuffer) 273,5 nm ($\epsilon = 20700$), $\nu_{\max}$ (nujol) 3280 (NH), 1780 (β -laktam), 1720 (COOH) og 1674 og 1530 cm^{-1} (CONH), τ værdier (DMSO- d_6) indbefatter 0,33 (NH, dublet, J 8 Hz) og 6,07 (CH_3).

Udgangsesteren for acyleringerne i eksempel 39 og 40 fremstilledes ad følgende vej:

a) Difenylmetyl-3-(1-metyltetrazol-5-yltiometyl)-7 β -(2-tienylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylat

En opløsning af 17,505 g difenylmetyl-3-brommetyl-7 β -(2-tienylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylat og 3,486 g 5-merkapto-1-metyltetrazol i 250 ml tørt tetrahydrofuran omrørtes ved 10°C og behandledes i løbet af fem minutter med en opløsning af 4,16 ml triætylamin i 50 ml tørt tetrahydrofuran. Den resulterende suspension omrørtes i yderligere 45 minutter i løbet af hvilken periode man tillod temperaturen at stige til ca. 20°C, hvorefter den i løbet af fem minutter sættes til en under omrøring værende blanding af 50 ml 2N saltsyre, 700 ml vand, 700 ml saltlage og 1,5 l ætylacetat. Den organiske fase fraskilt, vaskedes med 2N saltsyre, vand og saltlage og behandledes med noget trækul og filtreredes gen-

nem en måtte af kiselgur. Filtratet tørredes og inddampedes til 20,6 g af et skum. Dette skum opløstes i 200 ml varm metanol og opløsningen afkøledes og gav esteren som farveløse plader i en mængde på 14,391 g (77,5%), $\lambda_{\max}$ (ætanol) 264 nm ($\epsilon = 8700$), $\nu_{\max}$ (CHBr_3) 3420 (NH), 1780 (β -laktam), 1710 (COOR) og 1680 og 1502 cm^{-1} (CONH), τ værdier (CDCl_3) indbefatter 3,40 (NH, dublet, J 9 Hz), (C-7H, dobbelt dublet, J 5 og 9 Hz) 5,02 (C-6H, dublet, J 5 Hz), 6,19 (CH_3).

b) Difenylmetyl-7 β -amino-3-(1-metyltetrazol-5-yltiometyl)-
ceph-3-em-4-karboxylat

En suspension af 416 mg fosforpentaklorid i 10 ml tørt metylendiklorid omrørtes ved 23°C og der tilsattes en opløsning af 0,16 ml pyridin. Den varme suspension omrørtes i 10 minutter og afkøledes til 0°C, hvorefter den behandledes i 10 minutter med en opløsning af 619 mg difenylmetyl-3-(1-metyltetrazol-5-yltiometyl)-7 β -(2-tienylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylat i 15 ml metylendiklorid. Efter omrøring i yderligere 45 minutter, i løbet af hvilken periode man tillod temperaturen at stige til 23°C, sattes opløsningen i løbet af fem minutter til en omrørt og til 0°C afkølet blanding af 5 ml metanol og 15 ml metylendiklorid. Den resulterende opløsning omrørtes i yderligere 10 minutter, vaskedes med 20 ml N salt-syre og omrørtes i 30 minutter med 50 ml mættet natriumbikarbonat-opløsning. Den organiske fase fraskiltes, vaskedes med 25 ml mættet vandigt natriumbikarbonat og behandledes med noget trækul. Blandingen filtreredes gennem en måtte af kiselgur og filtratet inddampedes til 640 mg af en gummi som tritureredes med 20 ml æter og gav aminen som 403 mg (81,5%) smudsighvidt fast stof, $\lambda_{\max}$ (CHCl_3) 268,5 nm ($\epsilon = 7700$), $\nu_{\max}$ (CHBr_3) 3416 og 3350 (NH_2), 1780 (β -laktam) og 1720 cm^{-1} (COOR), τ værdier (CDCl_3) indbefatter 5,00 og 5,15 (C-6H og C-7H, to dubletter, J 5 Hz), 6,14 (CH_3 -) og 7,59 (NH_2).

Eksempel 41

På lignende måde som i eksempel 39 gav acylering af difenylmetyl-7 β -amino-3-(5-metyl-1,3,4-tiadiazolyl-2)-tiometylceph-3-em-4-karboxylat med syn-2-dikloracetoxymino-2-(fur-2-yl)-acetylklorid og påfølgende fjernelse af beskyttelsen syn-isomeren af

7 β - $\sqrt{2}$ -hydroxyimino-2-(fur-2-yl)-acetamido-7-3-(5-metyl-1,3,4-tia-
diazol-2-yl)-tiometylceph-3-em-4-karboxylsyre, C værdier (DMSO- d_6)
indbefatter 0,36 (d, J 9 Hz, NH), 2,23, 3,39 (25, furyl protoner),
4,19 (dd, J 5 og 9 Hz, C-7H), 4,83 (d, J 5 Hz, C-6H), 5,45, 5,90
(q, J 14 Hz, C-3 CH_2), 6,21, 6,44 (q, J 18 Hz, C-2 H_2), 7,33 (s,
 CH_3).

Eksempel 42

7 β - $\sqrt{2}$ -Hydroxyimino-2-(tien-2-yl)-acetamido-7-3-(5-fenyl-
1,3,4-oxadiazol-2-yltiometyl)-ceph-3-em-4-karboxylsyre,
syn-isomer

En opløsning af syn-isomeren af 2-dikloracetoxyimino-2-
(tien-2-yl)-acetylchlorid i metylendiklorid (7 ml 15% opløsning)
sattes i løbet af 5 minutter til en under omrøring værende opløs-
ning af 1,779 g difenylmetyl-7 β -amino-3-(5-fenyl-1,3,4-oxadiazol-
2-yltiometyl)-ceph-3-em-4-karboxylat-hydroklorid og 1,5 ml propy-
lenoxyd i 25 ml tørt metylendiklorid. Efter omrøring i yderligere
30 minutter vaskedes opløsningen med mættet vandigt natriumbikarbo-
nat, vand og saltlage (25 ml af hver) og tørredes og indampedes
til 2,34 g af et skum. En opløsning af dette skum i 10 ml benzen
rensedes ved kromatografi på kiselgel med benzen/ætylacetat 10:1
som elueringsmiddel. Passende fraktioner forenedes og indampedes
til tørhed i vakuum og remanensen tritureredes med 25 ml æter,
hvorved der vandtes 370 mg (41%) difenylmetyl-7 β - $\sqrt{2}$ -hydroxyimino-
2-(tien-2-yl)-acetamido-7-3-(5-fenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yltiometyl)-
ceph-3-em-4-karboxylat som farveløse prismen. En suspension af
810 mg af denne ester i en blanding af 3 ml trifluoreddikesyre og
0,8 ml anisol rystedes ved 23°C indtil alt det faste stof var op-
løst, hvilket varede ca. 10 minutter. Reagenserne indampedes ved
40°C/2 mm Hg og remanensen opløstes i ætylacetat. Opløsningen ek-
straheredes med vandigt natriumbikarbonat og den alkaliske ekstrakt
dækkedes med ætylacetat og syrnedes til pH 2 med 2N saltsyre. Den
organiske fase fraskiltes og vaskedes med vand og saltlage, hvorefter
opløsningemidlet afdampedes i vakuum. Remanensen opløstes i
acetone hvorefter opløsningen behandledes med noget trækul og fil-
treredes gennem en måtte af kiselgur. Filtratet tørredes og ind-
dampedes til 470 mg af et skum. En opløsning af dette skum i ætyl-

acetat overførtes til petroleumsæter, hvorved der vandtes 410 mg (66%) af den i overskriften angivne syre som et farveløst amorft fast stof, $\alpha_D^{23} = -118^\circ$ ($c = 1,08$ i acetone), $\lambda_{\max}$ (pH 6 fosfat-puffer) 274 nm ($\epsilon = 28800$), $\nu_{\max}$ (nujol) 3280 (NH), 1786 (β -laktam), 1720 (COOH) og 1672 og 1530 cm^{-1} (CONH), T værdier (DMSO- d_6) indbefatter 0,24 (NH, dublet, J 8 Hz) 4,15 (C-7H, dobbelt dublet, J 4,5 og 8 Hz), 4,78 (C-6H, dublet, J 4,5 Hz).

Den aminoester der brugtes til den netop beskrevne acylering fremstilledes på følgende måde:

Difenylmetyl-7 β -amino-3-(5-fenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yltio-
metyl)-ceph-3-em-4-karboxylat-hydroklorid

En opløsning af 10,07 g difenylmetyl-3-brommetyl-7 β -formamidoceph-3-em-4-karboxylat-1 β -oxyd og 3,564 g 5-merkapto-2-fenyl-1,3,4-oxadiazol i 250 ml tørt N,N-dimetylformamid omrørtes ved 0°C og behandledes i løbet af 10 minutter med en opløsning af 3,2 ml triætylamin i 20 ml N,N-dimetylformamid. Den resulterende opløsning omrørtes i yderligere 2 1/2 time i løbet af hvilken periode man tillod temperaturen at stige til ca. 20°C, hvorefter opløsningemidlet afdampedes ved 40°C i vakuum. Remanensen fordeltes mellem 250 metylendiklorid og 150 ml vand og den organiske fase fraskiltes, vaskedes med 2N saltsyre, vand og saltlage og tørredes, hvorefter opløsningsmidlet afdampedes og der fremkom 12,076 g difenylmetyl-7 β -formamido-3-(5-fenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yltiometyl)-ceph-3-em-4-karboxylat-1 β -oxyd som et orangefarvet fast stof. En suspension af dette materiale i 250 ml tørt metylendiklorid omrørtes ved -20°C og behandledes i løbet af 10 minutter med en opløsning af 5,7 ml fosfortribromid i 25 ml metylendiklorid. Den resulterende opløsning omrørtes i yderligere en time ved -10 til -15°C og sattes derefter i løbet af 10 minutter til en under omrøring værende og til 0°C afkølet blanding af metylendiklorid og mættet natriumbikarbonatopløsning. Tofasesystemet omrørtes i yderligere en time ved ca. 23°C; den organiske fase fraskiltes og vaskedes med mættet natriumbikarbonatopløsning og saltlage og behandledes med noget trækul. Suspensionen filtreredes og filtratet tørredes og inddampedes i vakuum, hvorved der fremkom 11,231 g difenylmetyl-7 β -formamido-3-(5-fenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yltiometyl)-ceph-3-em-4-karboxylat som et skum. En suspension af dette skum i en blanding af 100 ml metanol og 100 ml æter omrørtes ved 0°C og

behandledes i løbet af 20 minutter med 3,4 ml fosforoxyklorid. Efter omrøring i yderligere tre timer udhældtes suspensionen i 200 ml æter, hvorved det i overskriften angivne hydroklorid fremkom som 8,707 g (77%) af et lysebrunt fast stof. $\lambda_{\max}$ (ætanol) 272 nm ($\epsilon = 21200$), $\nu_{\max}$ (nujol) 1790 (β -laktam) og 1720 cm^{-1} (COOR), τ værdier (DMSO- d_6) indbefatter 4,70 (C-6H og C-7H), 5,43 og 5,65 (C-3 CH_2 , kvartet, J 13 Hz).

Eksempel 43

3-Acetoxymetyl-7 β - $\sqrt{2}$ -ætoxykarbonyloxyimino-2-(tien-2-yl)-acetamido-7-ceph-3-em-4-karboxylsyre, syn-isomer

Til en opløsning af 0,6 g af syn-isomeren af natrium-3-acetoxymetyl-7 β - $\sqrt{2}$ -hydroxyimino-2-(tien-2-yl)-acetamido-7-ceph-3-em-4-karboxylat i 25 ml mættet vandig natriumbikarbonatopløsning sættes der en opløsning af 1,5 ml ætylchlorformiat i 20 ml ætylacetat, og det hele rystedes kraftigt i ét minut. Bikarbonatfasen fraskiltes og rystedes med en yderligere portion på 1,0 ml ætylchlorformiat i 20 ml ætylacetat. Bikarbonatfasen fraskiltes, vaskedes med ætylacetat, syrnedes og ekstraheredes med ætylacetat. De forenede ekstrakter tørredes og koncentreredes til ca. 5 ml. Koncentratet sættes dråbevis og under omrøring til 200 ml petroleumsæter (kogepunkt 40-60°C). Det udfældede faste stof filtreredes og tørredes og gav 0,47 g af den i overskriften angivne syre, $\alpha_D = +42^\circ$ (c = 0,9 i DMSO), $\lambda_{\max}$ (pH 6 fosfatpuffer) 265 nm ($\epsilon = 16900$), $\nu_{\max}$ (nujol) 3290 (NH), 1784 (β -laktam), 1740 (acetat), 1690 og 1550 cm^{-1} (CONH), τ værdier (DMSO- d_6) indbefatter -0,16 (d, J 9 Hz; NH), 2,08, 2,53, 2,74 (tre kvartetter; tienyl protoner), 5,70 (q, J 8 Hz; $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7,96 (s; OAc), 8,72 (t, J 8 Hz; $-\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Eksempel 44

7 β - $\sqrt{2}$ -Acetoxymimino-2-(tien-2-yl)-acetamido-7-3-acetoxymetylceph-3-em-4-karboxylsyre, syn-isomer

En opløsning af 0,7 g af syn-isomeren af natrium-3-acetoxymetyl-7 β - $\sqrt{2}$ -hydroxyimino-2-(tien-2-yl)-acetamido-7-ceph-3-em-4-

karboxylat i 20 ml vand omrørtes med 50 ml ætylacetat, og det vandige lags pH-værdi reguleredes til 1 med 2N saltsyre. Ætylacetatfasen fraskiltes, forenedes med en ætylacetatekstraktion af den vandige fase, tørredes og inddampedes til en olie. Olien opløstes i 28 ml ætylacetat indeholdende 2,1 g pyridin og behandledes dråbevis under omrøring ved stuetemperatur med en opløsning af 1,4 g acetylchlorid i 14 ml ætylacetat. Efter omrøring i 12 minutter udhældtes blandingen i 2N saltsyre og ætylacetatlaget fraskiltes, vaskedes med vand og ekstraheredes med mættet vandig natriumbikarbonatopløsning. De forenede ekstrakter vaskedes med ætylacetat, syrnedes med 2N saltsyre og ekstraheredes tre gange med ætylacetat. De forenede organiske ekstrakter tørredes, koncentreredes til 5 ml og sættes dråbevis til 250 ml petroleumsester (kogepunkt 40-60°C). Det udfældede faste stof filtreredes og tørredes hvorved der fremkom 0,5 g (68%) af den i overskriften angivne syre, $\lambda_{\max}$ (pH 6 fosfatpuffer) 265 nm ($\epsilon = 15500$), $\nu_{\max}$ (nujol) 3270 (NH), 1780 (β -laktam), 1736 (acetat), 1680 og 1540 cm^{-1} (CONH), τ værdier (DMSO- d_6) indbefatter -0,15 (d, J 9 Hz; NH), 2,08, 2,54, 2,73 (tien-2-yl protoner), 7,79 (s; =NOCOCH₃), 7,94 (singlet, OCOCH₃).

Eksempel 45

3-Acetoxymetyl-7 β - $\sqrt{2}$ -(2-klorætylkarbamoyloxyimino)-2-(tien-2-yl)-acetamido-7-ceph-3-em-4-karboxylsyre, syn-isomer

En opløsning af 0,89 g af syn-isomeren af natrium-3-acetoxymetyl-7 β - $\sqrt{2}$ -hydroxyimino-2-(tien-2-yl)-acetamido-7-ceph-3-em-4-karboxylat i 11 ml dimetylformamid indeholdende 0,22 g triætylamin behandledes med 0,25 g 2-klorætylisocyanat. Opløsningen henstod ved stuetemperatur i 30 minutter og derefter ved 5°C i yderligere en time. Den udhældtes i kold (5°C) 2N saltsyre og ekstraheredes tre gange med ætylacetat, hvorefter de forenede ekstrakter vaskedes med 2N saltsyre og derefter vand og ekstraheredes tre gange med kold (5°C) mættet vandig natriumbikarbonatopløsning. De forenede vandige ekstrakter vaskedes med ætylacetat, syrnedes med 2N saltsyre og ekstraheredes hurtigt med ætylacetat. De forenede ekstrakter tørredes og koncentreredes til ca. 5 ml, og koncentratet sættes dråbevis til 250 ml petroleumsester (kogepunkt 40-60°C).

Det udfældede faste stof filtreredes og tørredes, hvorved der fremkom 0,8 g (76%) af den i overskriften angivne syre, $\alpha_D = +33^\circ$ ($c = 0,7$ i DMSO), $\lambda_{\max}$ (pH 6 fosfatpuffer) 264 nm ($\epsilon = 17200$), $\nu_{\max}$ (nujol) 1786 (β -laktam), 1734 (acetat), 1682 og 1508 cm^{-1} (CONH), τ værdier (DMSO- d_6) indbefatter -0,12 (doublet, J 9 Hz; NH), 2,12, 2,56, 2,74 (tre kvartetter; tienyl protoner), 7,97 (s; OCOCH_3).

Eksempel 46

N- β -(2-Hydroxyimino-2-(fur-2-yl)-acetamido)-ceph-3-em-3-ylmetyl-4'-karbamoylpyridinium-4-karboxylat, syn-isomer

En opløsning af 2,5 g 3-acetoxymetyl- β -(2-hydroxyimino-2-(fur-2-yl)-acetamido)-ceph-3-em-4-karboxylsyre og 2,5 g isonikotinamid i vand opvarmet til 65-70°C i nitrogen i 3 1/2 time. Den afkølede blanding førtes ned gennem en kolonne af AG1x8 harpiks (acetatform) og elueredes med vand. Fraktioner forenedes på basis af elektroforetogrammer og frysetørredes til et hvidt pulver som vaskedes godt med acetone og tørredes, hvorved der fremkom 0,834 g (29%) af den i overskriften angivne forbindelse, $\alpha_D = -61^\circ$ ($c = 0,84$ i DMSO), $\lambda_{\max}$ (pH 6 puffer) 267,5 nm ($\epsilon = 19500$), $\nu_{\max}$ (nujol) 3340 (NH), 1772 (β -laktam), 1680 og 1560 (CONH), 1608 cm^{-1} (COO^-), τ værdier (d_6 -DMSO) indbefatter 0,40, 1,26, 1,50 og 1,75 (multipletter, aromatiske protoner), 1,26 og 1,75 (brede singletter; CONH_2), 4,26 (multiplet; C-7H), 4,28 og 4,77 (C-3 CH_2), 4,88 (d, J 5 Hz; C-6H).

Eksempel 47

3-Acetoxymetyl- β -(2-hydroxyimino-2-(pyrid-4-yl)-acetamido)-ceph-3-em-4-karboxylsyre-trifluoreddikesyresalt, syn-isomer

a) t-Butyl-3-acetoxymetyl- β -(pyrid-4-ylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylat

En suspension af 6,0 g pyrid-4-ylacetylchlorid-hydroklorid i 50 ml ætylacetat indeholdende 12 ml propylenoxyd omrørtes, afkøle-

des i is og behandledes dråbevis med en opløsning af 5,0 g t-butyl-3-acetoxymetyl-7 β -aminoceph-3-em-4-karboxylat i 50 ml ætylacetat. Blandingen omrørtes ved 20°C i 20 timer og vaskedes derefter med mættet natriumbikarbonatopløsning og ekstraheredes med 2N saltsyre. Den vandige ekstrakt vaskedes med ætylacetat, neutraliseredes med mættet natriumbikarbonatopløsning og ekstraheredes med ætylacetat. Ekstrakten vaskedes med vand, tørredes over magniumsulfat og indampedes til et ringe rumfang, hvorefter krystallisation begyndte. Det krystallinske faste stof vaskedes godt med petroleumsæter (kogepunkt 40-60°C) og tørredes, hvorved der vandtes 5,4 g (80% regnet på aminen) af den i overskriften angivne ester som et brun-gult pulver. En portion på 250 mg af dette omkrystalliseredes fra ætylacetat til 170 mg hvide nåle, $\alpha_D = +94^\circ$ (c = 0,8 i DMSO), $\lambda_{\max}$ (ætanol) 256,5 nm ($\epsilon = 9900$), $\nu_{\max}$ (CHBr₃) 3412 (NH), 1784 (β -laktam), 1736 (OAc), 1722 (COOR), 1690 og 1512 cm⁻¹ (CONH), τ (d₆-DMSO) 0,81 (d, J 8 Hz; NH), 1,47 og 2,68 (2d, J 5 Hz; aromatiske protoner), 4,27 (q, J 8 og 5 Hz; C-7H), 4,85 (d, J 5 Hz; C-6H), 5,01 og 5,36 (2d, J 13 Hz; C-3 CH₂), 6,38 (s; CH₂CONH), 6,39 (s; C-2 CH₂), 7,96 (s; OCOCH₃) og 8,50 (s; C(CH₃)₃).

b) t-Butyl-3-acetoxymetyl-7 β - $\sqrt{2}$ -hydroxyimino-(pyrid-4-yl)-acetamido-7-ceph-3-em-4-karboxylat

En opløsning af 3,0 g t-butyl-3-acetoxymetyl-7 β -(pyrid-4-ylacetamido)-ceph-3-em-4-karboxylat i 30 ml eddikesyre omrørtes, afkølede kortvarigt i is og behandledes dråbevis i løbet af 3-4 minutter med en opløsning af 1,38 g natriumnitrit i 10 ml vand. Blandingen omrørtes ved 20°C i 30 minutter og fortyndedes derefter med vand og ekstraheredes med ætylacetat. Den organiske ekstrakt vaskedes med mættet natriumbikarbonatopløsning og vand og tørredes derefter over magniumsulfat. Inddampning næsten til tørhed gav en remanens som opløstes i den mindst mulige mængde acetone og sættes dråbevis til omrørt petroleumsæter (kogepunkt 40-60°C). Det resulterende faste stof opsamledes, vaskedes med petroleumsæter og tørredes, hvorved den i overskriften angivne oxim vandtes som 2,9 g (91 %) af et hvidt pulver der ved kernemagnetisk resonansspektrum vist at være syn-/anti-blandingen 30:70.

2,5 g af oximblandingen kromatograferedes på silicagel og elueredes med metanol/kloroform 1:49, hvorved der vandtes 1,09 g af anti-isomeren af den i overskriften angivne forbindelse, svarende

til et udbytte på 44% fra blandingen.

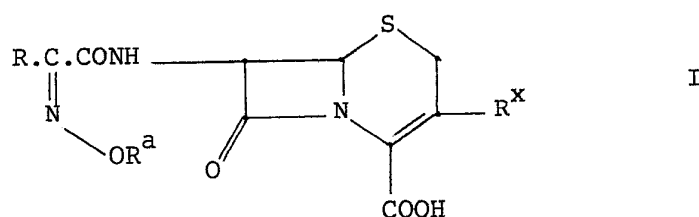
Yderligere eluering med metanol/kloroform 1:49 gav materiale som opløstes i acetone og sættes til omrørt petroleumsæter (kogepunkt 40–60°C), hvorved der vandtes 0,81 g af syn-isomeren af t-butyl-3-acetoxymetyl-7β- $\sqrt{2}$ -hydroxyimino-(pyrid-4-yl)-acetamido-7-ceph-3-em-4-karboxylat, svarende til et udbytte på 32% fra blandingen, $\alpha_D = +57^\circ$ (c = 1,11 i DMSO), $\lambda_{\max}$ (ætanol) 253,5 nm ($\epsilon = 17600$), $\nu_{\max}$ (nujol) 3220 (NH), 1784 (β -laktam), 1744 (OAc), 1710 (COOR), 1640 og 1526 cm^{-1} (CONH), μ (d6-DMSO) -2,26 (s; NOH), 0,27 (d, J 8 Hz; NH), 1,33 og 2,47 (2d, aromatiske protoner), 4,04 (q, J 5 og 8 Hz; C-7H), 4,71 (d, J 5 Hz; C-6H), 4,98 og 5,33 (2d, J 13 Hz; C-3 CH₂), 6,20 og 6,53 (2d, J 18 Hz; C-2 CH₂), 7,94 (s, OCOCH₃), 8,49 (s; C(CH₃)₃).

c) 0,6 g af syn-t-butylesteren i 15 ml trifluoreddikesyre henstod ved 20°C i 15 minutter og inddampedes derefter til tørhed. Remanensen behandledes med acetone og opløsningsmidlet fjernedes i vakuum, hvorefter denne proces gentoges. Remanensen i acetone sættes langsomt til petroleumsæter (kogepunkt 40–60°C).

Udfældningen opsamledes og tørredes, hvorved der fremkom 0,66 g (99%) af syn-isomeren af 3-acetocymetyl-7β- $\sqrt{2}$ -hydroxyimino-2-(pyrid-4-yl)-acetamido-7-ceph-3-em-4-karboxylsyre-trifluoreddikesyresalt, $\alpha_D = +47,5^\circ$ (c = 0,84 i DMSO), $\lambda_{\max}$ (pH 6 puffer) 248,5 nm ($\epsilon = 17000$), $\nu_{\max}$ (nujol) 3250 (NH), 1772 (β -laktam) 1720 (OAc), 1660 (CF₃COO⁻), 1660 og 1530 cm^{-1} (CONH), μ (d6-DMSO) 0,16 (d, J 8 Hz; NH), 1,14 og 2,20 (multipletter, aromatiske protoner), 4,06 (q, J 5 og 8 Hz; C-7H), 4,71 (d, J 5 Hz; C-6H), 4,92 og 5,24 (2d, J 13 Hz; C-CH₂), 6,25 og 6,61 (2d, J 18 Hz; C-2 CH₂), 7,93 (s; OCOCH₃).

P a t e n t k r a v

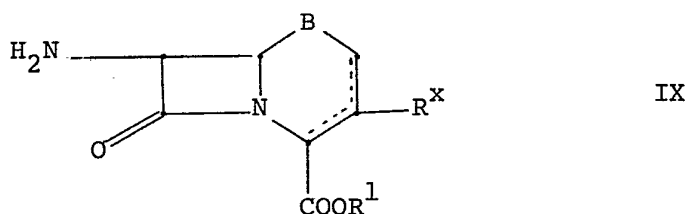
1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af cephalosporinforbindelser med den almene formel



hvor R betegner fenyl, halogensubstitueret fenyl, naftyl eller en heterocyklisk gruppe med 5 eller 6 ringatomer, hvoraf mindst ét er S, N eller O, R^a et hydrogenatom, en eventuelt halogeneret alkanoylgruppe med indtil 7 kulstofatomer, en alkoxykarbonylgruppe med indtil 7 kulstofatomer, en benzoyl- eller nitrobenzoylgruppe eller en alkylkarbamoyl- eller halogenalkylkarbamoylgruppe med 1-7 kulstofatomer i alkyl delen og R^x en metyl- eller vinylgruppe eller en gruppe $-CH_2Y$ hvor Y betegner

- (i) pyridinium, karbamoylpyridinium eller resten af en heterocyklisk amin med 1-4 heteroatomer, idet mindst ét heteroatom er nitrogen,
 - (ii) azido,
 - (iii) en gruppe $-SR^6$ hvor R^6 er C_{1-4} alkyl, C_{2-5} alkanoyl eller en 5- eller 6-leddet heterocyklisk gruppe indeholdende mindst ét af atomerne O, N og S,
 - (iv) en gruppe $-OR^t$ hvor R^t er hydrogen eller C_{1-4} alkyl, eller
 - (v) en gruppe $-O.COR^9$ hvor R^9 er C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl eller fenyl,
- eller utoxiske salte, eller hydrater deraf, k e n d e t e g n e t ved at man

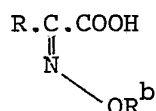
- a) kondenserer en forbindelse, der eventuelt kan være i form af et syreadditionssalt, med den almene formel



hvor R^X har den ovenfor angivne betydning, B betegner $>S$ eller $>S+O$, R^1 betegner hydrogen eller en karboxylblokerende gruppe og den brudte linje mellem positionerne 2, 3 og 4 betyder at forbindelsen kan være en cephalosporin-2-em- eller cephalosporin-3-em-forbindelse, med en syre med den almene formel

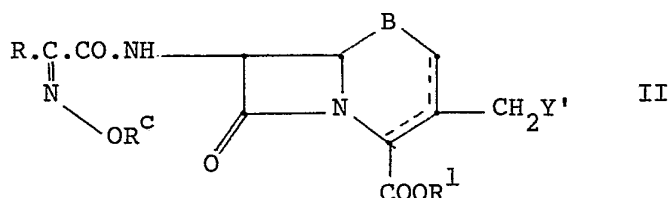


hvor R og R^a har de ovenfor angivne betydninger, eller en syre med den almene formel



hvor R har den ovenfor angivne betydning og R^b er en blokerende gruppe, eller et reaktivt derivat af en af disse syrer, eller

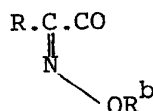
- b) omsætter en forbindelse med den almene formel



hvor B, R^1 og den brudte linje har de ovenfor angivne betydninger, R^c er hydrogen eller gruppen R^b som defineret ovenfor, og Y' er et klor-, brom- eller jodatomb eller en acetoxygruppe, med en nukleofil svarende til gruppen Y,

hvorefter man i en dannet forbindelse om nødvendigt foretager en eller flere af følgende reaktioner

- (i) omdanner en gruppe



til den ønskede acylgruppe på i og for sig kendt måde,

- (ii) omdanner en Δ^2 -isomer til den ønskede Δ^3 -isomer på i og for sig kendt måde,

- (iii) fjerner eventuelt tilstedeværende blokerende grupper,

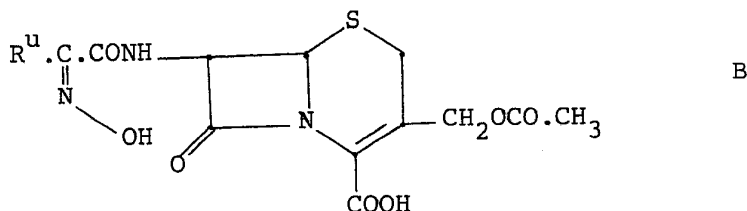
- (iv) reducerer en forbindelse hvor B betegner $>\text{S}=\text{O}$ til dannelsen af den ønskede forbindelse hvor B betegner $>\text{S}$ på i og for sig kendt måde,

- (v) omsætter en forbindelse hvor Y er azido med en dipolarofil til dannelsen af en forbindelse med formel I, hvor Y er en anden af de ovenfor definerede grupper Y,

- (vi) deacylerer på i og for sig kendt måde en forbindelse hvor Y er en acyloxygruppe til dannelsen af en 3-hydroxymetylgruppe og/eller

- (vii) acylerer på i og for sig kendt måde en forbindelse hvor Y er en hydroxygruppe til dannelsen af en 3-acyloxymetylforbindelse, hvorpå man om ønsket udvinder den ønskede forbindelse med formel I eller et ugiftigt salt eller hydrat deraf.

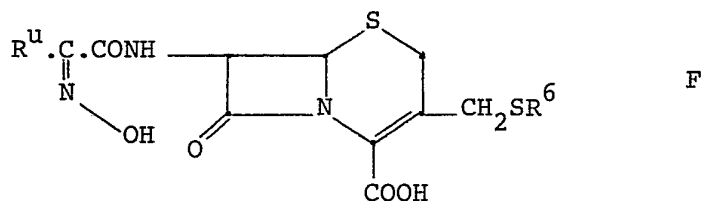
2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at den bruges til fremstilling af forbindelser med formlen



hvor R^u betegner fenyl, halogensubstitueret fenyl, tienyl, naftyl eller furyl, eller utoxiske salte eller hydrater deraf.

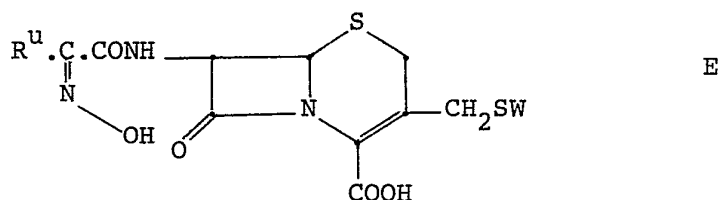
3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved

at den bruges til fremstilling af forbindelser med den almene formel



hvor R^u har den i krav 2 angivne betydning og R^6 er en C_{1-4} alkylgruppe, eller utoxiske salte eller hydrater deraf.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at den bruges til fremstilling af forbindelser med den almene formel



hvor R^u har den i krav 2 angivne betydning og W betegner tiadiazolyl, diazolyl, triazolyl, tetrazolyl, tiatriazolyl, oxazolyl eller oxadiazolyl, eller utoxiske salte eller hydrater deraf.

Fremdragne publikationer: