



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 166326

(51) Int. Cl.³ C 07 D 501/46

(83)

(21) Patentsøknad nr. 855356

(22) Inngivelsesdag 30.12.85

(24) Løpedag 30.12.85

(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Soker/Patenthaver EISAI CO. LTD,
6-10 Koishikawa 4-chome,
Bunkyo-ku, Tokyo, JP

(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMANGSMÅTE VED FREMSTILLING AV
TERAPEUTISK AKTIVE 3,7-SUBSTITUERTE-8-OXO-
-5-THIA-1-AZABICYKLO-[4,2,0]OCT-2-EN-2-
CARBOXYLATER.

(57) Sammendrag

(86) Internasjonal søknad nr. -

(86) Internasjonal inngivelsesdag -

(85) Videreforingsdag -

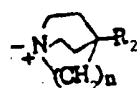
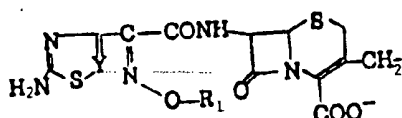
(41) Alment tilgjengelig fra 15.07.86

(44) Utlegningsdag 25.03.91

(72) Oppfinner HIROSHI YAMAUCHI, Niihari-gun,
Ibaraki Prefecture, ISAO SUGIYAMA, Tsukuba-
gun, Ibaraki Prefecture, ISAO SAITO, Niihari-
gun, Ibaraki Prefecture, SEIICHIRO NOMOTO,
Inashiki-gun, Ibaraki Prefecture, TAKASHI
KAMIYA, Tsukuba-gun, Ibaraki Prefecture,
YOSHIMASA MACHIDA, Niihari-gun, Ibaraki
Prefecture, SHIGETO NEGI, Tsuchiura-shi,
Ibaraki Prefecture, JP

(30) Prioritet begjært 14.01.85, JP, nr. 3181/85,
11.04.85, JP, nr. 75333/85,
09.08.85, JP, nr. 174326/85.

Nye cefemderivater av
generell formel:



(56) Antorte publikasjoner

Europeisk (EP) patentsøknad, publ.nr. 121244,
Japan (JP) patentsøknad, publ.nr. 59-219292.

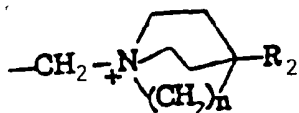
hvor n betegner 1 eller 2, Y
betegner CH eller et nitrogen-
atom, R₁ betegner en lavere
hydrocarbongruppe eller en
carboxylsubstituert, carbamoyl-
substituert eller cyclopropyl-
substituert lavere alkylgruppe,
og R₂ betegner en hydroxyl-
gruppe, en lavere alkylgruppe,
en hydroxysubstituert lavere
alkylgruppe, eller carbamoyl-
gruppe, utviser terapeutisk
aktivitet. Fremstilling av
forbindelsene er beskrevet.

Foreliggende oppfinnelse angår fremstillingen av nye cefemderivater som er anvendbare som antibakterielle midler.

Et utall forbindelser er tidligere kjent hvor hver av disse inneholder en substituert thiadiazolylacetamidogruppe eller substituert thiazolylacetamidogruppe ved 7-stilling av cefemskjelettet. Eksempelvis er forbindelsene beskrevet i følgende publikasjoner: Allmenn tilgjengelig japansk patent-søknad 11600/1980, 105689/1980, 24389/1982, 81493/1982, 4789/1983, 41887/1983, 59992/1983, 149296/1981, 102293/1977, 116492/1977, 125190/1977, 154786/1979, 192394/1982, 219292/1984, 97982/1985, 197693/1985, 231683/85.

I særdeleshet er 7β -[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamidol]-3-(1-kinuclidinio)-methyl-3-cefem-4-carboxylat beskrevet i allment tilgjengelig japansk patent-søknad 219292/1984, 197693/1985 og 231683/1985. Denne forbindelse kan imidlertid ikke anvendes ut fra et klinisk synspunkt, fordi dens akutte toksiske verdi [LD_{50} (mus, intravenøs injeksjon)] oppgår til ca. 100 mg/kg eller mindre, slik at forbindelsen er meget toksisk.

Det er funnet at cefemderivater som hver har den nedenfor beskrevne gruppe ved 3-stilling av cefemskjelettet, utviser glimrende antibakteriell aktivitet, hvilke er gjenstand for foreliggende oppfinnelse, hvor gruppen er representert ved følgende formel:

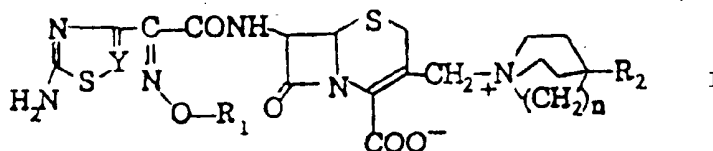


hvor n betegner 1 eller 2 og R_2 betegner en hydroxylgruppe, en lavere alkylgruppe, en hydroxysubstituert lavere alkylgruppe, eller en carbamoylgruppe.

Et mål ved oppfinnelsen er således å tilveiebringe nye forbindelser som er anvendbare som antibakterielle midler, en fremgangsmåte for fremstilling av disse og anvendelse av disse som antibakterielle midler.

Foreliggende oppfinnelse angår følgelig en analogi-fremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive for-

bindelser av generell formel I:



hvor Y betegner CH eller et nitrogenatom, R_1 betegner en lavere alkylgruppe eller en lavere alkynylgruppe eller en carboxylsubstituert eller en carbamoylsubstituert, eller en cyclopropylsubstituert lavere alkylgruppe, R_2 betegner en hydroxylgruppe, en lavere alkylgruppe, en hydroxysubstituert lavere alkylgruppe, eller carbamoylgruppe, og n betegner 1 eller 2, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Som gruppen representert ved R_1 i generell formel (I) kan nevnes lavere alkylgrupper slik som methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, t-butyl og sek.-butyl; lavere alkynylgrupper slik som propargyl. Den carboxy-substituerte lavere alkylgruppe representert ved R_1 , kan innbefatte carboxymethyl, 2-carboxyethyl, 3-carboxypropyl, 1-carboxyethyl, 1-carboxy-1-methylethyl. Eksempler på carbamoylsubstituerte lavere alkylgrupper representert ved R_1 , kan være carbamoylmethyl, 2-carbamoylethyl, 3-carbamoylpropyl, 1-carbamoyl-1-methylethyl, 1-carbamoylethyl. Eksempler på cyclopropylsubstituerte lavere alkylgrupper representert ved R_1 , kan være cyclopropylmethyl, 2-cyclopropylethyl.

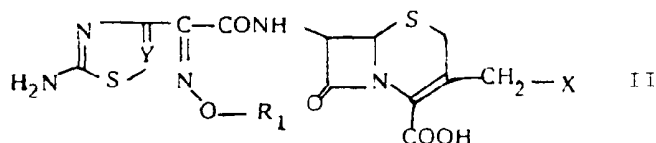
Som eksempler på hydroxysubstituerte lavere alkylgrupper representert ved R_2 , kan nevnes hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 1-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl. Eksempler på lavere alkylgrupper representert ved R_2 , kan innbefatte methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, t-butyl.

Som ikke-toksiske farmasøytisk akseptable salter, kan nevnes deres alkalimetallsalter slik som deres natriumsalter og kaliumsalter; deres jordalkalimetallsalter slik som deres calciumsalter og magnesiumsalter; deres uorganiske syresalter slik som deres hydroklorider, hydrobromider, hydrojodider, sulfater, carbonater og bicarbonater; deres organiske carboxylater slik som deres maleater, laktater og

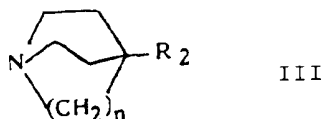
tartrater; deres organiske sulfonater slik som deres methan-
sulfonater, benzensulfonater og toluensulfonater; deres
aminosyresalter slik som deres argininsalter, lysinsalter,
cerinsalter, aspartater og glutamater; deres aminsalter slik
som deres trimethylaminsalter, triethylaminsalter, pyridin-
salter, procainsalter, picolinsalter, dicyclohexylamin-
salter, N,N'-dibenzylethylendiaminsalter, N-methylglucamin-
salter, diethanolaminsalter, triethanolaminsalter, tris-
(hydroxymethylamino)-methansalter og fenethylbenzylamin-
salter.

Analogifremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse
er kjennetegnet ved at

a) en forbindelse av generell formel II:



hvor i aminogruppen eller carboxylgruppen er blitt beskyttet
med en beskyttende gruppe, og hvori Y og R₁ har de ovenfor
angitte betydninger og X betegner et halogenatom, eller et
salt derav, omsettes med en forbindelse av generell formel III:



eller et salt derav, hvori n og R₂ har de ovenfor angitte be-
tydninger, hvorefter eventuelt den beskyttende gruppe fjernes.

Som halogenatomer representert ved X i den ovenfor
angitte generelle formel (II), kan nevnes jod, brom og klor.
Blant disse er jod og brom særlig foretrukket.

Den ovenfor angitte reaksjon kan utføres ved en reak-
sjonstemperatur på +10 til 60°C eller fortrinnsvis 0 til
40°C. Som reaksjonsløsningsmiddel kan fortrinnsvis anvendes
et vannfritt organisk løsningsmiddel. Som egnede organiske
løsningsmidler kan nevnes lavere alkylnitriler slik som
acetonitril og propionitril, halogenerte lavere alkylfor-

bindelser slik som klormethan, methylenklorid og kloroform; ethere slik som tetrahydrofuran og dioxan; amider slik som N,N-dimethylformamid; estere slik som ethylacetat; ketoner slik som aceton; og hydrocarboner slik som benzen, så vel som blandede løsningsmidler derav.

Som salter av forbindelsene av generelle formler (II) og (III), og beskyttende grupper for aminogruppen og carboxylgruppen i forbindelsene av generell formel (II), kan slike anvendes som vanligvis anvendes for slike formål så lenge de ikke svekker reaksjonen.

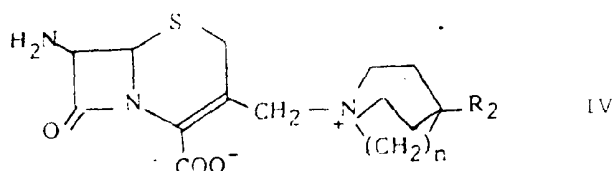
Eksempelvis kan nevnes formyl-, acetyl-, kloracetyl-, dikloracetyl-, t-butoxycarbonyl-, benzyloxycarbonyl-, trityl-, p-methoxybenzyl-, difenylmethylgrupper som beskyttende grupper for aminogruppen, og p-methoxy-, p-nitrobenzyl-, t-butyl-, methyl-, 2,2,2-triklorethyl-, difenylmethyl-, privaloyloxymethylgrupper som beskyttende grupper for carboxylgruppen. Anvendelse av et silyleringsmiddel slik som bis-(trimethylsilyl)-acetamid, N-methyl-N-(trimethylsilyl)-acetamid eller N-methyl-N-trimethylsilyltrifluoracetamid er hensiktsmessig på grunn av at et slikt silyleringsmiddel kan beskytte både amino- og carboxylgruppene samtidig.

Som salter av forbindelsene av generelle formler (II) og (III) er egnede salter slik som alkalimetallsalter, slik som deres natriumsalter og kaliumsalter; deres jordalkalimetallsalter slik som deres calciumsalter og magnesiumsalter; deres ammoniumsalter, deres uorganiske syresalter slik som deres hydroklorider, hydrobromider, sulfater, carbonater, hydrojodider og bicarbonater; deres organiske carboxylater slik som deres acetater, maleater, laktater og tartrater; deres organiske sulfonater slik som deres methansulfonater, benzensulfonater og toluensulfonater; deres aminsalter slik som deres trimethylaminsalter, triethylaminsalter, pyridinsalter, procainsalter, picolinsalter, di-cyclohexylaminsalter, N,N'-dibenzylethylendiaminsalter, N-methylglucaminsalter, diethanolaminsalter, triethanolaminsalter, tris-(hydroxymethylamino)-methansalter og fenethylbenzylaminsalter; deres aminosyresalter slik som deres

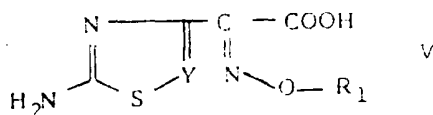
argininsalter, aspartater, lysinsalter, glutamater og serinsalter.

Fjerning av den beskyttende gruppe kan utføres ved en hvilken som helst konvensjonell prosess slik som hydrolyse, reduksjon, avhengig av typen av den anvendte beskyttende gruppe.

b) at en forbindelse av generell formel IV:



hvor gruppen -COO^- er blitt beskyttet med en beskyttende gruppe, og hvori n og R_2 har de ovenfor angitte betydninger, eller et salt derav, omsettes med en forbindelse av generell formel V:



eller et reaktivt derivat ved caroxylgruppen derav, eller et salt derav, hvori aminogruppen er blitt beskyttet med en beskyttende gruppe, og hvori Y og R_1 har de ovenfor angitte betydninger, og eventuelt at den beskyttende gruppe fjernes.

Fremgangsmåten kan utføres i henhold til konvensjonelle N-acyleringsreaksjonsbetingelser. Eksempelvis kan reaksjonen utføres i et inert løsningsmiddel ved en temperatur på fra $+50$ til 50°C , fortrinnsvis $+20$ til 30°C i nærvær eller fravær av en base. Eksempler på egnede inerte løsningsmidler innbefatter aceton, tetrahydrofuran, N,N -dimethylformamid, N,N -dimethylacetamid, dioxan, diklormethan, kloroform, benzen, toluen, acetonitril, eller blandede løsningsmidler derav. Et eksempel på basen innbefatter N,N -dimethylanilin, triethylamin, pyridin, N -methylmorpholin.

I det tilfelle hvori carboxylsyrene ($-\text{COOH}$) representert ved generell formel (V) anvendes i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, utføres reaksjonen fortrinnsvis i nærvær av et kondensasjonsmiddel slik som N,N'-dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-diethylcarbodiimid, N-cyclohexyl-N'-morfolinoethylcarbodiimid, trialkylfosfitt, ethylpolyfosfat, p-toluensulfonsyreklorid. I det tilfelle hvor et reaktivt derivat ved carboxylgruppen i generell formel (V) anvendes, vil eksempler på reaktive derivater innbefatte syrehalogenider slik som syreklorid, syrebromid; symmetriske syreanhydrider; blandede syreanhydrider med carboxylsyre slik som ethylklorcarbonat, trimethyleddiksyre, thioeddiksyre, difenyleddiksyre; aktive estere med 2-mercaptopyridin, cyanomethanol, p-nitrofenol, 2,4-dinitrofenol, pentaklorfenol; og aktive syreamider med saccharin.

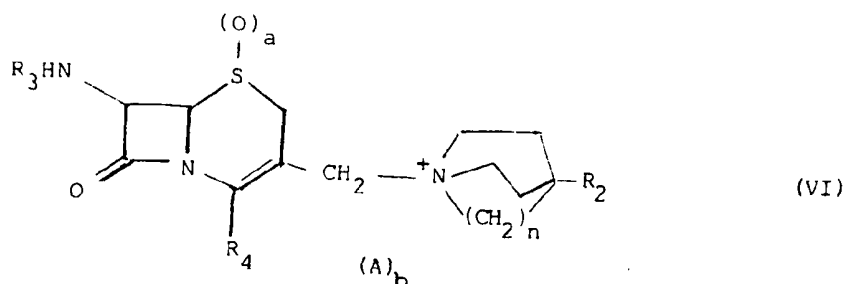
Som beskyttende grupper for $-\text{COO}^-$ i forbindelsen av generell formel (IV) kan det på liknende måte anvendes de grupper som er angitt som beskyttende grupper for carboxylgruppen av forbindelsen av generell formel (II).

Som beskyttende gruppe for aminogruppen av forbindelsen av generell formel (V) kan det anvendes grupper som er illustrert som beskyttende grupper for aminogruppen av forbindelsen av generell formel (II).

Disse beskyttende grupper kan fjernes ved en hvilken som helst egnet måte, slik som hydrolyse eller reduksjon, avhengig av typen på den beskyttende gruppe som anvendes.

Som salter av forbindelsene av formler (IV) og (V) kan det anvendes salter valgt fra de salter som er illustrert som salter for forbindelsene av generelle formler (II) og (III).

Forbindelser av generell formel:



hvor n og R_2 har de ovenfor angitte betydninger, a er 0 eller 1, R_3 betegner et hydrogenatom eller en beskyttende gruppe for aminogruppen, A betegner et anion og b betegner 0 når R_4 betegner en gruppe $-\text{COO}^-$, og 1 når R_4 betegner en gruppe $-\text{COOR}_5$ (R_5 er en beskyttende gruppe for carboxylgruppen), eller et salt derav, innbefattende forbindelsene av generell formel (IV), er mellomprodukter for forbindelsene av generell formel (I). Disse forbindelser anvendes for fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen i henhold til fremgangsmåte b).

Eksempler på R_3 som er den beskyttende gruppe for aminogruppen i forbindelsene av generell formel (VI), innbefatter de som vanligvis anvendes innen området, f.eks. substituerte eller usubstituerte lavere alkanoylgrupper slik som formyl, acetyl, kloracetyl, dikloracetyl, propionyl, fenylacetal, 2-thienylacetyl, 2-furylacetyl, fenoxycetyl; substituerte eller usubstituerte lavere alkoxy-carbonylgrupper slik som benzyloxycarbonyl, t-butoxycarbonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl; substituerte lavere lavere alkylgrupper slik som trityl, p-methoxybenzyl, difenylmethyl; og substituerte silylgrupper slik som trimethylsilyl, t-butyldimethylsilyl.

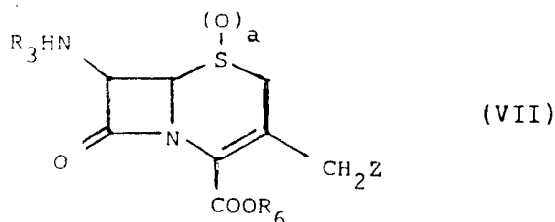
Eksempler på R_5 som den beskyttende gruppe for carboxylgruppen innbefatter de som vanligvis anvendes innen området, f.eks. substituerte eller usubstituerte lavere alkylgrupper slik som methyl, ethyl, propyl, t-butyl, 2,2,2-triklorethyl, valeryloxymethyl, privaloyloxymethyl, p-nitrobenzyl, p-methoxybenzyl, difenyl; og substituerte silylgrupper slik som trimethylsilyl, t-butyldimethylsilyl.

Eksempler på anioner i A innbefatter halogenioner slik som klor, brom, jod; og uorganiske syreioner slik som svovelsyreion, salpetersyreion.

Eksempler på salter av forbindelsene av generell formel (VI) innbefatter uorganiske salter slik som hydroklorid, hydrobromid, hydrojodid, sulfat, karbonat, bicarbonat; organiske carboxylater slik som acetat, maleat, laktat, tartrat, trifluoracetat; organiske sulfonater slik som methansulfonat, benzensulfonat, toluensulfonat; og aminosyresalter slik som aspartat, glutamat.

Forbindelsene av generell formel (VI) kan fremstilles i henhold til følgende fremgangsmåte.

En forbindelse av generell formel:



hvor i a og R₃ har de ovenfor angitte betydninger, R₆ betegner hydrogen eller en beskyttende gruppe for carboxylgruppen, og Z er et halogenatom eller en lavere alkanoyloxygruppe, eller et salt derav, omsettes med en forbindelse av generell formel:



hvor i n og R₂ har de ovenfor angitte betydninger, eller med et salt derav, etterfulgt om nødvendig av fjerning av den beskyttende gruppe og/eller reduksjon av sulfoxydet under dannelse av forbindelsene av generell formel (VI) eller saltene derav.

I det tilfelle hvor Z i generell formel (VII) betegner et halogenatom, kan den ovenfor angitte reaksjon

utføres i et inert løsningsmiddel slik som aceton, tetrahydrofuran, N,N-dimethylformamid, methylenklorid, kloroform, acetonitril ved en reaksjonstemperatur på +10 til 50°C.

Når Z i generell formel (VII) betegner en lavere alkanoyloxygruppe, kan den ovenfor angitte reaksjon utføres i et inert løsningsmiddel slik som kloroform, methylenklorid, tetrahydrofuran, N,N-dimethylformamid, dioxan, aceton i nærvær av jodtrimethylsilan ved en reaksjonstemperatur på +20 til 60°C.

Fjerning av de beskyttende grupper kan oppnås etter kjente metoder slik som hydrolyse eller reduksjon, avhengig av type av den anvendte beskyttende gruppe. Enn videre kan reduksjon av sulfoxyd utføres ved anvendelse av et konvensjonelt reduksjonsmiddel, f.eks. fosfortriklorid.

Eksempler på halogenatomer for Z i forbindelsen av generell formel (VII) innbefatter klor-, brom- eller jodatomet.

Eksempler på Z lik lavere alkanoyloxy innbefatter acetyloxy, propionyloxy.

Eksempler på R_6 lik den beskyttende gruppe for carboxylgruppen innbefatter de som er angitt under beskrivelsen av R_5 . Enn videre kan et hvilket som helst salt som ikke inhiberer reaksjonen, anvendes som salter av forbindelsene representert ved generelle formler (VII) og (III), og disse salter kan hensiktsmessig velges fra gruppen bestående av f.eks. alkalimetallsalter slik som natrium, kalium, jordalkalimetallsalter slik som calcium, magnesium; ammoniumsalter; uorganiske syresalter slik som hydroklorid, sulfat, karbonat, bicarbonat, hydrobromid, hydrojodid; organiske carboxylater slik som acetat, maleat, laktat, tartrat, trifluoracetat; organiske sulfonater slik som methansulfonat, benzensulfonat, toluensulfonat; aminsalter slik som trimethylamin, triethylamin, pyridin, procain, picolin, dicyclohexylamin, N,N-dibenzylethylen-diamin, N-methylglucamin, diethanolamin, triethanolamin, tris-(hydroxymethylamino)-methan; og aminosyresalter slik som alginat, aspartat, glutamat og lysin, serin.

Forbindelsene fremstilt ved analogifremgangsmåten

ifølge oppfinnelsen utviser sterk antibakteriell aktivitet overfor både grampositive og gramnegative bakterier. Når det gjelder de etterfølgende forbindelser, ble i tillegg deres akutte toksisitetsnivåer [LD_{50} (mus, intravenøs injeksjon)] funnet å være mer enn 3 g/kg.

7β -[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(4-hydroxy-1,4-methylen-1-piperidinio)-methyl-3-cefem-4-carboxylat;

7β -[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(4-hydroxy-1,4-methylen-1-piperidinio)-methyl-3-cefem-4-carboxylat;

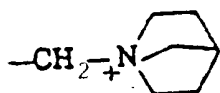
7β -[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(4-hydroxy-1-kinuclidinio)-methyl-3-cefem-4-carboxylat;

7β -[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(4-hydroxy-1-kinuclidinio)-methyl-3-cefem-4-carboxylat;

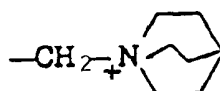
7β -[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(4-carbamoyl-1-kinuclidinio)-methyl-3-cefem-4-carboxylat;

7β -[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(4-carbamoyl-1-kinuclidinio)-methyl-3-cefem-4-carboxylat.

Følgende nomenklatur anvendes i foreliggende beskrivelse:



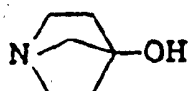
(1,4-methylen-1-piperidinio)-methyl



(1-kinuclidinio)-methyl

Oppfinnelsen beskrives ytterligere ved de etterfølgende fremstillinger og eksempler.

Fremstilling 1:

Fremstilling av 4-hydroxy-1,4-methylenpiperidin

1) 1-benzyl-4-ethoxycarbonyl-4-hydroxypiperidin:

12 ml konsentrert svovelsyre ble tilsatt til 50 ml av en ethanolløsning av 10 g 1-benzyl-4-cyano-4-hydroxypiperidin-hydroklorid, og den resulterende blanding ble oppvarmet til 130°C i 24 timer i et forseglet rør. Etter konsentrering av reaksjonsblandingen ble isvann tilsatt til konsentratet. Den resulterende blanding ble tilsatt en vandig løsning av natriumhydrogencarbonat. Etter justering av den således erholdte løsning til pH 7,0 ble den ekstrahert med diethylether. Ekstraktet ble vasket med saltvann og ble deretter tilsatt vannfritt natriumsulfat for å tørke dette. Løsningsmidlet ble destillert fra under dannelsen av 9,7 g av det beregnede produkt.

2) 1-benzyl-4-hydroxymethyl-4-hydroxypiperidin:

Til 0,5 l av en diethylethersuspensjon av 19,4 g lithiualuminiumhydrid ble dråpevis tilsatt 0,5 l av en diethyletherløsning av 44,6 g av forbindelsen erholdt i avsnitt 1) under isavkjøling. Etter at den dråpevis tilsetning var fullført, ble den resulterende blanding omrørt i 1 1/2 time. Etter tilsetning av 100 ml ethylacetat og 100 ml mett vandig natriumsulfatløsning til reaksjonsblandingen ble den resulterende blanding filtrert gjennom celitt. Residuet ble vasket med tetrahydrofuran. Filtratet og vaskeløsningen ble kombinert og ble deretter konsentrert under redusert trykk. Residuet ble rensset ved aluminiumoxydkolonnekromatografi (elueringsmiddel: kloroform, 5 % methanol-kloroform og 20 % methanol-kloroform) under dannelsen av 31,5 g av det ønskede produkt.

3) 1-benzyl-4-hydroxy-1,4-methylenpiperidin-p-toluen-sulfonat:

166326

12

Til 120 ml av en pyridinløsning av 11,3 g av forbindelsen (erholdt i avsnitt 2), ble tilsatt 10,7 g p-toluen-sulfonylchlorid ved +30°C. Den resulterende blanding ble oppvarmet til 4°C, ved hvilken temperatur den ble omrørt i 15 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk, og det således erholdte residuum ble oppløst i en liten mengde isvann. Etter tilsetning av 82 ml 2N vandig kaliumhydroxydløsning ble den resulterende løsning ekstrahert med benzen. Vannfritt kaliumcarbonat ble tilsatt til ekstraktet for å tørke dette. Etter koking av løsningen under tilbakeløp i 9 timer ble løsningen avkjølt til romtemperatur. Det resulterende bunnfall ble oppsamlet ved filtrering og ble deretter vasket med absolutt benzen under dannelsen av 16,5 g av det ønskede produkt.

4) 4-hydroxy-1,4-methylenpiperidin:

Til 300 ml av en methanolløsning av 16,5 g av forbindelsen (erholdt i avsnitt 3), ble tilsatt 10 % palladiumcarbon (50 % vanninnhold; 3,3 g), etterfulgt av omrøring i 3 timer i en hydrogenatmosfære. Reaksjonsblandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Mettet vandig kaliumcarbonatløsning ble tilsatt til residuet, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform. Etter tilsetning av vannfritt kaliumcarbonat til ekstraktet for å tørke dette, ble det således tørkede ekstrakt konsentrert under redusert trykk under dannelsen av 4,0 g av det ønskede produkt.

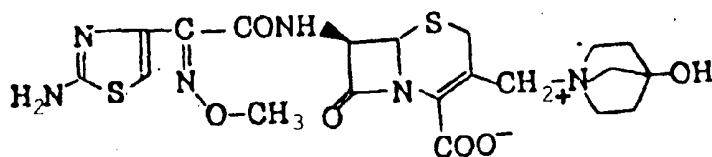
Smeltepunkt: 124,0-124,5°C.

Massespektrum: (M^+): 113.

NMR-spektrum: ($CDCl_3$: δ): 1,70 (4H, m), 2,41 (2H, s), 2,75 (2H, m), 3,16 (2H, m).

Eksempel 1

7β-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-
(4-hydroxy-1,4-methylen-1-piperidinio)-methyl-3-cefem-4-
carboxylat



240 mg 7β-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxy-
 iminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-carboxylsyre ble
 suspendert i 4 ml metylenklorid, etterfulgt av tilsetning
 av 330 µl N-metyl-N-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid. Den
 resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur i 30 min.
 Etter isavkjøling ble 200 µl jodtrimethylsilan tilsatt til
 løsningen, og den resulterende blanding ble omrørt ved rom-
 temperatur i 15 min. Reaksjonsblandingen ble konsentrert
 under redusert trykk under dannelse av det silylerte derivat
 av 7β-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-
 3-jodmethyl-3-cefem-4-carboxylsyre.

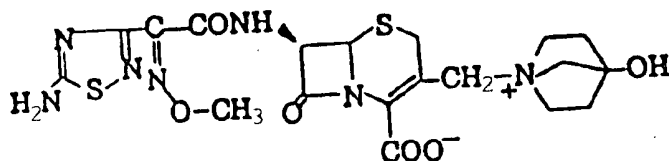
Det silylerte derivat ble oppløst i 3 ml acetonitril,
 etterfulgt av tilsetning av 60 µl tetrahydrofuran. Den så-
 ledes erholdte løsning ble tilsatt 72 mg 4-hydroxy-1,4-
 metylenpiperidin, og den resulterende blanding ble omrørt
 ved romtemperatur i 2 timer. 0,3 ml metanol ble deretter
 tilsatt til reaksjonsblandingen, og den resulterende blan-
 ding ble omrørt i 15 min. Det resulterende bunnfall ble
 oppsamlet ved filtrering og ble deretter vasket med aceto-
 nitril. Bunnfallet ble oppløst i 30 % ethanol. Etter
 konsentrering under redusert trykk ble residuet oppløst i en
 7:1-blanding av aceton og vann. Den resulterende løsning
 ble rensset ved silicagel kolonnekromatografi (elueringsmid-
 del: 9:1- og 7:1-blanding av aceton og vann) under dannelse
 av 39 g av det ønskede produkt.

166326

14

Eksempel 2

7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-
acetamido]-3-(4-hydroxy-1,4-methylen-1-piperidinio)-methyl-
3-cefem-4-carboxylat

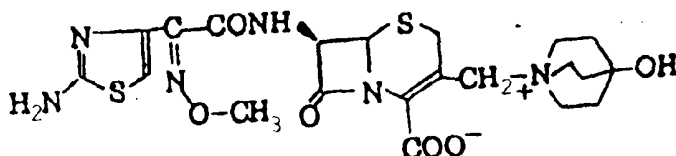


319 mg 7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-carboxylsyre ble suspendert i 4 ml metylenklorid, etterfulgt av tilsetning av 877 µl N-methyl-N-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid. Den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur i en time. Etter isavkjøling ble 268 µl jodtrimethylsilan tilsatt, og den resulterende blanding ble omrørt i 15 min. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk under dannelsen av det silylerte derivat av 7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-jodmethyl-3-cefem-4-carboxylsyre.

Det silylerte derivat ble oppløst i 3,6 ml acetonitril. Den således erholdte løsning ble tilsatt 71 mg 4-hydroxy-1,4-methylenpiperidin, og den resulterende blanding ble omrørt i 2 timer under isavkjøling. 0,3 ml metanol ble deretter tilsatt til reaksjonsblandingen, og den resulterende blanding ble omrørt i 15 min. Det resulterende bunnfall ble oppsamlet ved filtrering og ble deretter vasket med acetonitril. Bunnfallet ble oppløst i 30 % ethanol. Etter konsentrering under redusert trykk ble residuet oppløst i en 7:1-blanding av aceton og vann. Den resulterende løsning ble renset ved silicagel kolonnekromatografi (elueringsmiddel: 7:1- og 5:1-blandinger av aceton og vann) under dannelsen av 29 mg av det ønskede produkt.

Eksempel 3

7β-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(4-hydroxy-1-kinuclidinio)-methyl-3-cefem-4-carboxylat



977 mg 7β-[(Z)-2-(2-aminothiazol)-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-carboxylsyre ble suspendert i 16 ml metylenklorid, etterfulgt av tilsetning av 1350 µl N-metyl-N-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid. Den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur i en time. Etter isavkjøling ble 810 µl jodtrimethylsilan tilsatt, og den resulterende blanding ble omrørt i 15 min. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk under dannelse av det silylerte derivat av 7β-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-jodmethyl-3-cefem-4-carboxylsyre.

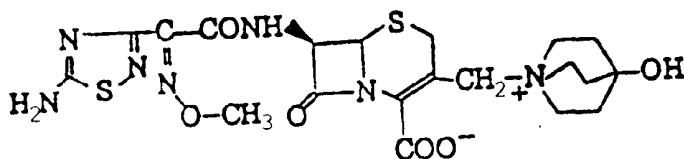
Det silylerte derivat ble oppløst i 12 ml acetonitril, etterfulgt av tilsetning av 240 µl tetrahydrofuran. Den således erholdte løsning ble tilsatt 300 mg 4-hydroxykinuclidin, og den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur i 1 1/2 time. 1,2 ml methanol ble deretter tilsatt til reaksjonsblandingen, og den resulterende blanding ble omrørt i 15 min. Det resulterende bunnfall ble oppsamlet ved filtrering og ble deretter vasket med acetonitril. Bunnfallet ble oppløst i 30 % ethanol. Etter konsentrering under redusert trykk ble residuet oppløst i en 7:1-blanding av aceton og vann. Den resulterende løsning ble renset ved silicagel kolonnekromatografi (elueringsmiddel: 7:1-blanding av aceton og vann) under dannelse av 38 mg av det ønskede produkt.

166326

16

Eksempel 4

7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-
acetamido]-3-(4-hydroxy-1-kinuclidinio)-methyl-3-cefem-4-
carboxylat

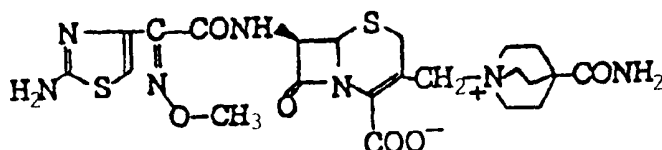


486 mg 7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-carboxylsyre ble suspendert i 9 ml metylenklorid, etterfulgt av tilsetning av 980 µl N-methyl-N-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid. Den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur i en time. Etter isavkjøling ble 410 µl jodtrimethylsilan tilsatt, og den resulterende blanding ble omrørt i 15 min. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk under dannelse av det silylerte derivat av 7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-jodmethyl-3-cefem-4-carboxylsyre.

Det silylerte derivat ble oppløst i 6 ml acetonitril, etterfulgt av tilsetning av 130 µl tetrahydrofuran. Den resulterende løsning ble tilsatt 150 mg 4-hydrokinuclidin, og den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur i en time. 0,6 ml metanol ble deretter tilsatt til reaksjonsblandingen, og den resulterende blanding ble omrørt i 15 min. Det resulterende bunnfall ble oppsamlet ved filtrering og ble deretter vasket med acetonitril. Bunnfallet ble oppløst i 30 % ethanol. Etter konsentrering under redusert trykk ble residuet rensset ved silicagel kolonnekromatografi (elueringsmiddel: 9:1-blanding av aceton og vann) under dannelse av 13 mg av det ønskede produkt.

Eksempel 5

7β-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(4-carbamoyl-1-kinuclidinio)-methyl-3-cefem-4-carboxylat



240 mg 7β-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-carboxylsyre ble suspendert i 4 ml metylenklorid, etterfulgt av tilsetning av 330 µl N-methyl-N-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid. Den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. Etter isavkjøling ble 200 µl jodtrimethylsilan tilsatt, og den resulterende blanding ble omrørt i 15 min. Reaksjonsblanding ble deretter konsentrert under redusert trykk under dannelse av det silylerte derivat av 7β-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-jodmethyl-3-cefem-4-carboxylsyre.

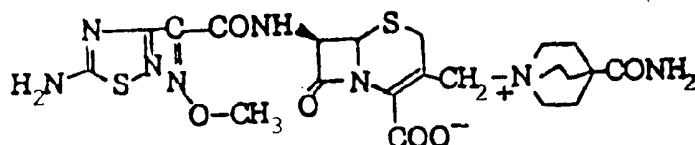
Det silylerte derivat ble oppløst i 3 ml acetonitril, etterfulgt av tilsetning av 60 µl tetrahydrofuran. Den resulterende løsning ble tilsatt 98 mg 4-carbamoylkinuclidin, og den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. 0,3 ml methanol ble deretter tilsatt til reaksjonsblanding, og den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur i 15 min. Det resulterende bunnfall ble oppsamlet ved filtrering og ble deretter vasket med acetonitril. Bunnfallet ble oppløst i 30 % ethanol. Etter konsentrering under redusert trykk ble residuet oppløst i en 7:1-blanding av aceton og vann. Den således erholdte løsning ble renset ved silicagel kolonnekromatografi (elueringsmiddel: 7:1-blanding av aceton og vann) under dannelse av 53 mg av det ønskede produkt.

166326

18

Eksempel 6

7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-
acetamido]-3-(4-carbamoyl-1-kinuclidinio)-methyl-3-cefem-4-
carboxylat

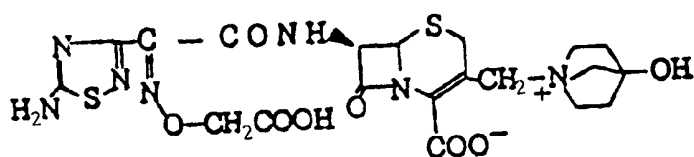


790 mg 7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-carboxylsyre ble suspendert i 10 ml metylenklorid, etterfulgt av tilsetning av 2,1 ml N-metyl-N-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid. Den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur i en time. Etter isavkjøling ble 660 µl jodtrimethylsilan tilsatt, og den resulterende blanding ble omrørt i 15 min. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk under dannelse av det silylerte derivat av 7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-jodmethyl-3-cefem-4-carboxylsyre.

Det silylerte derivat ble oppløst i 9 ml acetonitril, etterfulgt av tilsetning av 240 mg 4-carbamoylkinuclidin. Den resulterende blanding ble omrørt i en time under isavkjøling. 0,6 ml metanol ble deretter tilsatt til reaksjonsblandingen, og den resulterende blanding ble omrørt i 15 min. Det resulterende bunnfall ble oppsamlet ved filtrering og ble deretter vasket med acetonitril. Bunnfallet ble oppløst i 30 % ethanol. Etter konsentrering under redusert trykk ble residuet oppløst i en 7:1-blanding av aceton og vann. Løsningen ble renset silicagel kolonnekromatografi (elueringsmiddel: 7:1- og 5:1-blandinger av aceton og vann) under dannelse av 326 mg av det ønskede produkt.

Eksempel 7

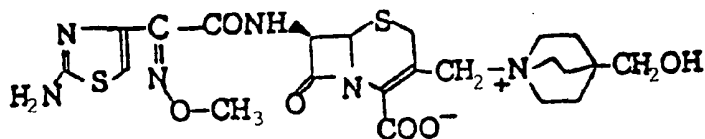
7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-carboxymethoxy-
iminoacetamido]-3-(4-hydroxy-1,4-methylen-1-piperidinio)-
methyl-3-cefem-4-carboxylat



Som beskrevet i eksemplene 1-6, ble det silylerte
 derivat av 7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-
 carboxymethoxyiminoacetamido]-3-jodmethyl-3-cefem-4-carbox-
 ylsyre erholdt fra 500 mg 7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadia-
 zol-3-yl)-2-carboxymethoxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-
 cefem-4-carboxylsyre og 1,23 ml N-methyl-N-(trimethylsilyl)-
 trifluoracetamid og 780 µl jodtrimethylsilan. Det silylerte
 derivat ble omsatt med 90 mg 4-hydroxy-1,4-methylenpiperidin
 under dannelselse av 113 mg av det ønskede produkt.

Eksempel 8

7β-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-
(4-hydroxymethyl-1-kinuclidinio)-methyl-3-cefem-4-carboxylat



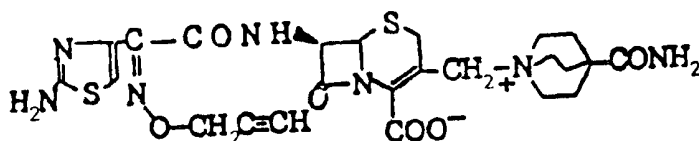
Som beskrevet i eksemplene 1-6, ble det silylerte
 derivat av 7β-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyimino-
 acetamido]-3-jodmethyl-3-cefem-4-carboxylsyre erholdt fra
 240 mg 7β-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacet-
 amido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-carboxylsyre, 330 µl N-
 methyl-N-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid og 300 µl jod-
 trimethylsilan. Det silylerte derivat ble omsatt med 89 mg
 4-hydroxymethylkinuclidin under dannelselse av 6 mg av det
 ønskede produkt.

166326

20

Eksempel 9

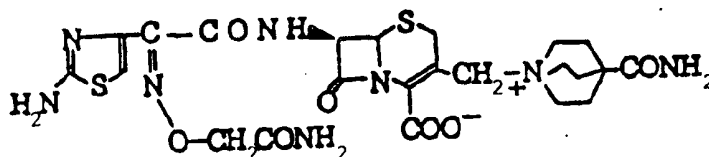
7β-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-propargyloxy-iminoacet-
amido]-3-(4-carbamoyl-1-kinuclidinio)-methyl-3-cefem-4-
carboxylat



Som beskrevet i eksemplene 1-6, ble det silylerte derivat av 7β-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-propargyloxy-iminoacetamido]-3-jodmethyl-3-cefem-4-carboxylsyre erholdt fra 290 mg 7β-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-propargyloxy-iminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-carboxylsyre, 380 μl N-methyl-N-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid og 230 μl jodtrimethylsilan. Det silylerte derivat ble omsatt med 112 mg 4-carbamoylkinuclidin under dannelselse av 10 mg av det ønskede produkt.

Eksempel 10

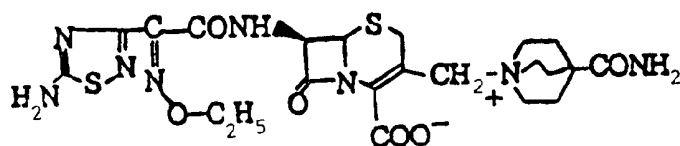
7β-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-carbamoylmethoxyiminoacet-
amido]-3-(4-carbamoyl-1-kinuclidinio)-methyl-3-cefem-4-
carboxylat



Som beskrevet i eksemplene 1-6, ble det silylerte derivat av 7β-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-carbamoylmethoxyiminoacetamido]-3-jodmethyl-3-cefem-4-carboxylsyre erholdt fra 110 mg 7β-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-carbamoylmethoxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-carboxylsyre, 140 μl N-methyl-N-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid og 180 μl jodtrimethylsilan. Det silylerte derivat ble omsatt med 41 mg 4-carbamoylkinuclidin under dannelselse av 5 mg av det ønskede produkt.

Eksempel 11

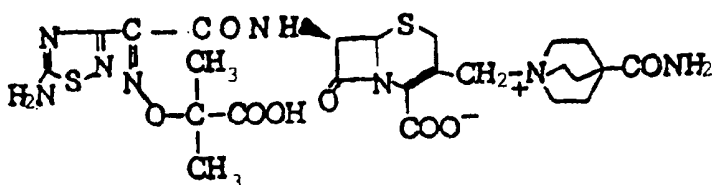
7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-ethoxyiminoacet-
amido]-3-(4-carbamoyl-1-kinuclidinio)-methyl-3-cefem-4-
carboxylat



Som beskrevet i eksemplene 1-6, ble det silylerte
 derivat av 7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-
 ethoxyiminoacetamido]-3-jodmethyl-3-cefem-4-carboxylsyre
 erholdt fra 300 mg 7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-
 yl)-2-ethoxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-
 carboxylsyre, 600 µl N-methyl-N-(trimethylsilyl)-trifluor-
 acetamid og 500 µl jodtrimethylsilan. Det silylerte derivat
 ble omsatt med 118 mg 4-carbamoylkinuclidin under dannelsen
 av 62 mg av det ønskede produkt.

Eksempel 12

7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(1-carboxy-1-
methylethoxy)-iminoacetamido]-3-(4-carbamoyl-1-kinuclid-
inio)-methyl-3-cefem-4-carboxylat



Som beskrevet i eksemplene 1-6, ble det silylerte
 derivat av 7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(1-
 carboxy-1-methylethoxy)-iminoacetamido]-3-jodmethyl-3-
 cefem-4-carboxylsyre erholdt fra 530 mg 7β-[(Z)-2-(5-amino-
 1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(1-carboxy-1-methoxyethoxy)-imino-
 acetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-carboxylsyre, 820 µl N-
 methyl-N-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid og 390 µl jod-
 trimethylsilan. Det silylerte derivat ble omsatt med 186 mg

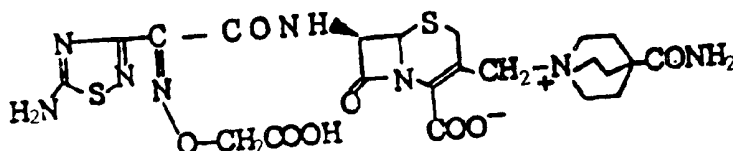
166326

22

4-carbamoylkinuclidin under dannelse av 100 mg av det ønskede produkt.

Eksempel 13

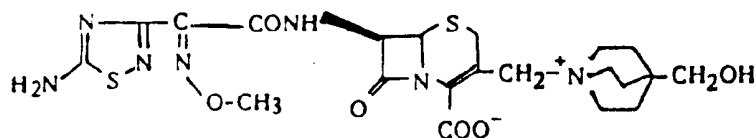
7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-carboxymethoxyiminoacetamido]-3-(4-carbamoyl-1-kinuclidinio)-methyl-3-cefem-4-carboxylat



Som beskrevet i eksemplene 1-6, ble det silylerte derivat av 7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-carboxymethoxyiminoacetamido]-3-jodmethyl-3-cefem-4-carboxylsyre erholdt fra 500 mg 7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-carboxymethoxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-carboxylsyre, 1,23 µl N-methyl-N-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid og 780 µl jodtrimethylsilan. Det silylerte derivat ble omsatt med 142 mg 4-carbamoylkinuclidin under dannelse av 36 mg av det ønskede produkt.

Eksempel 14

7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(4-hydroxymethyl-1-kinuclidinio)-methyl-3-cefem-4-carboxylat

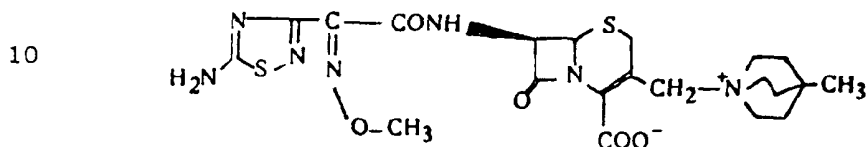


Som beskrevet i eksemplene 1-6, ble det silylerte derivat av 7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-jodmethyl-3-cefem-4-carboxylsyre erholdt fra 460 mg 7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-carboxylsyre, 640 µl N-methyl-N-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid og 390 µl jodtrimethylsilan. Det silylerte derivat

ble omsatt med 142 mg 4-hydroxymethylkinuclidin under dannelsen av 8 mg av det ønskede produkt.

Eksempel 15

7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(4-methyl-1-kinuclidinio)-methyl-3-cefem-4-carboxylat



700 mg p-methoxybenzyl 7β-[(Z)-2-(5-amino)-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-jodmethyl-3-cefem-4-carboxylat ble oppløst i en blandet løsning av 50 ml ethylacetat og 1 ml metanol. Etter at det hele var isavkjølt, ble en løsning av 2,8 ml ethylacetat og 114 mg 4-methylkinuclidin tilsatt, og blandingen ble omrørt i 15 min. Det resulterende bunnfall ble gjenvunnet ved filtrering, ble vasket med ethylacetat, hvorved det ble erholdt 770 mg p-methoxybenzyl 7β-[(Z)-2-(5-amino)-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(4-methyl-1-kinuclidinio)-methyl-3-cefem-4-carboxylatjodid.

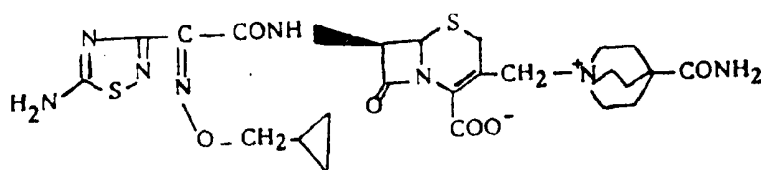
770 mg av denne forbindelse ble suspendert i 8 ml metylenklorid. Etter isavkjøling ble 510 µl anisol og 730 µl trifluoreddiksyre tilsatt. Blandingen ble omrørt i 4 timer og ble deretter omrørt i ytterligere 2 1/2 time ved romtemperatur. Den resulterende reaksjonsløsning ble dråpevis helt over i 30 ml diisopropylether, og det resulterende bunnfall ble oppsamlet ved filtrering. Bunnfallet ble oppløst i 5 ml vann. Løsningen ble justert til pH 5,0 ved tilsetning av natriumhydrogencarbonat. Blandingen ble underkastet omvendt fasesilicagel kolonnekromatografi (elueringsmiddel: vann→5 % metanol) for rensing under dannelsen av 27 mg av det ønskede produkt.

166326

24

Eksempel 16

7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-cyclopropyl-
methoxyiminoacetamido]-3-(4-carbamoyl-1-kinuclidinio)-
methyl-3-cefem-4-carboxylat

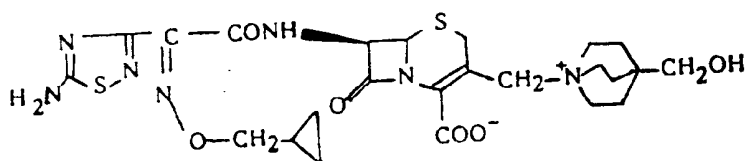


450 mg p-methoxybenzyl 7β-[(Z)-2-(5-t-butoxycarbox-
 amido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-cyclopropylmethoxyiminoacet-
 amido]-3-jodmethyl-3-cefem-4-carboxylat ble oppløst i 30 ml
 ethylacetat. Etter isavkjøling ble en blandet løsning av 1
 ml metanol og 5 ml ethylacetat og 80 mg 4-carbamoylkinuclidi-
 n tilsatt, og blandingen ble omrørt i 30 min. Det dannede
 bunnfall ble oppsamlet ved filtrering, ble vasket med ethyl-
 acetat, hvorved det ble erholdt 290 mg p-methoxybenzyl 7β-
 [(Z)-2-(5-t-butoxycarboxamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-
 cyclopropylmethoxyiminoacetamido]-3-(4-carbamoyl-1-kinuclid-
 inio)-methyl-3-cefem-4-carboxylatjodid.

290 mg av denne forbindelse ble oppløst i 6 ml maur-
 syre, og den resulterende løsning ble omrørt i en dag ved
 romtemperatur. Til reaksjonsløsningen ble det tilsatt 10 ml
 aceton, 30 ml diisopropylether og 50 ml n-hexan. Det dannede
 bunnfall ble filtrert fra, og filtratet ble konsentrert
 under redusert trykk. Residuet ble oppløst i 10 ml av en
 vann-methanolløsning, og løsningen ble justert til pH 5,5
 ved tilsetning av natriumhydrogencarbonat. Den resulterende
 løsning ble konsentrert, etterfulgt av rensing via omvendt
 fasesilicagel kolonnekromatografi (elueringsmiddel: vann→5 %
 methanol) under dannelsen av 19 g av det ønskede produkt.

Eksempel 17

7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-cyclopropyl-
methoxyiminoacetamido]-3-(4-hydroxymethyl-kinuclidinio)-
methyl-3-cefem-4-carboxylat



Som beskrevet i eksempel 16, ble 450 mg p-methoxybenzyl 7β-[(Z)-2-(5-t-butoxycarboxamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-cyclopropylmethoxyiminoacetamido]-3-jodmethyl-3-cefem-4-carboxylat omsatt med 73 mg 4-hydroxymethylkinuclidin under dannelse av 310 mg p-methoxybenzyl 7β-[(Z)-2-(5-t-butoxycarboxamido-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-cyclopropyl-methoxyiminoacetamido]-3-(4-hydroxymethyl-1-kinuclidinio)-methyl-3-cefem-4-carboxylat, etterfulgt av fjerning av den beskyttende gruppe ved hjelp av maursyre, under dannelse av 23 mg av det ønskede produkt.

Tabell 1Fysikalske data

Eks- empel nr.	IR-absorp- sjonsspektrum (cm ⁻¹ , Nujol)	NMR-spektrum (δ, D ₂ O)
1	1765	2,30 (4H, m), 3,20-4,40 (m), 4,08 (3H, s), 5,43 (1H, d, J=6Hz), 5,94 (1H, d, J=6Hz), 7,09 (1H, s)
2	1775	2,32 (4H, m), 3,30-4,00 (m), 4,18 (3H, s), 5,43 (1H, d, J=6 Hz), 5,98 (1H, d, J=6Hz)
3	1765	2,20 (6H, m), 3,40-4,00 (m), 4,10 (3H, s), 5,44 (1H, d, J=6Hz), 5,96 (1H, d, J=6Hz), 7,10 (1H, s)

166326

26

Tabell 1 forts.

Fysikalske data

Eks- empel nr.	IR-absorp- sjonsspektrum (cm ⁻¹ , Nujol)	NMR-spektrum (δ, D ₂ O)
4	1765	2,20 (6H, m), 3,30-4,00 (m), 4,18 (3H, s), 5,43 (1H, d, J=6Hz), 5,97 (1H, d, J=6Hz)
5	1770	2,30 (6H, m), 3,30-4,00 (m), 4,10 (3H, s), 5,45 (1H, d, J=6 Hz), 5,97 (1H, d, J=6Hz), 7,12 (1H, s)
6	1775	2,30 (6H, m), 3,15-4,00 (m), 4,16 (3H, s), 5,43 (1H, d, J=6 Hz), 5,97 (1H, d, J=6Hz)
7	1760	2,30 (4H, m), 3,00-4,30 (m), 4,77 (2H, s), 5,42 (1H, d, J=6 Hz), 5,99 (1H, d, J=6Hz)
8	1770	1,96 (6H, m), 3,20-4,00 (m), 4,12 (3H, s), 5,47 (1H, d, J=6 Hz), 5,97 (1H, d, J=6Hz), 7,15 (1H, s)
9	1765	2,24 (6H, m), 3,20-4,20 (m), 5,47 (1H, d, J=6Hz), 5,99 (1H, d, J=6 Hz), 7,19 (1H, s)
10	1770	2,30 (6H, m), 3,30-4,20 (m), 5,48 (1H, d, J=6Hz), 6,00 (1H, d, J=6 Hz), 7,22 (1H, s)
11	1770	1,45 (3H, t, J=8Hz), 2,30 (6H, m), 3,20-4,20 (m), 4,46 (2H, q, J=8Hz), 5,46 (1H, d, J=6 Hz), 6,00 (1H, d, J=6Hz)

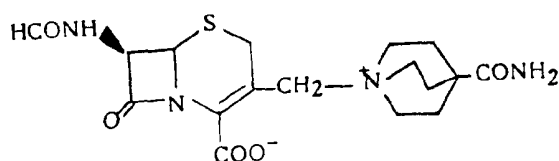
Tabell 1 forts.

<u>Fysikalske data</u>		
Eks- empel nr.	IR-absorp- sjonsspektrum (cm ⁻¹ , Nujol)	NMR-spektrum (δ , D ₂ O)
5		
10	12 1770	1,65 (6H, s), 2,25 (6H, m), 3,30-4,20 (m), 5,47 (1H, d, J=6 Hz), 6,01 (1H, d, J=6Hz)
	13 1765	2,30 (6H, m), 3,20-4,30 (m), 5,44 (1H, d, J=5Hz), 6,00 (1H, d, J=5Hz)
15	14 1770	1,96 (6H, m), 3,20-4,30 (m), 4,19 (3H, s), 5,44 (1H, d, J=6 Hz), 5,99 (1H, d, J=6Hz)
20	15 1765	1,14 (3H, s), 1,94 (6H, m), 3,30-4,20 (m), 4,20 (3H,s), 5,47 (1H, d, J=6 Hz), 6,01 (1H, d, J=6Hz)
25	16 1770	0,30-0,90 (4H, m), 1,37 (1H, m), 2,30 (6H, m), 3,20-4,20 (m), 4,25 (2H, d, J=8Hz) 5,47 (1H, d, J=5 Hz), 6,02 (1H, d, J=5Hz)
30	17 1770	0,30-0,90 (4H, m), 1,37 (1H, m), 2,04 (6H, m), 3,20-4,10 (m), 4,25 (2H, d, J=8Hz) 5,48 (1H, d, J=6Hz), 6,03 (1H, d, J=6Hz)

166326

28

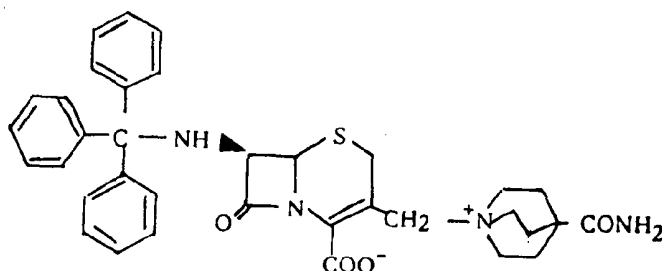
Fremstilling 2:

7 β -formamido-3-(4-carbamoyl-1-kinuclidinio)-methyl-3-cefem-4-carboxylat

1,2 g 7 β -formamido-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-carboxylsyre ble suspendert i 12 ml metylenklorid, hvorpå 815 μ l N-methyl-N-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i 30 min. Etter avkjøling med is ble 1,25 ml jodtrimethylsilan tilsatt, og blandingen ble omrørt i 5 min., hvorpå temperaturen på blandingen ble hevet til romtemperatur, og blandingen ble omrørt i ytterligere 15 min. Løsningsmidlet ble destillert fra under redusert trykk fra den resulterende løsning, og residuet ble oppløst i 12 ml acetonitril. 616 mg 4-carbamoylkinuclidin ble tilsatt til løsningen under isavkjøling, hvorpå den ble omrørt i en time. Til reaksjonsløsningen ble tilsatt 3 ml methanol og ytterligere 300 ml diethylether, og det resulterende bunnfall ble filtrert.

Bunnfallet ble rensed ved hjelp av silicagel kolonnekromatografi [elueringsmiddel: aceton-vann (7:1) og (5:1)] under dannelse av 140 mg av det ønskede produkt.

Fremstilling 3:

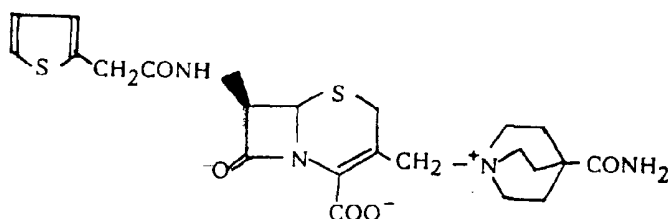
7 β -tritylamino-3-(4-carbamoyl-1-kinuclidinio)-methyl-3-cefem-4-carboxylat

2,4 g 7 β -tritylamino-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-carboxylsyre ble oppløst i 24 ml metylenklorid, hvorpå 960 μ l N-metyl-N-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid ble tilsatt, og det hele ble omrørt i 30 min. Etter avkjøling med is ble 720 μ l jodtrimethylsilan tilsatt, og blandingen ble omrørt i 5 min., hvorpå temperaturen ble hevet til romtemperatur, og blandingen ble omrørt i ytterligere 15 min. Løsningsmidlet ble destillert fra under redusert trykk, og residuet ble oppløst i 12 ml acetonitril. 756 mg 4-carbamoylkinuclidin ble tilsatt løsningen under isavkjøling, og løsningen ble omrørt i en time. Til reaksjonsløsningen ble tilsatt 3,2 ml methanol og deretter 240 ml diethylether, og det resulterende bunnfall ble filtrert.

Bunnfallet ble rensed ved hjelp av silicagel kolonne-kromatografi [elueringsmiddel: aceton-vann (7:1), (5:1) og (3:1)] under dannelsen av 207 mg av det ønskede produkt.

Fremstilling 4:

7 β -2-thienylacetamido)-3-(4-carbamoyl-1-kinuclidinio)-methyl-3-cefem-4-carboxylat



6,0 g 7 β -(2-thienylacetamido)-3-acetoxymethyl-3-cefem-4-carboxylsyre ble oppløst i 60 ml metylenklorid, hvorpå 3,08 ml N-metyl-N-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i 30 min. Etter avkjøling av blandingen med is ble 4,73 ml jodtrimethylsilan tilsatt, og blandingen ble omrørt i 5 min., hvorpå blandingen ble ytterligere omrørt ved romtemperatur ytterligere 15 min. Den resulterende løsning ble konsentrert under redusert trykk, og residuet ble oppløst i 60 ml acetonitril. Etter isavkjøling av den resulterende løsning ble 2,3 g 4-carbamoylkinuclidin tilsatt løsningen, og denne ble omrørt i

166326

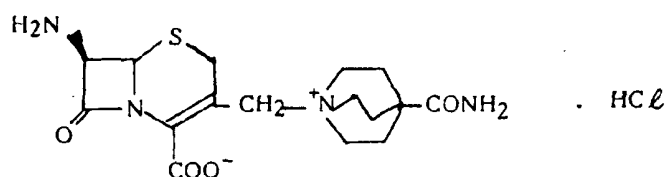
30

en time. Til reaksjonsløsningen ble tilsatt 6 ml methanol, hvorpå 600 ml diethylether ble dråpevis tilsatt. Etter omrøring av blandingen i en time ble det resulterende bunnfall filtrert fra.

Bunnfallet ble renset ved hjelp av silicagel kolonnekromatografi [elueringsmiddel: aceton-vann (7:1) og (5:1)] under dannelse av 700 mg av det ønskede produkt.

Fremstilling 5:

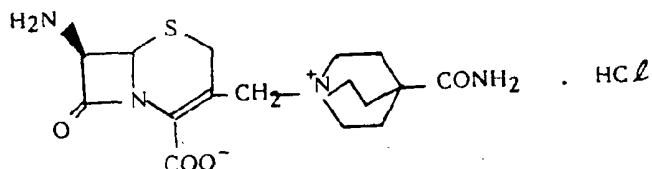
7β-amino-3-(4-carbamoyl-1-kinuclidinio)-methyl-3-cefem-4-carboxylat-hydroklorid



130 mg av forbindelsen fremstilt i fremstilling 2, ble suspendert i 5 ml methanol, og 0,52 ml konsentrert salt-syre ble tilsatt til suspensjonen ved romtemperatur og ble omrørt i 4 timer. Reaksjonsblanding ble konsentrert under redusert trykk og krystallisert ved hjelp av ethylether-methanol, hvorved 115 mg av det ønskede produkt ble erholdt.

Fremstilling 6:

7β-amino-3-(4-carbamoyl-1-kinuclidinio)-methyl-3-cefem-4-carboxylat-hydroklorid



100 mg av forbindelsen fremstilt i fremstilling 3, ble suspendert i 5 ml 50 % maursyre og ble omrørt ved romtemperatur i 3 1/2 time. Til suspensjonen ble tilsatt 20 ml vann, og løselige bestanddeler ble filtrert fra, hvorpå filtratet ble konsentrert under redusert trykk.

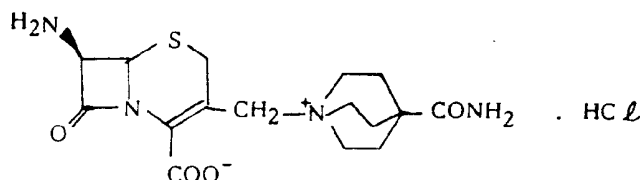
166326

31

Residuet ble oppløst i 1 ml 1N saltsyre, og 5 ml propanol og 10 ml diethylether ble tilsatt. Bunnfallet ble filtrert, vasket med n-hexan og ble deretter tørket, hvorved 45 mg av det ønskede produkt ble erholdt.

Fremstilling 7:

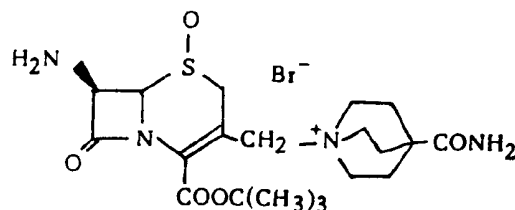
7β-amino-3-(4-carbamoyl-1-kinuclidinio)-methyl-3-cefem-4-carboxylat-hydroklorid



600 mg av av forbindelsen fremstilt i fremstilling 4, ble suspendert i 30 ml metylenklorid, og 1,24 ml N,N-dimethylanilin og 465 µl klortrimethylsilan ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved 30°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til +25°C, hvorpå 1,27 g fosforpentaklorid ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i en time. Løsningen ble tilsatt en isavkjølt løsning av 1,3 ml 1,3-butandiol i 25 ml metylenklorid, og blandingen ble omrørt ved samme temperatur i 10 min. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 0°C og ble omrørt i ytterligere 40 min., hvorpå det resulterende bunnfall ble filtrert. Bunnfallet ble oppløst i 7 ml metanol, og løselige bestanddeler ble filtrert fra. Deretter ble 20 ml metylenklorid og 20 ml diethylether tilsatt til filtratet, hvorpå bunnfallet ble filtrert under dannelsen av 30 mg av det ønskede produkt.

Fremstilling 8:

t-butyl 7β-amino-3-(4-carbamoyl-1-kinuclidinio)-methyl-3-cefem-4-carboxylat-1-oxymbromid



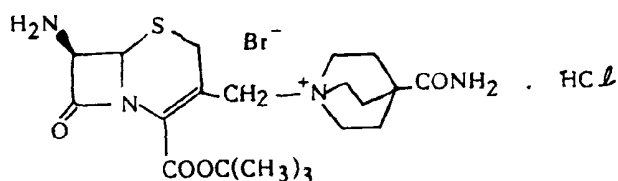
166326

32

600 mg t-butyl 7β-amino-3-bromomethyl-3-cephem-4-carboxylat-1-oxydihydrobromid ble oppløst i 6 ml N,N-dimethylformamid, og 456 mg 4-carbamoylkinuclidin ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i argongass ved romtemperatur i 14 timer. Til reaksjonsløsningen ble tilsatt 120 ml diethylether, det resulterende bunnfall ble filtrert fra og vasket med n-hexan, hvorved 580 mg av det ønskede produkt ble erholdt.

Fremstilling 9:

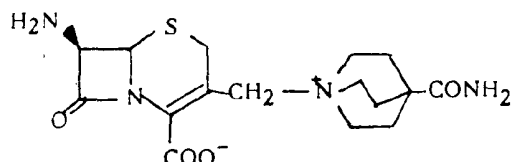
t-butyl 7β-amino-3-(4-carbamoyl-1-kinuclidinio)-methyl-3-cephem-4-carboxylatbromid-hydroklorid



570 mg av forbindelsen fremstilt i fremstilling 8, ble oppløst i 10 ml N,N-dimethylformamid, 500 µl fosfortriklorid ble tilsatt til løsningen ved +25°C, og det hele ble omrørt i 30 min. Til reaksjonsløsningen ble tilsatt 50 ml diethylether, den utskilte olje ble fjernet og vasket med diethylether, hvorefter det resulterende faste materiale ble tørket under redusert trykk under dannelse av 164 mg av det ønskede produkt.

Fremstilling 10:

7β-amino-3-(4-carbamoyl-1-kinuclidinio)-methyl-3-cephem-4-carboxylat

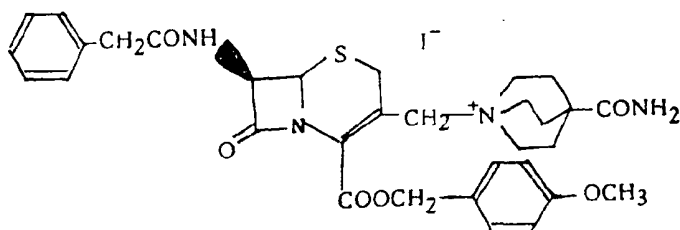


Til 150 mg av forbindelsen fremstilt i fremstilling 9, ble tilsatt 1,5 ml maursyre og 0,15 ml konsentrert salt-syre under isavkjøling, hvorpå blandingen ble omrørt i 4 timer og ble deretter konsentrert under redusert trykk.

Residuet ble oppløst i 5 ml isvann og ble nøytralisert med natriumbicarbonat. Det resulterende produkt ble renset ved omvendt fasesilicagel kolonnekromatografi (elueringsmiddel: vann) under dannelse av 60 mg av det ønskede produkt.

Fremstilling 11:

p-methoxybenzyl 7β-fenylacetamido-3-(4-carbamoyl-1-kinuclidinio)-methyl-3-cefem-4-carboxylatjodid



980 mg p-methoxybenzyl 7β-fenylacetamido-3-klor-methyl-3-cefem-4-carboxylat ble suspendert i 20 ml aceton, og 362 mg natriumjodid ble tilsatt til suspensjonen, og det hele ble omrørt ved romtemperatur i en time. Til den resulterende suspensjon ble tilsatt 313 mg 4-carbamoylkinuclidin under isavkjøling, og blandingen ble omrørt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert, og 70 ml diethylether ble tilsatt til filtratet. De utskilte faste materialene ble filtrert under dannelse av 500 mg av det ønskede produkt.

166326

34

Tabell 2

Liste over fysikalske egenskaper

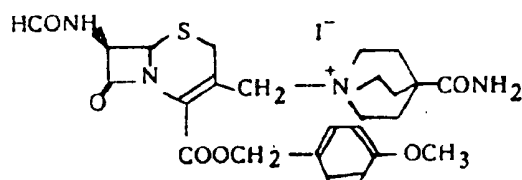
5	Frem- stilling nr.	Infrarødt absorpsjons- spektrum (cm ⁻¹ Nujol)	NMR-spektrum (δ)
10	2	1770	D ₂ O: 2,30 (6H, m), 3,2-5,0 (m), 5,39 (1H, d, J=6Hz), 5,89 (1H, d, J=6Hz), 8,35 (1H, s)
15	3	1760	D ₂ O-aceton-d ₆ : 2,10 (6H, m), 3,0- 4,0 (m), 4,60 (1H, d, J=6Hz), 4,70 (1H, d, J=6Hz), 4,85 (1H, d, J=14Hz), 7,10-7,60 (15H, m)
20	4	1775	D ₂ O-aceton-d ₆ : 2,15 (6H, m), 3,0- 4,4 (m), 3,80 (2H, s), 4,81 (1H, d, J=13Hz), 5,16 (1H, d, J=6Hz), 5,63 (1H, d, 6Hz), 6,80-6,95 (2H, m) 7,20 (1H, m)
25	5,6,7	1780	D ₂ O: 2,30 (6H, m), 3,3-4,9 (m), 5,31 (1H, d, J=6Hz), 5,53 (1H, d, J=6Hz)
30	8	1780	D ₂ O-aceton-d ₆ : 2,15 (6H, m), 3,2- 4,4 (m), 4,95 (2H, br, s), 1,46 (9H, s), 4,78 (1H, d, J=15)
35	9	1780	D ₂ O: 1,60 (9H, s), 2,40 (6H, m), 3,2-4,4 (m), 4,71 (1H, d, J=15Hz), 5,45 (1H, d, J=6Hz), 5,74 (1H, d, J=6Hz)
	10	1760	D ₂ O: 2,50 (6H, m), 3,2-5,0 (m), 5,32 (1H, d, J=6Hz), 5,41 (1H, d, J=6Hz)

Tabell 2 forts.

Frem- stilling nr.	<u>Liste over fysikalske egenskaper</u>	
	Infrarødt absorpsjons- spektrum (cm ⁻¹ Nujol)	NMR-spektrum (δ)
11	1780	D ₂ O-aceton-d ₆ : 2,16 (m), 3,1-3,9 (m), 3,59 (2H, s), 3,75 (3H, s), 4,22 (1H, d, J=14Hz), 4,57 (1H, d, J=14Hz), 5,24 (3H, m), 5,73 (1H, q, J=5Hz, 10Hz), 6,92 (2H, d, J=10Hz), 7,21 (5H, s), 7,39 (2H, d, J=10Hz), 8,69 (1H, d, J=10Hz)

Fremstilling 12:

p-methoxybenzyl 7β-formamido-3-(4-carbamoyl-1-kinuclidinio)-
methyl-3-cefem-4-carboxylatjodid



Til 465 ml av en ethylacetatløsning av 9,3 g p-methoxybenzyl-7β-formamido-3-jodmethyl-3-cefem-4-carboxylat ble dråpevis tilsatt i løpet av en time og under omrøring og isavkjøling en blandet løsning av 176 ml metanol og ethylacetat (1:4 v/v) av 2,94 g 4-carbamoylkinuclidin. Etter omrøring i 30 min. ble det resulterende bunnfall oppsamlet ved filtrering, ble vasket med ethylacetat og deretter diisopropylether, hvorved 12,0 g av det ønskede produkt ble

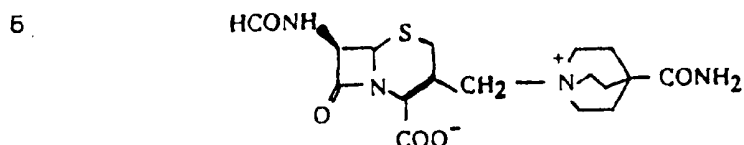
Infrarødt absorpsjonsspektrum (cm⁻¹, Nujol): 1780
 NMR-spektrum (δ, D₂O-aceton-d₆): 1,9-2,4 (m), 3,50 (8H, m), 3,70 (3H, s), 4,16 (1H, d, J=15Hz), 4,54 (1H, d, J=15Hz), 5,24 (2H, m), 5,78 (1H, d, J=5Hz), 6,87 (2H, d,

166326

36

Fremstilling 13:

7 β -formamido-3-(4-carbamoyl-1-kinuclidinio)-methyl-3-cefem-4-carboxylat



10 11,8 g av forbindelsen erholdt i foregående fremstilling 12, ble oppløst i 50 ml iskald maursyre og ble omrørt i 10 timer ved romtemperatur. Reaksjonsløsningen ble filtrert, og filtratet ble dråpevis tilsatt til 100 ml aceton. Til den resulterende løsning ble ytterligere 200 ml diisopropylether tilsatt. Det dannede bunnfall ble oppsamlet ved filtrering og ble vasket med aceton. Bunnfallet ble oppløst i 15 30 ml dimethylformamid. Løsningen ble dråpevis tilsatt til 150 ml aceton. Det dannede bunnfall ble oppsamlet ved filtrering og ble vasket med aceton og diisopropylether. Det 20 faste materialet ble deretter tørket under redusert trykk under dannelse av 6,66 g av det ønskede produkt.

Infrarødt absorpsjonsspektrum (cm^{-1} , Nujol): 1770

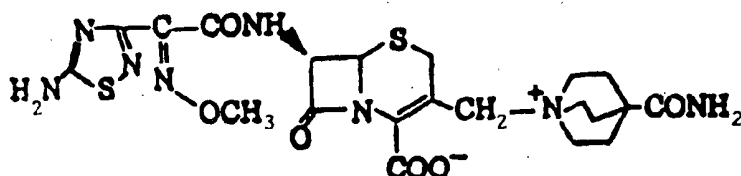
NMR-spektrum (δ , D_2O): 2,30 (6H, m), 3,2-5,0 (m), 5,39 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 5,89 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8,35 (1H, s).

25

Eksempel 18

7 β -[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(4-carbamoyl-1-kinuclidinio)-methyl-3-cefem-4-carboxylat

30



35

En blanding bestående av 46 mg 2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(Z)-2-methoxyiminoeddiksyre, 35 mg 1-hydroxy-1H-benzotriazolhydrat, 52 mg N,N'-dicyclohexylcarbodiimid og 1 ml N,N-dimethylformamid ble omrørt ved romtemperatur i 3

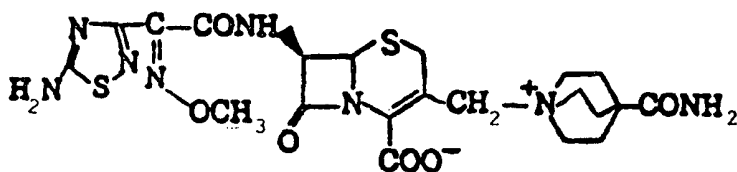
timer, hvorpå blandingen ble filtrert, og filtratet ble avkjølt til 0°C. Den resulterende løsning ble tilsatt til en isavkjølt løsning av 100 mg 7β-amino-3-(4-carbamoyl-1-kinuclidinio)-methyl-3-cefem-4-carboxylsyre-hydroklorid, 2 ml N,N-dimethylformamid og 72 µl N,N-dimethylanilin. Etter omrøring av den blandede løsning ved romtemperatur i 14 timer ble reaksjonsblandingen filtrert, og filtratet ble dryppet i 100 ml diethylether under omrøring av blandingen. Det dannede bunnfall ble filtrert fra og vasket med diethylether. Til det vaskede bunnfall ble tilsatt 10 ml vann, og løse bestanddeler ble filtrert fra. Det resulterende filtrat ble rensset ved omvendt fasesilicagel kolonnekromatografi under dannelsen av 3 g av det ønskede produkt.

Infrarødt absorpsjonsspektrum (cm⁻¹, Nujol): 1775

NMR-spektrum (δ, D₂O): 2,30 (6H, m), 3,1-4,0 (m), 4,16 (3H, s), 5,43 (1H, d, J=6Hz), 5,97 (1H, d, J=6Hz).

Eksempel 19

7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyimino-acetamido]-3-(4-carbamoyl-1-kinuclidinio)-methyl-3-cefem-4-carboxylat



2 g 7β-amino-3-(4-carbamoyl-1-kinuclidinio)-methyl-3-cefem-4-carboxylsyre-hydroklorid ble oppløst i 40 ml av en aceton-vannblanding (1:1), og 2,08 ml triethylamin ble tilsatt til løsningen. Den resulterende løsning ble avkjølt med is, og 2,55 g 2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-(Z)-2-methoxyiminoacetylklorid ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i 50 min. Reaksjonsløsningen ble tilsatt til 200 ml ethanol, de utskilte faste materialer ble filtrert, og det faste materialet ble vasket med ethanol og isopropylether under dannelsen av 450 mg av det ønskede produkt.

Infrarødt absorpsjonsspekter så vel som NMR-spekteret

166326

38

av produktet var i overensstemmelse med de tilsvarende
ifølge eksempel 18.

Forbindelsene i de etterfølgende eksempler 20-28 ble
fremstilt som beskrevet i eksemplene 18 og 19.

5

10

15

20

25

30

35

Tabell 3
Fysikalske data

Eks- empel n y		R1	R2	Infrarødt absorp- sjonsspektrum (cm ⁻¹)	NMR-spektrum (δ, D ₂ O)
20	2 CH	-CH ₃	-CONH ₂	1770	2.30 (6H, m), 3.30-4.00 (m), 4.10 (3H, s), 5.45 (1H, d, J=6Hz), 5.97 (1H, d, J=6Hz), 7.12 (1H, s)
21	2 N	-CH ₃	-OH	1765	2.20 (6H, m), 3.30-4.00 (m), 4.18 (3H, s), 5.43 (1H, d, J=6Hz), 5.97 (1H, d, J=6Hz)
22	2 CH	-CH ₃	-CH ₂ OH	1770	1.98 (6H, m), 3.20-4.00 (m), 4.12 (3H, s), 5.47 (1H, d, J=6Hz), 5.97 (1H, d, J=6Hz), 7.15 (1H, s)
23	2 CH	-CH ₂ C≡CH	-CONH ₂	1765	2.24 (6H, m), 3.20-4.20 (m), 5.47 (1H, d, J=6Hz), 5.99 (1H, d, J=6Hz), 7.19 (1H, s)
24	2 CH	-CH ₂ CONH ₂	-CONH ₂	1770	2.30 (6H, m), 3.30-4.20 (m), 5.48 (1H, d, J=6Hz), 6.00 (1H, d, J=6Hz), 7.22 (1H, s)
25	2 N	-C ₂ H ₅	-CONH ₂	1770	1.45 (3H, t, J=8Hz), 2.30 (6H, m), 3.20-4.20 (m), 4.46 (2H, q, J=8Hz), 5.46 (1H, d, J=6Hz), 6.00 (1H, d, J=6Hz)
26	2 N	-CH ₂ COOH	-CONH ₂	1765	2.30 (6H, m), 3.20-4.30 (m), 5.44 (1H, d, J=6Hz), 6.00 (1H, d, J=6Hz)
27	1 N	-CH ₃	-OH	1775	2.32 (4H, m), 3.30-4.00 (m), 4.18 (3H, s), 5.43 (1H, d, J=6Hz), 5.98 (1H, d, J=6Hz)
28	1 CH	-CH ₃	-OH	1765	2.30 (4H, m), 3.20-4.40 (m), 4.08 (3H, s), 5.43 (1H, d, J=6Hz), 5.94 (1H, d, J=6Hz), 7.09 (1H, s)

166326

Tabell 4
Antibakteriell aktivitet

Test bakterium	MIC (µl/ml)						
	Staphylococcus aureus 209-P	Staphylococcus aureus E31106*	Escherichia coli NIHJ	Pseudomonas aeruginosa EP-01	Serratia marcescens ES-75	Pseudomonas maltophilia E04004	Citrobacter freundii EC-34*
Prøvefor- bindelse							
Eks- empel							
1	0.8	100	0.05	1.56	0.1	25	0.1
2	0.8	50	0.1	0.8	0.2	12.5	0.1
3	0.8	100	0.05	1.56	0.1	6.25	0.1
4	1.56	25	0.1	0.8	0.2	6.25	0.1
5	1.56	100	0.05	1.56	0.05	12.5	0.1
6	3.13	25	0.1	0.4	0.2	3.13	0.1
14	1.56	50	0.1	0.8	0.2	3.13	0.1
15	0.8	50	0.05	0.8	0.2	1.56	0.05

40

*β-lactamase produserte bakterier

Den etterfølgende tabell 5 viser en sammenligning mellom aktivitetene av forbindelser fremstilt ved analogi- fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse og referanse- forbindelser ifølge Japansk patentsøknad nr. 59-219,292
5 (tilsvarende EP søknad nr. 121244).

Som vist i tabellen er forbindelsene ifølge fore- liggende oppfinnelse overlegne referanseforbindelsene med hensyn til antibakterielle egenskaper, bl.a. antibakteriell aktivitet overfor *Pseudomonas aeruginosa* EP-01. Ved en
10 sammenligning mellom de mest strukturelike forbindelser opp- viser forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse innehold- ende 4-hydroxy-kinuclidiniogrupper (eks. 3) og 4-carbamoyl- kinuclidiniogrupper (eks. 5), fire ganger så høy antibakteri-
15 ell aktivitet overfor *Pseudomonas aeruginosa* EP-01, sammen- lignet med den tilsvarende referanseforbindelse innehold- ende usubstituert kinuclidiniogruppe. Dette vil si at når en spesiell substituent innføres i 4-posisjonen av kinuclidinio- gruppen, forberedes de antibakterielle egenskaper vesentlig.

20

25

30

35

42

5



	Type forbind- else	Eks. nr.	Q	Y	Antibakteriell aktivitet ($\mu\text{g/ml}$)	
					<u>Staphylococcus aureus</u> 209-P	<u>Pseudomona aeruginosa</u> EP-01
10	Referanse	3		CH	3.13	6.25
15		4		CH	1.56	3.13
		14		CH	1.56	12.5
20		19		CH	6.25	12.5
		17		CH	1.56	3.13
25	Fore- liggende oppfinn- else	5		CH	1.56	1.56
		6		N	3.13	0.4
30		3		CH	0.8	1.56
		4		N	1.56	0.8
35		1		CH	0.8	1.56
		2		N	0.8	0.8

•

5



15

30

20



25

30

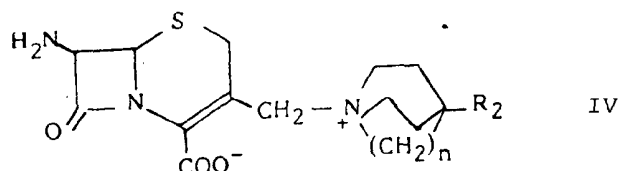


35

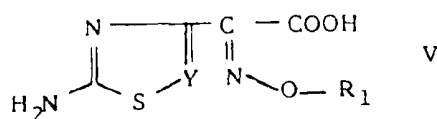
b) at en forbindelse av generell formel IV:

166326

44



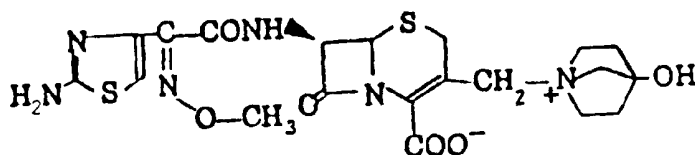
hvor gruppen -COO^- er blitt beskyttet med en beskyttende gruppe, og hvori n og R_2 har de ovenfor angitte betydninger, eller et salt derav, omsettes med en forbindelse av generell formel V:



eller et reaktivt derivat ved caroxylgruppen derav, eller et salt derav, hvori aminogruppen er blitt beskyttet med en beskyttende gruppe, og hvori Y og R_1 har de ovenfor angitte betydninger, og eventuelt at den beskyttende gruppe fjernes.

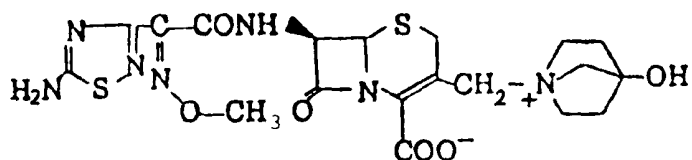
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av:

7 β -[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(4-hydroxy-1,4-methylen-1-piperidinio)-methyl-3-cefem-4-carboxylat av formelen:



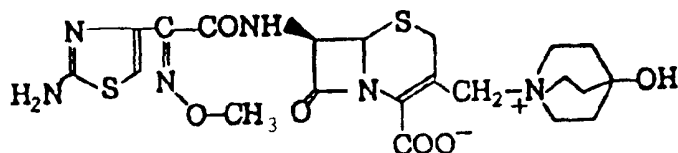
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller

7 β -[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(4-hydroxy-1,4-methylen-1-piperidinio)-methyl-3-cefem-4-carboxylat av formelen:



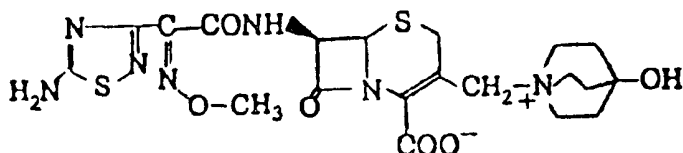
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller

7β-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacet-
amido]-3-(4-hydroxy-1-kinuclidinio)-methyl-3-cefem-4-car-
boxylat av formelen:



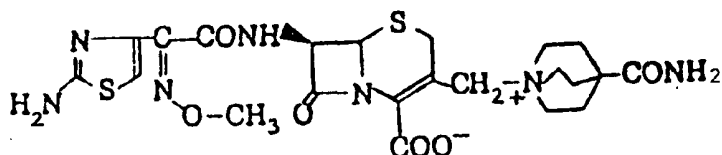
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller

7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxy-
iminoacetamido]-3-(4-hydroxy-1-kinuclidinio)-methyl-3-cefem-
4-carboxylat av formelen:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller

7β-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacet-
amido]-3-(4-carbamoyl-1-kinuclidinio)-methyl-3-cefem-4-
carboxylat av formelen:

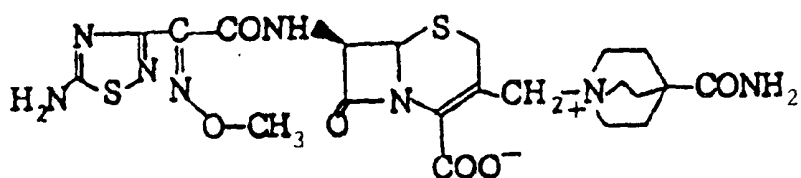


eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller

7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxy-
iminoacetamido]-3-(4-carbamoyl-1-kinuclidinio)-methyl-3-
cefem-4-carboxylat av formelen:

166326

46



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,
karakteriseret ved at de tilsvarende
10 utgangsmaterialer anvendes.

15

20

25

30

35