



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1387/81

(22) Indleveringsdag: 27 mar 1981

(41) Alm. tilgængelig: 29 sep 1981

(44) Fremlagt: 10 feb 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 28 mar 1980 AT 1680/80

(51) Int.Cl.5

C 07 D 501/06

C 07 D 501/20

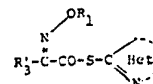
// C 07 D 417/12

(71) Ansøger: *BIOCHEMIE GESELLSCHAFT M.B.H.; 6250 Kundl; Tyrol, AT

(72) Opfinder: Gerd *Ascher; AT

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft Patentbureau A/S

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af cephalosporinderivater



II

(56) Fremdragne publikationer

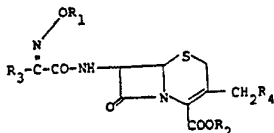
hvor R_1 har den ovenfor anførte betydning. R_3 betegner en 5-leddet oxygen- eller svovlholdig heterocyclisk ring, der kan være substitueret med en amino-, beskyttet amino- eller azidogruppe, og

(57) Sammendrag

betegner en 5- eller 6-leddet heterocyclisk ring, som udover nitrogenatomet kan indeholde et eller to yderligere heteroatomer udvalgt blandt oxygen, nitrogen og svovl, og som kan være substitueret eller kondenseret med en benzenring, som selv kan være substitueret med en forbindelse med den almene formel III

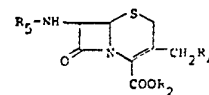
1387-81

2-Oximinoacetamido-3-cephem-4-carboxylsyredervater I



I

hvor R_1 betegner hydrogen, alkyl, phenalkyl, carbalkoxyalkyl, acyl eller carboxyalkyl, R_2 betegner hydrogen, pivaloyloxymethyl eller en carboxybeskyttelsesgruppe, R_3 betegner en 5-leddet oxygen- eller svovlholdig heterocyclisk ring, som kan være substitueret med amino eller azido, og R_4 betegner hydrogen, acetoxy, carbamoyloxy eller -S-Y, hvor Y betegner en heterocyclisk ring, som kan være substitueret, eller farmaceutisk tolerable salte deraf, fremstilles ved at omsætte en forbindelse II



III

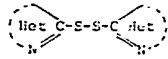
hvor R_2 og R_4 har den ovenfor angivne betydning, og R_5 betegner hydrogen eller en aminobeskyttelsesgruppe, og om nødvendigt fjernes beskyttelsesgrupperne. Syn-isomererne med formel II er hidtil ukendte og kan fremstilles ved at esterificere en syn-isomer med formel IV



IV

hvor R_1 og R_3 har den ovenfor angivne betydning med en tilsvarende forbindelse V

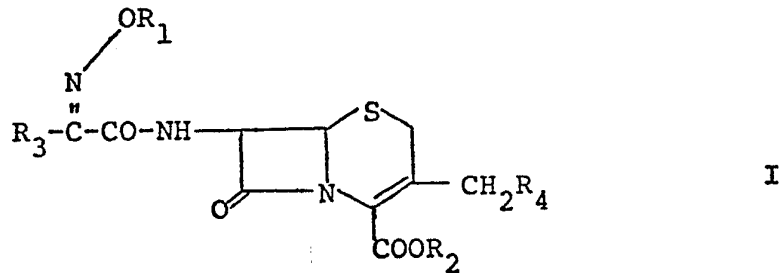
1387-41



v

Forbindelserne med formelen I er antibakterielt virksomme, og ved fremgangsmåden kan forbindelserne fremstilles i ren syn-isomerform, som er den foretrukne isomer.

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af syn-isomerer med den almene formel I



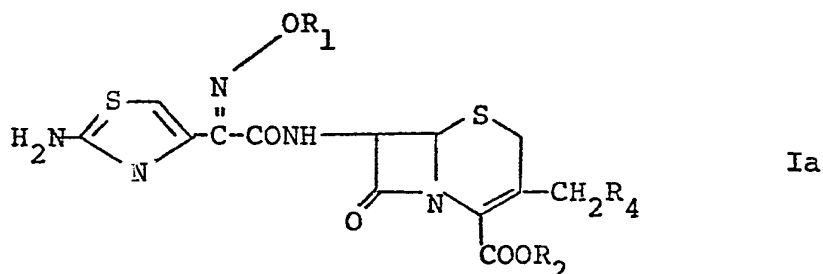
hvor R_1 betegner hydrogen, alkyl, phenylalkyl, carbalkoxy-alkyl, acyl eller carboxyalkyl, R_2 betegner hydrogen, pivaloyloxymethyl eller en carboxybeskyttelsesgruppe, R_3 betegner en 5-leddet oxygen- eller svovlholdig heterocyclisk ring, som kan være substitueret med amino eller azido, og R_4 betegner hydrogen, acetoxy, carbamoyloxy eller -S-Y, hvor Y betegner en heterocyclisk ring, som kan være substitueret.

Forbindelserne med formlen I repræsenterer en kendt klasse af værdifulde cephalosporinantibiotika, der f.eks. beskrives i tyske offentliggørelsesskrifter nr. 2.223.375, 2.556.736, 2.702.501, 2.707.565, 2,715.385 og 2.992.036 samt i en række andre patentskrifter og andre publikationer. Denne klasse af antibiotika er karakteriseret ved tilstedeværelsen af en oximinogruppe i 7-acylamidosidekæden knyttet til cephalosporinkernen. Det er kendt, at denne oximinogruppe kan have syn- eller anti-konfiguration, men at syn-isomerer foretrækkes.

Den heterocycliske ring i R_3 indeholder som indiceret ét eller flere oxygen- og/eller svovlatomer som heteroatom(er). Den kan imidlertid endvidere indeholde ét eller flere nitrogenheteroatomer. Egnede heterocycliske ringe omfatter furyl, thienyl, thiazolyl, thiadiazolyl, oxazolyl og oxadiazolyl. Den heterocycliske ring kan som indiceret være usubstitueret eller substitueret med amino eller azido, fortrinsvis amino. Fortrinsvis er den heterocycliske ring

af R_3 thiazolyl, og denne er fortrinsvis substitueret med amino.

En foretrukken klasse af syn-isomerer er den med formelen Ia



5 hvor R_1 , R_2 og R_4 har den ovenfor angivne betydning.

I disse strukturer kan symbolet R_4 betegne hydrogen. Det kan også betegne carbamoyloxy. Det betegner imidlertid fortrinsvis acetoxy eller -S-Y. Egnede heterocycliske grupper, som kan repræsenteres ved Y, er kendte, f.eks. fra

10 de mange publikationer, der henvises til ovenfor. Foretrukne heterocycliske ringe omfatter thiadiazolyl, diazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, thiatiazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, triazolylpyridyl, purinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazolyl og triazinyl. Disse

15 heterocycliske ringe kan være usubstitueret eller substitueret, f.eks. op til tre gange. Egnede substituentter omfatter C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy, halogen, trihalogen- C_{1-4} -alkyl, hydroxy, oxo, mercapto, amino, carboxyl, carbamoyl, di- (C_{1-4}) -alkylamino, carboxymethyl, carbamoylmethyl,

20 sulfomethyl og methoxycarbonylamino. Heterocycliske grupper, der i den kendte teknik er indiceret som særlig foretrukne, omfatter tetrazolyl, især 1-methyl-1H-tetrazol-5-yl, og triazinyl, især 1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxa-as-triazin-3-yl, 2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl eller 1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-5,6-

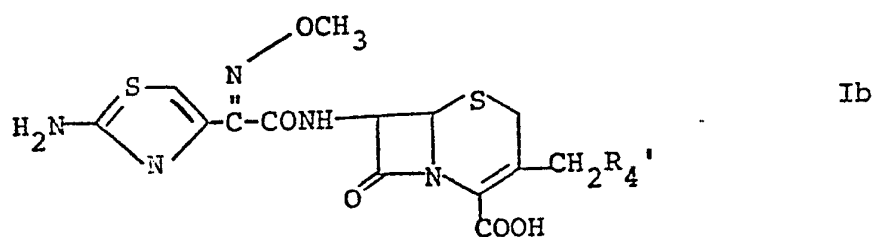
25 dioxa-as-triazin-3-yl. R_4 betegner fortrinsvis acetoxy, 1-methyl-1H-tetrazol-5-yl eller 2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl.

I disse strukturer kan R_1 være hydrogen. Det kan også betegne C_{1-4} -alkyl, fortrinsvis C_{1-2} -alkyl, især methyl. Egnede phenylalkylgrupper omfatter phenyl- C_{1-4} -alkyl, især benzyl. R_1 kan også betegne carbalkoxyalkyl, f.eks. carb-

5 (C_{1-2})-alkoxy(C_{1-4})-alkyl, især carb(C_{1-4})alkoxymethyl, f.eks. carbethoxymethyl. Egnede acylgrupper omfatter C_{2-5} -alkanoyl eller C_{1-4} -alkoxycarbonyl. R_1 kan også betegne carboxyalkyl, især carboxy- C_{1-4} -alkyl, f.eks. carboxymethyl.

- 10 Som det er velkendt inden for cephalosporinområdet, kan forbindelserne være i form af frie syrer ($R_2 = H$) eller salte, f.eks. alkalimetal- eller jordalkalimetsalte, fortrinsvis alkalimetsalte, såsom natriumsalte. Forbindelserne kan alternativt være i form af estere, f.eks.
- 15 pivaloyloxymethylesteren ($R_2 =$ pivaloyloxymethyl). Andre carboxybeskyttelsesgrupper, som kan betegnes ved R_2 , er velkendte og omfatter acetoxymethyl, 1-acetoxyethyl, 1-ethoxycarbonyloxyethyl, 5-indanoyl og, fortrinsvis, hexanoylmethyl, phthalidyl, carbethoxymethoxymethyl og 3-car-
- 20 bethoxy-1-acetonyl.

Særlig foretrukne forbindelser er syn-isomerer med den almene formel Ib



hvor R'_4 betegner acetoxy, 1-methyl-1H-tetrazol-5-yl eller 2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl, samt

25 salte deraf.

Forbindelserne med formlen Ib er produkterne, der kendes som "Cefotaxim"[®] ($R'_4 =$ acetoxy), SCE-1365 ($R'_4 =$ 1-methyl-1H-tetrazol-5-yl) og "Ceftriaxone" R.13-9904) ($R'_4 =$ 2,5-

dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl) i form af natriumsalte (Cefotaxim og SCE-1365) eller dinatriumsaltet (Ceftriaxone).

Som indiceret er forbindelserne med formlen I generelt kendte, og der er foreslået forskellige fremgangsmåder til fremstilling deraf. En sådan fremgangsmåde indebærer acylering af et tilsvarende 7-aminocephalosporansyrederivat, der kan være beskyttet, med et reaktivt derivat af syren med formlen A



10 hvor R_1 og R_3 har den ovenfor angivne betydning.

De forskellige reaktive derivater, der er foreslået, omfatter aktiverede estere. Til fremstilling af syn-isomererne med formlen I bør de reaktive derivater af syren med formlen A også være i syn-isomer form i så høj renhed som mulig, og syn-konfigurationen skal såvidt muligt være upåvirket af de efterfølgende trin, især acyleringstrinet. Forskellige reaktive derivater, som hidtil er foreslået, især aktiverede estere, har den ulempe, at syn-konfigurationen er noget ustabil under fremstillingen eller anvendelsen og således fører til forøget dannelse af anti-isomeren og efterfølgende reduktion af udbytterne af de ønskede syn-isomerer.

En yderligere vanskelighed, som opstår ved fremstillingen af de foretrukne forbindelser med formlen Ia er, at det i praksis er væsentligt at beskytte aminosubstituenten i thiazolylingen i sidekæden før acyleringstrinet. Ellers kan konkurrerende reaktioner, der fører til meget reducerede udbytter af slutprodukterne, forekomme. Indføringen af egnede beskyttelsesgrupper før acyleringstrinet og deres efterfølgende fjernelse er imidlertid generelt fulgt af

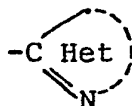
reduceret udbytte og renhed af det ønskede slutprodukt og ikke uvæsentlig forøget reaktionstid, energiforbrug, vanskeligheder og omkostninger.

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde, ved hvilken den ønskede syn-isomer kan fremstilles i høj renhed og højt udbytte; især kan syn-isomererne med formlen Ia fremstilles i høj renhed og højt udbytte, uden at det er nødvendigt at beskytte aminosubstituenten i thiazolylingen i sidekæden.

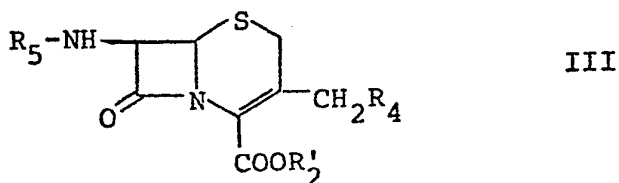
10 Den foreliggende opfindelse angår nærmere angivet en fremgangsmåde til fremstilling af syn-isomerer med formlen I eller salte deraf, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at en syn-isomer med den almene formel II



15 hvor R_1 har den ovenfor anførte betydning, R'_3 betegner en 5-leddet oxygen- eller svovlholdig heterocyclisk ring, der kan være substitueret med amino, beskyttet amino eller azido, og



20 betegner en 5- eller 6-leddet heterocyclisk ring, som udover nitrogenatomet kan indeholde ét eller to yderligere heteroatomer udvalgt blandt oxygen, nitrogen og svovl, og som kan være substitueret eller kondenseret med en benzenring, som selv kan være substitueret, omsættes med en forbindelse med den almene formel III



hvor R_2 og R_4 har den ovenfor angivne betydning, og R_5 betegner hydrogen eller en aminobeskyttelsesgruppe, det resulterende produkt, om fornødent, afbeskyttes, og et resulterende produkt, hvor R_2 betegner hydrogen, om ønsket,
5 omdannes til et salt deraf eller vice versa.

Fremgangsmåden udføres hensigtsmæssigt i et inert organisk opløsningsmiddel såsom et chloreret carbonhydrid, f.eks. methylen-dichlorid, eller en ether, f.eks. ethylacetat, eller i en blanding af sådanne opløsningsmidler med vand.
10 Reaktionstemperaturen ligger hensigtsmæssigt fra -40°C til $+60^{\circ}\text{C}$, især fra -15°C til $+25^{\circ}\text{C}$, især fra 0 til 20°C , og reaktionstiden kan typisk variere fra \pm til 48 timer. Reaktanterne med formlen II eller III kan hensigtsmæssigt anvendes i støkiometriske mængder. Der kan alternativt
15 hensigtsmæssigt anvendes et overskud på op til 25% af forbindelsen med formlen II.

Som indiceret er carboxylsyregruppen i udgangsmaterialet med formlen II hensigtsmæssigt beskyttet ved fremstilling af forbindelser, hvor R_2 betegner hydrogen, samt salte
20 deraf. Egnede beskyttelsesgrupper er velkendte og omfatter ikke kun de ovenfor for R_2 angivne mulige betydninger, men også silylesterbeskyttelsesgrupper, især trimethylsilylbeskyttelsesgrupper, der f.eks. kan indføres ved omsætning af den fri syre med N,O-bis-trimethylsilylacetamid.

25 7-Aminogruppen i udgangsmaterialet med formlen III kan, som indiceret, også være beskyttet. Egnede beskyttelsesgrupper er atter kendte og omfatter f.eks. trimethylsilylgruppen, der f.eks. kan indføres samtidig med beskyttelsen af carboxylsyregruppen.

30 Når R_3 i det ønskede produkt indeholder en aminosubstituent i den heterocycliske ring, kan det tilsvarende udgangsmateriale med formlen II have denne aminosubstituent i fri eller beskyttet form. Som angivet er en generel beskyttelse ikke nødvendig. Hvis beskyttelsen ikke desto mindre ønskes,

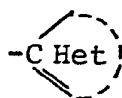
kan denne ske på konventionel måde, idet egnede beskyttelsesgrupper er velkendte.

Efter omsætningen af forbindelserne med formlen II og III kan et hvilket som helst efterfølgende afbeskyttelsestrin udføres på konventionel måde. Ligeledes kan den indbyrdes omdannelse af den fri syre ($R_2 = H$) og salte deraf udføres på velkendt måde.

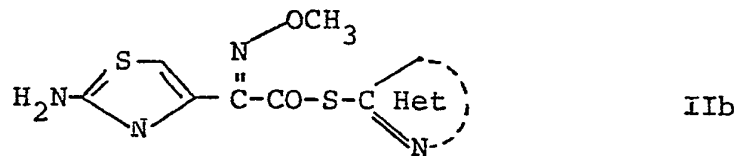
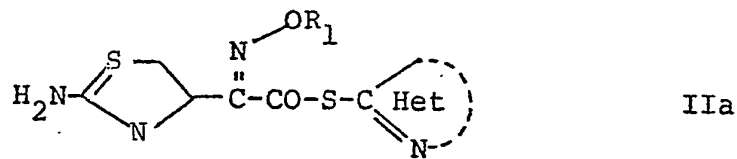
De resulterende produkter kan isoleres og renses under anvendelse af konventionelle teknikker.

10 I fremgangsmåden ifølge opfindelsen anvendes således som reaktive derivater af syren med formlen A heterocycliske thioestere. Det har overraskende vist sig, at disse estere kan fremstilles og anvendes med faktisk fuldstændig kontrol af geometrien i $-C=N$ -syn-konfigurationen. Det har endvidere
15 overraskende vist sig, at når der er en aminogruppe i den heterocycliske ring i disse estere, er esterene ikke auto-reagerende. Følgelig er beskyttelse af denne aminogruppe i den efterfølgende acylering ikke væsentlig (selv om det naturligvis ikke er udelukket, hvis den af en eller anden
20 årsag skulle være ønsket).

Syn-isomererne med formlen II er hidtil ukendte. Arten af ringen



er ikke kritisk, idet de foretrukne forbindelser bestemmes af sådanne faktorer som fremstillingsletheden og udgangs-
25 materialernes tilgængelighed. Imidlertid betegner den fortrinsvis 2-pyridyl eller, især, 2-benzthiazolyl. Den kan imidlertid også betegne pyrimidinyl, triazolyl eller thiazolyl. De foretrukne forbindelser med formlen II svarer til de foretrukne slutprodukter, nemlig syn-isomerer med de
30 almene formler IIa og IIb



hvor R_1 og



har den ovenfor angivne betydning.

Syn-isomerer med formlen II fremstilles ved esterificering af en syn-isomer med den almene formel IV



5 hvor R_1 og R'_3 har den ovenfor angivne betydning.

Esterificeringen kan f.eks. udføres ved omsætning med en forbindelse med formlen V



hvor de to grupper



er ens og har den

10 angivne betydning.

Omsætningen udføres hensigtsmæssigt i nærværelse af en (et) tri-lavere alkyl- eller triarylphosphin eller -phosphit, især triphenylphosphin. Reaktionstemperaturen kan f.eks.

være fra -30 til $+50^{\circ}\text{C}$, især fra -20 til $+25^{\circ}\text{C}$, fortrinsvis fra -5 til $+5^{\circ}\text{C}$. Omsætningen udføres hensigtsmæssigt i et inert, ikke-hydroxyholdigt, organisk opløsningsmiddel, f.eks. et chloreret carbonhydrid såsom methylenchlorid. Når
5 en forbindelse med formlen II, hvor R_3 betegner en beskyttet aminosubstitueret heterocycel, er ønsket, kan aminobeskyttelsesgruppen naturligvis indføres før eller efter esterificeringsreaktionen.

Syn-isomerer med formlen I er som angivet generelt kendte
10 antibiotika. De er især indiceret til anvendelse som antibakterielle midler som indiceret in vitro i en serie fortyndingstest ved en koncentration på f.eks. fra $0,01$ til $50 \mu\text{g/ml}$ og in vivo i mus ved en dosis på f.eks. fra $0,1$ til 100 mg/kg af dyrets legemsvægt mod en række forskellige
15 stammer såsom *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus faecalis*, *E. coli*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Proteus morgani*, *Shigella dysenteria*, *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri*, *Alcaligenes faecalis*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia mar-*
20 *censcens*, *Salmonella Heidelberg*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis* og *Neisseria gonorrhoeae*.

Forbindelserne er derfor nyttige som bakterielt aktive antibiotika. Til denne anvendelse vil dosis naturligvis variere afhængig af den anvendte forbindelse, administra-
25 tionsmetoden og den ønskede behandling. Der opnås imidlertid generelt tilfredsstillende resultater, når de administreres i en daglig dosis på fra 1 til 6 g , hensigtsmæssigt indgivet i delte doser på fra ca. $0,25$ til ca. 3 g af forbindelsen to til fire gange daglig eller i retard-
30 form.

Forbindelser, hvor R_2 betegner hydrogen, kan anvendes i fri syreform eller i form af deres fysiologisk tolerable salte, hvilke saltformer har samme grad af aktivitet som de fri syreformer. Egnede saltformer omfatter alkalimetalsalte og
35 jordalkalimetalsaltformer, især alkalimetalsalt- såsom

natriumsaltformer. Forbindelserne kan blandes med konventionelle farmaceutisk tolerable fortyndingsmidler og bærere og eventuelt andre excipienser og administreres i sådanne former såsom kapsler eller injicerbare præparater.

- 5 Fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse belyses nærmere ved nedenstående eksempler:

Eksempel 1.

7-([2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximino]acetamido)-cephalosporansyre ("Cefotaxim").

- 10 2,72 g 7-aminocephalosporansyre suspenderes i 50 ml methy-
lendichlorid. 3,5 ml N,O-bis(trimethylsilyl)acetamid til-
sættes, og blandingen omrøres ved stuetemperatur, indtil
en klar opløsning fås. Der tilsættes 3,5 g 2-(2-aminothia-
zol-4-yl)-2-syn-methoximinoeddikesyre-2-benzthiazolythioe-
15 ster, og blandingen omrøres i 15 timer ved stuetemperatur.
Opløsningen ekstraheres derefter med 2 g kaliumhydrogen-
carbonat og 40 ml vand, og faserne adskilles. Den vandige
fase ekstraheres med en ethylacetat/n-butanol-blanding
(8:2) ved pH-værdi 2, og før faseadskillelsen mættes den
20 vandige fase med ammoniumsulfat. Den organiske fase vaskes
to gange med 100 ml natriumchloridopløsning og inddampes
til tørhed. Den krystallinske remanens udrystes med 100 ml
diethylether, filtreres og vaskes med ether. Herved fås 4,2
25 g (92% af det teoretiske, beregnet på ren syn-isomer) af
den i overskriften nævnte forbindelse, smeltepunkt 205°C
(sønderdeling).

Eksempel 2.

7-([2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximino]acetamido)-cephalosporansyre ("Cefotaxim").

2,72 g 7-aminocephalosporansyre suspenderes i 40 ml methy-
lendichlorid og tilsættes dråbevis 2,75 ml N,O-bis(trimet-
hylsilyl)acetamid. Blandingen omrøres, indtil der fås en
klar opløsning. Der tilsættes 2,9 g 2-(2-aminothiazol-4-
5 yl)-2-syn-methaminoeddikesyre-2-pyridylthioester, blandin-
gen afkøles til 10°C og omrøres ved denne temperatur i 24
timer. 2 g kaliumhydrogencarbonat i 40 ml vand tilsættes,
blandingen omrøres i 30 minutter, og den vandige fase
fraskilles. Denne dækkes med en blanding af n-butanol/ethy-
10 lacetat, og blandingens pH-værdi indstilles til 2. Den
organiske fase inddampes i vakuum, og remanensen blandes
med ether. Den udfældede, krystallinske, i overskriften
nævnte forbindelse frafiltreres, vaskes med ether og tør-
res. Herved fås 4,1 g (90% af det teoretiske, baseret på
15 ren syn-isomer), smeltepunkt 205°C (sønderdeling).

Eksempel 3.

7-([2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximino]acetamido)-3-
((2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)-
thio)methyl)-3-cephem-4-carboxylsyre ("Ceftriaxon").

20 3,71 g 7-amino-3-(2,5-dihydro-2-methyl-6-hydroxy-5-oxo-as-
triazin-3-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre suspenderes
i 50 ml tørt methylenchlorid under inert gasatmosfære. 8 ml
N,O-bis(trimethyl-silyl)acetamid tilsættes under omrøring,
blandingen omrøres i 30 minutter, hvor der dannes en klar
25 opløsning, som derefter afkøles til +15°C. 4 g 2-(2-amino-
thiazol-4-yl)-2-syn-methoximinoeddikesyre-2-benzthiazolylt-
thioester tilsættes, og blandingen omrøres i 5 timer ved 15
- 20°C, hvorefter der dannes en klar opløsning. Blandingen
afkøles derefter til 0°C og hældes ud i en opløsning af 3
30 ml methanol i 120 ml acetonitril, der er forafkølet til
0°C. Fra den resulterende, til at begynde med klare op-
løsning dannes et let bundfald ved yderligere omrøring ved
fra 0 til 5°C, og dette frafiltreres og vaskes med aceto-
nitril. Efter tørring i vakuum ved 50°C fås 4,7 g (85% af

det teoretiske) af i det væsentlige ren titelforbindelse i form af den fri syre, smeltepunkt 120°C (sønderdeling).

Eksempel 4.

7-([(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximino]acetamido)-3-
5 (1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxyl-
syre ("SCE 1365").

På analog måde som beskrevet i et hvilket som helst af eksemplerne 1 - 3 kan den i overskriften nævnte forbindelse fremstilles under anvendelse af tilsvarende udgangsmateria-
10 ler i omtrent ækvivalente mængder.

Eksempel 5.

2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximinoeddikesyre-2-
pyridylthioester (forbindelse II).

26 g triphenylphosphin opløses i 130 ml methylenchlorid,
15 og 22 g 2,2-dithiopyridin tilsættes. Blandingen omrøres ved stuetemperatur i 15 minutter og afkøles derefter til 0°C . Derefter tilsættes i små portioner i løbet af 1 time 10 g fint pulveriseret 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximinoeddikesyre. Blandingen podes og afkøles i 3 timer ved
20 0°C , hvorved den i overskriften nævnte forbindelse krystalliserer ud. Denne frafiltreres og vaskes med koldt methylenchlorid; herved fås 16,4 g (98% af det teoretiske, beregnet på ren syn-isomer), smeltepunkt 112°C .

Eksempel 6.

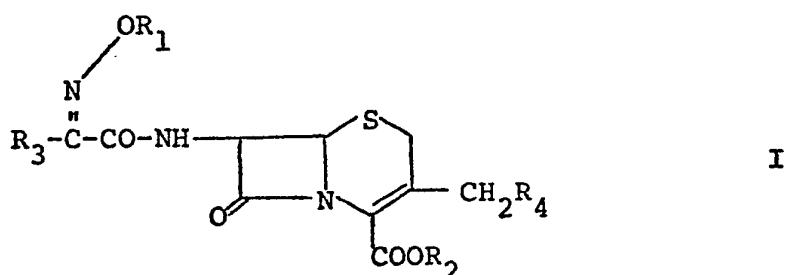
25 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-syn-methoximinoeddikesyre-2-
benzothiazolythioester (forbindelse II).

3,93 g triphenylphosphin og 5 g bis[benzthiazolyl-(2)]disulfid suspenderes i 50 ml methylenchlorid, og suspensio-

nen omrøres i 30 minutter ved stuetemperatur. Efter afkøling til 0°C tilsættes 2 g 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-synmethoximinoeddikesyre, og blandingen omrøres i 3 - 4 timer ved 0°C. De uopløselige materialer frafiltreres og vaskes med en lille smule koldt methyldichlorid. Det faste stof suspenderes i 25 ml ethylacetat, og suspensionen omrøres i 30 minutter ved 0°C og filtreres og vaskes med ethylacetat, hvorved fås den i overskriften nævnte forbindelse, smeltepunkt 128 - 130°C (omkrystalliseret af tetrahydrofuran/-methyldichlorid).

PATENTKRAV

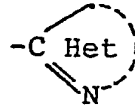
1. Fremgangsmåde til fremstilling af syn-isomerer med den almene formel I



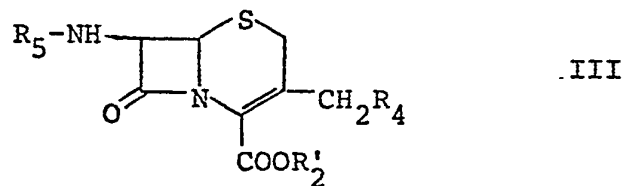
hvor R_1 betegner hydrogen, alkyl, phenalkyl, carbalkoxyalkyl, acyl eller carboxyalkyl, R_2 betegner hydrogen, pivaloyloxymethyl eller en carboxybeskyttelsesgruppe, R_3 betegner en 5-leddet oxygen- eller svovlholdig heterocyclisk ring, som kan være substitueret med amino eller azido, og R_4 betegner hydrogen, acetoxy, carbamoyloxy eller -S-Y, hvor Y betegner en heterocyclisk ring, som kan være substitueret, eller farmaceutisk tolerable salte deraf, kendt ved, at en syn-isomer med den almene formel II



hvor R_1 har den ovenfor anførte betydning, R'_3 betegner en 5-leddet oxygen- eller svovlholdig heterocyclisk ring, der kan være substitueret med en amino-, beskyttet amino- eller azidogruppe, og

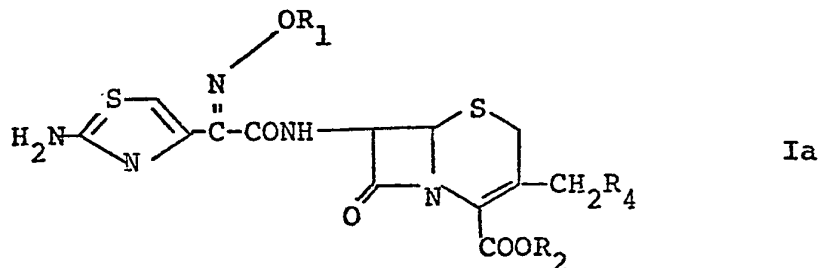


- 5 betegner en 5- eller 6-leddet heterocyclisk ring, som udover nitrogenatomet kan indeholde ét eller to yderligere heteroatomer udvalgt blandt oxygen, nitrogen og svovl, og som kan være substitueret eller kondenseret med en benzenring, som selv kan være substitueret, omsættes med en
- 10 forbindelse med den almene formel III



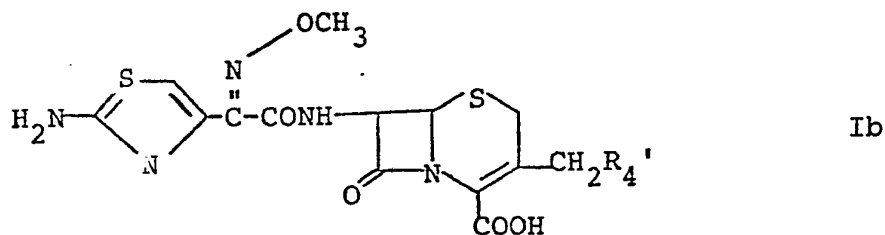
- hvor R_2 og R_4 har den ovenfor angivne betydning, og R_5 betegner hydrogen eller en aminobeskyttelsesgruppe, det resulterende produkt, om nødvendigt, afbeskyttes, og et resulterende produkt, hvor R_2 betegner hydrogen, om ønsket,
- 15 omdannes til et salt deraf eller vice versa.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles syn-isomerer med den almene formel Ia



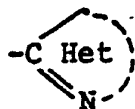
hvor R_1 , R_2 og R_4 har den ovenfor angivne betydning, eller farmaceutisk tolerable salte deraf.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles syn-isomerer
5 med den almene formel Ib



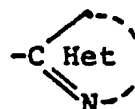
hvor R'_4 betegner acetoxy, 1-methyl-1H-tetrazol-5-yl eller 2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl, eller farmaceutisk tolerable salte deraf.

- 10 4. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1-3,
k e n d e t e g n e t ved, at i syn-isomerer med formlen II



betegner 2-pyridyl.

- 15 5. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1-3,
k e n d e t e g n e t ved, at i syn-isomerer med formlen II



betegner 2-benzthiazolyl.