

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 156576 B



(21) Patentansøgning nr.: 2657/82

(51) Int.Cl.⁴

C 07 D 501/16

(22) Indleveringsdag: 14 jun 1982

C 07 D 501/04

(24) Løbedag: 21 mar 1975

C 07 D 499/02

(41) Alm. tilgængelig: 14 jun 1982

C 07 D 499/04

(44) Fremlagt: 11 sep 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 1198/75

(30) Prioritet: 22 mar 1974 JP 32391/74 22 mar 1974 JP 32392/74 08 apr 1974 JP 39730/74

13 apr 1974 JP 41530/74

(71) Ansøger: *SANKYO COMPANY LIMITED; 1-6, 3-chome, Nihonbashi Honcho; Chuo-ku; Tokyo, JP

(72) Opfinder: Tetsuo *Hiraoka; JP, Yukio *Sugimura; JP

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

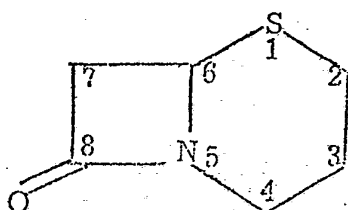
(54) **7-(Halogen-alkylidenimino)-cephalosporiner eller 6-halogen-iminopenicilliner til anvendelse som mel-
lemprodukt og fremgangsmåde til fremstilling af sådanne forbindelser**

(56) Fremdragne publikationer

DK 156576 B

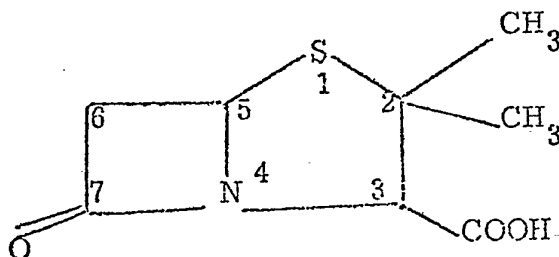
Den foreliggende opfindelse angår 7-(halogen-alkylidenimino)-cephalosporiner eller 6-halogen-iminopenicilliner til anvendelse som mellemprodukt ved fremstilling af 7β -acylamino- 7α -alkoxycephalosporiner eller 6β -acylamino- 6α -alkoxyphenicilliner med antibiotisk aktivitet. Endvidere angår opfindelsen en fremgangsmåde til fremstilling af det omhandlede mellemprodukt.

Cephalosporinderivaterne, som fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, har en cepham-struktur som angivet i det følgende:



som beskrevet i J. Amer. Chem. Soc. 84, 3400 (1962), hvor de tilsvarende umættede forbindelser omtales som "cephems", idet positionen af den umættede binding er angivet ved et tal, f.eks. 3-cephem.

Penicillanderivaterne er derivater af penicillansyre med formelen:

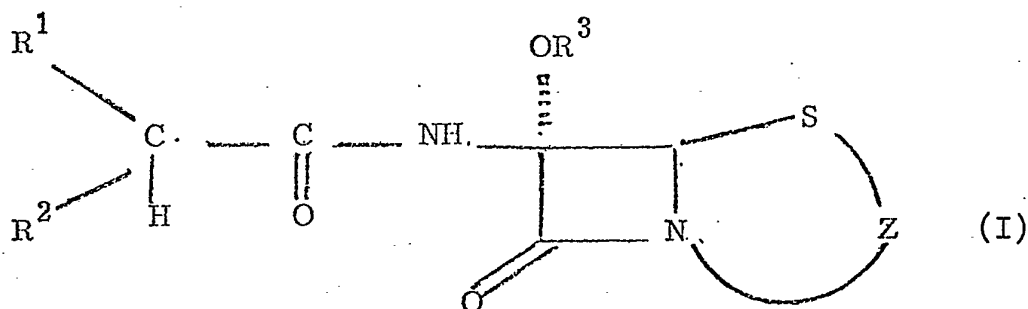


Mange cephalosporin- og penicillin-derivater med antibiotiske egenskaber er kendt, og den første af disse, som man har opdaget, har forskellige substituerede acetamidokæder i 7 β - eller 6 β -positionen og er usubstitueret i 7 α - eller 6 α -positionerne. For nylig har man dog fundet, at forskellige 7 α - eller 6 α -alkoxy-derivater af disse forbindelser ligeledes er værdifulde antibiotiske stoffer.

Blandt de kendte metoder til indføring af en alkoxygruppe i 7-positionen af en cephem-ring eller i 6-stillingen af en penam-ring er en alkoxyalkylering med t-butyl-hypochlorit og lithiumalkoxid den simpleste, og den giver de bedste udbytter [R.A. Firestone og B.G. Christensen, J. Org. Chem. 38, 1436 (1973); G.A. Koppel og R.E. Koehler, J. Amer. Chem. Soc. 95, 2403 (1973)]. Denne metode har dog den fordel, at den ikke er anvendelig til cephalosporiner eller penicilliner, som er følsomme for t-butylhypochlorit, dvs. som har et aniondannelsescenter i sidekæden ved 7- eller 6-stillingen.

Det har vist sig muligt at fremstille visse 7 β -acylamino-7 α -alkoxycephalosporin- eller 6 β -acylamino-6 α -alkoxypenicillin-derivater, som velegnede antibakterielle midler, og hvoraf nogle også kan anvendes som mellemprodukter ved fremstilling af andre, men mere værdifulde antibakterielle midler.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser har den i krav 1 angivne formel. Mellemproduktet kan omdannes til forbindelser med formelen:

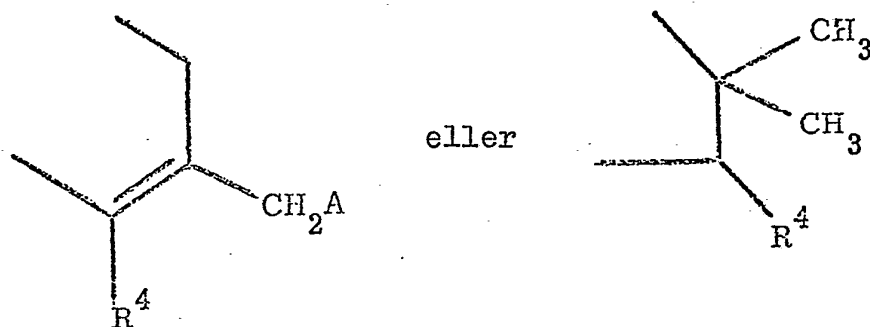


hvor R^1 repræsenterer et hydrogenatom, et halogenatom, en alkoxy-carbonylgruppe med 1-4 carbonatomer i alkyl-delen eller en arylgruppe,

R^2 repræsenterer et hydrogenatom, et halogenatom, en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, en arylgruppe, alkylthiogruppe med 1-4 carbonatomer, en alkynylthiogruppe med 2-4 carbonatomer, en arylthiogruppe, en cyanoalkylthiogruppe med 1-4 carbonatomer i alkyl-delen, en alkylsulfonylgruppe med 1-4 carbonatomer eller en 5- eller 6-leddet heterocyclisk gruppe,

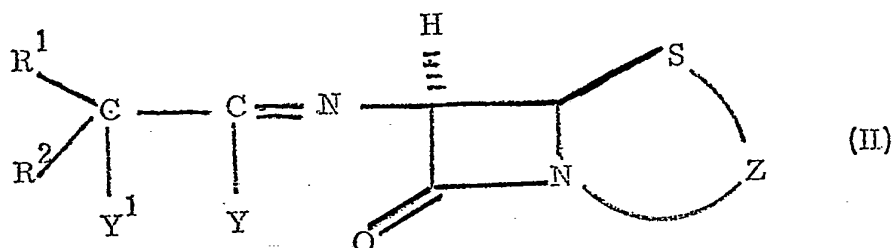
R^3 repræsenterer en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, og

Z repræsenterer et fragment med formelen:

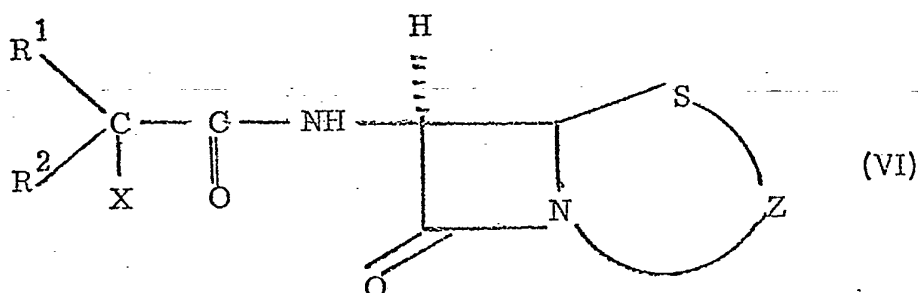


hvor R^4 repræsenterer en carboxylgruppe eller beskyttet carboxylgruppe, og A repræsenterer et hydrogenatom, en alkanoyloxygruppe med 1-4 carbonatomer, en carbamoyloxygruppe eller en 5- eller 6-leddet heterocyclisk thiogruppe.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstilles en halogenimin med formelen (II)

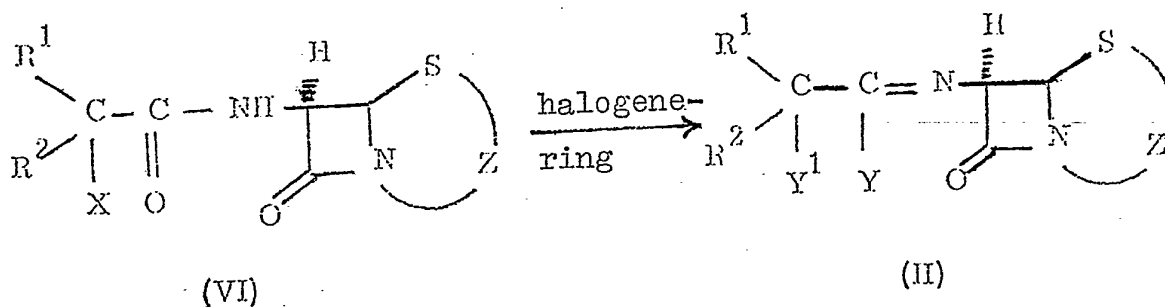


hvor R^1 , R^2 , Z , Y^1 og Y har den i krav 1 angivne betydning, ved omsætning af en acylaminoforbindelse med formelen (VI):



hvor R^1 , R^2 og Z har den ovenfor definerede betydning, og X repræsenterer en hydroxygruppe eller et halogenatom, med et halogeneringsmiddel.

Mellemproduktets fremstilling er anskueliggjort ved følgende reaktionsskema:



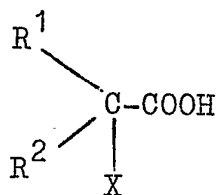
Eksempler på egnede halogeneringsmidler er phosphorpentahalogenider, f.eks. phosphorpentachlorid eller phosphorpentabromid; phosphorhalogenider, f.eks. phosphortrichlorid eller phosphortribromid; phosphoroxyhalogenider, f.eks. phosphoroxychlorid eller phosphoroxybromid og thionylhalogenider, f.eks. thionylchlorid eller thionylbromid. Blandt disse foretrækkes phos-

phosphorpentachlorid. Halogeneringsreaktionen udføres hensigtsmæssigt i et vandfrit inert organisk opløsningsmiddel under omrøring ved en temperatur på -50°C til 40°C . Reaktionstiden er ikke kritisk, men reaktionen vil normalt være afsluttet i løbet af 15 minutter til 5 timer. Egnede inerte organiske opløsningsmidler er chloroform, methylenchlorid, benzen, diethylether, tetrahydrofuran og dioxan. Reaktionen udføres fortrinsvis i nærværelse af en tertiær amin, såsom quinolin, diethylamin, dimethylanilin, pyridin, triethylamin eller diazabicyclooctan.

Når halogeneringsreaktionen er afsluttet, kan reaktionsblandingen, indeholdende forbindelsen (II), anvendes i den foreliggende form eller kan udvindes og renses på i og for sig kendt måde.

Hvis X i udgangsmaterialet repræsenterer en hydroxygruppe, vil denne under halogeneringsreaktionen blive erstattet med et halogenatom.

Nogle af acylamino-forbindelserne (VI), der anvendes som udgangsmaterialer ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, er hidtil ukendte og kan fremstilles på kendt måde, f.eks. som beskrevet i "Cephalosporins and Penicillins", udgivet af E.H. Flynn, Academic Press, New York og London (1972), side 83. Som eksempel kan de omsættes ved omsætning af den tilsvarende amino-forbindelse med et halogenid eller anhydrid af en carboxylsyre med formlen:



hvor R^1 , R^2 og X har den ovennævnte betydning, eller ved omsætning af den tilsvarende amino-forbindelse med selve carboxylsyren i nærværelse af et peptid-koblingsmiddel, f.eks. dicyclohexylurinstof.

De omhandlede mellemprodukter har den fordel, at de er generelt anvendelig til fremstilling af cephalosporiner og penicilliner, selv om de har et aniondannende center i sidekæden, og at de kan udføres uden isolation af mellemproduktet under reaktionerne, dvs.

reaktionen kan udføres i en enkelt reaktor.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen skal i det efterfølgende illustreres nærmere ved hjælp af nogle eksempler, der beskriver mellemproduktets fremstilling og anvendelsen til fremstilling af de antibiotisk aktive slutprodukter.

EKSEMPEL 1

(A) Methyl-3-methyl-7 β -(1',2',2'-trichlorethylidenimino)-3-cephem-4-carboxylat

600 mg phosphorpentachlorid opløstes i 24 ml chloroform indeholdende 0,4 ml quinolin. Til den resulterende blanding sættes derpå 536 mg methyl-7 β -dichloracetamido-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat. Reaktionsblandingen omrørtes i 1 time, og chloroformet fjernedes derefter ved destillation i vakuum. Til remanensen sættes 40 ml tetrahydrofuran, og det dannede bundfald filtreredes fra. Den resulterende tetrahydrofuranopløsning af methyl-3-methyl-7 β -(1',2',2'-trichlorethylidenimino)-3-cephem-4-carboxylat anvendtes i næste trin uden rensning.

Til isolering af den rene forbindelse blev dog en tetrahydrofuranopløsning, fremstillet nøjagtigt som ovenfor beskrevet, hældt i en 10% opløsning af dikaliumhydrogenphosphat og ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakterne blev vasket med vand og tørret over vandfrit magnesiumsulfat, opløsningsmidlet blev derefter afdampet under reduceret tryk ved 20° C, hvilket gav 530 mg methyl-3-methyl-7 β -(1',2',2'-trichlorethylidenimino)-3-cephem-4-carboxylat som en olie.

NMR-spektrum (CDCl₃) δ ppm = 2,17 (3H, singlet),
 3,27 & 3,50 (2H, AB kvartet, J=19 Hz)
 3,83 (3H, singlet),
 5,10 (1H, dublet, J=5 Hz),
 5,55 (1H, dublet, J=5 Hz),
 6,42 (1H, singlet).

(B) Præparation af methyl-7 β -(2'-chlor-1'-methoxyethylidenimino)-7 α -methoxy-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat

En methanolopløsning af lithiummethoxid dannet af 60 mg lithium

og 5 ml methanol sættes ved -70°C til ovennævnte tetrahydrofuran-opløsning af methyl-3-methyl-7 β -(1',2',2'-trichlorethylidenimino)-3-cephem-4-carboxylat. Reaktionsblandingen omrørtes ved -70°C i 30 minutter og behandledes derefter med 0,5 ml eddikesyre til dekomponering af overskud af lithiummethoxid. Opløsningen blev derefter hældt i vand og ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakterne blev vasket med vand og tørret over vandfrit natriumsulfat, hvorefter opløsningsmidlet blev afdampet, til dannelse af 480 mg methyl-7 β -(2'-chlor-1'-methoxyethylidenimino)-7 α -methoxy-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat, smp. $138-139^{\circ}\text{C}$.

(C) Methyl-7 β -chloracetamido-7 α -methoxy-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat

50 mg methyl-7 β -(2'-chlor-1'-methoxyethylidenimino)-7 α -methoxy-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat, fremstillet som ovenfor angivet, opløstes i 4 ml tør chloroform indeholdende 0,05 ml quinolin og 0,2 ml trimethylchlorsilan. Nitrogengas bobledes ind i denne opløsning i 3 timer, hvorefter opløsningen hældtes i vand og ekstraheredes med chloroform. Ekstrakterne blev vasket med vand og tørret over vandfrit natriumsulfat, og derefter inddampedes opløsningen under reduceret tryk til dannelse af 45 mg methyl-7 β -chloracetamido-7 α -methoxy-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat, smp. $123-125^{\circ}\text{C}$.

IR-spektrum (Nujol-Trade Mark)

$$\gamma_{\max}^{\text{cl}^{-1}} = 3380, 1790, 1730, 1680.$$

NMR-spektrum (CDCl_3) δ ppm = 2,25 (3H, singlet),
 3,20 (2H, singlet),
 3,53 (3H, singlet),
 3,73 (3H, singlet),
 4,07 (2H, singlet),
 4,98 (1H, singlet),
 7,43 (1H, singlet).

EKSEMPEL 2

Methyl-7 β -chloracetamido-7 α -methoxy-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat

50 mg methyl-7 β -(2'-chlor-1'-methoxyethylidenimino)-7 α -methoxy-3-

methyl-3-cephem-4-carboxylat, fremstillet som beskrevet i eksempel 1, opløstes i 2 ml tørt tetrahydrofuran, indeholdende 0,1 ml quinolin og 0,25 ml bortrifluoridetherat. Reaktionsblandingen blev omrørt i 18 timer ved stuetemperatur og derefter hældt i vand og ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakterne blev vasket med vand og tørret over vandfrit natriumsulfat, og opløsningsmidlet blev derpå afdampet i vakuum. Remanensen blev kromatograferet på silica-gel til dannelselse af 18 mg methyl-7 β -chloracetamido-7 α -methoxy-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat.

EKSEMPEL 3

(A) p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 β -(1',2',2'-trichlorethylidenimino)-3-cephem-4-carboxylat

En opløsning af p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 β -(1',2',2'-trichlorethylidenimino)-3-cephem-4-carboxylat i tetrahydrofuran fremstilledes af 290 mg p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 β -dichloracetamido-3-cephem-4-carboxylat, 180 mg phosphorpentachlorid og 0,12 ml quinolin ved proceduren beskrevet i eksempel 1.

(B) p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 β -(2'-chlor-1'-methoxyethylidenimino)-7 α -methoxy-3-cephem-4-carboxylat

En methanolopløsning af lithiummethoxid, fremstillet af 21 mg lithium og 2 ml methanol sættes til ovennævnte opløsning af p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 β -(1',2',2'-trichlorethylidenimino)-3-cephem-4-carboxylat i tetrahydrofuran, fremstillet som ovenfor angivet, idet temperaturen holdtes ved -70° C. Reaktionsblandingen omrørtes ved -70° C i 30 minutter og behandlede derefter med 0,15 ml eddikesyre. Opløsningen hældtes i vand og ekstraheredes med ethylacetat. Ekstrakterne blev vasket med vand og tørret over vandfrit natriumsulfat, hvorefter opløsningen indampedes under reduceret tryk til dannelselse af 240 mg p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 β -(2'-chlor-1'-methoxyethylidenimino)-7 α -methoxy-3-cephem-4-carboxylat.

IR-spektrum (Nujō-varemærke)

$$\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}} = 1780, 1740, 1700.$$

NMR-spektrum (CDCl_3) δ ppm = 2,08 (3H, singlet), DK 156576 B
 3,37 & 3,58 (2H, AB kvartet, J=19 Hz)
 3,47 (3H, singlet),
 3,83 (3H, singlet),
 4,17 & 4,50 (2H, AB kvartet, J=13 Hz)
 5,03 (2H, AB kvartet, J=13 Hz),
 5,05 (1H, singlet),
 5,43 & 5,57 (2H, AB kvartet, J=16 Hz)
 7,4-8,1 (4H, multiplet).

(C) p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 β -chloracetamido-7 α -methoxy-3-cephem-4-carboxylat-----

280 mg p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 β -(2'-chlor-1'-methoxy-ethylidenimino)-7 α -methoxy-3-cephem-4-carboxylat, fremstillet som ovenfor angivet, opløstes i 16 ml tørt chloroform, indeholdende 0,2 ml quinolin og 0,8 ml trimethylchlorsilan. Reaktionsblandingen omrørtes ved stuetemperatur i 3 timer, medens nitrogen-gas blev indført i opløsningen. Blandingen hældtes derefter i vand og ekstraheredes med chloroform. Ekstrakterne vaskedes med en 10% opløsning af natriumdihydrogenphosphat og med vand og tørredes over magnesiumsulfat. Opløsningen inddampedes under reduceret tryk til dannelsen af 250 mg p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 β -chloracetamido-7 α -methoxy-3-cephem-4-carboxylat.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ ppm = 2,10 (3H, singlet),
 3,38 & 3,57 (2H, AB kvartet, J=18 Hz)
 3,58 (3H, singlet),
 4,13 (2H, singlet),
 5,05 & 5,13 (2H, AB kvartet, J=14 Hz)
 5,12 (1H, singlet),
 5,50 (2H, singlet),
 7,5-8,0 (4H).

EKSEMPEL 4

(A) Benzhydryl-3-acetoxymethyl-7 β -(1',2',2'-trichlorethylidenimino)-3-cephem-4-carboxylat-----

En opløsning af denne forbindelse i tetrahydrofuran fremstilledes af 549 mg benzhydryl-3-acetoxymethyl-7 β -dichloracetamido-3-

cephem-4-carboxylat, 400 mg phosphorpentachlorid og 0,27 ml quinolin ved proceduren ifølge eksempel 1.

(B) Benzhydryl-3-acetoxymethyl-7 β -(2'-chlor-1'-methoxyethylidenimino)-7 α -methoxy-3-cephem-4-carboxylat

En methanopløsning af lithiummethoxid, fremstillet af 40 mg lithium og 4 ml methanol, sættes til opløsningen af benzhydryl-3-acetoxymethyl-7 β -(1',2',2'-trichlorethylidenimino)-3-cephem-4-carboxylat i tetrahydrofuran, fremstillet som ovenfor angivet, medens temperaturen opretholdtes ved -70° C. Reaktionsblandingen omrørtes ved -70° C i 30 minutter og behandledes derefter med 0,4 ml eddikesyre. Opløsningen hældtes i vand og ekstraheredes med ethylacetat. De forenede ekstrakter vaskedes med vand og tørredes over vandfrit natriumsulfat. Opløsningen inddampedes under reduceret tryk til dannelselse af 480 mg benzhydryl-3-acetoxymethyl-7 β -(2'-chlor-1'-methoxyethylidenimino)-7 α -methoxy-3-cephem-4-carboxylat.

NMR-spektrum (CDCl₃) δ ppm = 2,05 (3H, singlet),
 3,27 & 3,45 (2H, AB kvartet, J=18 Hz)
 3,42 (3H, singlet),
 3,77 (3H, singlet),
 4,10 & 4,45 (2H, AB kvartet, J=16 Hz)
 4,65 & 4,88 (2H, AB kvartet, J=13 Hz)
 4,94 (1H, singlet),
 6,85 (1H, singlet),
 7,0-7,6 (10H, multiplet).

(C) Benzhydryl-3-acetoxymethyl-7 β -chloracetamido-7 α -methoxy-3-cephem-4-carboxylat

0,1 ml quinolin og 0,5 ml trimethylchlorsilan sættes til en opløsning af 270 mg benzhydryl-3-acetoxymethyl-7 β -(2'-chlor-1'-methoxyethylidenimino)-7 α -methoxy-3-cephem-4-carboxylat i 12 ml tørt chloroform. Nitrogengas bobledes ind i denne opløsning ved stuetemperatur i 1 time. Yderligere 0,5 ml trimethylchlorsilan blev tilsat, og indføringen af nitrogengas fortsattes i yderligere 2 timer. Opløsningen hældtes derefter i vand og ekstraheredes med chloroform. De forenede ekstrakter vaskedes med vand og tørredes over vandfrit natriumsulfat, hvorefter opløsningen inddampedes. Remanensen kromatograferedes på silica-

gel til dannelselse af 230 mg benzhydryl-3-acetoxymethyl-7 β -chlor-acetamido-7 α -methoxy-3-cephem-4-carboxylat.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ ppm = 1,97 (3H, singlet),
 3,30 & 3,40 (2H, AB kvartet, J=17 Hz),
 4,08 (3H, singlet),
 4,87 (2H, singlet),
 5,02 & 5,07 (2H, AB kvartet, J=14 Hz),
 5,04 (1H, singlet),
 6,95 (1H, singlet),
 7,2-7,6 (10H multiplet).

EKSEMPEL 5

Benzhydryl-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7 β -(1',2',2'-trichlorethylidenimino)-3-cephem-4-carboxylat

En opløsning af denne forbindelse i tetrahydrofuran fremstilledes af 314 mg benzhydryl-7 β -dichloracetamido-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat, 180 mg phosphorpentachlorid og 0,13 ml quinolin ved proceduren beskrevet i eksempel 1.

(B) Benzhydryl-7 β -(2'-chlor-1'-methoxyethylidenimino)-7 α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat

Tetrahydrofuran-opløsningen, fremstillet som ovenfor angivet, afkøledes til -78°C , og en methanolopløsning af lithiummethoxid, dannet af 24 mg lithium og 2 ml methanol, tilsattes. Reaktionsblandingen omrørtes ved -78°C i 30 minutter og behandledes derefter med 0,25 ml eddikesyre. Opløsningen hældtes i vand og ekstraheredes med ethylacetat. De forenede ekstrakter vaskedes med vand og tørredes over vandfrit natriumsulfat. Derefter blev opløsningen inddampet under reduceret tryk. Residualen rensedes ved kromatografi på silica-gel til dannelselse af 220 mg benzhydryl-7 β -(2'-chlor-1'-methoxy-ethylidenimino)-7 α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat som et pulver.

IR-spektrum (Nujol varemærke)

$\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$ = 1775, 1730, 1650.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ ppm = 3,38 (3H, singlet),
3,50 & 3,60 (2H, AB kvartet, $J=18$ Hz)
3,70 (3H, singlet),
3,73 (3H, singlet),
4,08 & 4,22 (2H, AB kvartet, $J=7$ Hz),
4,12 & 4,43 (2H, AB kvartet, $J=12$ Hz)
4,96 (1H, singlet),
6,86 (1H, singlet),
7,15-7,45 (10H, multiplet).

(C) Benzhydryl-7 β -chloracetamido-7 α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat

120 mg benzhydryl-7 β -(2'-chlor-1'-methoxy-ethylidenimino)-7 α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat opløstes i 4 ml chloroform indeholdende 0,05 ml quinolin og 0,5 ml trimethylchlorsilan. Reaktionsblandingen omrørtes ved stuetemperatur (10°C) i 18 timer, hældtes i vand og ekstraheredes med chloroform. De forenede ekstrakter vaskedes med vand og tørredes over vandfrit natriumsulfat; opløsningsmidlet afdampedes derefter under reduceret tryk. Remanensen kromatograferedes over silica-gel til dannelsen af 80 mg benzhydryl-7 β -chloracetamido-7 α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat.

IR-spektrum (Nujol-handelsnavn)

$\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}}$ = 1770, 1730, 1650.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ ppm = 3,47 & 3,57 (2H, AB kvartet, $J=18$ Hz)
3,52 (3H, singlet),
3,78 (3H, singlet),
4,07 (2H, singlet),
4,27 & 4,42 (2H, AB kvartet, $J=12$ Hz)
5,01 (1H, singlet),
6,88 (1H, singlet),
7,15-7,50 (10H, multiplet).

EKSEMPEL 6

(A) 7 β -(2'-chlor-1'-methoxyethylidenimino)-7 α -methoxy-3-methyl-3-cephem-4-carboxylsyre-----

0,5 ml trimethylchlorsilan og 0,17 ml triethylamin sættes til en opløsning af 325 mg 7-dichloracetamido-3-methyl-3-cephem-4-carboxylsyre i 12 ml chloroform. Reaktionsblandingen omrørtes i 18 timer ved 10° C til dannelse af en chloroformopløsning af trimethylsilyl-7-dichloracetamido-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat.

Denne opløsning dryppedes ved 50° C til en blanding af 220 mg phosphorpentachlorid, 0,15 ml quinolin og 15 ml chloroform. Reaktionsblandingen omrørtes derefter ved -50° C i 3 timer og fortyndedes med 20 ml tørt tetrahydrofuran. Til denne opløsning ved -78° C sættes en methanolopløsning af lithiummethoxid, fremstillet af 150 mg lithium og 15 ml methanol. Blandingen omrørtes ved -78° C i 30 minutter og behandledes derefter med 1,5 ml eddikesyre. Opløsningen hældtes i vand og ekstraheredes med chloroform. De forenede ekstrakter vaskedes med vand og tørredes over vandfrit natriumsulfat; opløsningen indampedes derefter under reduceret tryk. Remanensen opløstes i en lille mængde chloroform, hvortil der var sat overskud af hexan, til udfældning af den ønskede forbindelse. Denne proces blev gentaget tre gange til dannelse af 240 mg 7 β -(2'-chlor-1'-methoxyethylidenimino)-7 α -methoxy-3-methyl-3-cephem-4-carboxylsyre.

NMR-spektrum (CDCl₃) δ ppm = 2,05 (3H, singlet),
 3,03 & 3,43 (2H, AB kvartet, J=18 Hz)
 3,40 (3H, singlet),
 3,75 (3H, singlet),
 4,18 & 4,53 (2H, AB kvartet, J=12 Hz)
 5,00 (1H, singlet).

(A') 7 β -(2'-chlor-1'-methoxyethylidenimino)-7 α -methoxy-3-methyl-3-cephem-4-carboxylsyre-----

325 mg 7-dichloracetamido-3-methyl-3-cephem-4-carboxylsyre suspenderedes i 5 ml tørt chloroform indeholdende 0,17 ml triethylamin og 0,085 ml acetylchlorid. Reaktionsblandingen omrørtes, medens der afkøledes med isvand i en time til dannelse af det tilsvarende anhydrid. Den dannede opløsning blev derefter tilsat ved -22° C

til en blanding fremstillet ved tilsætning af 0,18 ml quinolin i en opløsning af 271 mg phosphorpentachlorid i chloroform. Reaktionsblandingen blev derefter omrørt ved -22°C i 3 timer. Til den dannede opløsning sættes ved -22°C en methanolopløsning af lithiummethoxid, fremstillet af 80 mg lithium og 7 ml methanol. Blandingen omrørtes ved -22°C i 10 minutter, behandlede med 0,8 ml eddikesyre, hældtes i vand og ekstraheredes med chloroform. Ekstrakterne blev vasket med vand og tørret over vandfrit natriumsulfat; opløsningen blev derpå inddampet til dannelsen af 300 mg uren 7β -(2'-chlor-1'-methoxyethylidenimino)- 7α -methoxy-3-methyl-3-cephem-4-carboxylsyre. Denne forbindelse blev anvendt uden rensning i næste trin af reaktionen. Om ønsket kan en ren prøve dog fås ved fremgangsmåden ifølge eksempel 6 (A).

Den ovenfor beskrevne proces blev gentaget med den ændring, at acetylchlorid blev erstattet med monochloracetylchlorid, hvorved der opnåedes samme resultater.

(B) 7β -chloracetamido- 7α -methoxy-3-methyl-3-cephem-4-carboxylsyre

1 ml trimethylchlorsilan sættes til en opløsning af 300 mg 7β -(2'-chlor-1'-methoxyethylidenimino)- 7α -methoxy-3-methyl-3-cephem-4-carboxylsyre i 10 ml tørt chloroform. Reaktionsblandingen blev omrørt i 18 timer ved stuetemperatur. Opløsningen blev derefter hældt i vand og ekstraheret med ethylacetat. Den organiske ekstrakt blev derpå ekstraheret med en pufferopløsning af natriumdihydrogenphosphat og dikaliumhydrogenphosphat ($\text{pH} = 7,5$). De vandige ekstrakter blev gjort sure med 5N saltsyre til $\text{pH} = 2$ og atter ekstraheret med ethylacetat. De forenede ekstrakter vaskedes med vand, tørredes over vandfrit natriumsulfat, hvorefter opløsningen inddampedes under reduceret tryk til dannelsen af 240 mg 7β -chloracetamido- 7α -methoxy-3-methyl-3-cephem-4-carboxylsyre som pulver.

IR-spektrum (Nujol-varemærke)

$$\nu_{\text{max}}^{\text{cm}^{-1}} = 3250, 1765, 1695.$$

NMR-spektrum (CDCl_3) δ ppm =

2,20 (3H, singlet),
3,23 (2H, singlet),
3,55 (3H, singlet),
4,13 (2H, singlet),

5,06 (1H, singlet),
7,70 (1H, singlet),
8,62 (1H, singlet).

(A) 3-acetoxymethyl-7 β -(2'-chlor-1'-methoxyethylidenimino)-7 α -methoxy-3-cephem-4-carboxylsyre

Denne opløsning sættes ved -50° C til en blanding, fremstillet af 220 mg phosphorpentachlorid, 0,15 ml quinolin og 15 ml chloroform. Blandingen omrørtes ved -50° i 3 timer og fortyndedes med 20 ml tetrahydrofuran. Til den dannede opløsning sættes ved -78° C en methanolopløsning af lithiummethoxid, fremstillet af 150 mg lithium og 15 ml methanol. Reaktionsblandingen omrørtes ved -78° C i 30 minutter og behandledes derefter med 1,5 ml eddikesyre. Opløsningen blev derefter hældt i vand og ekstraheret med chloroform. Ekstrakterne vaskedes med vand og tørredes over vandfrit natriumsulfat; opløsningen inddampedes derefter. Remanensen opløstes i en lille mængde chloroform, hvorefter det ønskede produkt udfældedes ved tilsætning af overskud af hexan. Denne proces gentoges tre gange til dannelse af 320 mg 3-acetoxymethyl-7 β -(2'-chlor-1'-methoxyethylidenimino)-7 α -methoxy-3-cephem-4-carboxylsyre.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ ppm = 2,05 (3H, singlet),
3,2-3,7 (2H).
3,44 (3H, singlet),
3,78 (3H, singlet),
4,13 & 4,46 (2H, AB kvartet, $J=13$ Hz)
4,8-5,2 (2H),
5,02 (1H, singlet).

(B) 3-acetoxymethyl-7 β -chloracetamido-7 α -methoxy-3-cephem-4-carboxylsyre

1 ml trimethylchlorsilan sættes til en opløsning af 280 mg 3-acetoxymethyl-7 β -(2'-chlor-1'-methoxyethylidenimino)-7 α -methoxy-3-cephem-4-carboxylsyre i 10 ml tørt chloroform. Reaktionsblandingen omrørtes i 18 timer ved stuetemperatur og hældtes derefter i vand og ekstraheredes med ethylacetat. De organiske ekstrakter blev yderligere ekstraheret med en pufferopløsning af natriumdihydrogenphosphat og dikaliumhydrogenphosphat (pH = 7,5). De vandige ekstrakter blev gjort sure til pH = 2 med 5N saltsyre og ekstraheredes derefter med ethylacetat. De forenede ethylacetat-ekstrakter blev vasket med vand og tørret over vandfrit natriumsulfat. Opløsningen blev derpå indampet under reduceret tryk til dannelsen af 260 mg 3-acetoxymethyl-7 β -chloracetamido-7 α -methoxy-3-cephem-4-carboxylsyre som pulver.

NMR-spektrum (CDCl₃) δ ppm = 2,07 (3H, singlet),
 3,38 & 3,58 (2H, AB kvartet, J=18 Hz)
 3,62 (3H, singlet),
 4,18 (2H, singlet),
 5,00 & 5,19 (2H, AB kvartet, J=15 Hz)
 5,15 (1H, singlet),
 7,70 (1H, singlet).

EKSEMPEL 8

(A) 7 β -(2'-chlor-1'-methoxyethylidenimino)-7 α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre

0,32 ml trimethylchlorsilan og 0,15 ml triethylamin sættes til en opløsning af 374 mg 7-dichloracetamido-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre i 10 ml chloroform, og reaktionsblandingen omrørtes ved 5-7° C i 1,5 timer til dannelsen af en opløsning af 7-dichloracetamido-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat.

Denne opløsning sættes til en blanding af 176 mg phosphorpentachlorid, 0,12 ml quinolin og 15 ml chloroform ved -50° C. Reaktionsblandingen blev derpå omrørt ved -50° C i 3 timer og fortyndet med 20 ml tetrahydrofuran, som var blevet afkølet til

-78° C. Til denne opløsning sættes ved -78° C en methanolopløsning af lithiummethoxid, fremstillet af 140 mg lithium og 15 ml methanol. Blandingen omrørtes ved -78° C i 30 minutter og behandlede derefter med 1,2 ml eddikesyre. Opløsningen hældtes i vand og ekstraheredes med chloroform. Den dannede chloroformopløsning vaskedes med vand og tørredes over vandfrit natriumsulfat, hvorefter chloroformet afdampedes til dannelsen af en uren remanens. Det vandige lag fra chloroformekstraktionen blev atter ekstraheret med ethylacetat, og ekstrakterne vaskedes med vand og tørredes over natriumsulfat; ethylacetatopløsningen fjernes ved destillation under reduceret tryk til dannelsen af endnu en portion remanens. Disse remanenser blev forenet og opløst i en lille mængde chloroform, hvortil der var sat overskud af hexan til udfældning af den ønskede forbindelse. Udfældningsprocessen blev gentaget tre gange til dannelsen af 200 mg ren 7β-(2'-chlor-1'-methoxyethylidenimino)-7α-methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre.

NMR-spektrum (CDCl₃) δ ppm = 3,38 & 3,56 (2H, AB kvartet, J=19 Hz)
 3,46 (3H, singlet),
 3,78 (3H, singlet),
 3,82 (3H, singlet),
 4,20 & 4,55 (2H, AB kvartet, J=12 Hz)
 4,47 (2H, singlet),
 5,07 (1H, singlet).

(B) 7β-chloracetamido-7α-methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre-----

1 ml trimethylchlorsilan sættes til en opløsning af 300 mg 7β-(2'-chlor-1'-methoxyethylidenimino)-7α-methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre i 10 ml chloroform. Reaktionsblandingen omrørtes ved stuetemperatur (ca. 10° C) i 18 timer og hældtes derpå i vand og ekstraheredes med ethylacetat. Den dannede organiske opløsning ekstraheredes med dinatriumhydrogenphosphatopløsning (pH = 8). De vandige ekstrakter blev gjort sure til pH = 2 med 5N saltsyre og ekstraheredes igen med ethylacetat. Ethylacetatekstrakterne blev vasket med vand og tørret over vandfrit natriumsulfat. Opløsningen indampedes til dannelsen af 250 mg 7β-chloracetamido-7α-methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre som et amorf pulver.

IR-spektrum (KBr) $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 1760, 1680, 1605.$

NMR-spektrum

$(\text{CD}_3\text{CN} + \text{D}_2\text{O}) \delta \text{ ppm}$

	= 3,44 (3H, singlet),
	3,28 & 3,60 (2H, AB kvartet, $J=18 \text{ Hz}$),
	3,87 (3H, singlet),
	4,11 (2H, singlet),
	4,30 (2H, singlet),
	5,01 (1H, singlet).

EKSEMPEL 9

7 β -(2'-chlor-1'-methoxyethylidenimino)-7 α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre

435 mg 7-dichloracetamido-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre suspenderedes i 5 ml tørt chloroform indeholdende 0,17 ml triethylamin og 0,085 ml acetylchlorid.

Reaktionsblandingen blev omrørt under afkøling med isvand 1 time, hvorefter den dannede opløsning blev fortyndet med 14 ml chloroform og 0,18 ml quinolin og afkølet til -22°C . 271 mg phosphorpentachlorid blev derefter tilsat, og blandingen omrørtes ved -22° i 3 timer, afkølet til -78° og fortyndet med 20 ml tetrahydrofuran. Til den dannede opløsning sættes ved -78°C en methanolopløsning af lithiiummethoxid, fremstillet af 80 mg lithium og 7 ml methanol. Reaktionsblandingen blev omrørt ved samme temperatur i 20 minutter og behandlet med 0,8 ml eddikesyre. Opløsningen blev derpå hældt i vand og ekstraheret med chloroform. Chloroformekstrakterne blev vasket med vand og tørret over vandfrit natriumsulfat, hvorefter chloroformet afdampedes til dannelsen af 370 mg 7 β -(2'-chlor-1'-methoxyethylidenimino)-7 α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre som et urent produkt.

Dette urene produkt anvendtes til fremstilling af 7 β -chloracetamido-7 α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre ved proceduren beskrevet i eksempel 8 (B). En ren prøve blev også opnået ved opløsning af det urene produkt i en lille mængde chloroform og tilsætning af overskud af hexan til udfældning af forbindelsen.

EKSEMPEL 10

7 β -(2'-chlor-1'-methoxyethylidenimino)-7 α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre-----

435 mg 7-dichloracetamido-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre suspenderedes i 5 ml tørt chloroform indeholdende 0,17 ml triethylamin og 0,8 ml monochloracetylchlorid. Reaktionsblandingen omrørtes under afkøling på isvand i 1 time. Den i eksempel 9 beskrevne procedure blev gentaget med den ændring, at opløsningen af lithiumoxid i methanol blev tilsat ved -22° C i stedet for ved -78° C til dannelse af 350 mg 7 β -(2'-chlor-1'-methoxyethylidenimino)-7 α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre som et urent produkt.

Dette blev anvendt som beskrevet i eksempel 8 (B) til fremstilling af 7 β -chloracetamido-7 α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre.

EKSEMPEL 11

(A) 7 β -(2'-chlor-1'-methoxyethylidenimino)-7 α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre-----

6,6 g 7-dichloracetamido-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre suspenderedes i 300 ml vandfrit chloroform, og suspensionen omdannedes dernæst til en homogen opløsning ved tilsætning af 2,5 ml triethylamin. 5,7 ml trimethylchlorosilan blev derefter sat til opløsningen, og blandingen omrørtes i 30 minutter og henstilledes derefter i 18 timer ved stuetemperatur. Efter tilsætning af 4,5 ml quinolin afkøledes blandingen til -50° C, og 3,8 g phosphorpentachlorid blev tilsat. Opløsningen blev derpå omrørt i 3,5 timer ved -50° C, hvorefter den blev klar. 100 ml tørt tetrahydrofuran blev tilsat til opløsningen, og efter afkøling ved -70° C blev blandingen omrørt ved en temperatur mellem -60° C og -70° C i 30 minutter med en methanoloopløsning af lithiummethoxid fremstillet af 1,5 g lithium og 120 ml methanol. 6,5 ml eddikesyre i 15 ml tetrahydrofuran blev derefter tilsat. Opløsningsmidlet blev derpå afdestilleret under reduceret tryk til dannelse af urent 7 β -(2'-chlor-1'-methoxyethylidenimino)-7 α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-

4-carboxylsyre, som anvendtes direkte i næste trin.

(B) 7 β -chloracetamido-7 α -3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre-----

Det urene produkt, dannet ovenfor, blev suspenderet i 200 ml vandfrit chloroform, og 30 ml trimethylchlorsilan blev tilsat. Blandingen omrørtes i 18 timer ved stuetemperatur, hvorefter opløsningsmidlet destilleredes under reduceret tryk. Remanensen blev ekstraheret med fosfatpuffer (pH = 7,8), og ekstrakterne blev vasket med ethylacetat, indstillet til pH = 2,1 ved tilsætning af fortyndet saltsyre og derefter ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakterne blev vasket med vand og tørret, hvorefter opløsningsmidlet blev afdestilleret under reduceret tryk. Remanensen blev opløst i en lille mængde ethylacetat, og opløsningen blev sat til hexan. Det producerede bundfald blev opsamlet ved filtrering, hvorved opnåedes 4,6 g 7 β -chloracetamido-7 α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre.

EKSEMPEL 12

(A) 7 β -(2'-chlor-1'-methoxyethylidenimino)-7 α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre-----

8,8 g 7-dichloracetamido-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre suspenderedes i 400 ml vandfrit chloroform, og en homogen opløsning blev derefter dannet ved tilsætning af 3,3 ml triethylamin. 2,4 ml dichlordimethylsilan tilsattes til opløsningen, og blandingen omrørtes i 2 timer ved stuetemperatur. 6 ml quinolin tilsattes, blandingen afkøledes til -50° C, hvorefter 5 g phosphorpentachlorid blev tilsat, og blandingen omrørtes ved -50° C i 3,5 timer. Opløsningen blev klar. Tørt tetrahydrofuran blev tilsat til opløsningen i en mængde på 100 ml, og efter afkøling ved -50° C blev blandingen omrørt ved en temperatur mellem -60° C og -70° C i 30 minutter sammen med en opløsning af lithiummethoxid, fremstillet af 2,0 g lithium og 150 ml methanol. 8,7 ml eddikesyre i 15 ml tetrahydrofuran blev derpå tilsat. Opløsningsmidlet blev afdestilleret under reduceret tryk, hvorved opnåedes uren 7 β -(2'-chlor-1'-methoxyethylidenimino)-7 α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre, som anvendtes direkte i næste trin.

(B) 7 β -chloracetamido-7 α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre-----

Det ovenfor dannede urene produkt blev suspenderet i 270 ml vandfrit chloroform, og 40 ml dichlordimethylsilan blev tilsat. Blandingen omrørtes i 18 timer ved stuetemperatur, og opløsningsmidlet blev derefter fradestilleret under reduceret tryk. Remanensen blev ekstraheret med fosfatpuffer (pH = 7,8), og ekstrakterne blev vasket med ethylacetat, indstillet på pH = 2,1 ved tilsætning af fortyndet saltsyre og ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakterne blev vasket med vand og tørret, og opløsningsmidlet blev derefter afdampet under reduceret tryk. Remanensen blev opløst i en lille mængde ethylacetat, og opløsningen blev sat til hexan, hvorved der udfældedes 6,6 g 7 β -chloracetamido-7 α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre.

EKSEMPEL 13

7 β -chloracetamido-7 α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre-----

1,32 g 7-dichloracetamido-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre suspenderedes i 18 ml vandfrit chloroform. 0,85 ml triethylamin blev tilsat under isafkøling til suspensionen, og blandingen blev derefter omrørt i 5 minutter. Til blandingen sattes dernæst 0,27 ml phosphorpentachlorid, hvorefter omrøringen fortsattes under isafkøling i 30 minutter. Efter afkøling af blandingen til -20° C tilsattes 1,42 ml tørt quinoлин og 1,26 g phosphorpentachlorid, og blandingen omrørtes i 2 timer ved -20° C. 18 ml tørt tetrahydrofuran blev tilsat til blandingen, som derefter blev afkølet med tøris/acetone.

En methanolopløsning af lithiummethoxid, fremstillet af 315 mg lithium og 25 ml methanol blev sat til blandingen, medens den indre temperatur holdtes under -50° C. Blandingen blev derefter omrørt i 1 time, hvorefter 3 ml eddikesyre blev tilsat, og omrøringen fortsattes i yderligere 10 minutter. Opløsningen blev derpå afdestilleret under reduceret tryk, og remanensen blev opløst i 30 ml vandfrit chloroform; denne opløsning blev derpå indampet til tørhed under reduceret tryk.

Den dannede remanens blev suspenderet i 30 ml vandfrit chloroform indeholdende 6 ml trimethylchlorsilan, og blandingen omrørtes i 18 timer ved stuetemperatur. Opløsningen blev derefter afdestilleret under reduceret tryk. 100 ml ethylacetat og 50 ml vand blev tilsat til remanensen, og blandingen blev omrørt kraftigt. Det udskilte vandige lag blev ekstraheret med 100 ml ethylacetat. De forenede ekstrakter blev genekstraheret med 50 ml af en pufferopløsning ($\text{pH} = 5$, 10% w/v KH_2PO_4 : 10% w/v $\text{Na}_2\text{HPO}_4 = 5:1$). pH-værdien af det vandige lag blev derpå indstillet til 2,0 ved tilsætning af 10% saltsyre under afkøling med isvand. Blandingen blev mættet med natriumchlorid og ekstraheret tre gange med 100 ml ethylacetat. De forenede ekstrakter tørredes over vandfrit natriumsulfat, og opløsningen afdestilleredes. 5 ml ether sættes til remanensen, og blandingen blev vasket med 10 ml n-hexan, og opløsningen blev fjernet ved dekantering. Remanensen tørredes under reduceret tryk til dannelse af 450 mg 7 β -chloracetamido-7 α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre som et lysegult pulver.

EKSEMPEL 14

(A) p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 β -(2'-brom-1'-chlor-2'-methylthioethylidenimino)-3-cephem-4-carboxylat

En tetrahydrofuranopløsning af denne forbindelse fremstilles af 330 mg p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 β -(2'-brom-2'-methylthioacetamido)-3-cephem-4-carboxylat, 180 mg phosphorpentachlorid og 0,13 ml quinolin ved fremgangsmåden ifølge eksempel 1.

(B) p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 α -methoxy-7 β -(1'-methoxy-2'-methylthioethylidenimino)-3-cephem-4-carboxylat

En methanolopløsning af lithiummethoxid fremstillet af 35 mg lithium og 3 ml methanol sættes ved -70°C til ovennævnte tetrahydrofuranopløsning af p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 β -(2'-brom-1'-chlor-2'-methylthioethylidenimino)-3-cephem-4-carboxylat. Reaktionsblandingen omrørtes ved -70°C i 30 minutter og behandles derpå med 0,25 ml eddikesyre. Opløsningen hældtes i vand og ekstraheredes med ethylacetat. Ekstrakterne vaskedes med vand og tørredes over vandfrit natriumsulfat; opløsningsmidlet blev derpå afdampet under reduceret tryk. Remanensen rensedes ved kromatografi på silica-gel til dannelse af 120 mg p-bromphenacyl-

3-acetoxymethyl-7 α -methoxy-7 β -(1'-methoxy-2'-methylthioethylidenimino)-3-cephem-4-carboxylat.

NMR-spektrum (CDCl₃) δ ppm = 2,05 (3H, singlet),
 2,18 (3H, singlet),
 3,45 (3H, singlet),
 3,3-3,9 (4H, to typer AB kvartet),
 3,78 (3H, singlet),
 5,02 (2H og 1H),
 5,45-5,55 (2H, AB kvartet).
 7,55-7,90 (4H, multiplet).

(C) p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 α -methoxy-7 β -methylthioacetamido-3-cephem-4-carboxylat

0,1 ml quinolin og 0,5 ml trimethylchlorsilan sættes til en opløsning af 100 mg p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 α -methoxy-7 β -(1'-methoxy-2'-methylthioethylidenimino)-3-cephem-4-carboxylat i 10 ml tørt chloroform. Reaktionsblandingen omrørtes i 18 timer ved stuetemperatur. Opløsningen hældtes derpå i vand og ekstraheredes med ethylacetat. Ekstrakterne vaskedes med vand og tørredes over vandfrit natriumsulfat, og opløsningsmidlet afdampedes til dannelsen af 80 mg p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 α -methoxy-7 β -methylthioethylidenimino-3-cephem-4-carboxylat.

IR-spektrum (flydende)

$\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$ = 1780, 1740, 1705...

EKSEMPEL 15

(A) p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 α -methoxy-7 β -(1'-methoxy-2'-phenylthioethylidenimino)-3-cephem-4-carboxylat

Ved proceduren beskrevet i eksempel 1 fremstilledes en tetrahydrofuranopløsning af p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7-(2'-brom-1'-chlor-2'-phenylthioethylidenimino)-3-cephem-4-carboxylat fra 350 mg p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7-(2'-brom-2'-phenylthioacetamido)-3-cephem-4-carboxylat, 180 mg phosphorpentachlorid og 0,13 ml quinolin. En methanolopløsning af lithiummethoxid, fremstillet af 24 mg lithium og 2 ml methanol, tilsættes ved -70° C til denne tetrahydrofuranopløsning. Reaktionsblandingen omrørtes

derpå ved -70°C i 30 minutter og behandledes med 0,25 ml eddikesyre. Opløsningen hældtes i vand og ekstraheredes derefter med ethylacetat. Ekstrakterne vaskedes med vand og tørredes over vandfrit natriumsulfat; opløsningsmidlet afdampedes under reduceret tryk til dannelse af 150 mg p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 α -methoxy-7 β -(1'-methoxy-2'-phenylthioethylidenimino)-3-cephem-4-carboxylat.

IR-spektrum (flydende)

$$\nu_{\max}^{\text{cm}^{-1}} = 1770, 1735, 1700.$$

NMR-spektrum (CDCl_3) δ ppm = 2,05 (3H, singlet),
 3,30 & 3,55 (2H, AB kvartet, J=18 Hz),
 3,36 (3H, singlet),
 3,70 (3H, singlet),
 3,80 & 4,12 (2H, AB kvartet, J=13 Hz),
 4,90 & 5,07 (2H, AB kvartet, J=14 Hz),
 5,00 (1H, singlet),
 5,35 & 5,52 (2H, AB kvartet, J=14 Hz),
 7,0 - 7,4 (5H),
 7,4 - 7,9 (4H).

(B) p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 α -methoxy-7 β -phenylthioacetamido-3-cephem-4-carboxylat

0,05 ml quinolin og 0,3 mm trimethylchlorsilan sættes til en opløsning af 80 mg p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 α -methoxy-7 β -(1'-methoxy-2'-phenylthioethylidenimino)-3-cephem-4-carboxylat i 5 ml chloroform. Reaktionsblandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 6 timer, medens nitrogen gas blev indført i opløsningen. Efter udhældning af opløsningen i vand ekstraheredes den dannede blanding med chloroform. Ekstrakterne vaskedes med vand og tørredes over vandfrit natriumsulfat; opløsningsmidlet afdampedes under reduceret tryk. Resanen kromatograferedes på silica-gel til dannelse af 55 mg p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 α -methyl-7 β -phenylthioacetamido-3-cephem-4-carboxylat.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ ppm = 2,08 (3H, singlet),
 3,27 & 3,40 (2H, AB kvartet, J=18 Hz),
 3,37 (3H, singlet),
 3,68 (2H, singlet),
 5,05 (2H og 1H),

5,46 (2H),
 7,2 - 7,4 (5H, multiplet),
 7,6 - 7,8 (4H, multiplet).

EKSEMPEL 16

(A) p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 α -methoxy-7 β -(1'-methoxy-2'- α -thienylethylidenimino)-3-cephem-4-carboxylat-----

Ved proceduren beskrevet i eksempel 1 fremstilledes en tetrahydrofuranopløsning af p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 β -(1',2'-dichlor-2'- α -thienylethylidenimino)-3-cephem-4-carboxylat ud fra 315 mg p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 β -(2'-chlor-2'- α -thienylacetamido)-3-cephem-4-carboxylat, 180 mg phosphorpentachlorid og 0,13 ml quinolin. En methanolopløsning af lithiummethoxid fremstillet af 24 mg lithium og 2 ml methanol tilsattes ved -70° C til denne tetrahydrofuranopløsning. Reaktionsblandingen blev omrørt ved -70° C i 30 minutter og derefter behandlet med 0,25 ml eddikesyre. Opløsningen blev hældt i vand og ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakterne blev vasket med vand og tørret over vandfrit natriumsulfat, hvorefter opløsningsmidlet blev afdampet under reduceret tryk. Remanensen blev rensset ved kromatografi på silica-gel til dannelsen af 160 mg p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 α -methoxy-7 β -(1'-methoxy-2'- α -thienylethylidenimino)-3-cephem-4-carboxylat.

IR-spektrum (Nujol - Varemærke)

$\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 1780, 1740, 1705, 1650.$

NMR-spektrum (CDCl₃) δ ppm = 2,10 (3H, singlet),
 3,43 (3H, singlet),
 3,40 & 3,60 (2H, AB kvartet, J=18 Hz),
 3,77 (3H, singlet),
 4,03 & 4,30 (2H, AB kvartet, J=15 Hz),
 5,0 - 5,3 (2H og 1H),
 5,45 - 5,60 (2H, AB kvartet, J=16 Hz),
 6,9 - 7,4 (3H, multiplet),
 7,5 - 7,9 (4H, multiplet).

(B) p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 α -methoxy-7 β -(2'- α -thienylacetamido)-3-cephem-4-carboxylat-----

0,1 ml quinolin og 0,5 ml trimethylchlorsilan sættes til en

opløsning af p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 α -methoxy-7 β -(1'-methoxy-2'- α -thienylethylidenimino)-3-cephem-4-carboxylat i 10 ml chloroform. Reaktionsblandingen omrørtes ved stuetemperatur i 17 timer og hældtes derefter i vand og ekstraheredes med ethylacetat. Ekstrakterne blev vasket med vand og tørret over vandfrit natriumsulfat, hvorefter opløsningsmidlet afdampedes under reduceret tryk til dannelsen af 70 mg p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 α -methoxy-7 β -(2'- α -thienylacetamido)-3-cephem-4-carboxylat.

IR-spektrum (Nujol - Varemærke)

$\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 1870, 1740, 1700, 3330.$

NMR-spektrum (CD_3COCD_3) δ ppm 2,07 (3H, singlet),
 3,40 & 3,50 (2H, AB kvartet, J=18 Hz)
 3,45 (2H, singlet),
 3,87 (2H singlet),
 5,01 (2H),
 5,04 (1H, singlet),
 5,45 (2H, singlet),
 6,5 - 7,5 (3H),
 7,5 - 7,9 (4H, A_2B_2 type).

EKSEMPEL 17

(A) Methyl-6 β -(2'-chlor-1'-methoxyethylidenimino)-6 α -methoxy-penicillanat

Ved proceduren beskrevet i eksempel 1, fremstilledes en tetrahydrofuranopløsning af methyl-6 β -(1',2',2'-trichlorethylidenimino)-penicillanat ud fra 300 mg methyl-6 β -dichloracetamido-penicillanat, 300 mg phosphorpentachlorid og 0,2 ml quinolin. En methanolopløsning af lithiummethoxid fremstillet af 40 mg lithium og 3 ml methanol tilsattes ved -70° C til denne tetrahydrofuranopløsning. Reaktionsblandingen omrørtes derefter ved -70° C i 30 minutter og behandledes med 0,5 ml eddikesyre. Opløsningen hældtes i vand og ekstraheredes derpå med ethylacetat. Ekstrakterne vaskedes med vand og tørredes over vandfrit natriumsulfat; opløsningsmidlet blev derpå afdampet under reduceret tryk. Remanensen blev kromatograferet på silica-gel til dannelsen af 170 mg methyl-6 β -(2'-chlor-1'-methoxyethylidenimino)-6 α -methoxy-penicillanat.

IR-spektrum (Nujol - Varemærke)
 $\gamma_{\max} \text{ cm}^{-1} = 1775, 1745, 1650.$

NMR-spektrum (CDCl_3) δ ppm = 1,45 (3H, singlet),
1,52 (3H, singlet),
3,50 (3H, singlet),
3,78 (3H, singlet),
3,82 (3H, singlet),
4,10 & 4,37 (2H, AB kvartet, $J=13$ Hz),
4,42 (1H, singlet),
5,53 (1H, singlet).

(B) Methyl-6 β -chloracetamido-6 α -methoxy-penicillan

0,05 ml quinolin og 0,5 ml trimethylchlorsilan sættes til en opløsning af 100 mg methyl-6 β -(2'-chlor-1'-methoxyethylidenimino)-6 α -methoxy-penicillanat i 10 ml tørt chloroform. Reaktionsblandingen blev omrørt ved -10°C i 6 timer. Efter tilsætning af vand ekstraheredes blandingen med ethylacetat. Ekstrakterne blev vasket med vand og hældt over vandfrit natriumsulfat; opløsningsmidlet blev derpå afdampet under reduceret tryk. Residualen blev kromatograferet på silica-gel til dannelselse af 45 mg methyl-6 β -chloracetamido-6 α -methoxy-penicillanat.

IR-spektrum (Nujol - Varemærke)
 $\gamma_{\max} \text{ cm}^{-1} = 33,40, 1780, 1755, 1695.$

NMR-spektrum (CDCl_3) δ ppm = 1,44 (3H, singlet),
1,53 (3H, singlet),
3,52 (3H, singlet),
3,77 (3H, singlet),
4,10 (2H, singlet),
4,47 (1H, singlet),
5,57 (1H, singlet),
7,67 (1H, bred singlet).

EKSEMPEL 18

(A) 7 β -(2'-cyanomethylthio-1'-methoxyethylidenimino)-7 α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre-----

6 g 7-(2'-cyanomethylthio-2'-chloracetamido)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre, 2,18 ml triethylamino og 4,8 ml trimethylchlorsilan sættes til 180 ml vandfrit chloroform. Blandingen omrørtes i 30 minutter og henstilledes derefter ved stuetemperatur. Efter tilsætning af 3,78 ml quino-
lin afkøledes blandingen til -50° C og omrørtes derefter ved denne temperatur i 3,5 timer med 3,42 g phosphorpentachlorid. 60 ml tørt tetrahydrofuran blev tilsat, og den klare opløsning blev derpå afkølet til -78° C og omrørtes ved denne temperatur i 25 minutter med en methanolopløsning af lithiummethoxid, fremstillet af 1,2 g lithium og 96 ml methanol. 5 ml eddikesyre i 15 ml tetrahydrofuran blev derefter tilsat reaktionsblandingen. Denne henstilledes derefter under omrøring, indtil temperaturen var steget til stuetemperatur. Opløsningsmidlet afdestilleredes under reduceret tryk til opnåelse af uren 7 β -(2'-cyanomethylthio-1'-methoxyethylidenimino)-7 α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre. Dette stof blev anvendt som udgangsmateriale i næste trin uden rensning.

Til illustrering af rensningsproceduren blev ovennævnte proces dog gentaget, og produktet blev rensset på følgende måde: vand sættes til det urene produkt, og blandingen ekstraheredes med ethylacetat; ekstrakterne blev vasket med vand og tørret, og opløsningsmidlet blev afdampet under reduceret tryk; remanensen blev derefter opløst i en lille mængde ethylacetat og udfældet med hexan, hvorved opnåedes 4,2 g af det ønskede produkt i ren tilstand.

(B) 7 β -cyanomethylthioacetamido-7 α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre-----

Det urene produkt, som dannedes ovenfor, blev suspenderet i 168 ml tørt chloroform, og 25,2 ml trimethylchlorsilan blev sat til suspensionen. Blandingen omrørtes i 18 timer ved stuetemperatur, og derpå blev opløsningsmidlet afdampet under reduceret tryk. Vand sættes til remanensen, og blandingen ekstraheredes med ethyl-

acetat. Ekstrakterne blev genekstraheret med phosphatpuffer (pH = 7,8). Ekstrakterne blev indstillet på pH = 2,1 med fortyndet saltsyre og derefter ekstraheret med ethylacetat. De således dannede ekstrakter vaskedes med vand og tørredes, og opløsningsmidlet blev afdampet under reduceret tryk. Remanensen blev opløst i en lille mængde ethylacetat og derefter udfældet med hexan til dannelse af 3,6 g 7 β -cyanomethylthioacetamido-7 α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre.

NMR-spektrum

(CD ₃ COCD ₃) δ ppm	= 3,50 (3H, singlet),
	3,60 (2H, singlet),
	3,5 - 3,7 (2H, kvartet),
	3,70 (2H, singlet),
	3,98 (3H, singlet),
	4,3 - 4,6 (2H, kvartet),
	5,10 (1H, singlet).

EKSEMPEL 19

3-acetoxymethyl-7 β -cyanomethylthioacetamido-7 α -methoxy-3-cephem-4-carboxylsyre

Ved proceduren ifølge eksempel 18 (A) med den ændring, at 7-(2'-cyanomethylthio-2'-chloracetamido)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre erstattedes med 5,3 g 3-acetoxymethyl-7-(2'-cyanomethylthio-2'-chloracetamido)-3-cephem-4-carboxylsyre til dannelse af uren 3-acetoxymethyl-7 β -(2'-cyanomethylthio-1'-methoxy-ethylidenimino)-7 α -methoxy-3-cephem-4-carboxylsyre. Dette urene produkt behandledes som beskrevet i eksempel 18 (B), til dannelse af 3,2 g 3-acetoxymethyl-7 β -cyanomethylthioacetamido-7 α -methoxy-3-cephem-4-carboxylsyre.

NMR-spektrum

(CD ₃ COCD ₃) δ ppm	= 2,07 (3H, singlet),
	ca. 3,5 (2H),
	3,50 (3H, singlet),
	3,58 (2H, singlet),
	3,73 (2H, singlet),
	4,83 & 5,07 (2H, AB kvartet, J=13 Hz),
	5,11 (1H, singlet).

EKSEMPEL 20

(A) 7 β -(2'-methansulphonyl-1'-methoxyethylidenimino)-7 α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre

562 mg 7-(2'-brom-2'-methansulphonylacetamido)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre, 0,17 ml triethylamin og 0,38 ml trimethylchlorsilan sættes til 12 ml vandfrit chloroform. Blandingen omrørtes i 30 minutter og henstilledes derefter ved stuetemperatur i 18 timer. Efter tilsætning af 0,6 ml quinolin afkøledes blandingen til -50° C, og der omrørtes ved denne temperatur med 450 mg phosphorpentachlorid i 3,5 timer. 20 ml tørt tetrahydrofuran blev tilsat til blandingen. Blandingen afkøledes til -78° C og omrørtes ved denne temperatur i 30 minutter med en methanolopløsning af lithiummethoxid, fremstillet af 110 mg lithium og 10 ml methanol. 1 ml eddikesyre blev derefter tilsat, og efter tilsætning af vand blev blandingen ekstraheret med chloroform, vasket med vand og tørret. Opløsningsmidlet blev derpå afdampet til dannelse af 670 mg urent 7 β -(2'-methansulphonyl-1'-methoxyethylidenimino)-7 α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre. Denne blev anvendt som udgangsmateriale i næste trin uden rensning. Om nødvendigt kan det urene produkt renses ved omkrystallisation af en blanding af ethylacetat og hexan.

Ved at følge ovennævnte procedure, men ved erstatning af 7-(2'-brom-2'-methansulphonylacetamido)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre med 7-(2'-chlor-2'-methansulphonylacetamido)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre fås samme produkt.

(B) 7 β -methansulphonylacetamido-7 α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre

Det ovennævnte urene produkt blev opløst i 15 ml vandfrit chloroform, og opløsningen omrørtes i 1 ml trimethylchlorsilan i 18 timer ved stuetemperatur. Opløsningsmidlet blev afdestilleret under reduceret tryk, og efter tilsætning af vand blev blandingen ekstraheret med ethylacetat. Ethylacetatekstrakterne blev igen ekstraheret med en fosfatpuffer (pH = 7,8), og derefter blev pH-værdien af ekstrakterne indstillet på 2,1 ved tilsætning af

fortyndet saltsyre. Den dannede vandige opløsning blev ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakterne blev vasket med vand og tørret, hvorefter opløsningsmidlet afdampedes under reduceret tryk. Remanensen blev opløst i en lille mængde ethylacetat, hvorfra den blev genudfældet ved tilsætning af hexan. Denne udfældningsprocedure blev gentaget flere gange til dannelse af 320 mg 7 β -methansulfonylacetamido-7 α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre.

NMR-spektrum

(CD ₃ COCD ₃) δ ppm	= 3,07 (3H, singlet),
	3,45 (3H, singlet),
	3,62 (2H, kvartet),
	3,92 (3H, singlet),
	4,18 (2H, singlet),
	4,35 (2H, kvartet),
	5,06 (1H, singlet),
	8,60 (1H, singlet).

EKSEMPEL 21

7 β -ethansulphonylacetamido-7 α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre-----

Proceduren beskrevet i eksempel 20 (A) gentoges, idet 7-(2'-brom-methansulphonylacetamido)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre erstattedes med 0,58 g 7-(2'-brom-2'-ethansulphonylacetamido)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre; urent 7 β -(2'-ethansulphonyl-1'-methoxyethylidenimino)-7 α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre dannedes og anvendtes direkte som udgangsmateriale i næste trin. Dette urene produkt behandledes dernæst som beskrevet i eksempel 20 (B) til dannelse af 0,28 g 7 β -ethansulphonylacetamido-7-methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre.

EKSEMPEL 22(A) Methyl-7 β -(2'-cyanomethylthio-1'-methoxyethylidenimino)-7 α -methoxy-3-cephem-4-carboxylat-----

Til 10 ml vandfrit chloroform sættes i rækkefølge 220 mg phosphorpentachlorid og 0,17 ml quinolin. 270 mg methyl-7-(2'-brom-2'-cyanomethylthioacetamido)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat sættes til blandingen. Blandingen omrørtes derefter ved stuetemperatur i 40 minutter, hvorefter opløsningsmidlet afdampedes. 50 ml tørt tetrahydrofuran blev sat til remanensen. Blandingen filtreredes, og filtratet blev afkølet til -78° C. Det afkølede filtrat blev omrørt ved -78° C i 20 minutter med en methanolopløsning af lithiummethoxid, fremstillet af 50 mg lithium og 5 ml methanol. 2 ml vand indeholdende 0,5 ml eddikesyre blev derefter sat til reaktionsblandingen til afslutning af reaktionen. Efter tilsætning af mættet vandig natriumchloridopløsning blev blandingen ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakten blev vasket med vand og tørret, og opløsningsmidlet blev afdampet under reduceret tryk til dannelse af 190 mg methyl-7 β -(2'-cyanomethylthio-1'-methoxyethylidenimino)-7 α -methoxy-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat.

NMR-spektrum (CDCl₃) δ ppm = 2,15 (3H, singlet),
 2,95 & 3,20 (2H, AB kvartet),
 3,38 (3H, singlet),
 3,69 (3H, singlet),
 3,74 (3H, singlet),
 3,5 - 3,8 (4H),
 4,93 (1H, singlet).

(B) Methyl-7 β -cyanomethylthioacetamido-7 α -methoxy-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat-----

350 mg methyl-7 β -(2'-cyanomethylthio-1'-methoxyethylidenimino)-7 α -methoxy-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat, efterfulgt af 0,1 ml quinolin og 1,0 ml trimethylchlorsilan sættes til 10 ml vandfrit chloroform. Blandingen henstilledes i 18 timer ved stuetemperatur, hvorefter opløsningsmidlet afdampedes under reduceret tryk. Efter tilsætning af vand ekstraheredes remanensen med ethylacetat. Ekstrakten blev vasket med vand og tørret, og opløsningsmidlet blev afdampet. Remanensen blev renset ved kromatografi på silica-

gel til dannelselse af 280 mg methyl-7 β -cyanomethylthioacetamido-7 α -methoxy-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat.

NMR-spektrum (CDCl₃) δ ppm = 2,15 (3H, singlet),
 3,25 (2H),
 3,48 (2H, singlet),
 3,54 (5H, singlet),
 3,82 (3H, singlet),
 5,06 (1H, singlet),
 7,87 (1H, singlet).

EKSEMPEL 23

(A) Methyl-7 β -(2'-methansulphonyl-1'-methoxyethylidenimino)-7 α -methoxy-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat -----

3,10 mg phosphorpentachlorid efterfulgt af 0,23 ml quinolin sættes til 10 ml vandfrit chloroform. 350 mg methyl-7-(2'-brom-2'-methansulphonylacetamido)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat sættes til blandingen. Blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 50 minutter og indampedes derefter til tørhed. Til remanensen blev sat 50 ml tørt tetrahydrofuran, og blandingen blev filtreret. Filtratet afkøledes til -78° C og omrørtes derefter ved denne temperatur i 20 minutter med en opløsning af lithiummethoxid, fremstillet af 50 mg lithium og 10 ml methanol. Reaktionen blev afbrudt ved tilsætning af 2 ml vand indeholdende 0,4 ml eddikesyre. Denne blanding blev derpå hældt i vand, mættet med natriumchlorid, og ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakterne vaskedes med vand og tørredes, og opløsningsmidlet blev afdampet under reduceret tryk til dannelselse af 320 mg 7 β -(2'-methansulphonyl-1'-methoxyethylidenimino)-2 α -methoxy-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat. Produktet kan renses ved silica-gel-kromatografi.

NMR-spektrum (CDCl₃) δ ppm = 2,04 (3H, singlet),
 3,06 (3H, singlet),
 2,9 - 3,5 (2H),
 3,44 (3H, singlet),
 3,78 (6H, singlet),
 4,20 & 4,65 (2H, AB kvartet, J=14 Hz)
 4,97 (1H, singlet).

(B) Methyl-7 β -methansulphonylacetamido-7 α -methoxy-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat

300 mg methyl-7 β -(2'-methansulphonyl-1'-methoxy-ethylidenimino)-7 α -methoxy-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat, 0,1 ml quinolin og 1 ml trimethylchlorsilan sættes i rækkefølge til 10 ml chloroform. Blandingen henstilledes i 18 timer ved stuetemperatur, hvorefter opløsningsmidlet afdampedes. Efter tilsætning af vand ekstraheredes remanensen med ethylacetat. Ekstrakterne blev vasket med vand og tørret, og opløsningsmidlet blev afdampet under reduceret tryk. Remanensen blev rensat ved kromatografi på silica-gel til dannelse af 240 mg methyl-7 β -methan-sulphonylacetamido-7 α -methoxy-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat.

NMR-spektrum (CDCl₃) δ ppm = 2,07 (3H, singlet),
 3,08 (3H, singlet),
 3,19 (2H),
 3,49 (3H, singlet),
 3,76 (3H, singlet),
 4,07 (2H, singlet),
 4,97 (1H, singlet),
 8,33 (1H, singlet).

EKSEMPEL 24

(A) 7 α -methoxy-7 β -(1'-methoxy-2'- α -thienylethylidenimino)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre

486 mg 7-(2'-chlor-2'- α -thienylacetamido)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre, 0,17 ml triethylamin og 0,4 ml trimethylchlorsilan sættes i rækkefølge til 12 ml chloroform. Blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 1 time, hvorefter 16 ml tørt chloroform og 0,3 ml quinolin blev tilsat. Reaktionsblandingen blev derpå afkølet til -60° C og omrørt ved -50° C i 3,5 timer med 250 mg phosphorpentachlorid. Efter tilsætning af 20 mm tørt tetrahydrofuran afkøledes blandingen til -78° C, og en methanolopløsning af lithiummethoxid, fremstillet af 100 mg lithium og 10 ml methanol, blev tilsat. Den dannede blanding omrørtes ved -78° C i 30 minutter, og derefter afsluttedes reaktionen ved tilsætning af 1,0 ml eddikesyre. Der tilsattes vand, og

blandingen ekstraheredes derefter med ethylacetat. Ekstrakterne blev vasket med vand, tørret og inddampet til tørhed under reduceret tryk til dannelse af 520 mg urent 7 α -methoxy-7 β -(1'-methoxy-2'- α -thienylmethylidenimino)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre. Det urene produkt opløstes i et lille rumfang chloroform, hvorefter det genudfældedes med hexan til dannelse af et rent produkt.

(B) 7 α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7 β -(α -thienylacetamido)-3-cephem-4-carboxylsyre -----

0,5 g 7 α -methoxy-7 β -(1'-methoxy-2'- α -thienylethylidenimino)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre, 0,12 ml quinolin og 1,0 ml trimethylchlorsilan sættes i rækkefølge til 10 ml chloroform. Blandingen omrørtes i 18 timer ved stuetemperatur og hældtes derefter i vand og ekstraheredes med chloroform. Ekstrakterne genekstraheredes med en phosphatpuffer (pH = 7,5), og det vandige lag blev indstillet til pH = 2 med 5N saltsyre. Det vandige lag blev derpå ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakterne blev vasket med vand og tørret, og opløsningsmidlet afdampedes under reduceret tryk til dannelse af 0,4 g 7 α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-7 β -(α -thienylacetamido)-3-cephem-4-carboxylsyre.

NMR-spektrum

(CD ₃ COCD ₃) δ ppm	= 3,42 (3H, singlet),
	3,53 & 3,76 (2H, AB dublet, J=18 Hz),
	3,92 (2H, singlet),
	3,96 (3H, singlet),
	4,28 & 4,50 (2H, AB dublet, J=14 Hz),
	5,04 (1H, singlet),
	6,8 - 7,1 (2H, multiplet),
	8,27 (1H, bred singlet).

EKSEMPEL 25

(A) Benzhydryl-3-acetoxymethyl-7 β -(2',2'-dichlor-1'-methoxy-ethylidenimino)-7 α -methoxy-3-cephem-4-carboxylat -----

0,13 ml quinolin efterfulgt af 291 mg benzhydryl-3-acetoxymethyl-7-trichloracetamido-3-cephem-4-carboxylat sættes under isafkøling

til en opløsning af 180 mg phosphorpentachlorid i 8 ml vandfrit chloroform. Blandingen omrørtes under isafkøling i 1 time, og opløsningsmidlet afdestilleredes derefter under reduceret tryk. Til remanensen sattes 20 ml vandfrit tetrahydrofuran, og krystallinsk stof frafiltreredes, filtratet omrørtes i 20 minutter ved -78°C med en methanolopløsning af lithiummethoxid, fremstillet af 24 mg lithium og 2 ml methanol, og derpå tilsattes 0,25 ml eddikesyre. Reaktionsblandingen hældtes i vand, ekstraheredes med ethylacetat, vaskedes med vand og tørredes. Derefter afdampedes opløsningsmidlet, og remanensen rensedes ved kromatografi over silica-gel til dannelse af 30 mg benzhydryl-3-acetoxymethyl-7 β -(2',2'-dichlor-1'-methoxyethylidenimino)-7 α -methoxy-3-cephem-4-carboxylat.

IR-spektrum (flydende)

$$\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1} = 1770, 1730, 1650.$$

$$\begin{aligned} \text{NMR-spektrum (CDCl}_3\text{)} \delta \text{ ppm} = & 1,88 \text{ (3H, singlet),} \\ & 3,35 \text{ (3H, singlet),} \\ & 3,2 - 3,5 \text{ (2H),} \\ & 3,80 \text{ (3H, singlet),} \\ & 4,6 - 4,9 \text{ (2H + 1H),} \\ & 6,7 - 6,9 \text{ (1H + 1H),} \\ & 7,1 - 7,5 \text{ (10H).} \end{aligned}$$

$$\text{Massespektrum (m/c)} = 596, 594, 592.$$

(B) Benzhydryl-3-acetoxymethyl-7 β -dichloracetamido-7 α -methoxy-3-cephem-4-carboxylat

0,1 ml quinolin og 0,5 ml trimethylchlorsilan sattes til en opløsning af 100 mg benzhydryl-3-acetoxymethyl-7 β -(2',2'-dichlor-1'-methoxyethylidenimino)-7 α -methoxy-3-cephem-4-carboxylat i 5 ml vandfrit chloroform. Blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 5 timer, og derpå tilsattes vand. Blandingen ekstraheredes med chloroform, vaskedes med vand og tørredes, og opløsningsmidlet afdampedes til tørhed under reduceret tryk til dannelse af 60 mg af det ønskede produkt.

(A) Methyl-3-methyl-7 β -(1',2',2'-trichlorethylidenimino)-3-cephem-4-carboxylat

360 mg phosphorpentachlorid opløstes i 24 ml chloroform, hvorefter 0,24 ml quinolin og 340 mg 7 β -dichloracetamido-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat tilsattes ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen omrørtes ved stuetemperatur i 1 time, og derefter afdampedes opløsningsmidlet under reduceret tryk. Til remanensen sættes 40 ml vandfrit tetrahydrofuran, og bundfaldet frafiltreredes. Den dannede opløsning, indeholdende methyl-3-methyl-7 β -(1',2',2'-trichlorethylidenimino)-3-cephem-4-carboxylat anvendtes i næste trin af reaktionen uden rensning.

For at bestemme egenskaberne for denne forbindelse gentoges ovennævnte procedure, og forbindelsen blev derpå isoleret på følgende måde: tetrahydrofuranopløsningen blev hældt i 10% opløsning af dikaliumhydrogenphosphat og ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakterne vaskedes med vand og tørredes over vandfrit natriumsulfat; opløsningsmidlet blev derefter afdampet ved 20° C under reduceret tryk til dannelse af 320 mg methyl-3-methyl-7 β -(1',2',2'-trichlorethylidenimino)-3-cephem-4-carboxylat som en olie.

NMR-spektrum (CDCl₃) δ ppm = 2,17 (3H, singlet),
3,26 & 3,50 (2H, AB kvartet, J=19 Hz)
3,83 (3H, singlet),
5,10 (1H, dublet, J=5 Hz),
5,55 (1H, dublet, J=5 Hz),
6,42 (1H, singlet).

(B) Methyl-7 β -chloracetamido-7 α -methoxy-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat

Det urene produkt, som dannedes ovenfor, opløstes i 30 ml tetrahydrofuran, og efter afkøling til -70° C omrørtes denne opløsning ved samme temperatur i 20 minutter med en methanolopløsning af lithiummethoxid, fremstillet af 15 mg lithium og 1 ml methanol. 0,1 ml eddikesyre blev derefter sat til reaktionsblandingen, opløsningen blev hældt i vand og ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakterne blev vasket med vand og tørret over vandfrit natrium-

sulfat; opløsningsmidlet blev afdampet under reduceret tryk. Remanensen blev rensset ved kromatografi på silica-gel til dannelsen af 80 mg methyl-7 β -chloracetamido-7 α -methoxy-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat, smp.: 123 - 125° C.

IR-spektrum (Nujol - Varemærke)

$\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$ = 3380, 1790, 1730, 1680.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ ppm = 2,25 (3H, singlet),
 3,20 (2H, singlet),
 3,53 (3H, singlet),
 3,73 (3H, singlet),
 4,07 (2H, singlet),
 4,98 (1H, singlet),
 7,43 (1H, singlet).

EKSEMPEL 27

2-(7 β -chloracetamido-7 α -methoxy-3-methyl-3-cephem-4-carbonyl)-
 triazolo[4,3-a]pyrido-3-on

En opløsning af 2-[3-methyl-7-(1',2',2'-trichlorethylidenimino)-3-cephem-4-carbonyl]triazolo[4,3-a]pyrido-3-on i 25 ml tetrahydrofuran fremstilledes af 221 mg 2-(7-dichloracetamido-3-methyl-3-cephem-4-carbonyl)triazolo[4,3-a]pyrido-3-on, 120 mg phosphor-pentachlorid, 0,8 ml quinolin og 10 ml chloroform ved proceduren beskrevet i eksempel 26 (A). Til denne opløsning blev der ved -78° C sat en methanolopløsning af lithiummethoxid, fremstillet af 11 mg lithium og 1 ml methanol. Blandingen omrørtes ved -78° C i 10 minutter og behandledes derefter med 0,1 ml eddikesyre. Den dannede opløsning blev hældt i en mættet opløsning af natriumchlorid og derefter ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakterne blev vasket med vand og tørret over vandfrit natriumsulfat; opløsningsmidlet blev derpå afdampet under reduceret tryk. Remanensen kromatograferedes på silica-gel til dannelsen af 50 mg 2-(7 β -chloracetamido-7 α -methoxy-3-methyl-3-cephem-4-carbonyl)-triazolo[4,3-a]pyrido-3-on.

NMR-spektrum

(CD COCD) δ ppm = 2,0 (3H, singlet),
 3,25 & 3,53 (2H, AB kvartet, J=19 Hz)

3,42 (3H, singlet),
 3,77 (2H, singlet),
 5,20 (1H, singlet),
 6,4 - 6,7 (1H, multiplet),
 7,0 - 7,4 (2H, multiplet),
 7,6 - 7,8 (1H, multiplet).

EKSEMPEL 28

(A) Benzhydryl-7 α -methoxy-3-methyl-7 β -phenylketenimino-3-cephem-4-carboxylat

En opløsning af benzhydryl-7 β -(2'-brom-1'-chlor-2'-phenylethylidenimino)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat i tetrahydrofuran fremstilles af 1,7 g benzhydryl-7 β -(2',brom-2'-phenylacetamido)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat, 0,81 g phosphorpentachlorid og 0,6 ml quinolin, ved proceduren beskrevet i eksempel 26 (A). Til denne opløsning sættes ved en temperatur på -70° C en opløsning af lithiummethoxid i methanol, fremstillet af 160 mg lithium og 15 ml methanol. Den dannede blanding omrørtes ved -70° C i 30 minutter, afkøledes med 1,4 ml eddikesyre, hældtes i vand og ekstraheredes derpå med ethylacetat. Ekstrakterne blev vasket med vand og tørret over natriumsulfat. Opløsningsmidlet blev afdampet under reduceret tryk, og remanensen blev rensset ved kromatografi på silica-gel til dannelselse af 0,9 g benzhydryl-7 α -methoxy-3-methyl-7 β -phenylketenimino-3-cephem-4-carboxylat.

IR-spektrum (Nujol - Varemærke)

$\gamma_{\max}^{\text{cm}^{-1}}$ = 2000, 1780, 1730.

NMR-spektrum (CDCl₃) δ ppm = 2,20 (3H, singlet),
 2,93 & 3,13 (2H, AB kvartet),
 3,70 (3H, singlet),
 5,00 (1H, singlet),
 5,22 (1H, singlet),
 6,87 (1H, singlet),
 7,0 - 7,6 (15H, multiplet).

(B) 7 α -methoxy-3-methyl-7 β -phenylacetamido-3-cephem-4-carboxylsyre-----

0,2 ml trifluoreddikesyre sættes til ovennævnte opløsning af 50 mg benzhydryl-7 α -methoxy-3-methyl-7 β -phenylketenimino-3-cephem-4-carboxylat i 1 ml chloroform. Opløsningen omrørtes ved stuetemperatur i 1 time, og derpå afdampedes opløsningsmidlet under reduceret tryk. Resanen blev opløst i ethylacetat og ekstraheret med en 10% vandig opløsning af dikaliumhydrogenphosphat. De vandige ekstrakter blev gjort sure med fortyndet saltsyre til en pH-værdi på 2,2 og derefter ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakterne blev vasket med vand og tørret over natriumsulfat; opløsningsmidlet blev derefter afdampet til dannelsen af 27 mg 7 α -methoxy-3-methyl-7 β -phenylacetamido-3-cephem-4-carboxylsyre.

IR-spektrum (Nujol - Varemærke)

$\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3250, 1770, 1700.$

NMR-spektrum (CDCl_3) δ ppm = 2,20 (3H, singlet),
 3,17 (2H, singlet),
 3,38 (3H, singlet),
 3,63 (2H, singlet),
 4,95 (1H, singlet),
 6,92 (1H, singlet),
 7,22 (5H, singlet).

EKSEMPEL 29Benzhydryl-7 α -methoxy-3-methyl-7 β -phenylketenimino-3-cephem-4-carboxylat-----

Ved proceduren beskrevet i eksempel 26 (A) fremstilledes benzhydryl-7 β -(1',2'-dichlor-2'-phenylethylidenimino)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat af 1,06 g benzhydryl-7 β -(2'-chlor-2'-phenylacetamido)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat, 0,54 g phosphorpentachlorid og 0,4 ml quinolin og opløstes i 40 ml tetrahydrofuran. Til denne opløsning sættes ved en temperatur på -70°C en opløsning af lithiummethoxid i methanol, fremstillet af 100 mg lithium og 10 ml methanol. Reaktionsblandingen blev omrørt ved -70°C i 30 minutter, behandlet med 1 ml eddikesyre, hældt i vand og ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakterne blev vasket med vand og tørret over vandfrit natriumsulfat, og opløsningsmidlet blev

derefter inddampet. Remanensen blev kromatograferet på silica-gel til dannelse af 0,7 g benzhydryl-7 α -methoxy-3-methyl-7 β -phenylketenimino-3-cephem-4-carboxylat.

Ved proceduren beskrevet i eksempel 28 (B) omdannedes dette til 7 α -methoxy-3-methyl-7 β -phenylacetamido-3-cephem-4-carboxylsyre.

EKSEMPEL 30

Benzhydryl-7 α -methoxy-3-methyl-7 β -phenylketenimino-3-cephem-4-carboxylat

Benzhydryl-7 β -(1',2'-dichlor-2'-phenylethylidenimino)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat fremstilledes af 257 mg benzhydryl-7 β -(2'-hydroxy-2'-phenylacetamido)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat, 360 mg phosphorpentachlorid og 0,26 ml quinolin ved proceduren beskrevet i eksempel 26 (A) og behandledes som beskrevet i eksempel 29 til dannelse af 120 mg benzhydryl-7 α -methoxy-3-methyl-7 β -phenylketenimino-3-cephem-4-carboxylat.

Ved proceduren beskrevet i eksempel 28 (B) blev dette omdannet til benzhydryl-7 α -methoxy-3-methyl-7 β -phenylacetamido-3-cephem-4-carboxylsyre.

EKSEMPEL 31

(A) p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 α -methoxy-7 β -phenylketenimino-3-cephem-4-carboxylat

Ved proceduren beskrevet i eksempel 26 (A) fremstilledes p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 β -(1',2'-dichlor-2'-phenylethylidenimino)-3-cephem-4-carboxylat af 0,62 g p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 β -(2'-chlor-2'-phenylacetamido)-3-cephem-4-carboxylat, 0,3 g phosphorpentachlorid og 0,2 ml quinolin. Forbindelsen blev derefter opløst i 40 ml tetrahydrofuran. Til denne opløsning sættes ved en temperatur på -70° C en opløsning af lithiummethoxid i methanol, fremstillet af 40 mg lithium og 3 ml methanol. Reaktionsblandingen omrørtes ved -70° C i 30 minutter og behandles derefter med 0,5 ml eddikesyre. Opløsningen blev derpå hældt

i vand og ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakterne vaskedes med vand og tørredes over vandfrit natriumsulfat; opløsningsmidlet blev derpå afdampet under reduceret tryk. Remanensen blev renset ved kromatografi på silica-gel til dannelse af 0,3 g p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 α -methoxy-7 β -phenylketenimino-3-cephem-4-carboxylat.

IR-spektrum (flydende)

$$\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 2000, 1780, 1740, 1700.$$

NMR-spektrum (CDCl₃) δ ppm = 2,00 (3H, singlet),
 3,22 & 3,40 (2H, AB kvartet, =15 Hz)
 3,60 (3H, singlet),
 4,97 (1H, singlet),
 4,90 & 5,18 (2H, AB kvartet, J=16 Hz)
 5,18 (1H, singlet),
 5,40 (2H, singlet),
 7,0-7,4 (5H),
 7,4-7,9 (4H).

(B) p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 α -methoxy-7 β -phenylacetamido-3-cephem-4-carboxylat

2 ml trifluoreddikesyre sættes til en opløsning af 500 mg af ovennævnte p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 α -methoxy-7 β -phenylketenimino-3-cephem-4-carboxylat i 10 ml chloroform. Opløsningen omrørtes ved stuetemperatur i 2 timer og indampedes derefter til tørhed under reduceret tryk. Remanensen opløstes i ethylacetat, vaskedes med en 10% dikaliumhydrogenphosphatopløsning og vand, og der tørredes over natriumsulfat; opløsningsmidlet blev derpå afdampet til dannelse af 470 mg p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 α -methoxy-7 β -phenylacetamido-3-cephem-4-carboxylat.

NMR-spektrum (CDCl₃) δ ppm = 2,07 (3H, singlet),
 3,35 & 3,55 (2H, AB kvartet, J=17 Hz),
 3,40 (3H, singlet),
 3,67 (2H, singlet),
 5,03 (2H, AB kvartet, J=13 Hz),
 5,07 (1H, singlet),
 5,40 (2H, singlet),
 7,32 (5H),
 7,5-7,9 (4H).

EKSEMPEL 32

DK 156576 B

p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 α -methoxy-7 β -phenylacetamido-3-cephem-4-carboxylat-----

En opløsning af 100 mg p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 α -methoxy-7 β -phenylketenimino-3-cephem-4-carboxylat i tetrahydrofuran [fremstillet som beskrevet i eksempel 31 (A)] indstilledes på pH = 3,0 ved tilsætning af fortyndet saltsyre. Reaktionsblandingen blev derefter omrørt ved 10⁰ C i 18 timer, hvorefter den hældtes i vand og ekstraheredes med ethylacetat. Ekstrakterne blev vasket med vand og tørret over vandfrit natriumsulfat; opløsningsmidlet blev derpå afdampet under reduceret tryk. Remanensen blev kromatograferet på silica-gel til dannelselse af 20 mg p-bromphenacyl-3-acetoxymethyl-7 α -methoxy-7 β -phenylacetamido-3-cephem-4-carboxylat.

EKSEMPEL 33

(A) Benzhydryl-7 α -methoxy-3-methyl-7 β -methylketenimino-3-cephem-4-carboxylat-----

Ved proceduren beskrevet i eksempel 26 (A) fremstilledes benzhydryl-7 β -(2'-brom-1'-chlorpropylidenimino)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat af 515 mg benzhydryl-7 β -(2'-brompropionamido)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat, 270 mg phosphorpentachlorid og 0,2 ml quinolin og opløstes derefter i 40 ml tetrahydrofuran. Til denne opløsning sattes ved en temperatur på -70⁰ C en methanolopløsning af lithiummethoxid, fremstillet af 50 mg lithium og 4 ml methanol. Reaktionsblandingen omrørtes ved -70⁰ C i 30 minutter, og 0,4 ml eddikesyre blev derefter tilsat. Opløsningen hældtes derpå i vand og ekstraheredes med ethylacetat. Ekstrakterne vaskedes med vand og tørredes over vandfrit natriumsulfat; opløsningsmidlet blev derefter afdampet under reduceret tryk til dannelselse af 480 mg urent benzhydryl-7 α -methoxy-3-methyl-7 β -methylketenimino-3-cephem-4-carboxylat.

IR-spektrum (flydende)

$\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 2020, 1770, 1710.$

(B) Benzhydryl-7 α -methoxy-3-methyl-7 β -propionamido-3-cephem-4-carboxylat-----

Det ovennævnte benzhydryl-7 α -methoxy-3-methyl-7 β -methylketenimino-3-cephem-4-carboxylat opløstes i 20 ml chloroform indeholdende 1 ml trifluoreddikesyre. Opløsningen omrørtes i 20 timer ved stuetemperatur, og opløsningsmidlet blev derefter afdampet under reduceret tryk. Remanensen blev opløst i ethylacetat, og den dannede opløsning vaskedes med vand og tørredes over vandfrit natriumsulfat. Til denne ethylacetatopløsning sættes overskud af diphenyldiazomethan, og blandingen opretholdes ved stuetemperatur i 18 timer. Opløsningsmidlet blev derefter afdampet under reduceret tryk, og remanensen blev vasket med n-hexan og kromatograferedes på silica-gel til dannelse af 90 mg rent benzhydryl-7 α -methoxy-3-methyl-7 β -propionamido-3-cephem-4-carboxylat, som en olie.

IR-spektrum (flydende)

$$\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3350, 1780, 1725, 1690.$$

$$\begin{aligned} \text{NMR-spektrum (CDCl}_3\text{)} \delta \text{ ppm} = & 1,15 \text{ (3H, triplet, } J=6 \text{ Hz),} \\ & 2,10 \text{ (3H, singlet),} \\ & 2,30 \text{ (2H, kvartet, } J=6 \text{ Hz),} \\ & 3,13 \text{ (2H, singlet),} \\ & 3,43 \text{ (3H, singlet),} \\ & 4,97 \text{ (1H, singlet),} \\ & 6,65 \text{ (1H, bred singlet),} \\ & 6,82 \text{ (1H, singlet),} \\ & 7,1 - 7,6 \text{ (10H, multiplet).} \end{aligned}$$

EKSEMPEL 34

Methyl-7 β -acetamido-7 α -methoxy-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat

Ved proceduren beskrevet i eksempel 26 (a) fremstilledes methyl-7 β -(2'-brom-1'-chlorethylidenimino)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat af 1,34 g methyl-7 β -bromacetamido-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat, 1,5 g phosphorpentachlorid og 1 ml quinolin. Forbindelsen blev derefter opløst i 80 ml tetrahydrofuran, og en methanolopløsning af lithiummethoxid (fremstillet af 100 mg lithium og 20 ml methanol) tilsattes ved -70° C. Reaktionsblandingen blev omrørt ved

-70° C i 30 minutter, og derefter tilsattes 2,5 ml trifluoreddikesyre, og omrøringen fortsattes ved stuete temperatur i 10 minutter. Blandingen blev derefter hældt i vand og ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakterne vaskedes med 10% dikaliumhydrogenphosphatopløsning og vand og tørredes over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet blev afdampet under reduceret tryk, og remanensen blev kromatograferet på silica-gel til dannelsen af 250 mg methyl-7β-acetamido-7α-methoxy-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat.

IR-spektrum (flydende)

$$\nu_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3220, 1770, 1730, 1690.$$

$$\text{NMR-spektrum (CDCl}_3\text{)} \delta \text{ ppm} = \begin{array}{l} 2,13 \text{ (6H, singlet),} \\ 3,20 \text{ \& } 3,37 \text{ (2H, AB kvartet, } J=17 \text{ Hz)} \\ 3,55 \text{ (3H, singlet),} \\ 3,83 \text{ (3H, singlet),} \\ 5,07 \text{ (1H, singlet),} \\ 7,52 \text{ (1H, singlet).} \end{array}$$

EKSEMPEL 35

3-acetoxymethyl-7α-methoxy-7β-(α-thienylacetamido)-3-cephem-4-carboxylsyre

Ved proceduren beskrevet i eksempel 26 (A) fremstilledes benzhydryl-3-acetoxymethyl-7β-(1',2'-dichlor-2'-α-thienylethylidenimino)-3-cephem-4-carboxylat af 597 mg benzhydryl-3-acetoxymethyl-7β-(chlor-α-thienylacetamido)-3-cephem-4-carboxylat, 360 mg phosphorpentachlorid og 0,24 ml quinolin. Til den dannede opløsning sattes ved en temperatur på -70° C en methanolopløsning af lithiummethoxid, fremstillet af 12 mg lithium og 2 ml methanol. Blandingen omrørtes ved -70° C i 40 minutter, hvorefter 5 ml trifluoreddikesyre tilsattes. Omrøringen fortsattes ved stuete temperatur i 40 minutter, og opløsningsmidlet blev derpå afdampet under reduceret tryk. Remanensen opløstes i ethylacetat og ekstraheredes med pH = 7,5 puffer (en vandig opløsning af dinatriumhydrogenphosphat + kaliumhydrogenphosphat). De vandige ekstrakter fremstilledes på pH = 2,0 med fortyndet saltsyre og ekstraheredes derefter med ethylacetat. De forenede ekstrakter vaskedes med vand og tørredes over vandfrit magnesiumsulfat, og opløsnings-

midlet blev derefter afdampet til dannelse af 85 g 3-acetoxymethyl-7 α -methoxy-7 β -(α -thienylacetamido)-3-cephem-4-carboxylsyre.

NMR-spektrum

(CD ₃ SOCD ₃ + D ₂ O) δ ppm	=	2,01 (3H, singlet),
		3,20 (1H, dublet, J=18 Hz),
		3,33 (1H, dublet, J=18 Hz),
		3,40 (3H, singlet),
		3,85 (1H, singlet),
		4,88 (2H, nærmest singlet),
		5,04 (1H, singlet),
		6,90 - 7,45 (3H, multiplet).

EKSEMPEL 36

3-carbamoyloxymethyl-7 α -methoxy-7 β -(α -thienylacetamido)-3-cephem-4-carboxylsyre

Ved proceduren beskrevet i eksempel 26 (A) fremstilledes benzhydryl-3-carbamoyloxymethyl-7-(1',2'-dichlor-2'- α -thienylethylidenimino)-3-cephem-4-carboxylat af 597 mg benzhydryl-3-carbamoyloxymethyl-7 β -(chlor- α -thienylacetamido)-3-cephem-4-carboxylat, 220 mg phosphorpentachlorid og 0,15 ml quinolin, og produktet opløstes i 40 ml tetrahydrofuran. Til denne opløsning sættes ved en temperatur på -70° C en methanolopløsning af lithiummethoxid, fremstillet af 12 mg lithium og 4 ml methanol. Reaktionsblandingen omrørtes ved -70° C i 30 minutter. Efter tilsætning af 5 ml trifluoreddikesyre omrørtes opløsningen ved stuetemperatur i 40 minutter. Opløsningsmidlet blev derefter afdampet under reduceret tryk, og reamanensen blev ekstraheret med ethylacetat. Den dannede opløsning genekstraheredes med en puffer ved pH = 7,5 (vandig opløsning af dinatriumhydrogenphosphat + kaliumdihydrogenphosphat). De vandige ekstrakter blev gjort sure til pH = 2,0 med fortyndet saltsyre og derefter ekstraheret med ethylacetat. De forenede ekstrakter blev vasket med vand, tørret over vandfrit magnesiumsulfat; opløsningsmidlet blev derefter afdampet til dannelse af 60 mg 3-carbamoyloxymethyl-7 α -methoxy-7 β -(α -thienylacetamido)-3-cephem-4-carboxylsyre.

IR-spektrum (Nujol - Varemærke)

$\gamma_{\max} \text{ cm}^{-1}$ = 3420, 3330, 3230, 1783, 1715,
1680, 1665.

NMR-spektrum (CD_3CN) δ ppm = 3,53 (3H, singlet),
3,38 (1H, dublet, $J=18$ Hz),
3,60 (1H, dublet, $J=18$ Hz),
3,90 (2H, singlet),
4,88 (2H, singlet),
5,07 (1H, singlet),
6,95 - 7,40 (3H, multiplet).

EKSEMPEL 37

(A) Methyl-6 α -methoxy-6 β -phenylketenimino-penicillanat

Ved proceduren beskrevet i eksempel 26 (A) fremstilledes methyl-6-(1',2'-dichlor-2'-phenylethylidenimino)-penicillanat af 300 mg methyl-6-(2'-chlor-2'-phenylacetamido)-penicillanat, 300 mg phosphorpentachlorid og 0,2 ml quinolin. Produktet opløstes i 80 ml tetrahydrofuran. Til denne opløsning sættes ved en temperatur på -70°C en methanolopløsning af lithiummethoxid, fremstillet af 40 mg lithium og 3 ml methanol. Reaktionsblandingen blev omrørt ved -70°C i 30 minutter og derefter behandlet med 0,5 ml eddikesyre. Den dannede opløsning blev hældt i vand og ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakterne blev vasket med vand og tørret over vandfrit natriumsulfat; opløsningsmidlet blev derefter afdampet under reduceret tryk. Remanensen blev rensat ved kromatografi på silica-gel til dannelse af 180 mg methyl-6 α -methoxy-6 β -phenylketenimino-penicillanat, smp. 80°C .

IR-spektrum (Nujol - Varemærke)

$\gamma_{\max} \text{ cm}^{-1}$ = 2000, 1765, 1740.

NMR-spektrum (CDCl_3) δ ppm = 1,43 (3H, singlet),
1,47 (3H, singlet),
3,65 (3H, singlet),
4,38 (1H, singlet),
5,17 (1H, singlet),
5,50 (1H, singlet),
7,2 - 7,6 (5H, multiplet).

(B) Methyl-6 α -methoxy-6 β -phenylacetamido-penicillanat

En opløsning af 100 mg 6 α -methoxy-6 β -phenylketenimino-penicillanat fremstillet som ovenfor angivet i tetrahydrofuran indstilles på pH : 4,0 med fortyndet saltsyre. Reaktionsblandingen omrørtes derefter i 12 timer ved stuetemperatur. Den dannede opløsning blev hældt i vand og ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakterne vaskedes med vand og tørredes over vandfrit natriumsulfat; opløsningsmidlet blev derpå afdampet under reduceret tryk. Remanensen kromatograferedes på silica-gel til dannels af 20 mg methyl-6 α -methoxy-6 β -phenylacetamido-penicillanat.

IR-spektrum (Nujol - Varemærke)

$\gamma_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3330, 1780, 1750, 1695, 1670.$

NMR-spektrum (CDCl_3) δ ppm = 1,35 (6H, singlet),
 3,36 (3H, singlet),
 3,61 (2H, singlet),
 3,72 (3H, singlet),
 4,34 (1H, singlet),
 5,52 (1H, singlet),
 7,25 (5H, singlet).

EKSEMPEL 38(A) Methyl-7 β -diphenylketenimino-7 α -methoxy-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat

720 mg phosphorpentachlorid opløstes i 32 ml vandfrit chloroform, og derpå tilsattes 0,52 ml quinolin. Til denne blanding sattes under afkøling med is 480 mg methyl-7-(2'-hydroxy-2',2'-diphenyl-acetamido)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat. Reaktionsblandingen omrørtes under afkøling med is i 40 minutter, hvorefter opløsningsmidlet blev afdestilleret under reduceret tryk. Til remanensen sattes 40 ml vandfrit tetrahydrofuran, og det dannede krystallinske stof blev frafiltreret. Efter afkøling til -78°C omrørtes filtratet ved en temperatur på $-70 - -78^{\circ} \text{C}$ i 20 minutter med en methanolopløsning af lithiummethoxid, fremstillet af 48 mg lithium og 6 ml methanol. 0,5 ml eddikesyre tilsattes, og reaktionsblandingen hældtes i vand og ekstraheredes med ethylacetat. Ekstrakterne vaskedes med vand og tørredes, og opløsnings-

midlet blev derefter afdampet. Remanensen blev rensset ved kromatografi på silica-gel til dannelselse af 65 mg methyl-7 β -diphenylketenimino-7 α -methoxy-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat.

IR-spektrum (flydende)

$$\gamma_{\max} \text{ cm}^{-1} = 1997, 1775, 1730.$$

$$\begin{aligned} \text{NMR-spektrum (CDCl}_3\text{)} \delta \text{ ppm} = & 2,16 \text{ (3H, singlet),} \\ & 2,80 \text{ (2H, singlet),} \\ & 3,56 \text{ (3H, singlet),} \\ & 3,82 \text{ (3H, singlet),} \\ & 4,92 \text{ (1H, singlet),} \\ & 7,2 - 7,5 \text{ (10H).} \end{aligned}$$

(B) Methyl-7 β -diphenylacetamido-7 α -methoxy-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat

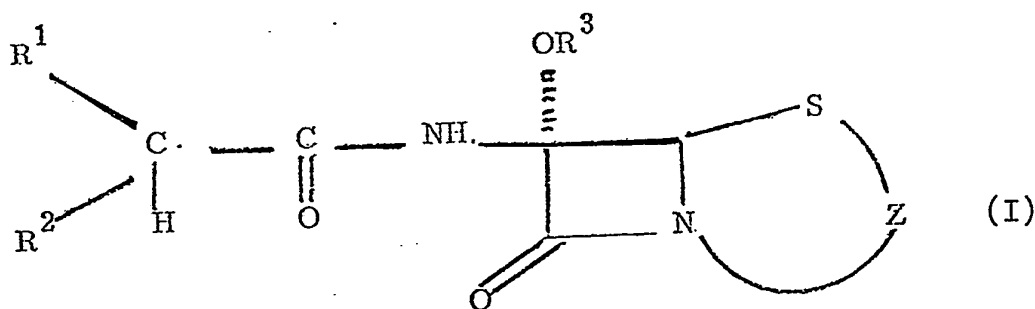
85 mg methyl-7 β -diphenylketenimino-7 α -methoxy-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat, fremstillet som beskrevet ovenfor, opløstes i 3 ml chloroform, og 0,3 ml trifluoredikesyre blev tilsat. Blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 30 minutter, og opløsningsmidlet blev derefter afdestilleret under reduceret tryk. Der tilsattes vand til remanensen, og blandingen ekstraheredes derefter med ethylacetat, vaskedes med vand og tørredes til dannelselse af 83 mg methyl-7 β -diphenylacetamido-7 α -methoxy-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat.

IR-spektrum (Nujol - varemærke)

$$\gamma_{\max} \text{ cm}^{-1} = 3350, 1785, 1730, 1690.$$

P a t e n t k r a v :

1. 7-(Halogen-alkylidenimino)-cephalosporiner eller 6-halogen-
iminopenicilliner til anvendelse som mellemprodukt ved fremstil-
ling af 7 β -acylamino-7 α -alkoxycephalosporiner eller 6 β -acylami-
no-6 α -alkoxy-penicilliner med den almene formel:

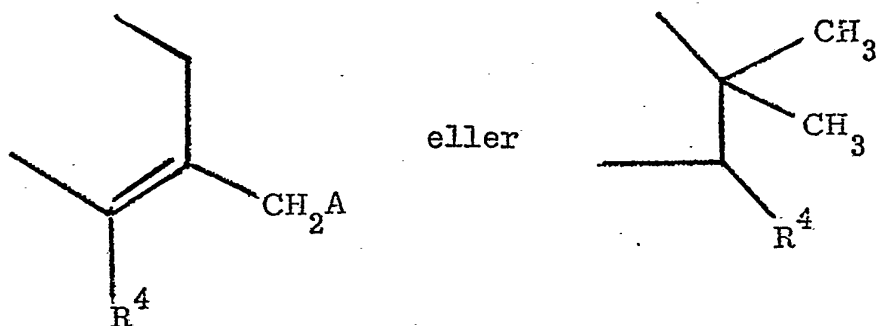


hvor R¹ repræsenterer et hydrogenatom, et halogenatom, en al-
koxycarbonylgruppe med 1-4 carbonatomer i alkyl delen eller
en arylgruppe,

R² repræsenterer et hydrogenatom, et halogenatom, en alkylgruppe
med 1-4 carbonatomer, en arylgruppe, en alkylthiogruppe med
1-4 carbonatomer, en alkynylthiogruppe med 2-4 carbonatomer,
en arylthiogruppe, en cyanoalkylthiogruppe med 1-4 carbonatomer
i alkyl delen, en alkylsulfonylgruppe med 1-4 carbonatomer eller
en 5- eller 6-leddet heterocyclisk gruppe,

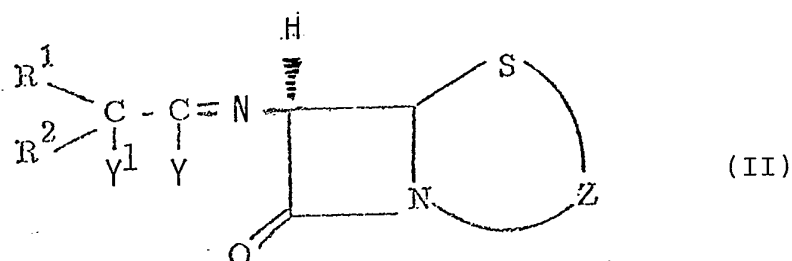
R³ repræsenterer en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, og

Z repræsenterer et fragment med formlen:



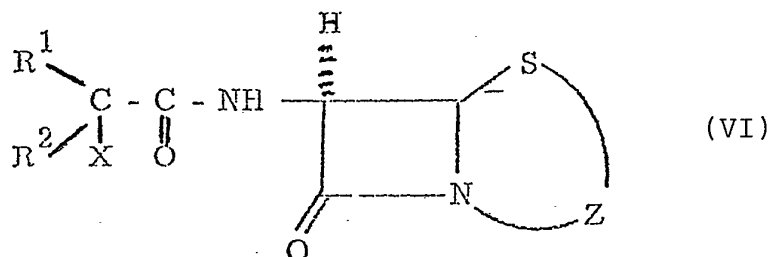
hvor R⁴ repræsenterer en carboxylgruppe eller beskyttet carboxyl-
gruppe, og A repræsenterer et hydrogenatom, en alkanoyloxygruppe

med 1-4 carbonatomer, en carbamoyloxygruppe eller en 5- eller 6-leddet heterocyclisk thiogruppe, k e n d e t e g n e t ved, at de har den almene formel



hvor R^1 , R^2 , R^3 og Z har de anførte betydninger og Y^1 og Y er ens eller forskellige og hver repræsenterer et halogenatom.

2. Fremgangsmåde til fremstilling af den i krav 1 definerede forbindelse II, k e n d e t e g n e t ved, at en acylamino-forbindelse med formlen:



hvor R^1 , R^2 og Z har den ovenfor angivne betydning, og X repræsenterer en hydroxygruppe eller et halogenatom, omsættes med et halogeneringsmiddel.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at omsætningen med halogeneringsmidlet sker i nærværelse af en tertiær amin, fortrinsvis quinolin, pyridin, diethylanilin eller dimethylanilin.

4. Fremgangsmåde ifølge ethvert af kravene 2-3, k e n d e t e g n e t ved, at halogeneringsmidlet er phosphorpentachlorid.