

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 155741 B



(21) Patentansøgning nr.: 3594/73

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 501/59

(22) Indleveringsdag: 28 jun 1973

(41) Alm. tilgængelig: 30 dec 1973

(44) Fremlagt: 08 maj 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 29 jun 1972 CH 9787/72 22 dec 1972 CH 18721/72

(71) Ansøger: *CIBA-GEIGY AG; CH, -4002 Basel, CH

(72) Opfinder: Riccardo *Scartazzini; CH, Dr. Hans *Bickel; CH

(74) Fuldmægtig: Dansk Patent Kontor A/S

(54) **7-beta-Amino-Cephem-3-on-4-carboxylsyreforbindelser og 1-oxider og salte deraf til anvendelse som mellemprodukt ved fremstilling af antibiotisk virksomme 7-beta-acylamino-3-cephem-4-carboxylsyreforbindelser.**

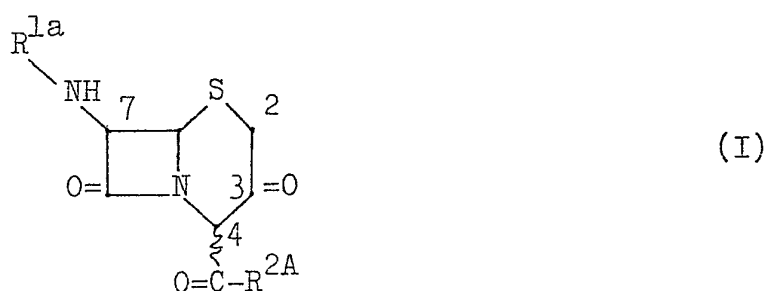
(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 2918/71, 2547/72

DK 155/41 B

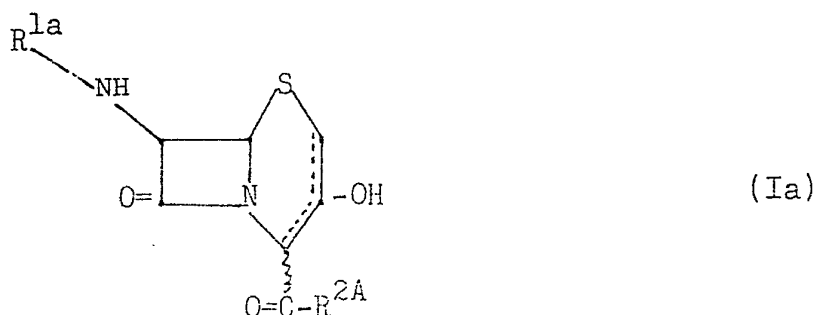
Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 7 β -amino-cepham-3-on-4-carboxylsyreforbindelser og 1-oxider og salte deraf til anvendelse som mellemprodukter ved fremstilling af antibiotisk virksomme 7 β -acylamino-3-cephem-4-carboxylsyreforbindelser.

7 β -Amino-cepham-3-on-4-carboxylsyreforbindelserne ifølge opfindelsen er ejendommelige ved, at de har den almene formel



hvor R^{1a} er hydrogen eller en aminobeskyttelsesgruppe R^{1A} med højst 18 C-atomer, og R^{2A} er en gruppe, der sammen med carbonylgrupperingen $-C(=O)-$ danner en ved forestring, amidering eller hydroximering beskyttet carboxylgruppe med højst 19 C-atomer.

De omhandlede cepham-3-on-forbindelser samt de tilsvarende 1-oxider kan foreligge såvel i ketoform som i enolform af cephem-3-ol-forbindelser med formlen



som indeholder en dobbeltbinding i 2,3- eller fortrinsvis 3,4-stilling, eller som en blanding af de to former.

I forbindelser med formlen Ia med en dobbeltbinding i 2,3-stilling har den beskyttede carboxylgruppe fortrinsvis α -konfiguration.

En aminobeskyttelsesgruppe R^{1A} er en med hydrogen udbyttelig gruppe, i første række en acylgruppe Ac, samt en organisk silyl- eller en organisk stannylgruppe. En gruppe Ac er i første række acylresten af en organisk carboxylsyre med højst 18 carbonatomer, især acylresten af en eventuelt substitueret aliphatisk, cycloaliphatisk, cycloaliphatisk-aliphatisk, aromatisk, araliphatisk, heterocyclisk eller heterocyclisk-aliphatisk carboxylsyre (inklusive myresyre), samt acylresten af et kulsyrehalvderivat.

En beskyttet carboxylgruppe med formelen $-C(=O)-R^{2A}$ er i første række en forestret carboxylgruppe, men kan også være en eventuelt substitueret carbamoyl- eller hydrazinocarbonylgruppe.

Gruppen R^{2A} kan være en med en organisk gruppe foretheret hydroxygruppe, hvori den organiske gruppe fortrinsvis indeholder 18 carbonatomer, og som sammen med $-C(=O)-$ grupperingen danner en foresteret carboxylgruppe. Sådanne organiske grupper er f.eks. aliphatiske, cycloaliphatiske, cycloaliphatisk-aliphatiske, aromatiske eller araliphatiske grupper, især eventuelt substituerede carbonhydridgrupper af denne art, samt heterocycliske eller heterocyclisk-aliphatiske grupper.

Gruppen R^{2A} kan også være en organisk silyloxygruppe samt en med en organometallisk gruppe foretheret hydroxygruppe, såsom en tilsvarende organisk stannyloxygruppe, især en silyloxy- eller stannyloxygruppe der er substitueret med 1 til 3 eventuelt substituerede carbonhydridgrupper, fortrinsvis med højst 18 carbonatomer, såsom aliphatiske carbonhydridgrupper, og eventuelt med halogen, såsom chlor.

En gruppe R^{2A} , der sammen med $-C(=O)-$ gruppering danner en carbamoylgruppe, er en eventuelt substitueret aminogruppe, hvori substituent er eventuelt substituerede monovalente eller divalente carbonhydridgrupper, fortrinsvis med højst 18 carbonatomer, såsom eventuelt

substituerede monovalente eller divalente aliphatiske, cycloaliphatiske, cycloaliphatisk-aliphatiske, aromatiske eller araliphatiske carbonhydridgrupper med højst 18 carbonatomer, endvidere tilsvarende heterocycliske eller heterocyclisk-aliphatiske grupper med højst 18 carbonatomer og/eller funktionelle grupper, såsom eventuelt funktionelt omdannet, især frit hydroxy, endvidere foretheret eller foresteret hydroxy, hvori de foresterende eller foretherende grupper f.eks. har de ovenfor angivne betydninger og fortrinsvis indeholder højst 18 carbonatomer, samt acylgrupper, i første række af organiske carboxylsyrer og af kulsyrehalvderivater, fortrinsvis med højst 18 carbonatomer.

I en substitueret hydrazinocarbonylgruppe med formlen $-C(=O)-R^{2A}$ kan det ene eller begge nitrogenatomer være substitueret, hvorved der som substituenter i første række kommer på tale eventuelt substituerede monovalente eller divalente carbonhydridgrupper, fortrinsvis med højst 18 carbonatomer, såsom eventuelt substituerede, monovalente eller divalente aliphatiske, cycloaliphatiske, cycloaliphatisk-aliphatiske, aromatiske eller araliphatiske carbonhydridgrupper med højst 18 carbonatomer, endvidere tilsvarende heterocycliske eller heterocyclisk-aliphatiske grupper med højst 18 carbonatomer og/eller funktionelle grupper, såsom acylgrupper, i første række af organiske carboxylsyrer eller af kulsyrehalvderivater, fortrinsvis med højst 18 carbonatomer.

De i oven- og nedenstående beskrivelse anvendte almene begreber har f.eks. følgende betydninger:

En aliphatisk gruppe, inklusive den aliphatiske gruppe i en tilsvarende organisk carboxylsyre samt en tilsvarende ylidengruppe, er en eventuelt substitueret mono- eller divalent aliphatisk carbonhydridgruppe især lavalkyl, samt lavalkenyl eller lavalkinyl, endvidere lavalkylden, der f.eks. kan indeholde højst 7, fortrinsvis højst 4, carbonatomer. Sådanne grupper kan eventuelt være mono-, di- eller polysubstitueret med funktionelle grupper, f.eks. frie, foretherede eller foresterede hydroxy- eller mercaptogrupper, såsom lavalkoxy, lavalkenyloxy, lavalkylendioxy, eventuelt substitueret phenyloxy eller

phenyllavalkoxy, lavalkylthio eller eventuelt substitueret phenylthio, phenyllavalkylthio, heterocyclylthio eller heterocyclyllavalkylthio, eventuelt substitueret lavalkoxycarbonyloxy eller lavalkanoyloxy, eller halogen, endvidere oxo, nitro, eventuelt substitueret amino, f.eks. lavalkylamino, dilavalkylamino, lavalkylenamino, oxalavalkylenamino eller azalavalkylenamino, samt acylamino, såsom lavalkanoylamino, lavalkoxycarbonylamino, halogenlavalkoxycarbonylamino, eventuelt substitueret phenyllavalkoxycarbonylamino, eventuelt substitueret carbamoylamino, ureidocarbonylamino eller guanidinocarbonylamino, endvidere eventuelt i salt-, såsom alkalimetalsaltform foreliggende sulfoamino, azido, acyl, såsom lavalkanoyl eller benzoyl, eventuelt funktionelt omdannet carboxyl, såsom i saltform foreliggende carboxyl, foresteret carboxyl, såsom lavalkoxycarbonyl, eventuelt substitueret carbamoyl, såsom N-lavalkyl- eller N,N-dilavalkylcarbamoyl, endvidere eventuelt substitueret ureidocarbonyl eller guanidino-carbonyl eller cyan, eventuelt funktionelt omdannet sulfo, såsom sulfamoyl eller i saltform foreliggende sulfo, eller eventuelt O-mono- eller O,O-disubstitueret phosphono, hvori substituenten f.eks. er eventuelt substitueret lavalkyl, phenyl eller phenyllavalkyl, hvorved usubstitueret eller O-monosubstitueret phosphono også kan foreligge i salt-, såsom alkalimetalsaltform.

En divalent alifatisk gruppe, inklusive den tilsvarende gruppe i en divalent alifatisk carboxylsyre er f.eks. lavalkylen eller lavalkenylen, der eventuelt kan være mono-, di- eller polysubstitueret, f.eks. som en ovenfor angivet alifatisk gruppe, og/eller afbrudt af heteroatomer, såsom oxygen, nitrogen eller svovl.

En cycloalifatisk eller cycloalifatisk-alifatisk gruppe, inklusive den cycloalifatiske eller cycloalifatisk-alifatiske gruppe i en tilsvarende organisk carboxylsyre eller en tilsvarende cycloalifatisk eller cycloalifatisk-alifatisk ylidengruppe, er en eventuelt substitueret, mono- eller divalent cycloalifatisk eller cycloalifatisk-alifatisk carbonhydridgruppe, f.eks. mono-, di- eller polycyklisk cycloalkyl eller cycloalkenyl, endvidere cycloalkylden eller cycloalkyl- eller cycloalkenyl-lavalkyl eller lavalkenyl, endvidere cyclo-

alkyl-lavalkyliden eller cycloalkenyllavalkyliden, hvorved cycloalkyl og cycloalkyliden f.eks. indeholder højst 12, såsom 3-8, fortrinsvis 3-6, ringcarbonatomer, medens cycloalkenyl f.eks. har højst 12, såsom 3-8, f.eks. 5-8, fortrinsvis 5 eller 6, ringcarbonatomer, samt 1 til 2 dobbeltbindinger, og den aliphatiske del af en cycloaliphatisk-aliphatisk gruppe f.eks. kan indeholde højst 7, fortrinsvis højst 4 carbonatomer. De ovennævnte cycloaliphatiske eller cycloaliphatisk-aliphatiske grupper kan om ønsket være mono-, di- eller polysubstitueret f.eks. med eventuelt substituerede aliphatiske carbonhydridgrupper, såsom de ovennævnte, eventuelt substituerede lavalkylgrupper, eller med funktionelle grupper, f.eks. som de ovennævnte aliphatiske carbonhydridgrupper.

En aromatisk gruppe, inklusive den aromatiske gruppe i en tilsvarende carboxylsyre, er en eventuelt substitueret aromatisk carbonhydridgruppe f.eks. en mono-, di- eller polycyclisk aromatisk carbonhydridgruppe, især phenyl, samt biphenyl eller naphthyl, der eventuelt kan være mono-, di- eller polysubstitueret, f.eks. som de ovennævnte aliphatiske og cycloaliphatiske carbonhydridgrupper.

En divalent aromatisk gruppe, f.eks. i en aromatisk carboxylsyre, er i første række 1,2-arylen, især 1,2-phenylen, der eventuelt kan være mono-, di- eller polysubstitueret, f.eks. som de ovennævnte aliphatiske og cycloaliphatiske carbonhydridgrupper.

En araliphatisk gruppe, inklusive den araliphatiske gruppe i en tilsvarende carboxylsyre, endvidere en araliphatisk ylidengruppe, er f.eks. en eventuelt substitueret araliphatisk carbonhydridgruppe, såsom en eventuelt substitueret aliphatisk carbonhydridgruppe, der f.eks. har indtil tre, eventuelt substituerede mono-, di- eller polycycliske, aromatiske carbonhydridgrupper, og er i første række phenyl lavalkyl eller phenyl-lavalkenyl, samt phenyl-lavalkinyl, endvidere phenyllavalkyliden, hvorved sådanne grupper f.eks. indeholder 1-3 phenylgrupper og eventuelt kan være mono-, di- eller polysubstitueret i den aromatiske og/eller aliphatiske del, f.eks. som de ovennævnte aliphatiske og cycloaliphatiske grupper.

Heterocycliske grupper, indbefattet sådanne i heterocyclisk-aliphatiske grupper, inklusive heterocycliske eller heterocyclisk-aliphatiske grupper i tilsvarende carboxylsyrer, er især monocycliske, samt di- eller polycycliske, aza-, thia-, oxa-, thiaza-, thiadiaza-, oxaza-, diaza-, triaza- eller tetrazacycliske grupper af aromatisk karakter, endvidere tilsvarende partielt eller helt mattede heterocycliske grupper af denne art, hvorved sådanne grupper eventuelt kan være mono-, di- eller polysubstitueret, f.eks. som de ovennævnte cycloaliphatiske grupper. Den aliphatiske del i heterocyclisk-aliphatiske grupper har f.eks. den for de tilsvarende cycloaliphatisk-aliphatiske eller araliphatiske grupper angivne betydning.

Acylresten af et kulsyrehalvderivat er fortrinsvis acylresten af en tilsvarende halvester, hvori den organiske gruppe i estergruppen er en eventuelt substitueret aliphatisk, cycloaliphatisk, aromatisk eller araliphatisk carbonhydridgruppe eller en heterocyclisk-aliphatisk gruppe, i første række acylresten af en eventuelt, f.eks. i α - eller β -stilling, substitueret lavalkylhalvester af kulsyre samt en eventuelt i den organiske gruppe substitueret lavalkenyl-, cycloalkyl-, phenyl- eller phenyl-lavalkyl-halvester af kulsyre. Acylrester af en kulsyrehalvester er endvidere tilsvarende rester af lavalkylhalvestere af kulsyre, hvori lavalkyldelen indeholder en heterocyclisk gruppe, f.eks. en af de ovennævnte heterocycliske grupper af aromatisk karakter, hvorved såvel lavalkylgruppen som den heterocycliske gruppe eventuelt kan være substitueret. Acylresten af et kulsyrehalvderivat kan også være en eventuelt N-substitueret carbamoylgruppe, såsom en eventuelt halogeneret N-lavalkylcarbamoylgruppe.

En foretheret hydroxygruppe er i første række eventuelt substitueret lavalkoxy, hvori substituenten i første række er frie eller funktionelt omdannede, såsom foretherede eller foresterede, hydroxygrupper, især lavalkoxy eller halogen, endvidere lavalkenyloxy, cycloalkyloxy eller eventuelt substitueret phenyloxy samt heterocyclyloxy eller

heterocyclyllavalkoxy, især også eventuelt substitueret phenyllavalkoxy.

En eventuelt substitueret aminogruppe er f.eks. amino, lavalkylamino, dilavalkylamino, lavalkylenamino, oxalavalkylenamino, thialavalkylenamino, azalavalkylenamino, hydroxyamino, lavalkoxyamino, lavalkanoyloxyamino, lavalkoxycarbonylamino eller lavalkanoylamino.

En eventuelt substitueret hydrazinogruppe er f.eks. hydrazino, 2-lavalkylhydrazino, 2,2-dilavalkylhydrazino, 2-lavalkoxycarbonylhydrazino eller 2-lavalkanoylhydrazino.

Lavalkyl er f.eks. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sek.butyl eller tert.butyl samt n-pentyl, isopentyl, n-hexyl, isohexyl eller n-heptyl, medens lavalkenyl f.eks. er vinyl, allyl, isopropenyl, 2- eller 3-methallyl eller 3-butenyl, lavalkinyl f.eks. propargyl- eller 2-butinyll, og lavalkyliden f.eks. isopropyliden eller isobutyliden.

Lavalkylen er f.eks. 1,2-ethylen, 1,2- eller 1,3-propylen, 1,4-butylen, 1,5-pentylen eller 1,6-hexylen, medens lavalkenylen f.eks. er 1,2-ethenylen eller 2-buten-1,4-ylen. Med heteroatomer afbrudt lavalkylen er f.eks. oxalavalkylen, såsom 3-oxa-1,5-pentylen, thialavalkylen, såsom 3-thia-1,5-pentylen, eller azalavalkylen, såsom 3-lavalkyl-3-aza-1,5-pentylen, f.eks. 3-methyl-3-aza-1,5-pentylen.

Cycloalkyl er f.eks. cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl eller cycloheptyl, samt adamantyl, cycloalkenyl f.eks. cyclopropenyl, 1-, 2- eller 3-cyclopentenyl, 1-, 2- eller 3-cyclohexenyl, 3-cycloheptenyl eller 1,4-cyclohexadienyl og cycloalkyliden f.eks. cyclopentyliden eller cyclohexyliden. Cycloalkyl-lavalkyl eller -lavalkenyl er f.eks. cyclopropyl-, cyclopentyl-, cyclohexyl- eller cycloheptylmethyl, -1,1- eller -1,2-ethyl, -1,1-, -1,2- eller -1,3-propyl, -vinyl eller -allyl, medens cycloalkenyl-lavalkyl eller -lavalkenyl f.eks. er 1-, 2- eller 3-cyclopentenyl-, 1-, 2- eller 3-cyclohexenyl- eller 1-, 2- eller 3-cycloheptenylmethyl, -1,1- eller -1,2-ethyl, -1,1-, -1,2- eller -1,3-propyl, -vinyl eller -allyl. Cycloalkyl-lavalkyliden er f.eks. cyclohexylmethylen, og cycloalkenyl-lavalkyliden f.eks. 3-cyclohexenylmethylen.

Naphthyl er 1- eller 2-naphthyl, medens biphenyl er f.eks. 4-biphenyl.

Phenyl-lavalkyl eller phenyl-lavalkenyl er f.eks. benzyl, 1- eller 2-phenylethyl, 1-, 2- eller 3-phenylpropyl, diphenylmethyl, trityl, styryl eller cinnamyl, naphthyl-lavalkyl, f.eks. 1- eller 2-naphthylmethyl, og phenyllavalkyliden, f.eks. benzyliden.

Heterocycliske grupper er i første række eventuelt substituerede heterocycliske grupper af aromatisk karakter, f.eks. tilsvarende monocycliske, monoaza-, monothia- eller monooxacycliske grupper, såsom pyrryl, f.eks. 2-pyrryl eller 3-pyrryl, pyridyl, f.eks. 2-, 3- eller 4-pyridyl, endvidere pyridinium, thienyl, f.eks. 2- eller 3-thienyl, eller furyl, f.eks. 2-furyl, bicycliske monoaza-, monooxa- eller monothiacycliske grupper, såsom indolyl, f.eks. 2- eller 3-indolyl, quinolinyl, f.eks. 2- eller 4-quinolinyl, isoquinolinyl, f.eks. 1-isoquinolinyl, benzofuranyl, f.eks. 2- eller 3-benzofuranyl, eller benzothienyl, f.eks. 2- eller 3-benzothienyl, monocycliske diaza-, triaza-, tetraza-, oxaza-, thiaza-, thiadiaz- eller oxazacycliske grupper, såsom imidazolyl, f.eks. 2-imidazolyl, pyrimidinyl, f.eks. 2- eller 4-pyrimidinyl, triazolyl, f.eks. 1,2,4-triazol-3-yl, tetrazolyl, f.eks. 1- eller 5-tetrazolyl, oxazolyl, f.eks. 2-oxazolyl, isoxazolyl, f.eks. 3- eller 4-isoxazolyl, thiazolyl, f.eks. 2-thiazolyl, isothiazolyl, f.eks. 3- eller 4-isothiazolyl eller 1,2,4- eller 1,3,4-thiadiazolyl, f.eks. 1,2,4-thiadiazol-3-yl eller 1,3,4-thiadiazol-2-yl, eller bicycliske diaza-, oxaza- eller thiazacycliske grupper, såsom benzimidazolyl, f.eks. 2-benzimidazolyl, benzoxazolyl, f.eks. 2-benzoxazolyl, eller benzthiazolyl, f.eks. 2-benzthiazolyl. Tilsvarende partielt eller helt mættede grupper er f.eks. tetrahydrothienyl, såsom 2-tetrahydrothienyl, tetrahydrofuryl, såsom 2-tetrahydrofuryl eller piperidyl; f.eks. 2- eller 4-piperidyl. Heterocyclisk-aliphatiske grupper er lavalkyl eller lavalkenyl, der indeholder heterocycliske grupper, især de ovennævnte. De ovennævnte heterocyclylgrupper kan f.eks. være substitueret med eventuelt substituerede aliphatiske eller aromatiske carbonhydridgrupper, især lavalkyl, såsom methyl, eller eventuelt, f.eks. med halogen, såsom chlor, substitueret phenyl, f.eks. phenyl eller 4-chlorphenyl, eller med funktionelle grupper, f.eks. som de aliphatiske carbonhydridgrupper.

Lavalkoxy er f.eks. methoxy, ethoxy, n-propyloxy, isopropyloxy, n-butyloxy, isobutyloxy, sek.butyloxy, tert.butyloxy, n-pentyloxy eller

tert.pentyloxy. Disse grupper kan være substitueret, f.eks. som i halogen-lavalkoxy, især 2-halogen-lavalkoxy, f.eks. 2,2,2-trichlor-, 2-brom- eller 2-iodethoxy. Lavalkenyloxy er f.eks. vinyloxy eller allyloxy, lavalkylendioxy f.eks. methylendioxy, ethylendioxy eller isopropylidendioxy, cycloalkoxy f.eks. cyclopentyloxy, cyclohexyloxy eller adamantyloxy, phenyl-lavalkoxy f.eks. benzyloxy, 1- eller 2-phenylethoxy, diphenylmethoxy eller 4,4'-dimethoxy-diphenylmethoxy, eller heterocyclyloxy eller heterocyclyllavalkoxy f.eks. pyridyllavalkoxy, såsom 2-pyridylmethoxy, furyl-lavalkoxy, såsom furfuryloxy, eller thienyl-lavalkoxy, såsom 2-thenyloxy.

Lavalkylthio er f.eks. methylthio, ethylthio eller n-butylthio, lavalkenylthio f.eks. allylthio, og phenyl-lavalkylthio f.eks. benzylthio, medens med heterocyclylgrupper eller heterocyclylaliphatiske grupper foretherede mercaptogrupper især er pyridylthio, f.eks. 4-pyridylthio, imidazolylthio, f.eks. 2-imidazolylthio, thiazolylthio, f.eks. 2-thiazolylthio, 1,2,4- eller 1,3,4-thiadiazolylthio, f.eks. 1,2,4-thiadiazol-3-ylthio eller 1,3,4-thiadiazol-2-ylthio, eller tetrazolylthio, f.eks. 1-methyl-5-tetrazolylthio.

Foresterede hydroxygrupper er i første række halogen, f.eks. fluor, chlor, brom eller iod, samt lavalkanoyloxy, f.eks. acetyloxy eller propionyloxy, lavalkoxycarbonyloxy, f.eks. methoxycarbonyloxy, ethoxycarbonyloxy eller tert.butyloxycarbonyloxy, 2-halogenlavalkoxycarbonyloxy, f.eks. 2,2,2-trichlorethoxycarbonyloxy, 2-bromethoxycarbonyloxy eller 2-iodethoxycarbonyloxy, eller arylcarbonylmethoxycarbonyloxy, f.eks. phenacyloxycarbonyloxy.

Lavalkoxycarbonyl er f.eks. methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, n-propyloxycarbonyl, isopropyloxycarbonyl, tert.butyloxycarbonyl eller tert.pentyloxycarbonyl.

N-Lavalkyl- eller N,N-dilavalkyl-carbamoyl er f.eks. N-methylcarbamoyl, N-ethylcarbamoyl, N,N-dimethylcarbamoyl eller N,N-diethylcarbamoyl, medens N-lavalkylsulfamoyl f.eks. er N-methylsulfamoyl eller N,N-dimethylsulfamoyl.

Et i alkalimetalsaltform foreliggende carboxyl eller sulfo er f.eks. et i natrium- eller kaliumsaltform foreliggende carboxyl eller sulfo.

Lavalkylamino- eller dilavalkylamino er f.eks. methylamino, ethylamino, dimethylamino eller diethylamino, lavalkylenamino f.eks. pyrrolidino eller piperidino, oxalavalkylenamino f.eks. morpholino, thialavalkylenamino f.eks. thiomorpholino, og azalavalkylenamino f.eks. piperazino eller 4-methylpiperazino. Acylamino står især for carbamoylamino, lavalkylcarbamoylamino, såsom methylcarbamoylamino, ureidocarbonylamino, guanidinocarbonylamino, lavalkoxycarbonylamino, f.eks. methoxycarbonylamino, ethoxycarbonylamino eller tert.butyl-oxycarbonylamino, halogenlavalkoxycarbonylamino, såsom 2,2,2-trichlor-ethoxycarbonylamino, phenyllavalkoxycarbonylamino, såsom 4-methoxybenzyloxycarbonylamino, lavalkanoylamino, såsom acetylamino eller propionylamino, endvidere phthalimido, eller eventuelt i salt-, såsom alkalimetal-, f.eks. natrium-, eller ammoniumsaltform, foreliggende sulfoamino.

Lavalkanoyl er f.eks. formyl, acetyl, propionyl eller pivaloyl.

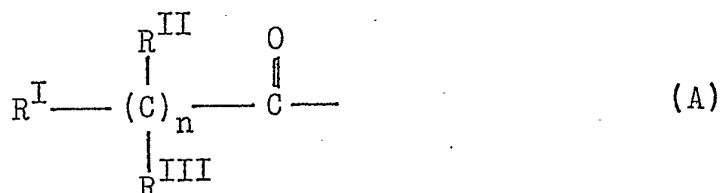
O-Lavalkyl-phosphono er f.eks. O-methyl- eller O-ethyl-phosphono, O,O'-dilavalkyl-phosphono f.eks. O,O'-dimethylphosphono eller O,O'-diethylphosphono, O-phenyllavalkyl-phosphono f.eks. O-benzyl-phosphono, og O-lavalkyl-O'-phenyl-lavalkyl-phosphono f.eks. O-benzyl-O'-methyl-phosphono.

Lavalkenyloxycarbonyl er f.eks. vinyloxycarbonyl, medens cycloalkoxy-carbonyl og phenyllavalkoxycarbonyl f.eks. er adamantyloxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, 4-methoxybenzyloxycarbonyl, diphenylmethoxycarbonyl eller α -4-biphenyl- α -methyl-ethoxycarbonyl. Lavalkoxycarbonyl, hvori lavalkyl f.eks. indeholder en monocyclisk monoaza-, monooxa- eller monothiacyclisk gruppe, er f.eks. furyllavalkoxycarbonyl, såsom furfuryloxycarbonyl, eller thienyllavalkoxycarbonyl, såsom 2-thenyloxycarbonyl.

2-Lavalkyl- og 2,2-dilavalkylhydrazino er f.eks. 2-methylhydrazino eller 2,2-dimethylhydrazino, 2-lavalkoxycarbonylhydrazino f.eks. 2-methoxycarbonylhydrazino, 2-ethoxycarbonylhydrazino eller 2-tert.butylloxycarbonyl-hydrazino, og lavalkanoylhydrazino f.eks. 2-acetylhydrazino.

En acylgruppe Ac står især for en i et naturligt forekommende eller i et bio-, halv- eller totalsyntetisk fremstilleligt, fortrinsvis farmakologisk virksomt N-acylderivat af en 6-amino-penam-3-carboxylsyre- eller 7-amino-3-cephem-4-carboxylsyreforbindelse indeholdt acylrest af en organisk carboxylsyre med højst 18 carbonatomer, eller en let fraspaltelig acylrest, især af et kulsyrehalvderivat.

En i et farmakologisk virksomt N-acylderivat af en 6-amino-penam-3-carboxylsyre- eller 7-amino-3-cephem-4-carboxylsyreforbindelse indeholdt acylgruppe Ac er i første række en gruppe med formlen



hvor n er 0, og R^{I} er hydrogen eller en eventuelt substitueret cycloaliphatisk eller aromatisk carbonhydridgruppe eller en eventuelt substitueret heterocyclisk gruppe, fortrinsvis af aromatisk karakter, en funktionelt omdannet, f.eks. foresteret eller foretheret hydroxy- eller mercapto- eller en eventuelt substitueret aminogruppe, eller hvor n er 1, R^{I} er hydrogen eller en eventuelt substitueret, aliphatisk, cycloaliphatisk, cycloaliphatisk-aliphatisk, aromatisk eller araliphatisk carbonhydridgruppe eller en eventuelt substitueret heterocyclisk eller heterocyclisk-aliphatisk gruppe, hvori den heterocycliske gruppe fortrinsvis har aromatisk karakter og/eller et kvaternært nitrogenatom, en eventuelt funktionelt omdannet, fortrinsvis foretheret eller foresteret, hydroxy- eller mercaptogruppe, en eventuelt funktionelt omdannet carboxylgruppe, en acylgruppe, en eventuelt substitueret aminogruppe eller en azidogruppe, og hver af grupperne R^{II} og R^{III} er hydrogen, eller hvori n er 1, R^{I} er en eventuelt substitueret aliphatisk, cycloaliphatisk, cycloaliphatisk-aliphatisk, aromatisk eller araliphatisk carbonhydridgruppe eller en eventuelt substitueret heterocyclisk eller heterocyclisk-aliphatisk gruppe, hvori den heterocycliske gruppe fortrinsvis har aromatisk karakter, R^{II} er en eventuelt funktionelt omdannet, f.eks. foresteret eller foretheret hydroxy- eller mercaptogruppe, såsom et halogenatom, en eventuelt substitueret aminogruppe, en eventuelt funktionelt omdannet

carboxylgruppe eller sulfogruppe, en eventuelt O-mono- eller O,O'-disubstitueret phosphonogruppe, eller en azidogruppe, og R^{III} er hydrogen, eller hvori n er 1, hver af grupperne R^I og R^{II} en funktionelt omdannet, fortrinsvis foretheret eller foresteret hydroxygruppe eller en eventuelt funktionelt omdannet carboxylgruppe, og R^{III} er hydrogen, eller hvori n er 1, R^I hydrogen eller en eventuelt substitueret aliphatisk, cycloaliphatisk, cycloaliphatisk-aliphatisk, aromatisk eller araliphatisk carbonhydridgruppe, og R^{II} og R^{III} sammen er en eventuelt substitueret, med en dobbeltbinding med carbonatomet forbundet aliphatisk, cycloaliphatisk, cycloaliphatisk-aliphatisk eller araliphatisk carbonhydridgruppe, eller hvori n er 1, og R^I er en eventuelt substitueret aliphatisk, cycloaliphatisk, cycloaliphatisk-aliphatisk, aromatisk eller araliphatisk carbonhydridgruppe eller en eventuelt substitueret heterocyclisk eller heterocyclisk-aliphatisk gruppe, hvori heterocycliske grupper fortrinsvis har aromatisk karakter, R^{II} er en eventuelt substitueret aliphatisk, cycloaliphatisk, cycloaliphatisk-aliphatisk, aromatisk eller araliphatisk carbonhydridgruppe og R^{III} hydrogen eller en eventuelt substitueret aliphatisk, cycloaliphatisk, cycloaliphatisk-aliphatisk, aromatisk eller araliphatisk carbonhydridgruppe.

I de ovennævnte acylgrupper med formlen A står f.eks. n for 0 og R^I for hydrogen eller en eventuelt, fortrinsvis i 1-stilling med eventuelt beskyttet amino, såsom amino, acylamino, hvori acyl i første række står for acylresten af en kulsyrehalvester, såsom en lavalkoxycarbonyl-, 2-halogenlavalkoxycarbonyl- eller phenyllavalkoxycarbonylgruppe, eller en eventuelt i salt-, f.eks. alkalimetalsaltform foreliggende sulfoaminogruppe, substitueret cycloalkylgruppe med 5-7 ringcarbonatomer, en eventuelt, fortrinsvis med hydroxy, lavalkoxy, f.eks. methoxy, acyloxy, hvori acyl i første række står for acylresten af en kulsyrehalvester, såsom en lavalkoxycarbonyl-, 2-halogenlavalkoxycarbonyl- eller phenyllavalkoxycarbonylgruppe, og/eller halogen, f.eks. chlor, substitueret phenyl-, naphthyl- eller tetrahydronaphthylgruppe, en eventuelt, f.eks. med lavalkyl, f.eks. methyl, og/eller phenyl, der på sin side kan bære substituenten, såsom halogen, f.eks. chlor, substitueret heterocyclisk gruppe, såsom en 4-isoxazolylgruppe, eller en fortrinsvis, f.eks. med en eventuelt substitueret, såsom halogen, f.eks. chlor, indeholdende lavalkylgruppe N-substitueret aminogruppe, eller n er 1, R^I er en eventuelt, fortrinsvis med halo-

gen, såsom chlor, med eventuelt substitueret, såsom hydroxy, acyl-oxy, hvori acyl har den ovenfor angivne betydning, og/eller halogen, f.eks. chlor, indeholdende phenyloxy, eller med eventuelt beskyttet amino og/eller carboxy substitueret lavalkylgruppe, f.eks. en 4-amino-4-carboxy-butylgruppe med eventuelt beskyttet amino- og/eller carboxygruppe, f.eks. silyleret, såsom trilavalkylsilyleret, f.eks. trimethylsilyleret, amino- eller acylamino, såsom lavalkanoylamino-, halogenlavalkanoylamino- eller phthaloylaminogruppe, og/eller silyleret, såsom trilavalkylsilyleret, f.eks. trimethylsilyleret, eller foresteret, såsom med lavalkyl, 2-halogenlavalkyl eller phenyllavalkyl, f.eks. diphenylmethyl, foresteret carboxygruppe, eller er en lavalkenylgruppe, eller en eventuelt substitueret, såsom eventuelt, f.eks. som ovenfor angivet, acyleret hydroxy og/eller halogen, f.eks. chlor, endvidere eventuelt beskyttet, f.eks. som ovenfor angivet, acyleret amino-lavalkyl, såsom aminomethyl, eller eventuelt substitueret, såsom eventuelt, f.eks. som ovenfor angivet, acyleret hydroxy og/eller halogen, f.eks. chlor, indeholdende phenyloxy indeholdende phenylgruppe, en eventuelt, f.eks. med lavalkyl, såsom methyl, eller eventuelt beskyttet, f.eks. som ovenfor angivet acyleret, amino eller aminomethyl, substitueret pyridyl-, f.eks. 4-pyridyl-, pyridinium-, f.eks. 4-pyridinium-, thienyl-, f.eks. 2-thienyl-, furyl-, f.eks. 2-furyl-, imidazolyl-, f.eks. 1-imidazolyl-, eller tetrazolyl-, f.eks. 1-tetrazolylgruppe, en eventuelt substitueret lavalkoxy-, f.eks. methoxygruppe, en eventuelt substitueret, såsom eventuelt beskyttet, f.eks. som ovenfor angivet acyleret, hydroxy og/eller halogen, såsom chlor, indeholdende phenyloxygruppe, en lavalkylthio-, f.eks. n-butylthio-, eller lavalkenylthio-, f.eks. allylthiogruppe, en eventuelt, f.eks. med lavalkyl, såsom methyl, substitueret phenylthio-, pyridylthio-, f.eks. 4-pyridylthio-, 2-imidazolylthio-, 1,2,4-triazol-3-ylthio-, 1,3,4-triazol-2-ylthio-, 1,2,4-thiadiazol-3-ylthio-, såsom 5-methyl-1,2,4-thiadiazol-3-ylthio-, 1,3,4-thiadiazol-2-ylthio-, såsom 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio-, eller 5-tetrazolylthio-, såsom 1-methyl-5-tetrazolylthiogruppe, et halogen-, især chlor- eller bromatom, en eventuelt funktionelt omdannet carboxylgruppe, såsom lavalkoxycarbonyl, f.eks. methoxycarbonyl eller ethoxycarbonyl, cyan eller eventuelt, f.eks. med lavalkyl, såsom methyl, eller phenyl, N-substitueret carbamoyl, en eventuelt substitueret lavalkanoyl, f.eks. acetyl- eller propionyl-, eller benzoylgruppe, eller en azidogruppe, og R^{II} og R^{III} er hydrogen, eller n er 1, R^I lavalkyl eller en eventuelt, såsom med

eventuelt, f.eks. som ovenfor angivet, acyleret hydroxy og/eller halogen, f.eks. chlor, substitueret phenyl-, furyl-, f.eks. 2-furyl-, thienyl-, f.eks. 2- eller 3-thienyl-, eller isothiazolyl, f.eks. 4-isothiazolylgruppe, endvidere en 1,4-cyclohexadienylgruppe, R^{II} er eventuelt beskyttet eller substitueret amino, f.eks. amino, acylamino, såsom lavalkoxycarbonylamino, 2-halogenlavalkoxycarbonylamino eller eventuelt substitueret, såsom lavalkoxy, f.eks. methoxy, eller nitro indeholdende, phenyllavalkoxycarbonylamino, f.eks. tert.butyloxy-carbonylamino, 2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino, 4-methoxybenzyloxy-carbonylamino eller diphenylmethyloxy-carbonylamino, arylsulfonylamino f.eks. 4-methylphenylsulfonylamino, tritylamino, arylthioamino, såsom nitrophenylthioamino, f.eks. 2-nitrophenylthioamino, eller tritylthioamino eller eventuelt substitueret, såsom lavalkoxycarbonyl, f.eks. ethoxycarbonyl, eller lavalkanoyl, f.eks. acetyl, indeholdende, 2-propylidenamino, såsom 1-ethoxycarbonyl-2-propylidenamino, eller eventuelt substitueret carbamoylamino, såsom guanidincarbonylamino, eller en eventuelt i salt-, f.eks. alkalimetalsaltform foreliggende sulfoaminogruppe, en azidogruppe, en eventuelt i salt-, f.eks. alkalimetalsaltform eller i beskyttet, såsom foresteret form, f.eks. som lavalkoxycarbonyl-, f.eks. methoxycarbonyl- eller ethoxycarbonyl-, eller som phenyloxy-carbonyl-, f.eks. diphenylmethoxycarbonylgruppe, foreliggende carboxylgruppe, en cyangruppe, en sulfogruppe, en eventuelt funktionelt omdannet hydroxygruppe, hvorved funktionelt omdannet hydroxy især er acyloxy, såsom formyloxy, samt lavalkoxycarbonyloxy, 2-halogen-lavalkoxycarbonyloxy eller eventuelt substitueret, såsom lavalkoxy, f.eks. methoxy, eller nitro indeholdende, phenyl-lavalkoxycarbonyloxy, f.eks. tert.butyloxy-carbonyloxy, 2,2,2-trichlorethoxycarbonyloxy, 4-methoxybenzyloxy-carbonyloxy eller diphenylmethoxycarbonyloxy, eller eventuelt substitueret lavalkoxy, f.eks. methoxy, eller phenyloxy, en O-lavalkyl- eller O,O'-dilavalkyl-phosphonogruppe, f.eks. O-methyl-phosphono eller O,O'-dimethylphosphono, eller et halogenatom, f.eks. chlor eller brom, og R^{III} er hydrogen, eller n er 1, R^I og R^{II} hver er halogen, f.eks. brom, eller lavalkoxycarbonyl, f.eks. methoxycarbonyl, og R^{III} er hydrogen, eller n er 1, R^I er en eventuelt, f.eks. med eventuelt, f.eks. som ovenfor angivet, acyleret hydroxy og/eller halogen, f.eks. chlor, substitueret phenyl, furyl-, f.eks. 2-furyl-, eller thienyl-, f.eks. 2- eller 3-thienyl-, eller isothiazolyl-, f.eks. 4-isothiazolylgruppe, endvidere en 1,4-cyclohexadienylgruppe, R^{II} er eventuelt, f.eks. som ovenfor angivet,

beskyttet aminomethyl, og R^{III} er hydrogen, eller n er 1, og hver af grupperne R^I , R^{II} og R^{III} er lavalkyl, f.eks. methyl.

Sådanne acylgrupper Ac er f.eks. formyl, cyclopentylcarbonyl, α -aminocyclopentylcarbonyl eller α -amino-cyclohexylcarbonyl (med eventuelt substitueret aminogruppe, f.eks. eventuelt i saltform foreliggende sulfoaminogruppe, eller en, med en, fortrinsvis let, f.eks. ved behandling med et surt middel, såsom trifluoreddikesyre, reduktivt, f.eks. ved behandling med et kemisk reduktionsmiddel, såsom zink i nærværelse af vandig eddikesyre, eller katalytisk hydrogen, eller hydrolytisk fraspaltelig acylgruppe, eller en acylgruppe, der kan overføres til en sådan, fortrinsvis en egnet acylrest af en kulsyrehalvester, såsom lavalkoxycarbonyl, f.eks. tert.butyloxycarbonyl, 2-halogen-lavalkylcarbonyl, f.eks. 2,2,2-trichlorethyloxycarbonyl, 2-bromethoxycarbonyl eller 2-iodethoxycarbonyl, arylcarbonylmethoxycarbonyl, f.eks. phenacyloxycarbonyl, eventuelt substitueret, såsom lavalkoxy, f.eks. methoxy, eller nitro indeholdende phenyllavalkoxycarbonyl, f.eks. 4-methoxybenzyloxycarbonyl eller diphenylmethoxycarbonyl, eller af et kulsyrehalvamid, såsom carbamoyl, eller N-substitueret, såsom N-lavalkyl, f.eks. N-methylcarbamoyl, samt med trityl, endvidere med arylthio, f.eks. 2-nitrophenylthio, arylsulfonyl, f.eks. 4-methylphenylsulfonyl, eller 1-lavalkoxycarbonyl-2-propyliden, f.eks. 1-ethoxycarbonyl-2-propyliden, substitueret aminogruppe), 2,6-dimethoxybenzoyl, 5,6,7,8-tetrahydro-naphthoyl, 2-methoxy-1-naphthoyl, 2-ethoxy-1-naphthoyl, benzyloxycarbonyl, hexahydrobenzyloxycarbonyl, 5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolylcarbonyl, 3-(2-chlorphenyl)-5-methyl-4-isoxazolylcarbonyl, 3-(2,6-dichlorphenyl)-5-methyl-4-isoxazolylcarbonyl, 2-chlorethylaminocarbonyl, acetyl, propionyl, butyryl, pivaloyl, hexanoyl, octanoyl, acrylyl, crotonoyl, 3-butenoyl, 2-pentenoyl, methoxyacetyl, butylthioacetyl, allylthioacetyl, methylthioacetyl, chloracetyl, bromacetyl, dibromacetyl, 3-chlorpropionyl, 3-brompropionyl, aminoacetyl eller 5-amino-5-carboxy-valeryl (med eventuelt, f.eks. som angivet, såsom med en monoacyl- eller diacylgruppe, f.eks. en eventuelt halogeneret lavalkanoylgruppe, såsom acetyl eller dichloracetyl, eller phthaloyl, substitueret aminogruppe og/eller eventuelt funktionelt omdannet, f.eks. i salt-, såsom natriumsalt-, eller i ester-, såsom lavalkyl-, f.eks. methyl- eller ethyl-, eller aryl-lavalkyl-, f.eks. diphenylmethylesterform, foreliggende carboxylgruppe), azidoacetyl, carboxyacetyl, methoxycarbonylacetyl, ethoxycarbo-

nylacetyl, bis-methoxycarbonylacetyl, N-phenylcarbamoyleacetyl, cyan-acetyl, α -cyanpropionyl, 2-cyan-3,3-dimethyl-acrylyl, phenylacetyl, α -bromphenylacetyl, α -azido-phenylacetyl, 3-chlorphenylacetyl, 2- eller 4-aminomethylphenyl-acetyl (med eventuelt, f.eks. som angivet, substitueret aminogruppe), phenacylcarbonyl, phenyloxyacetyl, 4-trifluormethylphenyloxyacetyl, benzyloxyacetyl, phenylthioacetyl, bromphenylthioacetyl, 2-phenyloxypropionyl, α -phenyloxyphenylacetyl, α -methoxyphenylacetyl, α -ethoxy-phenylacetyl, α -methoxy-3,4-dichlorphenylacetyl, α -cyan-phenylacetyl, især phenylglycyl, 4-hydroxyphenylglycyl, 3-chlor-4-hydroxy-phenylglycyl, 3,5-dichlor-4-hydroxyphenylglycyl, α -amino- α -(1,4-cyclohexadienyl)-acetyl, α -aminomethyl- α -phenylacetyl eller α -hydroxy-phenylacetyl, idet i disse grupper en tilstedeværende aminogruppe eventuelt kan være substitueret, f.eks. som ovenfor angivet, og/eller en tilstedeværende, alifatisk og/eller phenolisk bundet hydroxygruppe eventuelt kan være beskyttet analogt med aminogruppen, f.eks. med en egnet acylgruppe, især med formyl eller en acylrest af en kulsyrehalvester), eller α -O-methyl-phosphono-phenylacetyl eller α -O,0-dimethyl-phosphono-phenylacetyl, endvidere benzylthioacetyl, benzylthiopropionyl, α -carboxyphenylacetyl (med eventuelt, f.eks. som ovenfor angivet, funktionelt omdannet carboxygruppe), 3-phenylpropionyl, 3-(3-cyanphenyl)-propionyl, 4-(3-methoxyphenyl)-butyryl, 2-pyridylacetyl, 4-amino-pyridiniumacetyl (eventuelt med, f.eks. som ovenfor angivet, substitueret aminogruppe), 2-thienylacetyl, 3-thienylacetyl, 2-tetrahydrothienylacetyl, 2-furylacetyl, 1-imidazolylacetyl, 1-tetrazolylacetyl, α -carboxy-2-thienylacetyl eller α -carboxy-3-thienylacetyl (eventuelt med funktionelt, f.eks. som ovenfor angivet, omdannet carboxylgruppe), α -cyan-2-thienylacetyl, α -amino- α -(2-thienyl)-acetyl, α -amino- α -(2-furyl)-acetyl eller α -amino- α -(4-isothiazolyl)-acetyl (eventuelt med, f.eks. som ovenfor angivet, substitueret aminogruppe), α -sulfophenylacetyl (eventuelt med, f.eks. som carboxylgruppen, funktionelt omdannet sulfogruppe), 3-methyl-2-imidazolyl-thioacetyl, 1,2,4-triazol-3-ylthioacetyl, 1,3,4-triazol-2-ylthio-acetyl, 5-methyl-1,2,4-thiadiazol-3-ylthioacetyl, 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthioacetyl eller 1-methyl-5-tetrazolylthioacetyl.

En let fraspaltelig acylrest Ac, især af en kulsyrehalvester, er i første række en ved reduktion, f.eks. ved behandling med et kemisk reduktionsmiddel, eller ved syrebehandling, f.eks. med trifluoreddi-

kesyre, fraspaltelig acylrest af en halvester af kulsyre, såsom en, fortrinsvis ved carbonatomet i α -stilling til oxygruppen flere gange forgrenet og/eller aromatisk substitueret lavalkoxycarbonylgruppe eller en med arylcarbonyl-, især benzoylgrupper substitueret methoxycarbonylgruppe, eller i β -stilling med halogenatomer substitueret lavalkoxycarbonylgruppe, f.eks. tert.butyloxycarbonyl, tert.pentylloxycarbonyl, phenacyloxycarbonyl, 2,2,2-trichlorethoxycarbonyl eller 2-iodethoxycarbonyl eller en til sidstnævnte omdannelig gruppe, såsom 2-chlor- eller 2-bromethoxycarbonyl, endvidere, fortrinsvis polycyklisk, cycloalkoxycarbonyl, f.eks. adamantyloxycarbonyl, eventuelt substitueret phenyllavalkoxycarbonyl, i første række α -phenyllavalkoxycarbonyl, hvori α -stillingen fortrinsvis er substitueret flere gange, f.eks. diphenylmethoxycarbonyl eller α -4-biphenyl- α -methyl-ethylloxycarbonyl, eller furyllavalkoxycarbonyl, i første række α -furyllavalkoxycarbonyl, f.eks. furfuryloxycarbonyl.

En foretheret hydroxygruppe R^{2A} danner sammen med carbonylgrupperingen en fortrinsvis let spaltelig eller let til en anden funktionelt omdannet carboxylgruppe, såsom til en carbamoyl- eller hydrazinocarbonylgruppe omdannelig, foresteret carboxylgruppe. En sådan gruppe R^{2A} er f.eks. lavalkoxy, såsom methoxy, ethoxy, n-propyloxy eller isopropyloxy, der sammen med carbonylgrupperingen danner en foresteret carboxylgruppe, der især i 2-cephemforbindelser let kan overføres til en fri carboxylgruppe eller til en anden funktionelt omdannet carboxylgruppe.

En foretheret hydroxygruppe R^{2A} , der sammen med en $-C(=O)$ -gruppering danner en særlig let spaltelig foresteret carboxylgruppe, er f.eks. 2-halogen-lavalkoxy, hvori halogen fortrinsvis har en atomvægt på over 19. En sådan gruppe danner sammen med $-C(=O)$ -grupperingen en ved behandling med kemiske reduktionsmidler under neutrale eller svagt sure betingelser, f.eks. med zink i nærværelse af vandige eddikesyrer, let spaltelig foresteret carboxylgruppe eller en til en sådan let omdannelig foresteret carboxylgruppe og er f.eks. 2,2,2-trichlorethoxy eller 2-iodethoxy, endvidere 2-chlorethoxy eller 2-bromethoxy, der let kan omdannes til sidstnævnte.

En foretheret hydroxygruppe R^{2A} , der sammen med $-C(=O)-$ grupperingen udgør en ligeledes ved behandling med kemiske reduktionsmidler under neutrale eller svagt sure betingelser, f.eks. ved behandling med zink i nærværelse af vandig eddikesyre, endvidere ved behandling med et egnet nucleofilt reagens, f.eks. natriumthiophenolat, let spaltelig foresteret carboxylgruppe, er en arylcarbonylmethoxygruppe, hvori aryl især er en eventuelt substitueret phenylgruppe, og fortrinsvis phenacyloxy.

Gruppen R^{2A} kan også stå for en arylmethoxygruppe, hvori aryl især er en monocyclisk, fortrinsvis substitueret aromatisk carbonhydridgruppe. En sådan gruppe danner sammen med $-C(=O)-$ grupperingen en ved bestråling, fortrinsvis med ultraviolet lys, under neutrale eller sure betingelser let spaltelig, foresteret carboxylgruppe. En arylgruppe i en sådan arylmethoxygruppe er især lavalkoxyphenyl, f.eks. methoxyphenyl (hvorved methoxy i første række står i 3-, 4- og/eller 5-stilling), og/eller fremfor alt nitrophenyl (hvorved nitro fortrinsvis står i 2-stilling). Sådanne grupper er især lavalkoxy-, f.eks. methoxy-, og/eller nitro-benzyloxy, i første række 3- eller 4-methoxy-benzyloxy, 3,5-dimethoxy-benzyloxy, 2-nitro-benzyloxy eller 4,5-dimethoxy-2-nitro-benzyloxy.

En foretheret hydroxygruppe R^{2A} kan også være en gruppe, der sammen med $-C(=O)-$ grupperingen danner en under sure betingelser, f.eks. ved behandling med trifluoreddikesyre eller myresyre, let spaltelig, foresteret carboxylgruppe. En sådan gruppe er i første række en methoxygruppe, hvori methyl er polysubstitueret med eventuelt substituerede carbonhydridgrupper, især aliphatiske eller aromatiske carbonhydridgrupper, såsom lavalkyl, f.eks. methyl, og/eller phenyl, eller er monosubstitueret med en elektronegativ substituent indeholdende carbocyclisk arylgruppe eller en oxygen eller svovl som ringled indeholdende, heterocyclisk gruppe af aromatisk karakter, eller også udgør et ringled i en polycycloaliphatisk carbonhydridgruppe eller i en oxa- eller thiacycloaliphatisk gruppe udgør ringledet i α -stilling til oxygen- eller svovlatomet.

Foretrukne polysubstituerede methoxygrupper af denne art er tert.lavalkoxy, f.eks. tert.butyloxy eller tert.pentyloxy, eventuelt substitueret diphenylmethoxy, f.eks. diphenylmethoxy eller 4,4'-dimethoxy-diphenylmethoxy, endvidere 2-(4-biphenyl)-2-propyloxy, medens en methoxygruppe, der indeholder de ovennævnte substituerede arylgrupper eller den heterocycliske gruppe, f.eks. er α -lavalkoxyphenyl-lavalkoxy, såsom 4-methoxybenzyloxy eller 3,4-dimethoxy-benzyloxy, henholdsvis furfuryloxy, såsom 2-furfuryloxy. En polycycloaliphatisk carbonhydrid-gruppe, hvori methyl i methoxygruppen er et fortrinsvis tre gange, forgrenet ringled, er f.eks. adamantyl, såsom 1-adamantyl, og en ovennævnt oxa- eller thiacycloaliphatisk gruppe, hvori methyl i methoxygruppen er det ringled, der udgør α -stillingen til oxygen- eller svovlatomet, betyder f.eks. 2-oxa- eller 2-thia-lavalkylen eller lavalkenylen med 5-7 ringatomer, såsom 2-tetrahydrofuryl, 2-tetrahydropyranyl eller 2,3-dihydro-2-pyranyl eller tilsvarende svovlanaloge.

Gruppen R^{2A} kan også være en foretheret hydroxygruppe, der sammen med $-C(=O)-$ grupperingen danner en hydrolytisk, f.eks. under svagt basiske eller sure betingelser, spaltelig foresteret carboxylgruppe. En sådan gruppe er fortrinsvis en foretheret hydroxygruppe, der sammen med $-C(=O)-$ grupperingen danner en aktiveret estergruppe, såsom nitrophenyloxy, f.eks. 4-nitrophenyloxy eller 2,4-dinitrophenyloxy, nitrophenyl-lavalkoxy, f.eks. 4-nitrobenzyloxy, hydroxy-lavalkyl-benzyloxy, f.eks. 4-hydroxy-3,5-tert.butyl-benzyloxy, polyhalogenphenyloxy, f.eks. 2,4,6-trichlorphenyloxy eller 2,3,4,5,6-pentachlorphenyloxy, endvidere cyanmethoxy, samt acylaminomethoxy, f.eks. phthaliminomethoxy eller succinyliminomethoxy.

Gruppen R^{2A} kan også være en foretheret hydroxygruppe, der sammen med carbonylgrupperingen med formlen $-C(=O)-$ danner en under hydrogenolytiske betingelser spaltelig foretheret carboxylgruppe, og er f.eks. eventuelt, f.eks. med lavalkoxy eller nitro, substitueret α -phenyllavalkoxy, såsom benzyloxy, 4-methoxy-benzyloxy eller 4-nitrobenzyloxy.

Gruppen R^{2A} kan også være en foretheret hydroxygruppe, der sammen med carbonylgrupperingen $-C(=O)-$ danner en under fysiologiske betingelser spaltelig foresteret carboxylgruppe, i første række en acyloxymethoxygruppe, hvori acyl f.eks. betyder resten af en organisk carboxylsyre, i første række en eventuelt substitueret lavalkancarboxylsyre, eller hvori acyloxymethyl danner resten af en lacton. Således foretherede hydroxygrupper er lavalkanoyloxymethoxy, f.eks. acetyloxymethyloxy eller pivaloyloxymethoxy, amino-lavalkanoyloxymethoxy, især α -aminolavalkanoyloxymethoxy, f.eks. glycyloxymethoxy, L-valyloxymethoxy, L-leucyloxymethoxy, endvidere phthalidyloxy.

En silyloxy- eller stannyloxygruppe R^{2A} indeholder som substituent fortrinsvis eventuelt substituerede aliphatiske, cycloaliphatiske, aromatiske eller araliphatiske carbonhydridgrupper, såsom lavalkyl-, halogen-lavalkyl-, cycloalkyl-, phenyl- eller phenyllavalkylgrupper, eller eventuelt omdannede funktionelle grupper, såsom foretherede hydroxy-, f.eks. lavalkoxygrupper, eller halogen-, f.eks. chloratomer, og er i første række trilavalkylsilyloxy, f.eks. trimethylsilyloxy, halogen-lavalkoxylavalkylsilyl, f.eks. chlor-methoxy-methyl-silyl, eller trilavalkylstannyloxy, f.eks. tris-n-butylstannyloxy.

En gruppe R^{2A} , der sammen med en $-C(=O)-$ gruppering danner en eventuelt substitueret carbamoyl- eller hydrazinocarbonylgruppe, er f.eks. amino, lavalkylamino eller dilavalkylamino, såsom methylamino, ethylamino, dimethylamino eller diethylamino, lavalkylenamino, f.eks. pyrrolidino eller piperidino, oxalavalkylenamino, f.eks. morpholino, hydroxyamino, hydrazino, 2-lavalkylhydrazino eller 2,2-dilavalkylhydrazino, f.eks. 2-methylhydrazino eller 2,2-dimethylhydrazino.

Salte er f.eks. salte af forbindelser med formlen I med en sur gruppe-ring, såsom en carboxy-, sulfo- eller fosphonogruppe, i første række metal- eller ammoniumsalte, såsom alkalimetal- og jordalkalimetal, f.eks. natrium-, kalium-, magnesium- eller calciumsalte, samt ammoniumsalte med ammoniak eller egnede organiske aminer, hvorved i første række til saltdannelse kommer på tale aliphatiske, cycloaliphatiske, cycloaliphatisk-aliphatiske og araliphatiske primære, sekundære eller

tertiære mono-, di- eller polyaminer, samt heterocycliske baser, såsom lavalkylaminer, f.eks. triethylamin, hydroxy-lavalkylaminer, f.eks. 2-hydroxyethylamin, bis-(2-hydroxyethyl)-amin eller tri-(2-hydroxyethyl)-amin, basiske aliphatiske estere af carboxylsyrer, f.eks. 4-aminobenzoesyre-2-diethylaminoethylester, lavalkylenaminer, f.eks. 1-ethyl-piperidin, cycloalkylaminer, f.eks. bicyclohexylamin, eller benzylaminer, f.eks. N,N'-dibenzyl-ethylendiamin, endvidere baser af pyridintypen, f.eks. pyridin, collidin eller quinolin. Forbindelser med formlen I, der har en basisk gruppe, kan ligeledes danne syreadditionssalte, f.eks. med uorganiske syrer, såsom saltsyre, svovlsyre eller phosphorsyre, eller med egnede organiske carboxyl- eller sulfonsyrer, f.eks. trifluoreddikesyre eller 4-methylphenylsulfonsyre. Forbindelser med formlen I med en sur og en basisk gruppe kan også foreligge i form af indre salte, d.v.s. i amfoionisk form. 1-Oxider af forbindelser med formlen I med saltdannende grupper kan ligeledes danne salte, som ovenfor beskrevet.

De omhandlede forbindelser er værdifulde mellemprodukter, der kan anvendes som mellemprodukter til fremstilling af antibiotisk virksomme 7 β -amino-3-cephem-4-carboxylsyreforbindelser. De kan omdannes til de virksomme forbindelser, f.eks. som beskrevet nedenfor.

Opfindelsen angår især cepham-3-on-forbindelser med formlen I, hvori R^{Ia} er hydrogen eller fortrinsvis en acylrest, der er indeholdt i et fermentativt (d.v.s. naturligt forekommende) eller bio-, halv- eller totalsyntetisk fremstilleligt, især farmakologisk aktivt, såsom højaktivt N-acylderivat af en 6 β -amino-penam-3-carboxylsyre- eller 7 β -amino-3-cephem-4-carboxylsyreforbindelse, såsom en af de ovennævnte acylgrupper med formlen A, hvorved R^I, R^{II}, R^{III} og n i denne i første række har de foretrukne betydninger, og R^{2A} er lavalkoxy, der eventuelt er mono- eller polysubstitueret, fortrinsvis i α -stilling, f.eks. med eventuelt substitueret aryloxy, såsom lavalkoxyphenyloxy, f.eks. 4-methoxyphenyloxy, lavalkanoyloxy, f.eks. acetyloxy eller pivaloyloxy, α -aminolavalkanoyloxy, f.eks. glycyloxy, L-valyloxy eller L-leucyloxy, arylcarbonyl, f.eks. benzoyl, eller eventuelt substitueret aryl, såsom phenyl, lavalkoxyphenyl, f.eks. 4-methoxyphenyl, nitrophenyl, f.eks. 4-nitrophenyl, eller biphenylyl, f.eks. 4-biphenylyl, eller i β -stilling med halogen, f.eks. chlor,

brom eller iod, såsom lavalkoxy, f.eks. methoxy, ethoxy, n-propyloxy, isopropyloxy, n-butyloxy, tert.butyloxy eller tert.pentyloxy, eventuelt med lavalkoxy substitueret bis-phenyloxy-methoxy, f.eks. bis-4-methoxyphenyloxy-methoxy, lavalkanoyloxy-methoxy, f.eks. acetyloxy-methoxy eller pivaloyloxymethoxy, α -aminolavalkanoyloxy-methoxy, f.eks. glycyloxymethoxy, phenacyloxy, eventuelt substitueret phenyllavalkoxy, især 1-phenyllavalkoxy, såsom phenylmethoxy, hvorved sådanne grupper kan indeholde 1-3, eventuelt, f.eks. med lavalkoxy, såsom methoxy, nitro eller phenyl, substituerede phenylgrupper, f.eks. benzyloxy, 4-methoxy-benzyloxy, 2-biphenyl-2-propyloxy, 4-nitro-benzyloxy, diphenylmethoxy, 4,4'-dimethoxy-diphenylmethoxy eller trityloxy, eller 2-halogenlavalkoxy, f.eks. 2,2,2-trichlorethoxy, 2-chlorethoxy, 2-bromethoxy eller 2-iodethoxy, endvidere 2-phthalidyloxy, samt acyloxy, såsom lavalkoxycarbonyloxy, f.eks. methoxycarbonyloxy eller ethoxycarbonyloxy, eller lavalkanoyloxy, f.eks. acetyloxy eller pivaloyloxy, trilavalkylsilyloxy, f.eks. trimethylsilyloxy, eller eventuelt, f.eks. med lavalkyl, såsom methyl, amino eller hydroxy substitueret amino, f.eks. amino, lavalkyl- eller dilavalkylamino, såsom methylamino eller dimethylamino, hydrazino, 2-lavalkyl- eller 2,2-dilavalkylhydrazino, f.eks. 2-methylhydrazino eller 2,2-dimethylhydrazino, eller hydroxyamino, samt 1-oxiderne deraf eller salte af sådanne forbindelser med saltdannende grupper.

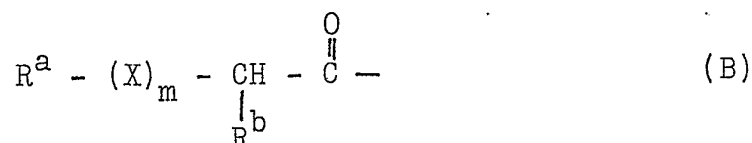
I første række er i en cepham-3-on-forbindelse med formlen I, endvidere i et 1-oxid af en cepham-3-on-forbindelse med formlen I eller i et salt af en sådan forbindelse med saltdannende grupper R^{Ia} hydrogen eller en acylgruppe, der er indeholdt i fermentativt (d.v.s. naturligt forekommende) eller biosyntetisk fremstillelige N-acylderivater af 6 β -aminopenam-3-carboxylsyre- eller 7 β -amino-3-cephem-4-carboxylsyreforbindelser, især med formlen A, hvori R^I , R^{II} , R^{III} og n i første række har de foretrukne betydninger, såsom en eventuelt, f.eks. med hydroxy, substitueret phenylacetyl- eller phenyloxyacetylgruppe, endvidere en eventuelt, f.eks. med lavalkylthio-, eller lavalkenylthio, samt eventuelt substitueret, såsom acyleret, amino og/eller funktionelt omdannet, såsom foresteret, carboxyl, substitueret lavalkanoyl- eller lavalkenoylgruppe, f.eks. 4-hydroxy-phenylacetyl, hexanoyl, octanoyl eller n-butylthioacetyl, og især 5-amino-5-carboxy-valeryl, hvori amino- og/eller carboxylgrupperne eventuelt er beskyttet og f.eks.

foreligger som acylamino eller foresteret carboxyl, phenylacetyl eller phenyloxyacetyl, eller en i højvirksomme N-acylderivater af 6 β -amino-penam-3-carboxylsyre- eller 7 β -amino-3-cephem-4-carboxylsyreformerbindelser forekommende acylgruppe, især med formlen A, hvori R^I, R^{II}, R^{III} og n i første række har de foretrukne betydninger, såsom formyl, 2-halogenethylcarbamoyle, f.eks. 2-chlorethylcarbamoyle, cyanacetyl, phenylacetyl, thienylacetyl, f.eks. 2-thienylacetyl, eller tetrazolylacetyl, f.eks. 1-tetrazolylacetyl, men især i α -stilling med en cyklisk, såsom en cycloaliphatisk, aromatisk eller heterocyclisk, i første række monocyclisk, gruppe og med en funktionel gruppe, i første række amino, carboxy, sulfo eller hydroxygrupper, substitueret acetyl, især phenylglycyl, hvori phenyl er eventuelt, f.eks. med eventuelt beskyttet hydroxy, såsom acyloxy, f.eks. eventuelt halogensubstitueret lavalkoxycarbonyloxy eller lavalkanoyloxy, og/eller med halogen, f.eks. chlor, substitueret phenyl, f.eks. phenyl, eller 3- eller 4-hydroxy-, 3-chlor-4-hydroxy- eller 3,5-dichlor-4-hydroxy-phenyl (eventuelt også med beskyttet, såsom acyleret, hydroxygruppe), og hvori aminogruppen eventuelt også kan være substitueret og f.eks. er en eventuelt i saltform foreliggende sulfoaminogruppe eller en aminogruppe, der som substituent indeholder en hydrolytisk spaltelig tritylgruppe eller i første række en acylgruppe, såsom en eventuelt substitueret carbamoyle-, såsom en eventuelt substitueret ureidocarbonylgruppe, f.eks. ureidocarbonyl eller N'-trichlormethylureidocarbonyl, eller en eventuelt substitueret guanidinocarbonylgruppe, f.eks. guanidinocarbonyl, eller en, fortrinsvis let, f.eks. ved behandling med et surt middel, såsom trifluoreddikesyre, endvidere reductivt, såsom ved behandling med et kemisk reduktionsmiddel, såsom zink i nærværelse af vandig eddikesyre, eller med katalytisk hydrogen, eller hydrolytisk fraspaltelig acylgruppe eller en acylgruppe, der kan overføres til en sådan, fortrinsvis en egnet acylrest af en kulsyrehalvester, såsom en af de ovennævnte, f.eks. eventuelt halogen- eller benzoylsubstituerede lavalkyloxycarbonylgrupper, f.eks. tert.butyloxy-carbonyl, 2,2,2-trichlorethyloxy-carbonyl, 2-chlorethoxy-carbonyl, 2-bromethoxy-carbonyl, 2-iodethoxy-carbonyl, eller phenacyloxy-carbonyl, eventuelt lavalkoxy- eller nitrosubstitueret phenyllavalkoxycarbonyl, f.eks. 4-methoxybenzyloxy-carbonyl eller diphenylmethoxy-carbonyl, eller af et kulsyrehalvamid, såsom carbamoyle eller N-methylcarbamoyle, endvidere en med et nucleofilt reagens, såsom hydrogencyanid, svovlsyr-

ling eller thioeddikesyreamid, fraspaltelig arylthio- eller aryllavalkylthiogruppe, f.eks. 2-nitrophenylthio eller tritylthio, en ved hjælp af elektrolytisk reduktion fraspaltelig arylsulfonylgruppe, f.eks. 4-methylphenylsulfonyl, eller en med et surt middel, såsom myresyre eller vandig mineralsyre, f.eks. hydrogenchlorid eller phosphorsyre, fraspaltelig 1-lavalkoxycarbonyl- eller 1-lavalkanoyl-2-propylidenengruppe, f.eks. 1-ethoxycarbonyl-2-propyliden, endvidere α -1,4-cyclohexadienyl-glycyl, α -thienylglycyl, såsom α -2- eller α -3-thienylglycyl, α -furylglycyl, såsom α -2-furylglycyl, α -isothiazolylglycyl, såsom α -4-isothiazolyl-glycyl, hvorved i sådanne grupper aminogruppen kan være substitueret eller beskyttet, f.eks. som angivet for en phenylglycylgruppe, endvidere α -carboxy-phenylacetyl eller α -carboxy-thienylacetyl, f.eks. α -carboxy-2-thienylacetyl (eventuelt med funktionelt omdannet, f.eks. i salt-, såsom natriumsaltform, eller i ester-, såsom lavalkyl-, f.eks. methyl- eller ethyl-, eller phenyllavalkyl-, f.eks. diphenylmethylesterform, foreliggende carboxylgruppe), α -sulfo-phenylacetyl (eventuelt også med, f.eks. som carboxylgruppen, funktionelt omdannet sulfogruppe), α -phosphono, α -O-methylphosphono- eller α -O,O'-dimethylphosphono-phenylacetyl, eller α -hydroxy-phenylacetyl (eventuelt med funktionelt omdannet hydroxygruppe, især med en acyloxygruppe, hvori acyl er en, fortrinsvis let, f.eks. ved behandling med et surt middel, såsom trifluoreddikesyre, eller med et kemisk reduktionsmiddel, såsom zink i nærværelse af vandig eddikesyre, fraspaltelig acylgruppe eller en acylgruppe, der kan overføres til en sådan, fortrinsvis en egnet acylrest af en kulsyrehalvester, såsom en af de ovennævnte, f.eks. eventuelt med halogen eller benzoyl substitueret lavalkoxycarbonylgruppe, f.eks. 2,2,2-trichlorethoxycarbonyl, 2-chlorethoxycarbonyl, 2-bromethoxycarbonyl, 2-iodethoxycarbonyl, tert. butyloxycarbonyl eller phenacyloxycarbonyl, endvidere formyl), samt 1-amino-cyclohexylcarbonyl; aminomethylphenylacetyl, såsom 2- eller 4-aminomethyl-phenylacetyl, eller amino-pyridiniumacetyl, f.eks. 4-aminopyridiniumacetyl (eventuelt også med, f.eks. som ovenfor angivet, substitueret aminogruppe), eller pyridylthioacetyl, f.eks. 4-pyridylthioacetyl, og R^{2A} er lavalkoxy, især α -polyforgrenet lavalkoxy, f.eks. tert.butyloxy, endvidere methoxy eller ethoxy, 2-halogen-lavalkoxy, f.eks. 2,2,2-trichlorethoxy, 2-iodethoxy eller det let til dette omdannelige 2-chlorethoxy eller 2-bromethoxy, phenacyloxy, 1-phenyl-lavalkoxy med 1-3, eventuelt med lavalkoxy eller nitro substituerede phenylgrupper, f.eks. 4-methoxybenzyloxy, 4-nitrobenzyloxy, diphenylmethoxy, 4,4'-dimethoxy-diphenylmethoxy eller trityloxy, lavalkanoyl-

oxymethoxy, f.eks. acetyloxymethoxy eller pivaloyloxymethoxy, α -aminolavalkanoyloxymethoxy, f.eks. glycyloxymethoxy, 2-phthalidyl-oxymethoxy, lavalkoxycarbonyloxy, f.eks. ethoxycarbonyloxy, eller lavalkanoyloxy, f.eks. acetyloxy, endvidere trilavalkylsilyloxy, f.eks. trimethylsilyloxy.

Opfindelsen angår i første række cepham-3-on-forbindelser med formelen I, hvori R^{1a} er hydrogen eller en acylgruppe med formelen



hvor R^a er phenyl eller hydroxyphenyl, f.eks. 3- eller 4-hydroxyphenyl, hydroxy-chlorphenyl, f.eks. 3-chlor-4-hydroxyphenyl- eller 3,5-dichlor-4-hydroxyphenyl, hvorved i sådanne grupper hydroxy-substituenten kan være beskyttet med acylgrupper, såsom eventuelt halogenerede lavalkoxycarbonylgrupper, f.eks. tert.butyloxycarbonyl eller 2,2,2-trichlorethoxycarbonyl, samt thienyl, f.eks. 2- eller 3-thienyl, endvidere pyridyl, f.eks. 4-pyridyl, aminopyridinium, f.eks. 4-aminopyridinium, furyl, f.eks. 2-furyl, isothiazolyl, f.eks. 4-isothiazolyl, eller tetrazolyl, f.eks. 1-tetrazolyl, eller også 1,4-cyclohexadienyl, X er oxygen eller svovl, m er 0 eller 1, og R^b er hydrogen eller, når n er 0, amino samt beskyttet amino, såsom acyl-amino, f.eks. α -polyforgrenet lavalkoxycarbonylamino, såsom tert.butyloxycarbonylamino, eller 2-halogenlavalkoxycarbonylamino, f.eks. 2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino, 2-iodethoxycarbonylamino eller 2-bromethoxycarbonylamino, eller eventuelt lavalkoxy- eller nitrosubstitueret phenyllavalkoxycarbonylamino, f.eks. 4-methoxybenzyloxycarbonylamino eller diphenylmethoxycarbonylamino, eller 3-guanyllureido, endvidere sulfoamino eller tritylamino, samt arylthioamino, f.eks. 2-nitrophenylthioamino, arylsulfonylamino, f.eks. 4-methylphenylsulfonylamino, eller 1-lavalkoxycarbonyl-2-propylidenamino, f.eks. 1-ethoxycarbonyl-2-propylidenamino, carboxy eller i salt-, f.eks. alkalimetalsalt-, såsom natriumsaltform foreliggende carboxy, samt beskyttet carboxy, f.eks. foresteret carboxy, såsom phenyllavalkoxycarbonyl, f.eks. diphenylmethoxycarbonyl, sulfo eller i salt-, f.eks. alkalimetalsalt-, såsom natriumsaltform foreliggende sulfo samt beskyttet sulfo, hydroxy samt beskyttet hydroxy, såsom acyloxy, f.eks. α -poly-

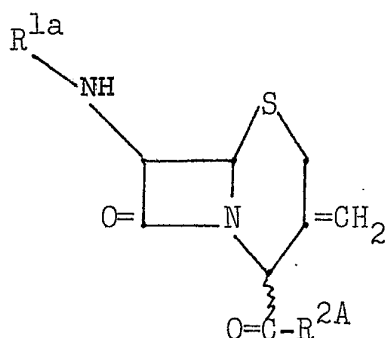
forgrenet lavalkoxycarbonyloxy, såsom tert.butyloxycarbonyloxy, eller 2-halogenlavalkoxycarbonyloxy, såsom 2,2,2-trichlorethoxycarbonyloxy, 2-iodethoxycarbonyloxy eller 2-bromethoxycarbonyloxy, endvidere formyloxy, eller O-lavalkylphosphono eller O,O'-dilavalkylphosphono, f.eks. O-methylphosphono eller O,O'-dimethylphosphono, eller en 5-amino-5-carboxy-valerylgruppe, hvori amino- og/eller carboxygruppen også kan være beskyttet og f.eks. foreligge som acylamino, f.eks. lavalkanoylamino, såsom acetylamino, halogenlavalkanoylamino, såsom dichloracetylamino, benzoylamino eller phthaloylamino, eller som forestret carboxy, såsom phenyllavalkoxycarbonyl, f.eks. diphenylmethoxycarbonyl, hvorved fortrinsvis m er 1, når R^a er phenyl, hydroxyphenyl, hydroxy-chlorphenyl eller pyridyl, og m er 0, og R^b er forskellig fra hydrogen, når R^a er phenyl, hydroxy-phenyl, hydroxy-chlorphenyl, thienyl, furyl, isothiazolyl eller 1,4-cyclohexadienyl, og R^{2A} er lavalkoxy, især α -polyforgrenet lavalkoxy, f.eks. tert-butyloxy, 2-halogen-lavalkoxy, f.eks. 2,2,2-trichlorethoxy, 2-iodethoxy eller 2-bromethoxy, eller eventuelt med f.eks. lavalkoxy, f.eks. methoxy, substitueret diphenylmethoxy, f.eks. diphenylmethoxy eller 4,4'-dimethoxydiphenylmethoxy, endvidere trilavalkylsilyloxy, f.eks. trimethylsilyloxy, samt 1-oxider af sådanne cepham-3-on-forbindelser med formlen I, eller salte af sådanne forbindelser med saltdannende grupper, såsom syreadditionssalte, f.eks. med mineralsyrer eller stærke carboxyl- eller sulfonsyrer, såsom fortrinsvis halogensubstituerede lavalkancarboxylsyrer eller arylsulfonsyrer, især trifluoreddikesyre eller 4-methylphenylsulfonsyre, af forbindelser med formelen I, hvori R^{1a} er hydrogen.

I første række står i cepham-3-on-forbindelser med formlen I samt salte af sådanne forbindelser med saltdannende grupper, såsom de i ovenstående afsnit nævnte salte, R^{1a} for hydrogen, for acylgruppen med formelen B, hvori R^a er phenyl, 4-hydroxyphenyl, 2-thienyl, 4-isothiazolyl eller 1,4-cyclohexadienyl, X er oxygen, m er 0 eller 1, og R^b er hydrogen eller, når m er 0, amino, samt beskyttet amino, såsom acylamino, f.eks. α -polyforgrenet lavalkoxycarbonylamino, såsom tert.-butyloxycarbonylamino, eller 2-halogenlavalkoxycarbonylamino, f.eks. 2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino, 2-iodethoxycarbonylamino eller 2-bromethoxycarbonylamino, eller eventuelt lavalkoxy- eller nitrosubstitueret phenyllavalkoxycarbonylamino, f.eks. 4-methoxybenzyloxy-carbonylamino, eller hydroxy, samt beskyttet hydroxy, såsom acyloxy, f.eks. α -polyforgrenet lavalkoxycarbonyloxy, såsom tert.butyloxy-

carbonyloxy, eller 2-halogenlavalkoxycarbonyloxy, såsom 2,2,2-trichlorethoxycarbonyloxy, 2-iodethoxycarbonyloxy eller 2-bromethoxycarbonyloxy, endvidere formyloxy, eller er en 5-amino-5-carboxyvalerylgruppe, hvori amino- og carboxygruppen også kan være beskyttet og f.eks. foreligger som acylamino, f.eks. lavalkanoylamino, såsom acetylamino, halogenlavalkanoylamino, såsom dichloracetyl-amino, benzoylamino, eller phthaloylamino, henholdsvis som for-esteret carboxy, såsom phenyllavalkoxycarbonyl, f.eks. diphenylmethoxycarbonyl, hvorved fortrinsvis m er 1, når R^a er phenyl eller hydroxyphenyl, og R^{2A} er eventuelt i 2-stilling halogen-, f.eks. chlor-, brom- eller iodsubstitueret lavalkoxy, især α -polyforgrenet lavalkoxy, f.eks. tert.butyloxy, eller 2-halogen-lavalkoxy, f.eks. 2,2,2-trichlorethoxy, 2-iodethoxy eller 2-bromethoxy, eller eventuelt lavalkoxy-, såsom methoxysubstitueret diphenylmethoxy, f.eks. diphenylmethoxy eller 4,4'-dimethoxy-diphenylmethoxy, endvidere trilavalkylsilyloxy, f.eks. trimethylsilyloxy.

Opfindelsen angår i første række 7β -(D- α -amino- α - R^a -acetyl-amino)-cepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylestere, hvori R^a er phenyl, 4-hydroxyphenyl, 2-thienyl eller 1,4-cyclohexadienyl, og amino fortrinsvis foreligger i beskyttet form, f.eks. som acylamino, f.eks. α -polyforgrenet lavalkoxycarbonylamino, såsom tert.butyloxycarbonylamino, eller 2-halogenlavalkoxycarbonylamino, f.eks. 2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino, 2-iodethoxycarbonylamino eller 2-bromethoxycarbonylamino, eller eventuelt lavalkoxy- eller nitrosubstitueret phenyllavalkoxycarbonylamino, f.eks. 4-methoxybenzyloxycarbonylamino, samt 7β -amino-cepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester og salte deraf, og fremfor alt 7β -(D- α -tert.butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetyl-amino)-cepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester.

Forbindelserne med formlen I fremstilles ved, at man i en cephamforbindelse med formlen



(II)

eller i et l-oxid deraf fraspalter methylengruppen i 3-stilling oxidativt og om ønsket opdeler en opnået blanding af en forbindelse med formlen I og det tilsvarende l-oxid eller oxiderer den til l-oxidet af en forbindelse med formlen I, og/eller om ønsket oxiderer en opnået forbindelse med formlen I til l-oxidet af en forbindelse med formlen I og/eller om ønsket omdanner en opnået forbindelse til en ketal og om ønsket bagefter spalter denne og/eller om ønsket indenfor definitionen af slutstofferne overfører en opnået forbindelse til en anden forbindelse og/eller om ønsket overfører en opnået forbindelse med saltdannende gruppe til et salt eller et opnået salt til den frie forbindelse eller til et andet salt og/eller om ønsket opdeler en opnået isomerblanding i de enkelte isomere.

I et udgangsmateriale med formlen II har den beskyttede carboxylgruppe med formlen $-C(=O)-R^{2A}$ i 4-stilling fortrinsvis α -konfiguration.

I et udgangsmateriale med formlen II står en aminobeskyttelsesgruppe R^{1A} især for en acylgruppe Ac, hvori eventuelt tilstedeværende frie funktionelle grupper, f.eks. amino-, hydroxy-, carboxyl- eller phosphonogrupper, kan være beskyttet på i og for sig kendt måde, aminogrupper f.eks. ved acylering, tritylering, silylering eller stannyletering, og hydroxy-, carboxy- eller phosphonogrupper f.eks. ved forethering eller forestering, inklusive silylering eller stannyletering, medens R^{2A} fortrinsvis er en foretheret hydroxygruppe R^{2A} , der sammen med $-C(=O)$ -grupperingen danner en, især under milde betingelser, spaltelig, foresteret carboxylgruppe, idet eventuelt tilstedeværende funktionelle grupper i en carboxylbeskyttelsesgruppe R^{2A} kan være beskyttet på i og for sig kendt måde, f.eks. som ovenfor angivet. En gruppe R^{2A} er f.eks. især en eventuelt substitueret, såsom lavalkoxy, f.eks. methoxy, eller nitro indeholdende l-phenyllavalkoxygruppe, såsom eventuelt, f.eks. som angivet, substitueret benzyloxy eller diphenylmethoxy, f.eks. benzyl, 4-methoxybenzyl, 4-nitrobenzyl, diphenylmethoxy eller 4,4'-dimethoxy-diphenylmethoxy, samt en eventuelt halogensubstitueret lavalkoxygruppe, såsom α -polyforgrenet lavalkoxy, f.eks. tert.butyl-oxo, eller 2-halogen-lavalkoxy, hvori halogen f.eks. er chlor, brom eller iod, i første række 2,2,2-trichlorethoxy, 2-bromethoxy eller 2-iodethoxy, endvidere også en organisk silyloxy- eller stannyloxygruppe, såsom trilavalkylsilyloxy, f.eks. trimethylsilyloxy.

Den oxidative fraspaltning af methylengruppen under dannelse af en oxogruppe i 3-stilling i ringskelettet kan foretages på forskellig måde.

Således kan man anvende oxidationsmidler, der direkte fører til dannelse af forbindelser med formlen I. Dette er især oxidationsmidler, der indeholder hexavalent chrom, såsom dicromater, f.eks. alkali-metaldicromater, såsom kaliumdicromat, som man sædvanligvis anvender i nærværelse af vandige organiske opløsningsmidler, såsom egnede, med vand blandbare ethere, f.eks. dioxan, eller ketoner, f.eks. acetone, og en egnet syre, såsom en mineralsyre, f.eks. svovlsyre, eller chromtrioxid, som man sædvanligvis anvender i nærværelse af eddikesyre og om nødvendigt eventuelt vandholdigt organisk opløsningsmiddel. Oxidationen gennemføres under køling, f.eks. til ca. -90°C , ved stuetemperatur eller højst let opvarmning, f.eks. til ca. 40°C .

Man kan f.eks. også anvende oxidationsmidler, der fører til dannelse af glycolforbindelser, der optræder som mellemprodukter og som i et yderligere oxidationstrin overføres til forbindelser med formlen I. Sådanne oxidationsmidler indeholder fortrinsvis heptavalent mangan eller octavalent osmium eller ruthenium, såsom tilsvarende salte eller oxider, i første række f.eks. permanganatforbindelser, såsom alkali-metalpermanganater, f.eks. kaliumpermanganat, eller oxiderende tung-metaloxider, f.eks. osmiumtetraoxid eller rutheniumtetroxid. Disse oxidationsmidler anvendes fortrinsvis i nærværelse af opløsningsmidler, såsom egnede ethere, f.eks. dioxan, ketoner, f.eks. acetone, eventuelt halogenerede aliphatiske, cycloaliphatiske eller aromatiske carbonhydrid, f.eks. carbontetrachlorid eller benzen, eller opløsningsmiddelblandinger, inklusive vandige blandinger, samt under køling eller let opvarmning, f.eks. ved temperaturer på ca. -90°C til ca. $+40^{\circ}\text{C}$.

Methylengruppen i et udgangsmateriale med formlen II kan også omdannes til en O,O'-diester, f.eks. med en organisk carboxylsyre, såsom en aliphatisk carboxylsyre, f.eks. en eventuelt halogensubstitueret lavalkancarboxylsyre, såsom trifluoreddikesyre, af en tilsvarende glycolforbindelse, og diestergrupperingen kan overføres til glycolgrupperingen, som man så kan nedbryde til en ketogruppe i et yderligere oxidationstrin. Et egnet oxidationsmiddel er et iod-tris-halogen-

lavalkanoat, især iod-tris-trifluoracetat, der sædvanligvis anvendes i et inaktivt opløsningsmiddel, såsom et eventuelt halogeneret carbonhydrid, f.eks. methylenchlorid, og eventuelt under køling, sædvanligvis dog ved stuetemperatur. Den således opnåede diester af glycolforbindelsen, hvori hydroxygruppen foresteres med halogenlavalkanoyl-, især trifluoracetylgrupper, kan hydrolytisk overføres til den tilsvarende glycolforbindelse, hvorved man fortrinsvis arbejder under svagt basiske betingelser, f.eks. i nærværelse af et alkalimetal-, f.eks. natrium- eller kaliumhydrogencarbonat, eller en egnet phosphatpuffer.

Endvidere kan man i et udgangsmateriale med formlen II oxidere methylengruppen til den tilsvarende epoxygruppe ved behandling med hydrogenperoxid, fortrinsvis i nærværelse af en egnet syre, såsom myresyre, eller i kombination med andre oxidationsmidler, såsom tungmetaloxider, f.eks. osmiumtetraoxid eller med en uorganisk eller organisk persyre, især en percarboxylsyre, såsom pereddikesyre, trifluorpereddikesyre, perbenzoesyre, 3-chlor-perbenzoesyre eller monoperphthalisyre, og overføre epoxygruppen til glycolgrupperingen ved behandling med en mild base, såsom et metalalkoholat, såsom et alkalimetallavalkanolat, f.eks. natrium- eller kaliummethanolat, -ethanolat eller -tert.butanolat, i nærværelse af en alkohol, såsom en lavalkanol, f.eks. methanol, ethanol eller tert.butanol.

De som mellemprodukter opnåede glycolforbindelser isoleres sædvanligvis ikke, men overføres direkte til den ønskede 3-oxo-cephamforbindelse med formlen I ved videre oxidation, fortrinsvis ved behandling med en periodatforbindelse, såsom et alkalimetalperiodat, f.eks. natriumperiodat, eller et oxiderende tungmetalacylat, såsom et bly-IV-acylat, f.eks. blytetraacetat eller blytrabenzoat, thallium-III-acylat, f.eks. thallium-triacetat, eller kviksølv-II-acylat, f.eks. kviksølvdiacetat, fortrinsvis i et egnet opløsningsmiddel eller en opløsningsmiddelblanding, såsom et af de ovennævnte, samt under køling eller let opvarmning, f.eks. ved temperaturer på ca. -70°C til ca. $+40^{\circ}\text{C}$.

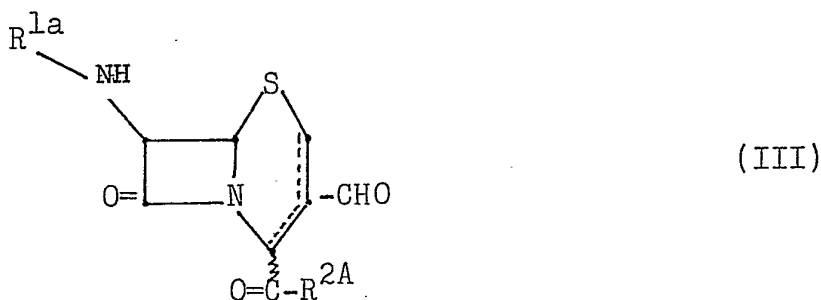
Den oxidative nedbrydning af methylengruppen i et udgangsmateriale med formlen II foretages fortrinsvis under dannelse af en ozonidforbindelse ved behandling med ozon. Derved anvender man ozon fortrinsvis i nærværelse af et opløsningsmiddel, såsom en alkohol, f.eks. en lavalkanol, såsom methanol eller ethanol, en keton, f.eks. en lav-

alkanon, såsom acetone, et eventuelt halogeneret aliphatisk, cycloaliphatisk eller aromatisk carbonhydrid, f.eks. en halogenlavalkan, såsom methylenchlorid eller carbontetrachlorid, eller en opløsningsmiddelblanding, inklusive en vandig blanding, samt under højst let opvarmning, fortrinsvis dog køling, d.v.s. ved temperaturer på ca. -90°C til ca. $+40^{\circ}\text{C}$, fortrinsvis temperaturer på ca. -70°C til ca. $+10^{\circ}\text{C}$, hvorved man med fordel arbejder i et temperaturinterval på ca. -10°C til ca. $+10^{\circ}\text{C}$ eller også i et væsentligt lavere temperaturområde på ca. -70°C til ca. -40°C .

Et som mellemprodukt dannet ozonid spaltes reduktivt, hvorved man som reduktionsmiddel f.eks. anvender katalytisk aktiveret hydrogen, såsom hydrogen i nærværelse af en tungmetalhydreringskatalysator, f.eks. en nikkel-, endvidere palladiumkatalysator, fortrinsvis på et egnet bæremateriale, såsom calciumcarbonat eller kul, eller kemiske reduktionsmidler, såsom reducerende tungmetaller, inklusive tungmetallegeringer eller -amalgamer, f.eks. zink, i nærværelse af en hydrogendonator, såsom en syre, f.eks. eddikesyre, eller en alkohol, f.eks. lavalkanol, reducerende uorganiske salte, såsom alkalimetaliiodider, f.eks. natriumiodid, i nærværelse af en hydrogendonator, såsom en syre, f.eks. eddikesyre, eller reducerende organiske forbindelser, såsom myresyre. Med fordel anvender man reduktionsmidler, der let kan omdannes til oxidforbindelser, hvorved oxiddannelsen kan ske på basis af en tilstedeværende carbon-carbon-dobbeltbinding eller et tilstedeværende oxiddannende hetero-, såsom svovl-, phosphor- eller nitrogenatom. Sådanne forbindelser er f.eks. egnet substituerede ethenforbindelser (der ved reaktionen omdannes til ethylenoxyforbindelser), såsom tetracyanethylen, især egnede sulfidforbindelser (der ved reaktion omdannes til sulfoxidforbindelser), såsom dilavalkylsulfider, i første række dimethylsulfid, egnede organiske phosphorforbindelser, såsom en phosphin, der kan indeholde eventuelt substituerede aliphatiske eller aromatiske carbonhydridgrupper som substituent (og som ved reaktionen omdannes til phosphinoxid), såsom trilavalkyl-phosphiner, f.eks. tri-n-butylphosphin, eller triarylphosphiner, f.eks. triphenylphosphin, endvidere phosphiter, der kan indeholde eventuelt substituerede aliphatiske carbonhydridgrupper som substituent (og som ved reaktionen omdannes til phosphorsyrietere), såsom trilavalkyl-phosphiter, sædvanligvis i form af

tilsvarende alkoholadduktforbindelser, såsom trimethylphosphit, eller phosphorsyrlingtriamider, der indeholder eventuelt substituerede aliphatiske carbonhydridgrupper som substituent, såsom hexalavalkylphosphorsyrlingtriamider, f.eks. hexamethylphosphorsyrlingtriamid, sidstnævnte fortrinsvis i form af et methanoladdukt, endvidere egnede nitrogenbaser (der ved reaktionen omdannes til de tilsvarende N-oxider), såsom heterocycliske nitrogenbaser af aromatisk karakter, f.eks. baser af pyridintypen og især pyridin selv. Spaltningen af det sædvanligvis ikke-isolerede ozonid sker normalt under de betingelser, som man anvender til dets fremstilling, d.v.s. i nærværelse af et egnet opløsningsmiddel eller en opløsningsmiddelblanding samt under køling eller let opvarmning, hvorved man fortrinsvis arbejder ved temperaturer på ca. -10°C til ca. $+25^{\circ}\text{C}$ og sædvanligvis afslutter reaktionen ved stuetemperatur.

Forbindelserne med formlen I kan ligeledes fremstilles ved, at man behandler en cephemforbindelse med formlen



der i 2,3- eller 3,4-stilling har en dobbeltbinding, eller i et l-oxid af en 3-cephemforbindelse med formlen III med en persyre og i en opnået 3-formyloxy-4- $\text{R}^{2\text{A}}$ -carbonyl-7-N- $\text{R}^{1\text{a}}$ -amino-cephem-forbindelse eller et l-oxid deraf spalter formyloxygruppen og om ønsket gennemfører de ovennævnte supplerende trin.

Den ovennævnte reaktion gennemføres efter Baeyer-Villiger-oxidationsmetoden. Man anvender i denne oxidationsreaktion uorganiske persyrer, der består af ikke-metalliske grundstoffer, organiske persyrer eller blandinger af hydrogenperoxid og syrer, især organiske carboxylsyrer, med en dissociationskonstant på mindst 10^{-5} . Egnede uorganiske persyrer er period- og persvovlsyre. Organiske persyrer er tilsvarende percarboxyl- og persulfonsyrer, der kan tilsættes som sådanne eller dannes in situ ved anvendelse af mindst ét ækvivalent hydrogenperoxid

og en carboxylsyre. Derved er det hensigtsmæssigt at anvende et stort overskud af carboxylsyre, når f.eks. eddikesyre anvendes som opløsningsmiddel. Egnede persyrer er f.eks. permyresyre, pereddikesyre, trifluorpereddikesyre, permaleinsyre, perbenzoesyre, 3-chlorperbenzoesyre, monoperphthalsyre eller p-toluenpersulfonsyre. Reaktionen gennemføres fortrinsvis i nærværelse af et inaktivt opløsningsmiddel, såsom et eventuelt halogeneret carbonhydrid, f.eks. methylenchlorid eller chloroform, og fortrinsvis under køling, f.eks. ved temperaturer på ca. -10°C til ca. 20°C .

I en opnået 3-formyloxy-4- $\text{R}^{2\text{A}}$ -carbonyl-7-N- $\text{R}^{1\text{a}}$ -amino-cephem-forbindelse kan formyloxygruppen spaltes ved solvolyse, især hydrolyse, fortrinsvis i nærværelse af et basisk middel, såsom et alkalimetallhydrogencarbonat, f.eks. natrium- eller kaliumhydrogencarbonat.

Alt efter de ovennævnte oxidationsreaktioners art får man en forbindelse med formlen I eller det tilsvarende l-oxid eller en blanding af de to forbindelser. En sådan blanding kan opdeles i forbindelsen med formlen I og det tilsvarende l-oxid, eller man kan oxidere dentil et ensartet l-oxid af en forbindelse med formlen I.

En blanding af en forbindelse med formlen I og det tilsvarende l-oxid kan opdeles i enkeltkomponenterne på sædvanlig måde, f.eks. ved fraktioneret krystallisation eller ved kromatografi (f.eks. søjlekromatografi, tyndtlagskromatografi).

Endvidere kan man oxidere en opnået blanding af en forbindelse med formlen I og et l-oxid deraf eller en opnået forbindelse med formlen I til det tilsvarende l-oxid. Som egnede oxidationsmidler kommer på tale uorganiske persyrer, der har et reduktionspotential på mindst + 1,5 volt og består af ikke-metalliske grundstoffer, organiske persyrer eller blandinger af hydrogenperoxid og syrer, især organiske carboxylsyrer, med en dissociationskonstant på mindst 10^{-5} . Egnede uorganiske persyrer er period- og persvovlsyre. Organiske persyrer er tilsvarende percarboxyl- og persulfonsyrer, der kan tilsættes som sådanne eller dannes in situ ved anvendelse af mindst ét ækvivalent hydrogenperoxid og en carboxylsyre. Derved er det hensigtsmæssigt at anvende et stort overskud af carboxylsyre, når f.eks. eddikesyre anvendes som opløsningsmiddel. Egnede persyrer er f.eks. permyresyre, pereddikesyre, trifluorpereddikesyre, permaleinsyre, perbenzoesyre, 3-chlorperbenzoesyre, monoperphthalsyre eller p-toluenpersulfonsyre.

Oxidationen kan ligeledes gennemføres under anvendelse af hydrogenperoxid med katalytiske mængder af en syre med en dissociationskonstant på mindst 10^{-5} , hvorved man kan anvende lave koncentrationer, f.eks. 1-2% og mindre, men også større mængder syre. Derved afhænger blandings virkning i første række af syrens styrke. Egnede blandinger er f.eks. blandinger af hydrogenperoxid og eddikesyre, perchlorsyre eller trifluoreddikesyre.

Den ovennævnte oxidation kan gennemføres i nærværelse af egnede katalysatorer. Således kan f.eks. oxidationen med percarboxylsyrer katalyseres ved nærværelse af en syre med en dissociationskonstant på mindst 10^{-5} , hvorved deres virkning afhænger af deres styrke. Som katalysatorer egnede syrer er f.eks. eddikesyre, perchlorsyre og trifluoreddikesyre. Sædvanligvis anvender man mindst ækvimolære mængder af oxidationsmidlet, fortrinsvis et ringe overskud på ca. 10% til ca. 20%, hvorved man også kan anvende større overskud, d.v.s. indtil den 10-dobbelte mængde af oxidationsmidlet eller derover. Oxidationen gennemføres under milde betingelser, f.eks. ved temperaturer på ca. -50°C til ca. $+100^{\circ}\text{C}$, fortrinsvis på ca. -10°C til ca. $+40^{\circ}\text{C}$.

Oxidationen af cepham-3-on-forbindelser til de tilsvarende 1-oxider kan også gennemføres ved behandling med ozon, endvidere med organiske hypohalogenitforbindelser, såsom lavalkyl-hypochloriter, f.eks. tert. butylhypochlorit, som man anvender i nærværelse af inaktive opløsningsmidler, såsom eventuelt halogenerede carbonhydrider, f.eks. methylenchlorid, og ved temperaturer på ca. -10°C til ca. $+30^{\circ}\text{C}$, med periodatforbindelser, såsom alkalimetallperiodater, f.eks. kaliumperiodat, som man fortrinsvis anvender i et vandigt medium ved en pH-værdi på ca. 6 og ved temperaturer på ca. -10°C til ca. $+30^{\circ}\text{C}$, med iodbenzendichlorid, som man anvender i et vandigt medium, fortrinsvis i nærværelse af en organisk base, f.eks. pyridin, og under køling, f.eks. ved temperaturer på ca. -20°C til ca. 0°C , eller med et vilkårligt andet oxidationsmiddel, der egner sig til omdannelse af en thio- til en sulfoxidgruppering.

Alt efter det anvendte oxidationsmiddel får man 1α - eller 1β -oxid eller en blanding af de to.

Opnåede forbindelser med formlen I kan overføres til andre forbindelser med formlen I, hvorved man må passe på at vælge reaktionsbetingelserne således, at oxogruppen i 3-stilling og den beskyttede carboxylgruppe med formlen $-C(=O)-R^{2A}$ forbliver intakte, hvorved oxogruppen også kan være beskyttet og f.eks. foreligge i form af en funktionelt omdannet enolgruppe, såsom en silyleret eller stannylret enolgruppe, eller en ketalgruppe. Desuden kan om nødvendigt frie funktionelle grupper, der ikke deltager i reaktionen, være beskyttet på i og for sig kendt måde, frie aminogrunder f.eks. ved acylering, tritylering eller silylering, frie hydroxy- eller mercapto-grupper f.eks. ved forethering eller forestering, og frie carboxylgrupper, f.eks. ved forestering, inklusive silylering. Disse grupper kan om ønsket frigøres bagefter på i og for sig kendt måde.

I en opnået forbindelse kan f.eks. en aminobeskyttelsesgruppe R^{1A} , især en let fraspaltelig acylgruppe, fraspaltes på i og for sig kendt måde, f.eks. en α -polyforgrenet lavalkoxycarbonylgruppe, såsom tert.butylloxycarbonyl, ved behandling med trifluoreddikesyre og en 2-halogen-lavalkoxycarbonylgruppe, såsom 2,2,2-trichlorethoxycarbonyl eller 2-iodethoxycarbonyl, eller en phenacyloxycarbonylgruppe ved behandling med et egnet reducerende middel eller en tilsvarende metalforbindelse, f.eks. zink, eller en chrom-II-forbindelse, såsom -chlorid eller -acetat, med fordel i nærværelse af et middel, der sammen med metallet eller metalforbindelsen danner nascerende hydrogen, fortrinsvis i nærværelse af vandholdig eddikesyre. I en opnået forbindelse med formlen I kan endvidere en acylgruppe R^{1A} , hvori eventuelt tilstedeværende frie funktionelle grupper eventuelt er beskyttet, aminogrunder f.eks. i form af acylaminogrunder eller silylerede aminogrunder, og/eller carboxygrupper f.eks. i form af foresterede eller silylerede carboxygrupper, fraspaltes ved behandling med et imidhalogeniddannende middel, omsætning af det dannede imidhalogenid med en alkohol og spaltning af den dannede iminoether.

Imidhalogeniddannende midler, hvori halogen er bundet til et elektrofilt centralatom, er fremfor alt syrehalogenider, såsom syrebromider

og især syrechlorider. Det drejer sig i første række om syrehalogenider af uorganiske syrer, fremfor alt af phosphorholdige syrer, såsom phosphoroxo-, phosphortri- og især phosphorpentahalogenider, f.eks. phosphoroxychlorid, phosphortrichlorid, og i første række phosphorpentachlorid, endvidere pyrocatechyl-phosphortrichlorid, samt syrehalogenider, især -chlorider, af svovlholdige syrer eller af carboxylsyrer, såsom thionylchlorid, phosgen eller oxalylchlorid.

Omsætningen med et af de nævnte imidhalogeniddannende midler foretages sædvanligvis i nærværelse af en egnet, især organisk base, i første række en tertiær amin, f.eks. en tertiær aliphatisk mono- eller diamin, såsom en trilavalkylamin, f.eks. trimethyl-, triethyl- eller N-ethyl-N,N-diisopropylamin, endvidere en N,N,N',N'-tetralavalkyl-lavalkylendiamin, f.eks. N,N,N',N'-tetramethyl-1,5-pentylen-diamin eller N,N,N',N'-tetramethyl-1,6-hexyldiamin, en mono- eller bicyclisk mono- eller diamin, såsom en N-substitueret, f.eks. N-lavalkyleret, alkylen-, azaalkylen- eller oxaalkylenamin, f.eks. N-methyl-piperidin eller N-methyl-morpholin, endvidere 2,3,4,6,7,8-hexahydro-pyrrolo [1,2-a]pyrimidin (diazabicyclononen, DBN), eller en tertiær aromatisk amin, såsom en dilavalkylanilin, f.eks. N,N-dimethylanilin, eller i første række en tertiær heterocyclisk, mono- eller bicyclisk base, såsom quinolin eller isoquinolin, især pyridin, fortrinsvis i nærværelse af et opløsningsmiddel, såsom et eventuelt halogeneret, f.eks. chloreret, aliphatisk eller aromatisk carbonhydrid, f.eks. methylenchlorid. Derved kan man anvende omtrent ækvimolære mængder af det imidhalogeniddannende middel og basen; sidstnævnte kan imidlertid også være til stede i over- eller underskud, f.eks. i ca. 0,2 til ca. 1 gange mængden af midlet, eller i et indtil ca. 10-dobbelt, især ca. 3- til 5-dobbelt, overskud.

Reaktionen med det imidhalogeniddannende middel gennemføres fortrinsvis under køling, f.eks. ved temperaturer på ca. -50°C til ca. $+10^{\circ}\text{C}$, hvorved man dog også kan arbejde ved højere temperaturer, d.v.s. ved f.eks. indtil ca. 75°C , såfremt udgangsstofferne og produkternes stabilitet tillader en forhøjet temperatur.

Imidhalogenidproduktet, som man sædvanligvis videreforarbejder uden isolering, omsættes til iminoetheren med en alkohol, fortrinsvis i nærværelse af en af de ovennævnte baser. Egnede alkoholer er f.eks. aliphatiske samt araliphatiske alkoholer, i første række eventuelt

substituerede, såsom halogenerede, f.eks. chlorerede eller yderligere hydroxygrupper indeholdende, lavalkanoler, f.eks. ethanol, propanol eller butanol, især methanol, endvidere 2-halogen-lavalkanoler, f.eks. 2,2,2-trichlorethanol eller 2-bromethanol, samt eventuelt substituerede phenyl-lavalkanoler, såsom benzylalkohol. Sædvanligvis anvender man et, f.eks. til ca. 100-dobbelt, overskud af alkoholen, og arbejder fortrinsvis under køling, f.eks. ved temperaturer på ca. -50°C til ca. 10°C .

Iminoetherproduktet kan med fordel underkastes spaltningen uden isolering. Spaltningen af iminoetheren opnås ved behandling med en egnet hydroxyforbindelse, fortrinsvis ved hjælp af hydrolyse, endvidere ved alkoholyse, hvorved sidstnævnte ved anvendelse af et overskud af alkoholen kan ske direkte i tilslutning til iminoetherdannelsen. Der ved anvender man fortrinsvis vand eller en alkohol, især en lavalkanol, f.eks. methanol, eller en vandig blanding af et organisk opløsningsmiddel, såsom en alkohol. Man arbejder sædvanligvis i et surt medium, f.eks. ved en pH-værdi på ca. 1 til ca. 5, som man om nødvendigt kan indstille ved tilsætning af et basisk middel, såsom et vandigt alkalimetahydroxid, f.eks. natrium- eller kaliumhydroxid, eller en syre, f.eks. en mineralsyre eller organisk syre, såsom saltsyre, svovlsyre, phosphorsyre, hydrogenborfluorid, trifluoreddikesyre eller p-toluensulfonsyre.

Den ovenfor beskrevne tretrinshemgangsmåde til fraspaltning af en acylgruppe gennemføres med fordel uden isolering af imidhalogenid- og iminoethermellemprodukterne, sædvanligvis i nærværelse af et organisk opløsningsmiddel, der forholder sig inaktivt overfor reaktionsdeltagerne, såsom et eventuelt halogeneret carbonhydrid, f.eks. methylenchlorid, og/eller i en atmosfære af en inaktiv gas, såsom nitrogen.

Hvis man omsætter det efter ovennævnte fremgangsmåde opnåede imidhalogenidmellemprodukt i stedet for med en alkohol med et salt, såsom et alkalimetalsalt af en carboxyl-, især en sterisk hindret carboxylsyre, får man en forbindelse med formlen I, hvori gruppen R^{1a} er en acylgruppe.

Visse acylgrupper R^{1A} i en acylaminogruppering i ifølge opfindelsen opnåede forbindelser, som f.eks. en 5-amino-5-carboxy-valerylgruppe, hvori carboxyl eventuelt er beskyttet, f.eks. ved forestering, især med diphenylmethyl, og/eller aminogruppen eventuelt er beskyttet, f.eks. ved acylering, især med en acylrest af en organisk carboxylsyre, såsom halogenlavalkanoyl, f.eks. dichloracetyl, eller phthaloyl, kan også fraspaltes ved behandling med et nitroserende middel, såsom nitrosylchlorid, med et carbocyclisk arendiazoniumsalt, såsom benzendiazoniumchlorid, eller med et middel, der afgiver positivt halogen, såsom et N-halogen-amid eller -imid, f.eks. N-bromsuccinimid, fortrinsvis i et egnet opløsningsmiddel eller en opløsningsmiddelblanding, såsom myresyre sammen med en nitro- eller cyan-lavalkan, og tilsætning af et hydroxylholdigt middel, såsom vand eller en lavalkanol, f.eks. methanol, til reaktionsproduktet, eller, såfremt aminogruppen i 5-amino-5-carboxy-valerylgruppen R^{1A} er usubstitueret, og carboxygruppen er beskyttet, f.eks. ved forestering, ved henstand i et inaktivt opløsningsmiddel, såsom dioxan eller et halogeneret aliphatisk carbonhydrid, f.eks. methylenchlorid, og om nødvendigt oparbejdning af den frie eller monoacylerede aminoforbindelse efter i og for sig kendte metoder.

En formylgruppe R^{1A} kan også fraspaltes ved behandling med et surt middel, f.eks. p-toluensulfonsyre eller hydrogenchlorid, et svagt basisk middel, f.eks. fortyndet ammoniak, eller et decarbonyleringsmiddel, f.eks. tris-(triphenylphosphin)-rhodiumchlorid.

En triarylmethyl-, såsom en tritylgruppe R^{1A} kan fraspaltes f.eks. ved behandling med et surt middel, såsom en mineralsyre, f.eks. hydrogenchlorid.

I en forbindelse med formlen I, hvori R^{1a} er hydrogen, og oxogruppen i 3-stilling om nødvendigt er beskyttet, f.eks. som angivet, kan den frie aminogruppe beskyttes efter i og for sig kendte metoder, f.eks. acyleres ved behandling med syrer, såsom carboxylsyrer, eller reaktionsdygtige syrederivater deraf.

Såfremt en fri syre, fortrinsvis med beskyttede, eventuelt tilstede-værende funktionelle grupper, såsom en eventuelt tilstede-værende aminogruppe, anvendes til acylering, anvender man sædvanligvis egnede kondensationsmidler, såsom carbodiimider, f.eks. N,N'-diethyl-, N,N'-dipropyl-, N,N'-diisopropyl-, N,N'-dicyclohexyl- eller N-ethyl-N'-3-dimethylaminopropyl-carbodiimid, egnede carbonylforbindelser, f.eks. carbonyldiimidazol, eller isoxazoliniumsalte, f.eks. N-ethyl-5-phenyl-isoxazolinium-3'-sulfonat og N-tert.butyl-5-methyl-isoxazoliniumperchlorat, eller en egnet acylaminoforbindelse, f.eks. 2-ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinolin.

Kondensationsreaktionen gennemføres fortrinsvis i et af de nedenfor nævnte, vandfrie reaktionsmedier, f.eks. methylenchlorid, dimethylformamid eller acetonitril.

Et amiddannende, funktionelt derivat af en syre, fortrinsvis med beskyttede eventuelt tilstede-værende funktionelle grupper, såsom en eventuelt tilstede-værende aminogruppe, er i første række et anhydrid af en sådan syre, inklusive, og fortrinsvis et blandet anhydrid. Blandede anhydrid er f.eks. sådanne med uorganiske syrer, især hydrogenhalogenid, d.v.s. de tilsvarende syrehalogenider, f.eks. -chlorider eller -bromider, endvidere azoimid, d.v.s. de tilsvarende syreazider, en phosphorholdig syre, f.eks. phosphorsyre eller phosphorsyrning, en svovlholdig syre, f.eks. svovlsyre, eller hydrogencyanid. Andre blandede anhydrid er f.eks. sådanne med organiske syrer, såsom organiske carboxylsyrer, såsom eventuelt, f.eks. med halogen, såsom fluor eller chlor, substituerede lavalkancarboxylsyrer, f.eks. pivalinsyre eller trichloreddikesyre, eller med halvestere, især lavalkylhalvestere, af kulsyre, såsom ethyl- eller isobutylhalvesteren af kulsyre, eller med organiske, især aliphatiske eller aromatiske, sulfonsyrer, f.eks. p-toluensulfonsyre.

Endvidere kan man som acyleringsmidler anvende indre anhydrider, såsom ketener, f.eks. diketen, isocyanater (d.v.s. indre anhydrider af carbaminsyreforbindelser) eller indre anhydrider af carboxylsyreforbindelser med carboxy-substituerede hydroxy- eller aminogrupeer, såsom mandelsyre-O-carboxanhydrid eller anhydridet af l-N-carboxy-amino-cyclohexancarboxylsyre.

Andre syrederivater, der er egnet til reaktion med den frie amino-gruppe, er aktiverede estere, sædvanligvis med beskyttede, eventuelt tilstedeværende funktionelle grupper, såsom estere med vinyloge alkoholer (d.v.s. enoler), såsom vinyloge lavalkanoler, eller arylestere, såsom fortrinsvis, f.eks. med nitro eller halogen, såsom chlor, substituerede phenylestere, f.eks. pentachlorphenyl-, 4-nitrophenyl- eller 2,4-dinitrophenylestere, heteroaromatiske estere, såsom benztriazolestere, eller diacyliminoestere, såsom succinylimino- eller phthalyliminoestere.

Andre acyleringsderivater er f.eks. substituerede formiminoderivater, såsom substituerede N,N-dimethylchlorformiminoderivater af syrer, eller N-substituerede N,N-diacylaminer, såsom en N,N-diacyleret anilin.

Acyleringen med et syrederivat, såsom et anhydrid, og især med et syre-halogenid, kan gennemføres i nærværelse af et syrebindende middel, f.eks. en organisk base, såsom en organisk amin, f.eks. en tertiær amin, såsom trilavalkylamin, f.eks. triethylamin, N,N-dilavalkylanilin, f.eks. N,N-dimethylanilin, eller en base af pyridintypen, f.eks. pyridin, en uorganisk base, f.eks. et alkalimetal- eller jordalkalimetalhydroxid, -carbonat eller -hydrogencarbonat, f.eks. natrium-, kalium- eller calciumhydroxid, -carbonat eller -hydrogencarbonat, eller en oxiran, f.eks. et lavere 1,2-alkylenoxid, såsom ethylenoxid eller propylenoxid.

Ovennævnte acylering kan foretages i vandigt eller fortrinsvis vandfrit opløsningsmiddel eller en opløsningsmiddelblanding, f.eks. i et carboxylsyreamid, såsom N,N-dilavalkylamid, f.eks. dimethylformamid, et halogeneret carbonhydrid, f.eks. methylenchlorid, carbontetrachlorid eller chlorbenzen, en keton, f.eks. acetone, en ester, f.eks. ethylacetat, eller et nitril, f.eks. acetonitril, eller blandinger deraf og om nødvendigt ved sænket eller forhøjet temperatur og/eller i en atmosfære af en inaktiv gas, såsom nitrogen.

Derved kan en acylgruppe også indføres trinvis. Således kan man f.eks. i en forbindelse med formlen I med en fri aminogruppe indføre en halogen-lavalkanoyl-, f.eks. en bromacetylgruppe, eller f.eks. ved behandling med et kulsyredihalogenid, såsom phosgen, en halogencarbonyl-, f.eks. chlorcarbonylgruppe, og omsætte en således opnået N-(halogen-lavalkanoyl)- eller N-(halogencarbonyl)-aminoforbindelse med

egnede udbytningsreagenser, såsom basiske forbindelser, f.eks. tetrazol, thioforbindelser, f.eks. 2-mercapto-1-methyl-imidazol, eller metalsalte, f.eks. natriumazid, eller alkoholer, såsom lavalkanoler, f.eks. tert.butanol, og således nå til substituerede N-lavalkanoyl- eller N-hydroxycarbonylaminoforbindelser.

Acyleringen kan også ske ved udbytning af en allerede eksisterende acylgruppe med en anden, fortrinsvis sterisk hindret acylgruppe, f.eks. ifølge den ovenfor beskrevne fremgangsmåde ved, at man fremstiller imidhalogenidforbindelsen, behandler denne med et salt af en syre og hydrolytisk fraspalter en af de i det således opnåede produkt tilstedeværende acylgrupper, sædvanligvis den sterisk mindst hindrede acylgruppe.

I en forbindelse med formlen I, hvori R^{1a} er hydrogen, kan den frie aminogruppe også beskyttes ved indføring af en triarylmethylgruppe, f.eks. ved behandling med en reaktionsdygtig ester af en triarylmethanol, såsom tritylchlorid, fortrinsvis i nærværelse af et basisk middel, såsom pyridin.

En aminogruppe kan også beskyttes ved indføring af en silyl- og stannylgruppe. Sådanne grupper indføres på i og for sig kendt måde, f.eks. ved behandling med et egnet silyleringsmiddel, såsom en dihalogen-dilavalkyl-silan, lavalkoxy-lavalkyl-dihalogen-silan, eller et trilavalkyl-silyl-halogenid, f.eks. dichlor-dimethylsilan, methoxymethyl-dichlor-silan, trimethylsilylchlorid eller dimethyl-tert.butylsilylchlorid, hvorved man anvender sådanne silylhalogenidforbindelser fortrinsvis i nærværelse af en base, f.eks. pyridin, med en eventuelt N-mono-lavalkyleret, N,N-di-lavalkyleret, N-trilavalkylsilyleret eller N-lavalkyl-N-trilavalkylsilyleret N-(tri-lavalkylsilyl)-amin (se f.eks. britisk patent nr. 1.073.530) eller med et silyleret carboxylsyreamid, såsom et bis-trilavalkylsilyl-acetamid, f.eks. bis-trimethylsilyl-acetamid, eller trifluorsilylacetamid, endvidere med et egnet stannyleringsmiddel, såsom et bis-(tri-lavalkyl-tin)-oxid, f.eks. bis-(tri-n-butyl-tin)-oxid, et tri-lavalkyl-tinhydroxid, f.eks. triethyl-tin-hydroxid, en trilavalkyl-lavalkoxytin-, tetra-lavalkoxytin- eller tetralavalkyl-tinforbindelse, samt et tri-lavalkyl-tin-halogenid, f.eks. tri-n-butyl-tinchlorid (se f.eks. hollandsk fremlæggelsesskrift nr. 67/11107).

I en opnået forbindelse med en foresteret gruppering med formelen $-C(=O)-R^{2A}$ kan denne overføres til en anden foresteret carboxygruppe med denne formel, f.eks. 2-chlorethoxycarbonyl eller 2-bromethoxycarbonyl til 2-iodethoxycarbonyl ved behandling med et iodsalt, såsom natriumiodid, i nærværelse af et egnet opløsningsmiddel, såsom acetone.

Ved fremgangsmåden samt eventuelle supplerende foranstaltninger kan om nødvendigt i reaktionen ikke deltagende, frie funktionelle grupper i udgangsstofferne eller i de opnåede forbindelser beskyttes forbigående på i og for sig kendt måde, f.eks. frie aminogrunder f.eks. ved acylering, tritylering eller silylering, frie hydroxy- eller mercaptogrunder f.eks. ved forethering eller forestering og frie carboxylgrunder f.eks. ved forestering, inklusive silylering, og efter endt reaktion frigøres på i og for sig kendt måde, om ønsket, enkeltvis eller samlet. Således kan man fortrinsvis beskytte f.eks. amino-, hydroxy-, carboxyl- eller phosphonogrunder i en acylgruppe R^{1A} f.eks. i form af acylamino-, såsom de ovennævnte, f.eks. 2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino-, 2-bromethoxycarbonylamino-, 4-methoxybenzyloxycarbonylamino-, diphenylmethoxycarbonylamino- eller tert.butyloxycarbonylamino-, aryl- eller aryllavalkylthioamino-, f.eks. 2-nitrophenylthioamino-, eller arylsulfonylamino-, f.eks. 4-methylphenylsulfonylamino-, eller 1-lavalkoxy-carbonyl-2-propylidenaminogrunder, henholdsvis acyloxy-, såsom de ovennævnte, f.eks. tert.butyloxycarbonyloxy-, 2,2,2-trichlorethoxycarbonyloxy- eller 2-bromethoxycarbonyloxygrunder, henholdsvis foresterede carboxy-, såsom de ovennævnte, f.eks. diphenylmethoxycarbonylgrunder, henholdsvis 0,0'-disubstituerede phosphono-, såsom de ovennævnte, f.eks. 0,0'-dilavalkylphosphono-, f.eks. 0,0'-dimethylphosphonogrunder, og bagefter om ønsket, f.eks. delvis, eventuelt efter omdannelse af beskyttelsesgruppen, f.eks. en 2-bromethoxycarbonyl- til en 2-iod-ethoxycarbonylgruppe, på i og for sig kendt måde og alt efter beskyttelsesgruppens art, f.eks. en 2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino- eller 2-iodethoxycarbonylamino- gruppe ved behandling med egnede reduktionsmidler, såsom zink i nærværelse af vandig eddikesyre, en diphenylmethoxycarbonylamino- eller tert.butyloxy-carbonylamino- gruppe ved behandling med myre- eller trifluoreddike-

syre, en aryl- eller aryllavalkylthioaminogruppe ved behandling med et nucleofilt reagens; såsom svovlsyring, en arylsulfonylaminogruppe ved hjælp af elektrolytisk reduktion, en l-lavalkoxycarbonyl-2-propylidenaminogruppe ved behandling med vandig mineralsyre, en tert. butyloxycarbonyloxygruppe ved behandling med myre- eller trifluoreddikesyre, 2,2,2-trichlorethoxycarbonyloxygruppe ved behandling med et kemisk reduktionsmiddel, såsom zink i nærværelse af vandig eddikesyre, en diphenylmethoxycarbonylgruppe ved behandling med myre- eller trifluoreddikesyre eller ved hydrogenolyse eller en 0,0'-disubstitueret phosphonogruppe ved behandling med et alkalimetahalogenid.

Salte af forbindelser med formlen I kan fremstilles på i og for sig kendt måde. Således kan man danne salte af sådanne forbindelser med sure grupper, f.eks. ved behandling med metalforbindelser, såsom alkalimetalsalte af egnede carboxylsyrer, f.eks. natriumsaltet af α -ethyl-capronsyre, eller med ammoniak eller en egnet organisk amin, hvorved man fortrinsvis anvender støkiometriske mængder eller kun et lille overskud af det saltdannende middel. Syreadditionssalte af forbindelser med formlen I med basiske grupperinger får man på sædvanlig måde, f.eks. ved behandling med en syre eller et egnet anionbytteregens. Indre salte af forbindelser med formlen I, der indeholder en saltdannende amino-gruppe og en fri carboxylgruppe, kan f.eks. dannes ved neutralisation af salte, såsom syreadditionssalte, til det isoelektriske punkt, f.eks. med svage baser, eller ved behandling med flydende ionbyttere.

Salte af l-oxider af forbindelser med formlen I med saltdannende grupper kan fremstilles på analog måde.

Salte kan overføres til de frie forbindelser på sædvanlig måde, metal- og ammoniumsalte f.eks. ved behandling med egnede syrer, og syreadditionssalte f.eks. ved behandling med et egnet basisk middel.

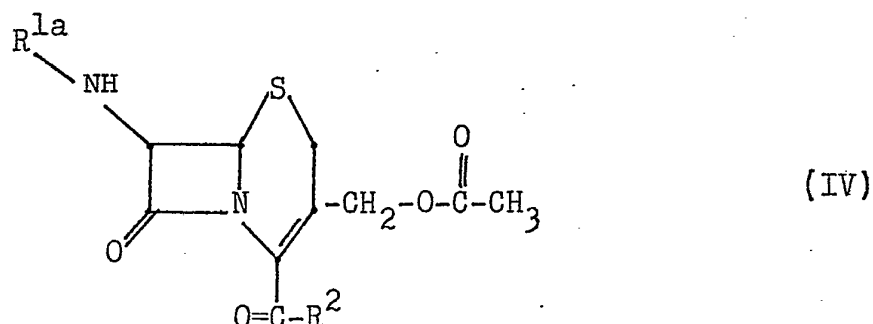
Opnåede blandinger af isomere kan opdeles i de enkelte isomere efter i og for sig kendte metoder, blandinger af diastereomere isomere f.eks. ved fraktioneret krystallisation, adsorptionskromatografi (kolonne- eller tyndtlagskromatografi) eller andre egnede skillemetoder. Opnåede racemater kan skilles i antipoderne på sædvanlig måde, eventuelt efter indførelse af egnede saltdannende grupperinger, f.eks. ved dannelsen af en blanding af diastereo-isomere salte med optisk ak-

tive saltdannende midler, adskillelse af blandingen i de diastereo-isomere salte og overførelse af de fraskilte salte til de frie forbindelser eller ved fraktioneret krystallisation af optisk aktive opløsningsmidler.

Fremgangsmåden omfatter også de udførelsesformer, efter hvilke forbindelser, der fås som mellemprodukter, anvendes som udgangsstoffer, og hvor de resterende fremgangsmådetrin gennemføres med disse, eller hvor fremgangsmåden afbrydes på et vilkårligt trin; endvidere kan udgangsstoffer anvendes i form af derivater, eller dannes under reaktionen.

Fortrinsvis anvendes sådanne udgangsstoffer og vælges reaktionsbetingelserne således, at man kommer til de forbindelser, der tidligere er omtalt som værende særligt foretrukne.

De anvendte udgangsstoffer med formlen II kan f.eks. fremstilles ved, at man i en cephemforbindelse med formlen

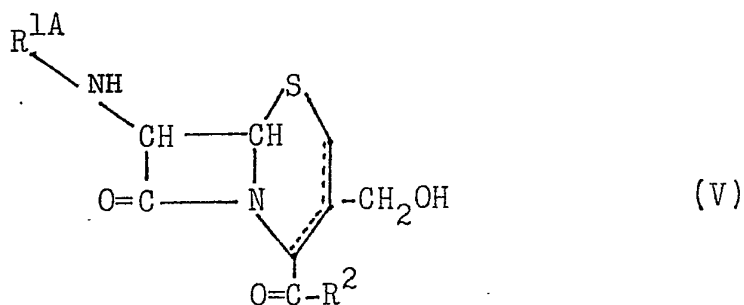


hvor R^{1a} fortrinsvis er en aminobeskyttelsesgruppe R^{1A} , og R^2 fortrinsvis er hydroxy, men også kan være en gruppe R^{2A} , overfører acetyloxymethylgruppen til en hydroxymethylgruppe, f.eks. ved hydrolyse i svagt basisk medium, såsom med en vandig natriumhydroxidopløsning ved pH-værdi 9-10, eller ved behandling med en egnet esterase, såsom et tilsvarende enzym fra *Rhizobium tritoli*, *Rhizobium lupinii*, *Rhizobium japonicum* eller *Bacillus subtilis*, omdanner en fri carboxylgruppe med formlen $-C(=O)-R^2$ funktionelt på egnet måde, f.eks. foresterer ved behandling med en diazoforbindelse, såsom diphenyldiazomethan, og omdanner hydroxymethylgruppen til en halogenmethyl-, f.eks. chlormethyl- eller iodmethylgruppe, f.eks. ved

behandling med et halogeneringsmiddel, såsom chloreringsmiddel, f.eks. thionylchlorid, eller ioderingsmiddel, såsom N-methyl-N',N'-dicyclohexyl-carbodiimidiumiodid. En chlormethylgruppe overføres til en methylengruppe i udgangsmaterialet med formlen II enten direkte, f.eks. ved behandling med en egnet chrom-II-forbindelse, såsom et uorganisk eller organisk salt deraf, f.eks. chrom-II-chlorid eller chrom-II-acetat, i et egnet opløsningsmiddel, såsom dimethylsulfoxid, eller også indirekte over en iodmethylgruppe (som man f.eks. kan danne ved behandling af chlormethylforbindelsen med et metalioidid, såsom natriumiodid, i et egnet opløsningsmiddel, såsom acetone), ved behandling af en opnået iodmethylforbindelse med et egnet reduktionsmiddel, såsom zink i nærværelse af eddikesyre.

I en forbindelse med formlen II, som man også kan få ud fra forbindelser med formlen IV ved elektrokemisk reduktion eller ved reduktion med chrom-II-salte eller aluminiumamalgam, kan en beskyttet aminogruppe i 7-stilling frigøres eller overføres til en anden beskyttet aminogruppe, og/eller en fri aminogruppe i 7-stilling kan overføres til en beskyttet aminogruppe; disse reaktioner gennemføres på i og for sig kendt måde, f.eks. som ovenfor beskrevet.

Udgangsstofferne med formlen III kan f.eks. fås ved, at man i en ovennævnt forbindelse med formlen



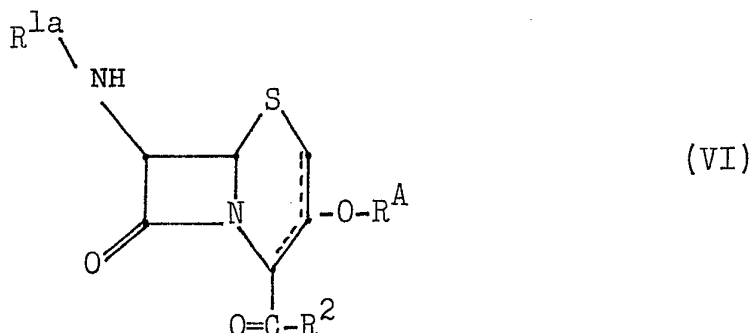
hvor R^2 fortrinsvis er hydroxy, og som i 2,3- eller 3,4-stilling indeholder en dobbeltbinding, oxiderer hydroxymethylgruppen til en formylgruppe og på et egnet trin isomeriserer en 3-cephem- til den ønskede 2-cephemforbindelse og om ønsket eller nødvendigt i en opnået forbindelse erstatter en hydroxygruppe R^2 med en egnet foretheret hydroxy- eller med en amino- eller hydrazinogruppe. Oxidationen kan f.eks. gennemføres efter den i USA-patent nr. 3.351.596 beskrevne metode, d.v.s. ved behandling med oxiderende metalforbindelser, så-

som -oxider, f.eks. chromtrioxid eller mangandioxid, 2-cephemforbindelser med fordel med 2,3-dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzoquinon og 3-cephemforbindelser med fordel med aliphatiske sulfoxider, såsom di-lavalkylsulfoxider, f.eks. dimethylsulfoxid, eller lavalkylensulf-oxider, f.eks. tetramethylensulfoxid, i nærværelse af aliphatiske carboxylsyreanhydrider, f.eks. eddikesyreanhydrid, fortrinsvis under anvendelse af et overskud af sulfoxid og en, sammenlignet med sulf-oxidet, ækvimolær mængde anhydrid, og ved temperaturer på ca. -50°C til ca. $+70^{\circ}\text{C}$, om ønsket i nærværelse af et ekstra, inaktivt opløsningsmiddel, såsom benzen eller toluen. Isomeriseringen af en 3-cephem- til den tilsvarende 2-cephemforbindelse kan f.eks. gennemføres ved behandling af en, eventuelt in situ dannet, ester eller anhydrid med en base, såsom en tertiær amin, f.eks. triethylamin, og/eller en heterocyclisk base, f.eks. pyridin.

2-Cephemudgangsstoferne med formlen III kan også få totalsyntetisk, f.eks. efter de i de østrigske patenter nr. 263.768 og 264.537 beskrevne metoder.

Som ovenfor nævnt kan forbindelserne med formlen I anvendes som mellemprodukter til fremstilling af forbindelser med cephamstruktur, hvilke forbindelser enten har værdifulde farmakologiske egenskaber eller igen på deres side kan anvendes som mellemprodukter.

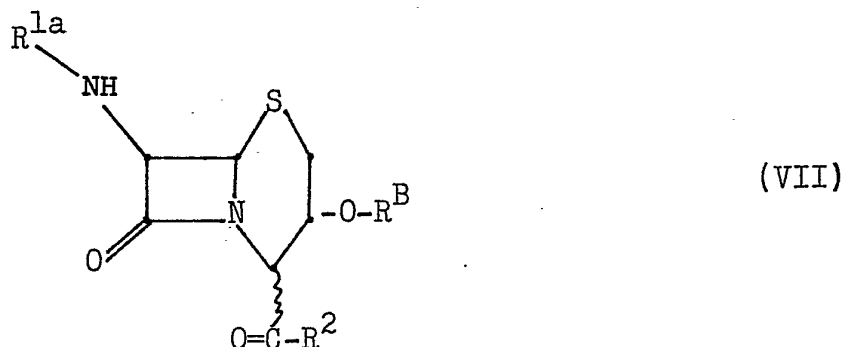
Således kan man f.eks. omdanne forbindelserne med formlen I til deres enolderivater, f.eks. til en enolether ved behandling med en eventuelt substitueret diazocarbonhydridforbindelse af aliphatisk karakter, såsom en diazolaalkan, f.eks. diazomethan, eller en phenyldiazolaalkan, såsom phenyldiazomethan, eller til en enolester ved behandling med en syre eller fortrinsvis et egnet syrederivat, såsom halogenid, f.eks. chlorid, eller anhydrid, og om ønsket i således opnåede enolderivater omdanne en beskyttet carboxylgruppe med formlen $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{2\text{A}}$ på i og for sig kendt måde til en fri carboxylgruppe og således nå til cephemforbindelser med formlen



som i 2,3- eller 3,4-stilling indeholder en dobbeltbinding, og hvori R^{1a} har den ovenfor angivne betydning, R^2 er hydroxy eller en gruppe R^{2A} , der sammen med carbonylgrupperingen danner en beskyttet carboxylgruppe, og R^A er en eventuelt substitueret carbonhydridgruppe af alifatisk karakter eller en acylgruppe. Forbindelser med formlen VI, især sådanne, hvori R^{1a} er en acylgruppe, der er indeholdt i farmakologisk aktive N-acylderivater af 6 β -amino-penam-3-carboxylsyre- og 7 β -amino-3-cephem-4-carboxylsyreforbindelser, og R^2 er hydroxy eller en foretheret hydroxygruppe, der sammen med carbonylgrupperingen danner en under fysiologiske betingelser spaltelig carboxylgruppe, og R^A har den ovenfor angivne betydning, hvorved i en acylgruppe R^{1a} eventuelt tilstedeværende funktionelle grupper, såsom amino, carboxy, hydroxy og/eller sulfo, sædvanligvis foreligger i fri form, eller salte af sådanne forbindelser med saltdannende grupper, er ved parenteral og/eller oral indgift virksomme mod mikroorganismer, såsom gram-positive bakterier, f.eks. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyrogenes* og *Diplococcus pneumoniae* (f.eks. hos mus i doser på ca. 0,001 til ca. 0,02 g/kg s.c. eller p.o.), og gram-negative bakterier, f.eks. *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus vulgaris*, *Proteus rettgeri* og *Proteus mirabilis* (f.eks. hos mus i doser på ca. 0,001 til ca. 0,15 g/kg s.c. eller p.o.), især også mod penicillin-resistente bakterier, ved ringe toksicitet. Disse hidtil ukendte forbindelser kan derfor finde anvendelse til behandling af tilsvarende infektioner, f.eks. i form af antibiotisk virksomme præparater.

Endvidere kan man i cephamforbindelserne med formlen I reducere oxo-

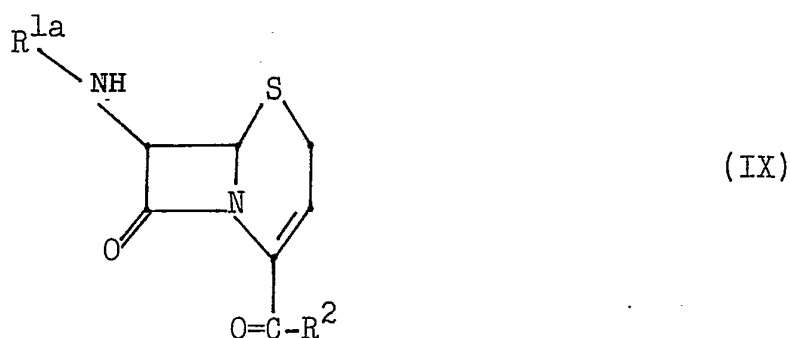
gruppen i 3-stilling til en hydroxygruppe, f.eks. ved behandling med et egnet komplekst metalhydrid, såsom natriumborhydrid, i nærværelse af et egnet opløsningsmiddel, såsom en alkohol eller ether, og om ønsket omdanne hydroxygruppen til en foresteret, især en med organiske carboxylsyrer foresteret, hydroxygruppe og/eller overføre en beskyttet carboxylgruppe med formlen $-C(=O)-R^{2A}$ til en fri carboxylgruppe. I den således opnåede cephamforbindelse med formlen



hvor R^B er hydrogen eller en acylgruppe, kan elementerne til en forbindelse med formlen



d.v.s. vand eller en syre, fraspaltes under sure eller basiske betingelser, og man får således de kendte 3-cephemforbindelser med formlen



hvor R^{1a} og R^2 har de ovenfor angivne betydninger, og i hvilke disse grupper kan overføres til hinanden på i og for sig kendt måde. Forbindelserne med formlen IX eller salte deraf har enten værdifulde farmakologiske, især antimikrobielle, egenskaber, især sådanne, hvor R^{1a} er en acylgruppe, der er indeholdt i farmakologisk aktive N-acylderivater af 6 β -amino-penam-3-carboxylsyre- og 7 β -amino-3-

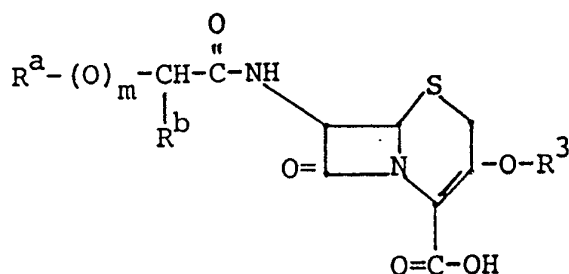
cephem-4-carboxylsyreforbindelser, og R^2 er hydroxy eller en foretæret hydroxygruppe, der sammen med carbonylgrupperingen danner en under fysiologiske betingelser spaltelig carboxylgruppe, eller salte deraf, eller kan anvendes som mellemprodukter til fremstilling af de nævnte forbindelser med farmakologiske egenskaber.

Ved de ovennævnte omdannelser af forbindelser med formlen I til forbindelser med formlen IV eller til forbindelser med formlerne V og VII behøver forbindelserne med formlen I ikke at blive isoleret; man kan overføre dem i form af rå reaktionsblandinger efter fremstilling ud fra forbindelserne med formlen II direkte til forbindelser med formlen VI eller VII eller IX.

I sammenhæng med den foreliggende beskrivelse indeholder med "lav" betegnede organiske grupper højst 7, fortrinsvis højst 4, carbonatomer. Acylgrupper indeholder højst 20, fortrinsvis højst 12, carbonatomer.

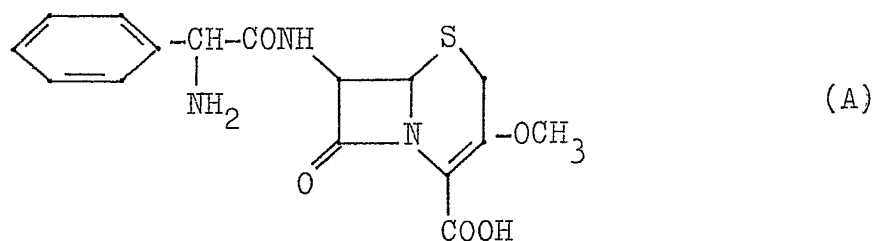
7 β -Acylamino-3-cephem-4-carboxylsyreforbindelsernes antibiotisk virkning på forskellige organismer illustreres ved hjælp af en in vitro-test på agarplader. I den følgende tabel I er diameteren angivet i mm af det med en 0,5% opløsning af forsøgsforbindelsen opnåede hæmningsområde på den inficerede agarplade. Der angives resultater fra 2 forsøg.

Tabel I

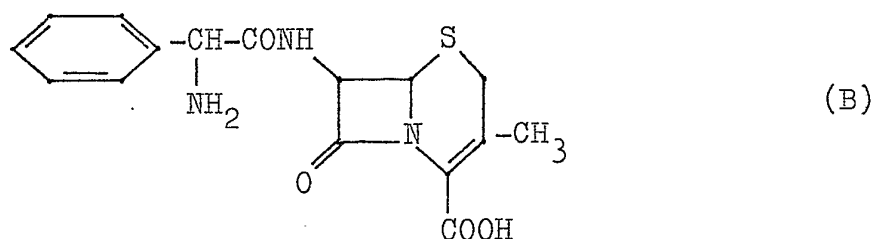


$R^a-(O)_m-$	R^b	R^3	Staph. aureus		Staph. resist.		Esch.coli	
			1	2	1	2	1	2
 -	-H	-CH ₃	25	26	17	15	12	11
 -	-H	-C ₄ H ₉ -n	29	30	17	17	10	10
 -	-NH ₂	-CH ₃	28	28	21	20	20	19
 -	-NH ₂	-C ₂ H ₅	25	25	17	17	16	16
 -	-NH ₂	-C ₄ H ₉ -n	26	27	21	21	16	16
 -	-NH ₂	-CH ₂ - 	26	25	18	18	17	17
 -	-NH ₂	-CH ₃	26	27	22	21	20	18
HO-  -	-NH ₂	-CH ₃	26	26	20	20	19	18
 -	-NH ₂	-CH ₃	26	26	19	18	20	19
 -O-	-H	-CH ₃	26	26	22	22	-	-
 -	-OH	-CH ₃	28	28	17	17	24	24

Endvidere sammenlignes den antibiotiske virkning af en 7 β -amino-3-cephem-4-carboxylsyreforbindelse med formlen



med virkningen af den kendte forbindelse cephalixin



Der udføres in vivo-test på mus ved peroral indgivelse af forsøgsforbindelsen ad en eller to gange samtidig med infektionen. Den anden indgivelse sker 3 timer efter den første.

Til bestemmelse af ED₅₀-værdien anvendes der til hvert forsøg et forskelligt antal forsøgsdyr, nemlig mellem 35 og 139 for forbindelse A (i gennemsnit væsentligt over 50) og mellem 60 og 230 for forbindelse B (i gennemsnit ca. 100). Resultaterne fremgår af nedenstående tabel II.

Tabel II

Sygdomsfremkalder	Indgivelse	ED ₅₀ (mg/kg)	
		Forbindelse A	Forbindelse B
Staph.aureus 10 B (K 1098)	1 x p.o.	6	8
Staph.aureus Smith (K 322)	1 x p.o.	0,6	0,8
Str.pyogenes Aronson (K 1129)	2 x p.o.	2,5	8
Dipl.pneumoniae 3/84 (K 1126)	2 x p.o.	16	55
E.coli 205 (K 1075)	2 x p.o.	30	78

Tabel II (fortsat)

E.coli 205 R ⁺ TEM (K 1256)	2 x p.o.	48	34
E.coli 2018 R ⁺ TEM (K 1187)	2 x p.o.	38	50
E.coli 5 (K 1258)	2 x p.o.	13	28
Salmonella typh. 273 (K 1127)	2 x p.o.	60	170
Salmonella typh. 277 (K 1079)	2 x p.o.	65	150
Shigella flexn. 11836 (K 1135)	2 x p.o.	25	95
Klebsiella pneum. 327 (K 1081)	2 x p.o.	120	250
Klebsiella pneum. 329 (K 1132)	2 x p.o.	40	90
Proteus morgani 2359 (K 1078)	2 x p.o.	> 300	1000
Proteus vulgaris (K 1076)	2 x p.o.	25	50
Proteus rettgeri (K 856)	2 x p.o.	14	50
Proteus mirabilis 774 (K 1108)	2 x p.o.	54	130
Proteus mirabilis (K 564)	2 x p.o.	27	60

Disse data viser, at forbindelse A ved den for denne forbindelses-type betydningsfulde orale indgivelse er det i handelen bragte præparat B ("Cephalexin") væsentligt overlegen over for et antal sygdomsfremkaldere, bl.a. under hensyn til de for denne indgivelsesmåde konstaterede toksicitetsværdier:

Akut LD₅₀ p.o. (mg/kg)

Forbindelse A	> 6000
Forbindelse B	3000

De følgende eksempler tjener til illustration af opfindelsen.

Eksempel 1.

En opløsning af 0,50 g 3-methylen-7 β -phenylacetylamino-cepham-4 α -carboxylsyre-diphenylmethylester i 100 ml methanol behandles ved -70°C i 6,5 minutter med en oxygen-ozon-strøm, indeholdende 0,175 mmol/min. ozon. Til reaktionsblandingen sættes 0,5 ml dimethylsulfid, og der omrøres i 1 time ved -70°C, så i 2 timer ved stuetemperatur og inddampes til tørhed. Remanensen i methylenchlorid kromatograferes på 15 g silicagel. Man eluerer med methylenchlorid den amorfe 7 β -phenylacetylamino-cepham-3-on-4 ξ -carboxylsyrediphenylmethylester; tyndtlagskromatografi (silicagel): $R_f \sim 0,47$ (system: toluen/acetone/methanol/eddikesyre 80:10:5:5); infrarødt absorptionsspektrum (i methylenchlorid): karakteristiske bånd ved 2,95 μ , 5,61 μ , 5,77 μ , 5,85 μ , 5,95 μ , 6,21 μ og 6,87 μ ; forbindelsen giver en positiv jern-III-chlorid-reaktion, hvorefter tilstedeværelsen af enolformen kan sluttes.

Med methylenchlorid indeholdende 10% acetone kan der elueres en mere polær forbindelse, der højst sandsynligt er identisk med 7 β -phenylacetylamino-cepham-3-on-4 ξ -carboxylsyrediphenylmethylester-1-oxid; tyndtlagskromatogram (silicagel): $R_f = 0,22$ (system: toluen/acetone/methanol/eddikesyre 80:10:5:5); infrarødt absorptionsspektrum (i methylenchlorid): karakteristiske bånd ved 2,96 μ , 5,58 μ , 5,76 μ (skulder), 5,83 μ , 5,97 μ , 6,22 μ og 6,61 μ ; forbindelsen giver en positiv jern-III-chlorid-reaktion, hvorefter tilstedeværelsen af enolformen kan sluttes.

Udgangsmaterialet kan fremstilles som følger:

En opløsning af 11,82 g af det rå natriumsalt af 3-hydroxymethyl-7 β -phenylacetylamino-3-cephem-4-carboxylsyre (fremstillet ved enzymatisk desacetylering af natriumsaltet af 3-acetyloxymethyl-7 β -phenylacetylamino-3-cephem-4-carboxylsyre ved hjælp af en rensset enzymekstrakt af *Bacillus subtilis*, stamme ATCC 6633, og påfølgende lyofilisering af reaktionsopløsningen) i 200 ml vand overhældes med 400 ml ethylacetat og syrnes med koncentreret vandig phosphorsyre til en pH-værdi på 2. Den vandige fase skilles fra og efterekstraheres to gange, hver gang med 150 ml ethylacetat. De forenede organiske ekstrakter vaskes fire gange, hver gang med 50 ml vand og tørres over magnesiumsulfat

og inddampes til ca. 400 ml. Til opløsningen sætter man overskud af diphenyldiazomethan, lader henstå i 3 timer ved stuetemperatur og filtrerer så det kornede krystallinske bundfald fra. Filtratet indampes til ca. 200 ml; i varmen tilsættes cyclohexan, og efter afkøling til stuetemperatur henstilles i nogen tid ved ca. 4°C. Bundfaldet filtreres fra og omkrystalliseres af en blanding af acetone og cyclohexan; den således opnåede 3-hydroxymethyl-7β-phenylacetylamino-3-cephem-4-carboxylsyrediphenylmethylester smelter ved 176-176,5°C (ukorr.); $[\alpha]_D^{20} = -6^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,231% i chloroform); tyndtlagskromatogram (silicagel, påvisning med ioddamp eller ultraviolet lys, 254 mμ); $R_f = 0,42$ (system: chloroform/acetone 4:1), $R_f = 0,43$ (system: toluen/acetone 2:1) og $R_f = 0,41$ (system: methylenchlorid/acetone 6:1).

Man opløser 1,03 g 3-hydroxymethyl-7β-phenylacetylamino-3-cephem-4-carboxylsyre-diphenylmethylester og 1,05 g N-methyl-N,N'-dicyclohexylcarbodiimidiumiodid under en nitrogenatmosfære i 25 ml absolut tetrahydrofuran og opvarmer i en time ved 35°C. Herepå tilsætter man på ny 1,05 g N-methyl-N,N'-dicyclohexylcarbodiimidiumiodid i 15 ml absolut tetrahydrofuran og lader henstå i 17 timer ved stuetemperatur under nitrogenatmosfære. Reaktionsblandingen befries for opløsningsmiddel i rotationsfordamper ved formindsket tryk. Remanensen optages i methylenchlorid og filtreres gennem en søjle af 50 g silicagel (tilsætning af 10% destilleret vand); man vasker efter med 4 portioner, hver på 100 ml methylenchlorid. Eluatet indampes til et lille volumen og kromatograferes på en silicagelsøjle (90 g; desaktiveret ved tilsætning af 10% destilleret vand). Med i alt 900 ml af en 3:7-blanding af toluen og methylenchlorid elueres upolære forureninger. Eluering med 2 portioner, hver på 200 ml, methylenchlorid giver 3-iod-methyl-7β-phenylacetylamino-3-cephem-4-carboxylsyre-diphenylmethylester; de tyndtlagskromatografisk ensartede fraktioner lyofiliseres af benzen; infrarødt absorptionsspektrum (i methylenchlorid): karakteristiske bånd ved 3,00μ, 5,62μ, 5,82μ, 5,95μ, 6,70μ, 7,32μ og 8,16μ.

Det ovenfor anvendte ioderingsreagens kan fremstilles som følger:

I en 250 ml rundkolbe med magnetomrører, tilbagesvaler og påsat nitrogenballon opløses 42 g frisk destilleret N,N'-dicyclohexylcarbo-

diimid i 90 ml methyliodid under en nitrogenatmosfære ved stuetemperatur, og den farveløse reaktionsblanding omrøres i 72 timer ved en badtemperatur på 70°C. Efter udløbet af reaktionstiden afdestilleres det overskydende methyliodid fra den nu rødbrune opløsning under formindsket tryk, og den sejtflydende, rødbrune remanens opløses i 150 ml absolut toluen ved 40°C. Den i løbet af få timer spontant udkrystalliserende krystalmasse skilles ved hjælp af en glasfilternutsche med påsat nitrogenballon under udelukkelse af luft fra moderluden; reaktionsbeholderen skylles tre gange, hver gang med 25 ml absolut iskoldt toluen, og det samme toluen benyttes til at vaske den let gullige krystalmasse på glasfilternutschen farveløs. Efter 20 timers tørring ved 0,1 mm Hg og stuetemperatur fås N-methyl-N,N'-dicyclohexylcarbodiimidiumiodid i form af farveløse krystaller, smp. 111-113°C; infrarødt absorptionsspektrum (i chloroform): karakteristiske bånd ved 4,72 μ og 6,00 μ .

En opløsning af 0,400 g 3-iodmethyl-7 β -phenylacetylamino-3-cephem-4-carboxylsyre-diphenylmethylester i 15 ml 90%'s vandig eddikesyre afkøles i isbad til 0°C, og under god omrøring tilsættes portionsvis 2,0 g zinkstøv. Efter en 30 minutters reaktionstid ved 0°C frafiltres det ureagerede zinkstøv ved hjælp af en filternutsche med diatoméjordsbelægning; filterremanensen suspenderes flere gange i frisk methylenchlorid og filtreres på ny. De forenede filtrater koncentrerer under formindsket tryk; der tilsættes absolut toluen og inddampes under formindsket tryk til tørhed. Remanensen optages under omrøring i 50 ml methylenchlorid og 30 ml af en 0,5 molær vandig dikaliumhydrogenphosphatopløsning; den vandige fase skilles fra, efterekstraheres med to portioner, hver på 30 ml, methylenchlorid og bortkastes. De organiske ekstrakter vaskes flere gange med en mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres over magnesiumsulfat og inddampes under formindsket tryk. Remanensen kromatograferes på en søjle af 22 g silicagel (tilsætning af 10% vand). Man eluerer 3-methylen-7 β -phenylacetylamino-cephem-4 α -carboxylsyre-diphenylmethylester med methylenchlorid og methylenchlorid indeholdende 2% methylacetat og krystalliserer fra en blanding af methylenchlorid og hexan, smp. 144-147°C; $[\alpha]_D^{20} = -18^\circ \pm 1^\circ$ (c = 0,715 i chloroform); ultraviolet absorptionsspektrum (i 95%'s vandigt ethanol): $\lambda_{\max} = 254 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 1540$) og 260 m μ ($\epsilon = 1550$); infrarødt absorptionsspektrum (i methylenchlorid): karakteristiske bånd ved 2,94 μ , 5,65 μ , 5,74 μ , 5,94 μ , 6,26 μ og 6,67 μ .

Eksempel 2.

En opløsning af 1,53 g 3-formyl-7 β -phenylacetyl-amino-2-cephem-4 α -carboxylsyre-diphenylmethylester i 40 ml methylenchlorid afkøles til 0°C, og der tilsættes 0,61 g 3-chlorperbenzoesyre. Man lader stå i en time under opvarmning til stuetemperatur og vasker så efter hinanden med 5% vandig natriumhydrogensulfitopløsning, 0,5 molær vandig dikaliumhydrogenphosphatopløsning og vand; de vandige vaskeopløsninger ekstraheres to gange med methylenchlorid og bortkastes så. Den organiske fase tørres over magnesiumsulfat og inddampes under formindsket tryk.

Den gule geléagtige remanens, der indeholder 3-formyloxy-7 β -phenylacetyl-amino-cephem-4-carboxylsyre-diphenylmethylester, hvori ringdobbeltbindingen fortrinsvis befinder sig i 3-stilling, omrøres i en time ved 0°C med 30 ml tetrahydrofuran og 30 ml af en 0,5 molær natriumhydrogencarbonatopløsning og koncentrerer under formindsket tryk til et volumen på ca. 25 ml. Man fortynder med 25 ml vand og ekstraherer så to gange med ethylacetat. Den organiske fase vaskes med vand, tørres over magnesiumsulfat og inddampes under formindsket tryk. Remanensen kromatograferes på 65 g silicagel. 7 β -Phenylacetyl-amino-cepham-3-on-4 α -carboxylsyre-diphenylmethylester elueres med methylenchlorid indeholdende 2-3% acetone og lyofiliseres af dioxan; det tyndtlagskromatografisk ikke helt rene produkt er identisk med det ifølge eksempel 1 opnåede og anvendes som udgangsmateriale uden yderligere rensning.

Udgangsmateriale kan fremstilles som følger:

Til en opslæmning af 3,40 g 3-acetyloxymethyl-7 β -phenylacetyl-amino-2-cephem-4 α -carboxylsyre i 70 ml destilleret vand sættes under omrøring med en vibroblander 1 N vandig natriumhydroxidopløsning indtil en pH-værdi på 7,3. Opløsningen opvarmes i termostatbad til 35°C, og der tilsættes 0,4 g cellelyofilisat af *Bacillus subtilis* ATCC 6633 i 3 ml vand. pH-Værdien holdes ved tilsætning af 1 N vandig natriumhydroxidopløsning konstant på 7,4; efter ca. 2 1/2 time er halvdelen af det teoretiske natriumhydroxidforbrug nået. Man lader reagere fær-

dig, til der ikke mere forbruges natriumhydroxid, og til reaktionsopløsningens pH-værdi ikke ændres mere, selv ikke efter flere timers henstand ved stuetemperatur. Man overhælder med 300 ml afkølet ethylacetat og syrner under god omrøring med 5 molar vandig phosphorsyre til pH-værdi 2,0. Den vandige fase mættes efter adskillelse af lagene med natriumchlorid, og der ekstraheres med to yderligere portioner, hver på 250 ml koldt ethylacetat. De forenede organiske faser vaskes fem gange, hver gang med 50 ml af en mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres over natriumsulfat og inddampes. Residualen består af kromatografisk ensartet 3-hydroxymethyl-7 β -phenylacetyl-amino-2-cephem-4 α -carboxylsyre, der efter flere ganges krystallisation af en blanding af ethylacetat og cyclohexan fås i form af hvide nåleformede krystaller med smp. 156-156,5°C.

Til en opløsning af 0,7 g 3-hydroxymethyl-7 β -phenylacetyl-amino-2-cephem-4 α -carboxylsyre i 30 ml af en 4:1-blanding af dioxan og methanol sættes 0,507 g diphenyldiazomethan i 5,07 ml dioxan, og der henstilles ved stuetemperatur; man tilsætter i 90 minutter portionsvis yderligere mængder diphenyldiazomethan, indtil den lette farvning er bestandig. Man inddamper så til tørhed og krystalliserer residualen af en blanding af ethylacetat og cyclohexan; den således opnåede 3-hydroxymethyl-7 β -phenylacetyl-amino-2-cephem-4 α -carboxylsyre-diphenylmethylester smelter i form af fine farveløse nåle ved 179-179,5°C; $[\alpha]_D^{20} = +390^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1,174$ i chloroform); tyndtlagskromatogram(silicagel): $R_f = 0,35$ (system: benzen/acetone 4:1); ultraviolet absorptionsspektrum (95% vandig ethanol): $\lambda_{\max} = 250 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6500$) og $\lambda_{\min} = 245 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6400$); infrarødt absorptionsspektrum: karakteristiske bånd ved 2,74 μ , 2,89 μ , 5,58 μ , 5,71 μ , 5,90 μ , 6,61 μ og 6,65 μ (i methylenchlorid) og ved 3,00 μ , 3,07 μ , 5,62 μ , 5,71 μ , 6,04 μ , 6,52 μ , 6,68 μ , 7,10 μ , 7,42 μ , 8,20 μ og 8,52 μ (i mineralolie).

Til en blanding af 5,14 g 3-hydroxymethyl-7 β -phenylacetyl-amino-2-cephem-4 α -carboxylsyre-diphenylmethylester i 150 ml acetone sættes ved -15°C dråbevis en chromsyreopløsning (fremstilles ved opløsning af 267 g chrom-VI-oxid i 230 ml koncentreret svovlsyre og 400 ml vand og fortynding med vand til 1000 ml), indtil den orange-brunlige farvning bliver bevaret; efter 20 minutter er 4,5 ml af reagenset forbrugt. Man omrøres i 20 minutter ved -10°C, tilsætter så 0,5 ml iso-

propanol og inddamper under formindsket tryk. Til koncentratet sættes 50 ml vand, og der ekstraheres med ethylacetat. Den organiske ekstrakt vaskes med vand, tørres over magnesiumsulfat og inddampes. Remanensen omkrystalliseres af en blanding af ethylacetat og cyclohexan og giver 3-formyl-7 β -phenylacetyl-amino-2-cephem-4 α -carboxylsyre-diphenylmethylester, smp. 175,5-176 $^{\circ}$ C (med sønderdeling); tyndtlagskromatogram (silicagel): R_f = 0,35 (system: toluen/acetone 4:1) og R_f = 0,58 (system: toluen/acetone 65:35); ultraviolet absorptionsspektrum (i 95% ethanol): $\lambda_{\max}$ = 289 m μ (ϵ = 20200); infrarødt absorptionsspektrum (i mineralolie): karakteristiske bånd ved 3,00 μ , 5,63 μ , 5,76 μ , 5,95 μ , 5,99 μ og 6,07 μ .

Eksempel 3.

Gennem en til -60 $^{\circ}$ C afkølet opløsning af 0,553 g af 4-methylphenylsulfonat af 7 β -amino-3-methylen-cephem-4 α -carboxylsyrediphenylmethylester i 50 ml methanol ledes i 4 minutter en strøm af oxygen og ozon (indeholdende 0,35 mmol ozon pr. minut). Efter yderligere 5 minutter sætter man til den svagt blåfarvede opløsning 0,3 ml dime-thylsulfid. Blandingen omrøres i 15 minutter ved -70 $^{\circ}$ C, i en time ved -12 $^{\circ}$ C og i en time i isbad og inddampes så. Remanensen optages i en lille mængde methylenchlorid; der tilsættes diethylether indtil uklarhed og henstilles. Det mikrokrySTALLINSKE, rødligt farvede pulverformige bundfald filtreres fra og giver 4-methylphenylsulfonat af 7 β -amino-cephem-3-on-4 α -carboxylsyre-diphenylmethylester, der hovedsagelig foreligger i enolform som 4-methylphenylsulfonat af 7 β -amino-3-cephem-3-ol-4-carboxylsyrediphenylmethylester, smp. 143-145 $^{\circ}$ C (under sønderdeling); tyndtlagskromatogram (silicagel): R_f ~ 0,28 (system: ethylacetat/pyridin/vand 85:10:5); ultraviolet absorptionsspektrum (i ethanol): $\lambda_{\max}$ = 262 m μ (ϵ = 3050) og 282 m μ (ϵ = 3020); infrarødt absorptionsspektrum (i methylenchlorid): karakteristiske bånd ved 5,58 μ , 5,77 μ (skulder), 6,02 μ og 6,22 μ .

Udgangsmaterialet kan fremstilles som følger:

Til en til -15 $^{\circ}$ C afkølet opløsning af 2,0 g 3-methylen-7 β -phenylacetyl-amino-cephem-4 α -carboxylsyre-diphenylmethylester i 80 ml absolut methylenchlorid sættes 3,2 ml absolut pyridin og 32 ml af en 8% opløsning af phosphorpentachlorid i methylenchlorid, og der omrøres

i en time under en nitrogenatmosfære ved en temperatur på mellem -10°C og -5°C . Reaktionsblandingen afkøles så til -25°C ; der tilsættes 25 ml absolut methanol og omrøres i en time ved -10°C og så i 1 1/2 time ved stuetemperatur. Man tilsætter så 80 ml af en 0,5 molær vandig opløsning af kaliumdihydrogenphosphat, indstiller pH-værdien med 20%’s vandig phosphorsyre på 2 og omrører blandingen i 30 minutter ved stuetemperatur.

Den organiske fase skilles fra; den vandige fase efterekstraheres to gange, hver gang med 150 ml methylenchlorid, og de organiske opløsninger forenes, tørres over natriumsulfat og inddampes. Den olieagtige remanens optages i 25 ml ethylacetat, og ved 0°C tilsættes en opløsning af 1,14 g 4-methylphenylsulfonsyre-monohydrat i 25 ml methylenchlorid. Der udfældes et voluminøst bundfald, der filtreres fra, vaskes efter med koldt ethylacetat og diethylether, tørres og omkrySTALLISERES af en blanding af methylenchlorid og diethylether. Man får således i form af farveløse nåle 4-methylphenylsulfonatet af 7 β -amino-3-methylen-cepham-4 α -carboxylsyre-diphenylmethylester, smp. $153-155^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}} = -14^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 0,97$ i methanol); ultraviolet absorptionsspektrum (i ethanol): $\lambda_{\text{max}} = 257 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 1500$); infrarødt absorptionsspektrum (i methylenchlorid): karakteristiske bånd ved $3,50\mu$, $5,60\mu$, $5,73\mu$, $8,50\mu$, $9,68\mu$ og $9,92\mu$.

Eksempel 4.

I en til -70°C afkølet opløsning af 5,0 g 3-methylen-7 β -(D- α -tert. butyloxycarbonylamino- α -phenylacetyl-amino)-cepham-4 α -carboxylsyre-diphenylmethylester i 500 ml methylenchlorid ledes under kraftig omrøring i en time en oxygen-ozon-strøm, indeholdende 0,21 mmol ozon/min. Efter yderligere 10 minutter sætter man 3 ml dimethylsulfid til reaktionsblandingen, omrører i en time ved -65°C og i 2 timer ved stuetemperatur og inddamper så under formindsket tryk. Til råproduktet, der indeholder 7 β -(D- α -tert. butyloxycarbonylamino- α -phenylacetyl-amino)-cepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester i 150 ml methanol, sættes ved 0°C et overskud af en opløsning af diazomethan i diethylether, og der omrøres i 15 minutter og inddampes derpå. Man får et gulligt skum, der kromatograferes på 200 g silicagel. Med en 3:1-blanding af toluen og ethylacetat eluerer man den amorfe 3-methoxy-7 β -(D- α -tert. butyloxycarbonylamino- α -phenylacetyl-amino)-3-cephem-4-carboxylsyre-diphenylmethylester; tyndtlagskromatogram (silicagel):

Rf = 0,22 (system: toluen/ethylacetat 3:1); infrarødt absorptionspektrum (i methylenchlorid): karakteristiske bånd ved 2,94 μ , 5,60 μ , 5,85 μ , 6,23 μ og 6,70 μ .

Udgangsmaterialet kan fremstilles som følger:

En kromatografisøjle (diameter 3 cm) fyldes med 350 g zinkgrus, amalgameres i 10 minutter med en 0,1 molær opløsning af kviksølv-II-chlorid i 0,1 N saltsyre og vaskes med meget vand og endelig med en lille mængde 1 N saltsyre. En opløsning af 55 g grønt chrom-III-chlorid-hexahydrat i 55 ml vand og 11 ml 2 N svovlsyre hældes i reduktionsrøret, og udløbshastigheden reguleres således, at en chrom-II-chloridopløsning med ren blå farve drypper ned i den under en nitrogenatmosfære holdte reaktionsbeholder. Til den blå chrom-II-chloridopløsning sættes derpå en opløsning af 92 g natriumacetat i 180 ml luftfrit vand, hvorved opløsningen farves rød, og der udfældes finkrystallinsk chrom-II-acetat. Efter endt fældning fjernes den foroven stående opløsning, og chrom-II-acetatet vaskes to gange, hver gang med 250 ml luftfrit vand. Til det fugtige chrom-II-acetat sættes en opløsning af 10,0 g 3-acetyloxymethyl-7 β -(D- α -tert.butyloxycarbonylamino- α -phenylacetyl-amino)-3-cephem-4-carboxylsyre i 200 ml dimethylsulfoxid, og reaktionsblandingen omrøres i 15 timer under en nitrogenatmosfære ved stuetemperatur. Til oparbejdning beluftes reaktionsblandingen i 30 minutter, og efter tilsætning af 1000 g af en polystyrensulfonsyre-ionbytter i Na⁺-form (Dowex 50 W) og 1000 ml vand omrøres i en time. Efter fjernelse af ionbytteren indstilles opløsningens pH-værdi på 2 med 6 N saltsyre, og den vandige fase ekstraheres tre gange, hver gang med 2000 ml ethylacetat. De organiske ekstrakter vaskes en gang med 1000 ml af en mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres over magnesiumsulfat og inddampes.

Det opnåede råprodukt opløses i 100 ml methanol og omrøres med en opløsning af 6 g diphenyldiazomethan i 30 ml benzen i en time ved stuetemperatur. Det efter indampning opnåede råprodukt kromatograferes på 500 g silicagel; 3-methylen-7 β -(D- α -tert.butyloxycarbonylamino- α -phenylacetyl-amino)-cepham-4 α -carboxylsyre-diphenylmethylester elueres med en 4:1-blanding af petroleumsether; efter krystallisation af en blanding af methylenchlorid og hexan smelter produktet ved 156-158°C; $[\alpha]_D^{20} = -50^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 0,713 i chloroform); ultraviolet absorp-

tionsspektrum i 95%'s vandigt ethanol: $\lambda_{\max} = 258 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 990$); infrarødt absorptionsspektrum (i methylenchlorid): karakteristiske bånd ved $2,94\mu$, $5,64\mu$, $5,74\mu$, $5,88\mu$ (skulder) og $6,71\mu$.

Eksempel 5.

En opløsning af 1,0 g 3-methylen-7 β -phenylacetyl-amino-cepham-4 α -carboxylsyre-diphenylmethylester i 250 ml methylenchlorid behandles ved -70°C i 8 1/2 minut med en oxygen-ozon-blanding (0,265 mmol ozon/min.), og til reaktionsblandingen sættes 1 ml dimethylsulfid. Man omrører i 30 minutter ved -70°C og i 1 1/2 time ved stuetemperatur og inddamper så under formindsket tryk til tørhed. Remanensen, indeholdende en blanding af 7 β -phenylacetyl-amino-cepham-3-on-4 ϵ -carboxylsyre-diphenylmethylester og 7 β -phenylacetyl-amino-cepham-3-on-4 α -carboxylsyre-diphenylmethylester-1-oxid, optages i 50 ml methanol, og ved 0°C tilsættes et overskud af diazomethan (i form af en opløsning i diethylether). Man omrører i en time ved 0°C og inddamper under formindsket tryk. Remanensen kromatograferes på 50 g silicagel. Man eluerer med en 4:1-blanding af toluen og ethylacetat 3-methoxy-7 β -phenylacetyl-amino-2-cephem-4 α -carboxylsyre-diphenylmethylester med $R_f = 0,57$ (system: toluen/ethylacetat 1:1); smp. $174-177^{\circ}\text{C}$ efter krystallisation af en blanding af methylenchlorid og pentan; ultraviolet absorptionsspektrum (i 95%'s vandigt ethanol): $\lambda_{\max} = 258 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 4310$); infrarødt absorptionsspektrum (i methylenchlorid): karakteristiske bånd ved $2,96\mu$, $5,60\mu$, $5,71\mu$, $5,92\mu$, $6,15\mu$ og $6,66\mu$; efterfulgt af 3-methoxy-7 β -phenylacetyl-amino-3-cephem-4-carboxylsyre-diphenylmethylester med $R_f \sim 0,37$ (system: toluen/ethylacetat 1:1); ultraviolet absorptionsspektrum (i 95%'s vandigt ethanol): $\lambda_{\max} = 258 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6340$), $\lambda_{\max} = 264 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6350$) og $\lambda_{\text{skulder}} = 261 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 5600$); infrarødt absorptionsspektrum (i methylenchlorid): karakteristiske bånd ved $2,94\mu$, $3,02\mu$, $5,62\mu$, $5,67\mu$ (skulder), $5,81\mu$, $5,92\mu$, $6,23\mu$ og $6,67\mu$; og med ethylacetat 3-methoxy-7 β -phenylacetyl-amino-3-cephem-4-carboxylsyre-diphenylmethylester-1-oxid med $R_f = 0,31$ (system: ethylacetat), smp. $152-155^{\circ}\text{C}$ efter krystallisation af en blanding af acetone og diethylether; ultraviolet absorptionsspektrum (i 95%'s vandigt ethanol): $\lambda_{\max} = 288 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 3610$) og $\lambda_{\text{skulder}} = 247 \text{ m}\mu$; infrarødt absorptionsspektrum (i methylenchlorid): karakteristiske bånd ved $2,94\mu$, $5,59\mu$, $5,81\mu$, $5,95\mu$, $6,22\mu$ og $6,61\mu$.

Eksempel 6.

Man behandler en opløsning af 0,50 g 3-methylen-7 β -phenylacetylaminoccepham-4 α -carboxylsyre-diphenylmethylester i 50 ml methanol ved -70°C med en oxygen-ozon-blanding indtil begyndende blåfarvning. Det overskydende ozon fordrives med nitrogen; man tilsætter 0,5 ml dimethylsulfid og omrører i 1 1/2 time ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen, der indeholder en blanding af 7 β -phenylacetylaminoccepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester og 7 β -phenylacetylaminoccepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester-1-oxid inddampes så under formindsket tryk til tørhed; remanensen optages i 10 ml pyridin, og der tilsættes 5 ml eddikesyreanhydrid og henstilles i 16 timer ved 0°C. Man inddamper under højvakuum til tørhed; remanensen optages i ethylacetat, og den organiske opløsning vaskes med en mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og en mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres over natriumsulfat og inddampes under formindsket tryk. Remanensen kromatograferes på 30 g silicagel, hvorved man eluerer 3-acetyloxy-7 β -phenylacetylaminoccepham-4-carboxylsyre-diphenylmethylester med en 4:1-blanding af toluen og ethylacetat. Produktet krystalliseres af en blanding af acetone og diethylether, smp. 158-160°C; ultraviolet absorptionsspektrum (i 95% vandigt ethanol): $\lambda_{\text{max}} = 258 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6580$) og $264 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6550$); infrarødt absorptionsspektrum (i methylenchlorid): karakteristiske bånd ved 2,95 μ , 5,59 μ , 5,69 μ (skulder), 5,78 μ , 5,91 μ , 6,06 μ (skulder) og 6,67 μ .

Eksempel 7.

En opløsning af 1,0 g 3-methylen-7 β -phenylacetylaminoccepham-4 α -carboxylsyre-diphenylmethylester i 100 ml methanol behandles ved -70°C med en oxygen-ozon-blanding indtil begyndende blåfarvning, og overskuddet af ozon fordrives med nitrogen. Til reaktionsblandingen sættes 0,4 ml dimethylsulfid, og der omrøres i 30 minutter ved stuetemperatur. Derpå afkøler man til 0°C og sætter til reaktionsblandingen, der indeholder 7 β -phenylacetylaminoccepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester og 7 β -phenylacetylaminoccepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester-1-oxid, en opløsning af 0,10 g natriumborhydrid i 5 ml vand. Man lader reagere i 30 minutter ved 0°C, indstiller pH-

værdien ved tilsætning af eddikesyre på ca. 6 og inddamper reaktionsblandingen under formindsket tryk. Remanensen optages i ethylacetat, den organiske opløsning vaskes med en mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og en mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres over natriumsulfat og inddampes under formindsket tryk. Remanensen kromatograferes på 50 g silicagel. Med en 2:1-blanding af toluen og ethylacetat elueres 3ξ-hydroxy-7β-phenylacetyl-amino-cepham-4ξ-carboxylsyre-diphenylmethylester, der efter krystallisation af en blanding af acetone og diethylether smelter ved 157-160°C; $[\alpha]_D^{20} = +80^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 0,492 i dioxan): $\lambda_{\max} = 258 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 850$); infrarødt absorptionsspektrum (i methylenchlorid): karakteristiske bånd ved 2,82μ, 2,94μ, 5,63μ, 5,74μ, 5,92μ, 6,25μ og 6,63μ.

Eksempel 8.

En opløsning af 0,400 g 7β-(D-α-tert.butyloxycarbonylamino-α-phenyl-acetyl-amino)-3-methylen-cepham-4α-carboxylsyre-diphenylmethylester i 40 ml methylenchlorid afkøles til 0°C, og der tilsættes 0,0835 g tetracyanethylen. Den gule opløsning behandles ved 0°C med en oxygen-ozon-blanding, indtil 0,773 mmol er forbrugt, og inddampes så under højvakuum ved ca. 35°C til tørhed. Remanensen, der indeholder 7β-(D-α-tert.butyloxycarbonylamino-α-phenyl-acetyl-amino)-cepham-3-on-4ξ-carboxylsyre-diphenylmethylester, optages i 50 ml methanol; der tilsættes en opløsning af diazomethan i diethylether indtil blivende gulfarvning og inddampes så under formindsket tryk ved ca. 35°C. Af remanensen oparbejdes 0,1 g ved hjælp af lagkromatogram (silicagel; system: ethylacetat/toluen 1:1), hvorved man med $R_f \sim 0,5$ får 3-methoxy-7β-(D-α-tert.butyloxycarbonylamino-α-phenyl-acetyl-amino)-3-cephem-4-carboxylsyre-diphenylmethylester, der er identisk med produktet ifølge eksempel 4, og med $R_f \sim 0,6$ 7β-(D-α-tert.butyloxycarbonylamino-α-phenyl-acetyl-amino)-3-methylen-cepham-4α-carboxylsyre-diphenylmethylester.

Eksempel 9.

En opløsning af 0,2 g 7β-(D-α-tert.butyloxycarbonylamino-α-phenyl-acetyl-amino)-3-methylen-cepham-4α-carboxylsyre-diphenylmethylester i 3 ml methylenchlorid afkøles til -22°C, og under køling tilsættes først 0,026 ml pyridin, og derpå behandles med en ozon-oxygen-blanding ind-

til gennemledning af 1,31 mmol ozon. Reaktionsblandingen inddampes under højvakuum til tørhed, og remanensen renses tyndtlagskromatografisk. 7 β -(D- α -tert. Butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetylamino)-cepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester viser en R_f-værdi på ~ 0,5 (silicagel; system: toluen/acetone/methanol/eddikesyre 80:10:4:5); infrarødt absorptionsspektrum (i methylenchlorid): karakteristiske bånd ved 2,94 μ , 3,40 μ , 5,62 μ , 5,77 μ , 5,75-5,95 μ (bredt bånd), 6,21 μ og 6,88 μ .

Eksempel 10.

Fremstilling af 7 β -(D- α -tert. butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetylamino)-cepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester ud fra 7 β -(D- α -tert. butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetylamino)-3-methylen-cepham-4 α -carboxylsyre-diphenylmethylester gennemføres med fordel kontinuerligt:

Man lader en til 0°C forkølet 1%’s opløsning af 7 β -(D- α -tert. butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetylamino)-3-methylen-cepham-4 α -carboxylsyre-diphenylmethylester i methylenchlorid flyde igennem et med faste legemer (f.eks. Raschig-ringe) fyldt, til 0°C afkølet reaktorrør (ca. 3 cm i diameter) og leder i modstrøm en ozon-oxygen-blanding igennem, hvilket giver 0,245 mmol ozon i minuttet. Gasstrømmen reguleres, således at der pr. time strømmer 700 ml af gasblandingen gennem reaktorrøret. Opholdstiden for opløsningen af 7 β -(D- α -tert. butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetylamino)-3-methylen-cepham-4 α -carboxylsyre-diphenylmethylester i reaktorrøret andrager 15 sekunder. Reaktionsopløsningen med ozonidet bringes til at flyde direkte ned i et forlag med en opløsning af dimethylsulfid i methylenchlorid, indtil denne indeholder et overskud på 5% dimethylsulfid; derpå udskiftes forlaget. Den således opnåede opløsning af 7 β -(D- α -tert. butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetylamino)-cepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester inddampes under formindsket tryk ved ca. 35°C, og remanensen optages, f.eks. som beskrevet i eksempel 4, i methanol og behandles med en opløsning af diazomethan i diethylether. Man får således 3-methoxy-7 β -(D- α -tert. butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetylamino)-3-cephem-4-carboxylsyre-diphenylmethylester, der er identisk med produktet ifølge eksempel 4.

Eksempel 11.

En blanding af 5 g 3-methylen-7 β -(D- α -tert.butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetylamino)-cepham-4 α -carboxylsyre-diphenylmethylester og 500 ml methylenchlorid behandles ved -70°C med 1,15 ækvivalenter ozon efter den i de ovenstående eksempler beskrevne metode; derpå tilsættes 2 ml dimethylsulfid og omrøres i en time ved -70°C og 2 timer ved stuetemperatur, og derpå indampes under formindsket tryk. Remanensen, der indeholder 7 β -(D- α -tert.butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetylamino)-cepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester, opløses i 150 ml methanol, og ved 0°C tilsættes en opløsning af diazo-n-butan i diethylether indtil blivende gulfarvning. Efter 15 minutter indampes opløsningen under formindsket tryk, og remanensen renses ved hjælp af præparativ tyndtlagskromatografi (silicagel; 1,5 mm tykkelse, plader på 16 x 100 cm; system: toluen/ethylacetat 75:25). Den under ultraviolet lys synlige zone med en Rf-værdi på ca. 0,35 giver 3-n-butyl-oxo-7 β -(D- α -tert.butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetylamino)-3-cephem-4-carboxylsyre-diphenylmethylester, som man renser igen ved hjælp af en ny kromatografi på silicagel og lyofiliserer af dioxan; $[\alpha]_D^{20} = +11^\circ \pm 1^\circ$ (c = 0,98 i chloroform); ultraviolet absorptionspektrum (i 95% vandigt ethanol): $\lambda_{\max} = 264 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6100$); infrarødt absorptionsspektrum (i methylenchlorid): karakteristiske bånd ved 2,88 μ , 5,63 μ , 5,84 μ (skulder), 5,88 μ , 6,26 μ og 6,71 μ .

Eksempel 12.

En opløsning af 0,258 g 3-methylen-7 β -phenylacetylamino-cepham-4 α -carboxylsyre-diphenylmethylester-l-oxid i 50 ml methanol behandles ved -65°C med en oxygen-ozon-blanding (20 mmol ozon pr. minut) indtil blivende blåfarvning. Reaktionsblandingen behandles derpå med 0,5 ml dimethylsulfid, omrøres i 20 minutter ved -65°C og i 30 minutter ved stuetemperatur og indampes under formindsket tryk. Remanensen, der indeholder 7 β -phenylacetylamino-cepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester-l-oxid, optages i 20 ml methanol, og ved 0°C tilsættes en etherisk opløsning af diazomethan i diethylether, indtil gulfarvningen holder sig. Efter 15 minutters henstand indampes reaktionsblandingen under formindsket tryk. Remanensen renses ved hjælp

af præparativ lagkromatografi; den under ultraviolet lys ($\lambda = 254 \text{ m}\mu$) synlige zone med $R_f \sim 0,20$ (system: ethylacetat; identifikation med iod) elueres med en 1:1-blanding af acetone og methanol, og man får således 3-methoxy-7 β -phenylacetyl-amino-3-cephem-4-carboxylsyre-diphenylmethylester-1-oxid; ultraviolet absorptionsspektrum (i 95%'s vandigt ethanol): $\lambda_{\text{max}} = 276 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 7500$); infrarødt absorptionsspektrum (i methylenchlorid): karakteristiske bånd ved $2,94\mu$, $5,56\mu$, $5,81\mu$, $5,92\mu$, $6,22\mu$ og $6,67\mu$.

Det i ovenstående eksempel anvendte udgangsmateriale kan fremstilles som følger:

Til en til 0°C afkølet opløsning af 0,50 g 3-methylen-7 β -phenylacetyl-amino-cephem-4 α -carboxylsyre-diphenylmethylester i 50 ml methylenchlorid sættes en opløsning af 0,19 g 3-chlorperbenzoesyre i 10 ml methylenchlorid, og blandingen omrøres i 30 minutter under en nitrogenatmosfære i isbad. Reaktionsblandingen fortyndes med 100 ml methylenchlorid, vaskes to gange med 50 ml af en mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og med 50 ml af en mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres over natriumsulfat og indampes under formindsket tryk. Remanensen kromatograferes på 50 g silicagel. 3-Methylen-7 β -phenylacetyl-amino-cephem-4 α -carboxylsyre-diphenylmethylester-1-oxid elueres med methylenchlorid indeholdende 3-5% acetone og krystalliseres af en blanding af acetone, diethylether og hexan, smp. $172-175^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = -68^\circ$ ($c = 0,925$ i chloroform); tyndtlagskromatogram (silicagel; identifikation med iod): $R_f \sim 0,25$ (system: toluen/ethylacetat 1:1); ultraviolet absorptionsspektrum (i 95%'s vandigt ethanol): ingen specifik absorption; infrarødt absorptionsspektrum (i methylenchlorid): karakteristiske bånd ved $2,96\mu$, $5,60\mu$, $5,74\mu$, $5,92\mu$, $6,24\mu$, $6,63\mu$ og $9,60\mu$.

Eksempel 13.

En til -70°C afkølet opløsning af 8,2 g 7 β -(D- α -tert.butylloxycarbonyl-amino- α -phenyl-acetyl-amino)-3-methylen-cephem-4 α -carboxylsyre-diphenylmethylester i 800 ml methylenchlorid behandles i $3\frac{1}{4}$ minutter med en oxygen-ozon-strøm (0,49 i mol ozon pr. minut); derpå tilsættes 3,5 ml dimethylsulfid og omrøres i en time ved -70°C og i 2 timer ved stue-

temperatur. Efter inddampning under formindsket tryk opløses den olieagtige remanens, der indeholder 7 β -(D- α -tert.butyloxycarbonylamino- α -phenylacetyl-amino)-cepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester, i 300 ml benzen; der tilsættes 3,28 g 1-ethyl-3-(4-methylphenyl)-triazin og koges i en time under en nitrogenatmosfære under tilbagesvaling og inddampes så under formindsket tryk. Remanensen kromatograferes på 360 g silicagel; den amorfe 3-ethoxy-7 β -(D- α -tert.butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetyl-amino)-3-cephem-4-carboxylsyre-diphenylmethylester elueres med en 4:1-blanding af toluen og ethylacetat; tyndtlagskromatografi (silicagel): $R_f \sim 0,28$ (system: toluen/ethylacetat 3:1); ultraviolet absorptionsspektrum (i 95% vandigt ethanol): $\lambda_{\max} = 258 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 7000$) og $\lambda_{\max} = 264 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6900$); infrarødt absorptionsspektrum (i methylenchlorid): karakteristiske bånd ved 2,96 μ , 5,64 μ , 5,90 μ , 6,28 μ og 6,73 μ .

Eksempel 14.

En opløsning af 15 g 3-methylen-7 β -(D- α -tert.butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetyl-amino)-cepham-4 α -carboxylsyre-diphenylmethylester i 1500 ml methylenchlorid behandles ved -65°C i 62 minutter med en blanding af oxygen og ozon, indeholdende 0,5 mmol ozon pr. minut, og derpå tilsættes ved -70°C 8,7 ml dimethylsulfid. Man omrører i en time ved -70°C og i 2 timer ved stuetemperatur og inddamper under formindsket tryk. Remanensen, der indeholder den rå 7 β -(D- α -tert.butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetyl-amino)-cepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester, opløses i 350 ml benzen, og der tilsættes 11 g 1-benzyl-3-(4-methylphenyl)-triazin og koges i 4 timer under tilbagesvaling. Efter afkøling vaskes med 100 ml 2 N vandig saltsyre og med en mættet vandig natriumchloridopløsning; den organiske fase tørres over natriumsulfat og inddampes under formindsket tryk. Remanensen kromatograferes på 650 g silicagel; med toluen indeholdende 15% ethylacetat elueres den tyndtlagskromatografisk ensartede, amorfe 3-benzyloxy-7 β -(D- α -tert.butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetyl-amino)-3-cephem-4-carboxylsyre-diphenylmethylester; tyndtlagskromatogram (silicagel; udvikling med iod): $R_f \sim 0,34$ (system: toluen/ethylacetat 3:1); $[\alpha]_D^{20} = +7^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,97$ i chloroform); ultraviolet absorptionsspektrum (i 95% vandigt ethanol): $\lambda_{\max} = 258 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6800$) og 264 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 6800$) og $\lambda_{\text{skulder}} = 280 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6300$); infrarødt absorptionsspektrum (i methylenchlorid): karakteristiske bånd ved 2,96 μ , 5,63 μ , 5,88 μ , 6,26 μ og 6,72 μ .

Eksempel 15.

En opløsning af 1,59 g 7 β -(5-benzoylamino-5-diphenylmethoxycarbonyl-valeryl-amino)-3-methylen-cepham-4 α -carboxylsyre-diphenylmethylester i 150 ml methylenchlorid afkøles til -70°C, og under kraftig omrøring behandles i 12 minutter og 43 sekunder med en blanding af ozon og oxygen, indeholdende 0,2 mmol ozon pr. minut; derpå behandles med 1 ml dimethylsulfid. Man omrører i 5 minutter ved -70°C og i 30 minutter ved stuetemperatur og inddamper under formindsket tryk. Remanensen, indeholdende 7 β -(5-benzoylamino-5-diphenylmethoxycarbonyl-valeryl-amino)-cepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester, opløses i 40 ml methanol, afkøles i et isbad, og der tilsættes en opløsning af diazomethan i diethylether, indtil gulfarvningen holder sig. Reaktionsblandingen inddampes under formindsket tryk, og remanensen kromatograferes på 100 g silicagel. 7 β -(5-Benzoylamino-5-diphenylmethoxycarbonyl-valeryl-amino)-3-methoxy-3-cephem-4-carboxylsyre-diphenylmethylester elueres med en 1:1-blanding af toluen og ethylacetat og fås som amorft produkt. Tyndtlagskromatogram (silicagel): $R_f = 0,45$ (system: toluen/ethylacetat 1:1); ultraviolet absorptionsspektrum (i 95% vandigt ethanol): λ skulder = 258 m μ ($\epsilon = 7450$), 264 m μ ($\epsilon = 7050$) og 268 m μ ($\epsilon = 6700$); infrarødt absorptionsspektrum (i methylenchlorid): karakteristiske bånd ved 5,65 μ , 5,78 μ , 6,03 μ og 6,64 μ .

Udgangsmaterialet kan fremstilles som følger:

En opløsning af 50 g af natriumsaltet af cephalosporin C i 1500 ml 10% vandigt dikaliumhydrogenphosphat fortyndes med 1200 ml acetone, og ved 0°C tilsættes 21 g benzoylchlorid. Man omrører i 30 minutter ved 0°C og i 45 minutter ved 20°C, hvorved pH-værdien holdes konstant ved tilsætning af en 50% vandig trikaliumphosphatopløsning. Man inddamper under formindsket tryk til omkring det halve volumen, vasker med ethylacetat, syrner med 20% vandig phosphorsyre til pH-værdi 2,0 og ekstraherer med ethylacetat. Den organiske fase tørres og inddampes under formindsket tryk; remanensen, omkrystalliseret af acetone, giver N-benzoyl-cephalosporin C, smp. 117-119°C; tyndtlagskromatogram (silicagel): $R_f = 0,37$ (system: n-butanol/eddikesyre/vand 75:7,5:21) og $R_f = 0,08$ (system: ethylacetat/pyridin/eddikesyre/vand 62:21:6:11).

En opløsning af 4,7 g N-benzoyl-cephalosporin C i 85 ml 0,5 molar vandig dikaliumhydrogenphosphatopløsning og 9 ml dimethylformamid omrøres sammen med 4,7 g aluminium-amalgam i 45 minutter ved pH-værdi 6,0 og 45°C, hvorved pH-værdien holdes konstant ved tilsætning af 20%'s vandig phosphorsyre. Man tilsætter 100 ml is, overhælder med koldt ethylacetat og indstiller med koncentreret phosphorsyre på pH-værdi 2,0. Blandingen mættes med natriumchlorid, det organiske lag skilles fra, og den vandige fase vaskes efter to gange med ethylacetat. De med mættet vandig natriumchloridopløsning vaskede og over natriumsulfat tørrede, forenede organiske ekstrakter giver ved indampning under formindsket tryk en remanens, der bringes til krystallisation i ethylacetat. Man fortynder langsomt med 15 ml af en 2:3-blanding af ethylacetat og hexan, filtrerer efter 2 timers henstand ved -5°C og får efter krystallisation af en 1:4-blanding af ethylacetat og diethylether 7 β -(5-benzoylamino-5-carboxy-valeryl-amino)-3-methylen-cepham-4 α -carboxylsyre, smp. 82-89°C (under sønderdeling); tyndtlags-kromatogram (silicagel): R_f = 0,53 (system: n-butanol/eddikesyre/vand 75:7,5:21) og R_f = 0,08 (system: ethylacetat/pyridin/eddikesyre/vand 62:21:6:11).

Det ovenfor anvendte aluminiumamalgam kan fremstilles som følger:

En blanding af 3,3 g aluminiumgrus og 100 ml 50%'s vandig natriumhydroxidopløsning rystes i 30 sekunder, og efter fradekantering af den foroven stående væske vaskes tre gange, hver gang med 300 ml vand. Remanensen behandles i 3 minutter med 130 ml af en 0,3%'s vandig kviksølv-II-chlorid-opløsning og vaskes tre gange, hver gang med 300 ml vand. Hele behandlingen gentages en gang, og aluminiumamalgamet vaskes til sidst tre gange med tetrahydrofuran. Til overførelse af produktet til reaktionsbeholderen anvendes ca. 15 ml ethylacetat.

Til en opløsning af 2,3 g 7 β -(5-benzoylamino-5-carboxy-valeryl-amino)-3-methylen-cepham-4 α -carboxylsyre i 25 ml dioxan sættes i løbet af 10 minutter dråbevis en opløsning af 2,5 g diphenyldiazomethan i 10 ml n-pentan. Man omrører i 30 minutter ved stuetemperatur, sønderdeler overskuddet af diphenyldiazomethan ved tilsætning af nogle dråber eddikesyre (iseddike) og inddamper opløsningen under formindsket tryk.

Remanensen kromatograferes på 80 g silicagel, hvorved man eluerer 7 β -(5-benzoylamino-5-diphenylmethoxycarbonyl-valeryl-amino)-3-methylen-cepham-4 α -carboxylsyre-diphenylmethylester med en 3:1-blanding af toluen og ethylacetat og omkrystalliserer den af en blanding af methylacetat og cyclohexan, smp. 180-181°C; tyndtlagskromatogram (silicagel): R_f = 0,24 (system: toluen/ethylacetat 2:1); ultraviolet absorptionsspektrum (i 95%'s vandigt ethanol): ingen karakteristiske bånd; infrarødt absorptionsspektrum (i methylenchlorid): karakteristiske bånd ved 5,66 μ , 5,76 μ , 5,95 μ , 6,03 μ , 6,64 μ og 6,70 μ .

Eksempel 16.

En til 0°C afkølet opløsning af 0,400 g 7 β -(D- α -tert.butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetylamino)-3-methylen-cepham-4 α -carboxylsyre-diphenylmethylester i 40 ml methylenchlorid behandles i 3,6 minutter med en ozon-oxygen-blanding, indeholdende 0,21 mmol ozon i minuttet; derpå tilsættes 0,5 ml dimethylsulfid og inddampes så under formindsket tryk. Remanensen, indeholdende 7 β -(D- α -tert.butyloxycarbonylamino- α -phenylacetylamino)-cepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester, opløses i 10 ml methanol, og der tilsættes en opløsning af diazomethan i diethylether indtil blivende gulfarvning. Man inddamper under formindsket tryk og underkaster remanensen præparativ lagkromatografi (silicagel; system: toluen/ethylacetat 1:1; identifikation med ultraviolet lys, λ = 254 m μ). Man får således en blanding af 7 β -(D- α -tert.butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetylamino)-3-methylen-cepham-4 α -carboxylsyre-diphenylmethylester og 7 β -(D- α -tert.butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetylamino)-3-methoxy-2-cephem-4 α -carboxylsyre-diphenylmethylester, begge med en R_f-værdi på 0,55, så 7 β -(D- α -tert.butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetylamino)-3-methoxy-3-cephem-4-carboxylsyre-diphenylmethylester med en R_f-værdi på 0,45 og endelig en blanding af 7 β -(D- α -tert.butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetylamino)-3-methoxy-3-cephem-4-carboxylsyre-diphenylmethylester-1 β -oxid med en R_f-værdi på 0,17 og -1 α -oxid med en R_f-værdi på 0,07. I stedet for 7 β -(D- α -tert.butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetylamino)-3-methylen-cepham-4 α -carboxylsyre-diphenylmethylester kan man ved ovennævnte metode som udgangsstoffer anvende 7 β -(D- α -tert.butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetylamino)-3-methylen-cepham-4 α -carboxylsyre-4-nitro-benzylester eller 7 β -(D- α -tert.butyloxycarbonylamino-

α -phenyl-acetylamino)-3-methylen-cepham-4 α -carboxylsyre-2,2,2-trichlorethylester, som man kan få ved behandling af natriumsaltet af 7 β -(D- α -tert.butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetylamino)-3-methylen-cepham-4 α -carboxylsyre med 4-nitro-benzylbromid henholdsvis et reaktionsdygtigt, blandet anhydrid af 7 β -(D- α -tert.butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetylamino)-3-methylen-cepham-4 α -carboxylsyre med 2,2,2-trichlorethanol, og over 7 β -(D- α -tert.butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetylamino)-cepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-4-nitro-benzylester henholdsvis 7 β -(D- α -tert.butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetylamino)-cepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-2,2,2-trichlorethylester få 7 β -(D- α -tert.butyl-oxycarbonylamino- α -phenyl-acetylamino)-3-methoxy-3-cephem-4-carboxylsyre-4-nitro-benzylester henholdsvis 7 β -(D- α -tert.butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetylamino)-3-methoxy-3-cephem-4-carboxylsyre-2,2,2-trichlorethylester.

Eksempel 17.

Til en opløsning af 0,250 g af 4-methylphenylsulfonsyresaltet af 7 β -amino-cepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester, der hovedsagelig foreligger i enolform som 4-methylphenylsulfonatet af 7 β -amino-3-cephem-3-ol-4-carboxylsyre-diphenylmethylester, i 10 ml methylenchlorid sættes 0,063 ml trimethylchlorsilan og 0,044 ml pyridin, og der omrøres i 30 minutter ved stuetemperatur og afkøles så til 0°C. Man tilsætter 0,088 ml pyridin og 0,092 ml phenyleddikesyrechlorid, lader reagere i en time ved 0°C og i yderligere en time ved stuetemperatur, fortynder med 5 ml af en 1:1-blanding af dioxan og vand og omrører i 10 minutter. Man fortynder med 50 ml methylenchlorid, skiller faserne og vasker den organiske opløsning med en mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og en mættet vandig natriumchloridopløsning, tørrer over natriumsulfat og inddamper under formindsket tryk. Remanensen kromatograferes på silicagel; 7 β -phenyl-acetylamino-cepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester elueres med methylenchlorid; tyndtlagskromatogram (silicagel): $R_f \sim 0,55$ (system: ethylacetat/ pyridin/vand 85:10:5); ultraviolet absorptionspektrum (i 95% vandigt ethanol): $\lambda_{\max} = 283 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 4400$); infrarødt absorptionsspektrum (i methylenchlorid): karakteristiske bånd ved 2,94 μ , 5,12 μ , 5,77 μ , 5,93 μ , 6,21 μ og 6,63 μ .

Eksempel 18.

På analog måde kan man ved udvalg af egnede udgangsstoffer få følgende forbindelser:

7 β -[D- α -tert. Butyloxycarbonylamino- α -(4-hydroxy-phenyl)-acetylamino]-cepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester,

7 β -[D- α -tert. butyloxycarbonylamino- α -(2-thienyl)-acetylamino]-cepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester,

7 β -[D- α -tert. butyloxycarbonylamino- α -(3-thienyl)-acetylamino]-cepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester,

7 β -[D- α -tert. butyloxycarbonylamino- α -(2-furyl)-acetylamino]-cepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester,

7 β -[D- α -tert. butyloxycarbonylamino- α -(4-isothiazolyl)-acetylamino]-cepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester,

7 β -[D- α -tert. butyloxycarbonylamino- α -(1,4-cyclohexadienyl)-acetylamino]-cepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester,

7 β -(2-thienyl)-acetylamino-cepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester,

7 β -(1-tetrazolyl)-acetylamino-cepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester,

7 β -(4-pyridylthio)-acetylamino-cepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester,

7 β -(4-aminopyridinium-acetylamino)-cepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester og

7 β -[D- α -(2,2,2-trichlorethoxycarbonyloxy)- α -phenyl-acetylamino]-cepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester.

De ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser kan f.eks. videreforarbejdes som følger:

Eksempel 19.

En opløsning af 0,050 g 7 β -phenylacetylamino-cepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester og 0,020 g 1-methyl-3-(4-methylphenyl)-triazin i 5 ml benzen koges i 2 timer under tilbagesvaling. Efter afkø-

ling inddampes blandingen under formindsket tryk, og remanensen renses tyndtlagskromatografisk (silicagel; 1 x 20; system: toluen/ethylacetat 3:1). Den under ultraviolet lys ($\lambda = 254\mu$) synlige zone ($R_f \sim 0,18$) elueres med acetone, og man får 3-methoxy-7 β -phenylacetylamin-3-cephem-4-carboxylsyre-diphenylmethylester; ultraviolet absorptionspektrum (i ethanol): $\lambda_{\max} = 264\mu$ ($\epsilon = 6300$); infrarødt absorptionspektrum (i methylenchlorid): karakteristiske bånd ved 2,94 μ , 5,63 μ , 5,83 μ , 5,94 μ , 6,26 μ og 6,68 μ .

Eksempel 20.

Til en opløsning af 0,50 g af 4-methylphenylsulfonatet af 7 β -amino-cephem-3-on-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester, der overvejende foreligger i enolform, d.v.s. som 4-methylphenylsulfonat af 7 β -amino-3-cephem-3-ol-4-carboxylsyre-diphenylmethylester, i 25 ml methanol sættes ved 0°C indtil blivende gulfarvning en opløsning af diazomethan i diethylether. Man omrører i 10 minutter i isbad og inddamper så. Remanensen kromatograferes på silicagel. Med en 2:1-blanding af toluen og ethylacetat eluerer man den olieagtige 7 β -amino-3-methoxy-3-cephem-4-carboxylsyre-diphenylmethylester; tyndtlagskromatogram (silicagel; udvikling med ioddamp): $R_f \sim 0,39$ (system: ethylacetat); ultraviolet absorptionsspektrum (i ethanol): $\lambda_{\max} = 265\mu$ ($\epsilon = 6100$); infrarødt absorptionsspektrum (i methylenchlorid): karakteristiske bånd ved 3,33 μ , 5,63 μ , 5,81 μ og 6,23 μ .

Den videre eluering med ethylacetat giver den olieagtige 7 β -dimethylamino-3-methoxy-3-cephem-4-carboxylsyre-diphenylmethylester; tyndtlagskromatogram (silicagel; udvikling med ioddamp): $R_f \sim 0,20$ (system: ethylacetat); ultraviolet absorptionsspektrum (i ethanol): $\lambda_{\max} = 265\mu$ ($\epsilon = 5900$); infrarødt absorptionsspektrum (i methylenchlorid): karakteristiske bånd ved 2,98 μ , 3,33 μ , 5,62 μ , 5,81 μ og 6,24 μ .

En til 0°C afkølet opløsning af 0,253 g D- α -tert.butylloxycarbonyl-amino- α -(1,4-cyclohexadienyl)-eddikesyre i 75 ml methylenchlorid omrøres i 30 minutter med 0,097 ml N-methyl-morpholin og 0,129 ml chlor-eddikesyre-isobutylester under en nitrogenatmosfære; derpå afkøles til -10°C og tilsættes efter hinanden 0,30 g 7 β -amino-3-methoxy-3-

cephem-4-carboxylsyre-diphenylmethylester og 0,085 ml N-methylmorpholin. Reaktionsblandingen omrøres i 30 minutter ved -10°C og i 30 minutter ved 0°C ; der tilsættes 30 ml vand, og pH-værdien indstilles på 7,9 ved tilsætning af 40%’s vandig dikaliumhydrogenphosphatopløsning. Faserne skilles; den vandige opløsning ekstraheres med methylenchlorid, og de forenede organiske opløsninger vaskes med en mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres over natriumsulfat og inddampes under formindsket tryk. Remanensen renses ved hjælp af præparativ lagkromatografi (silicagel; system: diethylether; identifikation med ultraviolet lys $\lambda = 254 \text{ m}\mu$; $R_f \sim 0,39$). Man får den tyndtlagskromatografisk ensartede 7β -[D- α -tert.butyloxycarbonylamino- α -(1,4-cyclohexadienyl)-acetylamino]-3-methoxy-3-cephem-4-carboxylsyre-diphenylmethylester som et amorft produkt; tyndtlagskromatogram (silicagel; identifikation med diethylether): $R_f \sim 0,39$ (system: diethylether); $[\alpha]_D^{20} = +1^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 0,745$ i chloroform); ultraviolet absorptionsspektrum (i 95%’s vandigt ethanol): $\lambda_{\text{max}} = 263 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6700$) og $\lambda_{\text{skulder}} = 280 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6300$); infrarødt absorptionsspektrum (i methylenchlorid): karakteristiske bånd ved $2,96\mu$, $5,64\mu$, $5,86\mu$, $5,90\mu$ (skulder), $6,27\mu$ og $6,73\mu$.

En blanding af 0,200 g 7β -[D- α -tert.butyloxycarbonylamino- α -(1,4-cyclohexadienyl)-acetylamino]-3-methoxy-3-cephem-4-carboxylsyre-diphenylmethylester, 0,5 ml anisol og 10 ml forkølet trifluoreddikesyre omrøres i 15 minutter ved 0°C ; derpå tilsættes 50 ml koldt toluen og inddampes under formindsket tryk. Remanensen røres op med diethylether, og det pulverformige bundfald filtreres fra og tørres. Det således opnåede salt af 7β -[D- α -amino- α -(1,4-cyclohexadienyl)-acetylamino]-3-methoxy-3-cephem-4-carboxylsyre med trifluoreddikesyre opløses i ca. 6 ml vand; opløsningens pH-værdi indstilles på 1,5 ved tilsætning af 2 N saltsyre, og den vandige opløsning vaskes med 20 ml ethylacetat, og dens pH-værdi indstilles på 5,0 ved dråbevis tilsætning af en 20%’s opløsning af triethylamin i methanol. Man fortynder med 20 ml acetone og 10 ml diethylether og lader blandingen stå i 16 timer ved 0°C . Det dannede bundfald filtreres fra, vaskes med acetone og diethylether og tørres. Man får således 7β -[D- α -amino- α -(1,4-cyclohexadienyl)-acetylamino]-3-methoxy-3-cephem-4-carboxylsyre i form af det indre salt, smp. 170°C (under sønderdeling); tyndtlagskromatogram (silicagel; identifikation med iod): $R_f \sim 0,26$ (system: n-butanol/

eddikesyre/vand 67:10:23) og $R_f \sim 0,58$ (system: isopropanol/myresyre/vand 77:4:19); ultraviolet absorptionsspektrum: $\lambda_{\max} = 267 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6100$) i 0,1 N saltsyre, og $\lambda_{\max} = 268 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6600$) i 0,1 N vandig natriumhydrogencarbonatopløsning.

Eksempel 21.

Til 256,3 g 3-methoxy-7 β -(D- α -tert.butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetylamino)-3-cephem-4-carboxylsyre-diphenylmethylester sættes en blanding af 250 ml anisol i 1200 ml methylenchlorid, og der behandles ved 0°C med 1200 ml, til 0°C forkølet trifluoreddikesyre. Man lader henstå i 30 minutter ved 0°C og fortynder reaktionsblandingen i løbet af 15 minutter med 12000 ml af en til 0°C afkølet 1:1-blanding af diethylether og petroleumsether. Det udfældede trifluoreddikesyresalt af 3-methoxy-7 β -(D- α -phenylglycylamino)-3-cephem-4-carboxylsyre filtreres fra, vaskes med diethylether, tørres under formindsket tryk og opløses i 1900 ml vand. Til fjernelse af de gulligt farvede forureninger vasker man med 900 ml ethylacetat; den organiske vaskevæske bortkastes, og den vandige opløsning (pH-værdi $\sim 1,5$) indstilles med en 20%’s opløsning af triethylamin i methanol på pH-værdi 4,5.

Det indre salt af 3-methoxy-7 β -(D- α -phenyl-glycylamino)-3-cephem-4-carboxylsyre udkrystalliserer som dihydrat i form af farveløse prismen og filtreres fra efter tilsætning af 1800 ml acetone og 2 timers omrøring ved 0°C, smp. 175-177°C (under sønderdeling); $[\alpha]_D^{20} = +138^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$ i 0,1 N saltsyre); ultraviolet absorptionsspektrum (i 0,1 N vandig natriumhydrogencarbonatopløsning: $\lambda_{\max} = 265 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6500$); infrarødt absorptionsspektrum (i mineralolie): bånd ved 2,72 μ , 2,87 μ , 3,14 μ , 3,65 μ , 5,68 μ , 5,90 μ , 6,18 μ , 6,27 μ , 6,37 μ , 6,56 μ , 6,92 μ , 7,16 μ , 7,58 μ , 7,74 μ , 7,80 μ , 8,12 μ , 8,30 μ , 8,43 μ , 8,52 μ , 8,65 μ , 8,95 μ , 9,36 μ , 9,55 μ , 9,70 μ , 10,02 μ , 10,38 μ , 10,77 μ , 11,70 μ , 12,01 μ , 12,15 μ , 12,48 μ , 12,60 μ , 12,87 μ , 13,45 μ og 14,30 μ ; mikroanalyse ($C_{16}H_{17}O_5N_3S \cdot 2H_2O$; molekylvægt: 399,42);

beregnet:	C 48,11%	H 5,30%	N 10,52%	S 8,03%
fundet:	C 47,86%	H 5,27%	N 10,47%	S 8,00%

Eksempel 22.

En blanding af 0,06 g 3-methoxy-7 β -phenylacetyl-amino-3-cephem-4-carboxylsyre-diphenylmethylester og 0,05 ml anisol og 1 ml trifluor-eddikesyre henstilles i 5 minutter ved stuetemperatur og indampes så under formindsket tryk. Remanensen indampes to gange til tørhed sammen med en 1:1-blanding af chloroform og toluen og kromatograferes på 5 g silicagel (indeholdende ca. 5% vand). Med methylenchlorid indeholdende 30-50% acetone elueres den amorfe 3-methoxy-7 β -phenylacetyl-amino-3-cephem-4-carboxylsyre, som lyofiliseres af dioxan; ultraviolet absorptionsspektrum (i 95% vandigt ethanol): $\lambda_{\text{max}} = 259 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 4970$) og $265 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 4950$); infrarødt absorptionsspektrum (i methylenchlorid): karakteristiske bånd ved $3,03\mu$, $5,60\mu$, $5,74\mu$, $5,92\mu$, $6,24\mu$ og $6,67\mu$.

Eksempel 23.

En blanding af 0,312 g 3 ξ -hydroxy-7 β -phenylacetyl-amino-cepham-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester i 15 ml pyridin og 7 ml eddikesyre-anhydrid henstilles i 16 timer ved 0°C , og efter tilsætning af 50 ml toluen indampes under formindsket tryk. Remanensen optages i ethylacetat; den organiske opløsning vaskes med en mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og en mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres over natriumsulfat og indampes under formindsket tryk. Remanensen renses ved hjælp af præparativ tyndtlagskromatografi; man anvender en silicagelplade med en længde på 100 cm og udvikler med en 1:1-blanding af toluen og ethylacetat. Man får 3 ξ -acetyloxy-7 β -phenylacetyl-amino-cepham-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester med $R_f = 0,47$, der efter krystallisation af en blanding af methylenchlorid og pentan smelter ved $162-164^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +55^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,492$ i chloroform); ultraviolet absorptionsspektrum (i 95% ethanol): $\lambda_{\text{max}} = 253 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 700$), $258 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 820$) og $265 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 660$); infrarødt absorptionsspektrum (i methylenchlorid): karakteristiske bånd ved $2,96\mu$, $5,66\mu$, $5,77\mu$, $5,97\mu$, $6,28\mu$ og $6,71\mu$.

Til en blanding af 0,150 g 3 β -acetyloxy-7 β -phenylacetylamino-cephem-4 β -carboxylsyre-diphenylmethylester og 5 ml methylenchlorid sættes 0,1 ml triethylamin, og der henstilles i 16 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen fortyndes med 100 ml methylenchlorid; den organiske fase vaskes med 50 ml 2 N saltsyre og 50 ml af en mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres over magnesiumsulfat og inddampes under formindsket tryk. Remanensen renses ved hjælp af præparativ tyndtlagskromatografi (2 silicagelplader med en længde på 20 cm, system: toluen/ethylacetat 3:1). Man får med $R_f = 0,36$ en svagt gullig olie, der krystalliserer af en blanding af methylenchlorid og hexan. Produktet er 7 β -phenylacetylamino-3-cephem-4-carboxylsyre-diphenylmethylester, smp. 161-163°C; $[\alpha]_D^{20} = +30^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,968$ i dioxan); tyndtlagskromatogram (silicagel, identifikation i ultraviolet lys og med ioddamp): $R_f = 0,55$ (system: toluen/acetone 4:1), $R_f = 0,35$ (system: toluen/acetone 9:1) og $R_f = 0,40$ (system: toluen/ethylacetat 4:1); ultraviolet absorptionsspektrum: $\lambda_{\max} = 258 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6100$) og $\lambda_{\min} = 240 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 5250$) (i methylenchlorid) og $\lambda_{\max} = 259 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6050$) og $\lambda_{\min} = 239 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 4950$) (i 95% vandigt ethanol); infrarødt absorptionsspektrum: karakteristiske bånd ved 2,90 μ , 5,57 μ , 5,76 μ , 5,91 μ , 6,09 μ , 6,66 μ , 7,13 μ , 8,12 μ , 8,63 μ , 9,07 μ , 10,43 μ og 12,22 μ (i methylenchlorid) og 3,01 μ , 5,60 μ , 5,82 μ , 6,04 μ , 6,08 μ (skulder), 6,51 μ og 7,13 μ (i mineralolie).

En opløsning af 1,94 g 7 β -phenylacetylamino-3-cephem-4-carboxylsyre-diphenylmethylester i 100 ml absolut methylenchlorid afkøles til -15°C, og der tilsættes 3,86 ml absolut pyridin og 31,6 ml af en 8% opløsning af phosphorpentachlorid i methylenchlorid, og reaktionsblandingen omrøres i 30 minutter ved -10°C og i yderligere 30 minutter ved -5°C. Man afkøler den guldgule opløsning til -20°C og tilsætter 26,8 ml absolut methanol så hurtigt, at den indre temperatur ikke stiger over -10°C. Reaktionsblandingen omrøres i en time ved -10°C, henstilles i yderligere en time ved 25-30°C; under stærk omrøring tilsættes 80 ml af en 0,5 molær vandig kaliumdihydrogenphosphatopløsning. Man indstiller den tofasede reaktionsblandings pH-værdi på 2 ved dråbevis tilsætning af 20% phosphorsyre, omrører i 20 minutter ved stuetemperatur og skiller faserne. Den vandige opløsning vaskes to gange med methylenchlorid; de forenede organiske opløsninger vaskes med to portioner, hver på 20 ml, vand og tørres over magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet fjernes under reduceret tryk; den olieagtige

ge remanens påføres på en søjle af 110 g silicagel (5%’s vandindhold). Med methylenchlorid eluerer man phenyleddikesyremethylester og med methylenchlorid indeholdende 3% methylacetat 7 β -amino-3-cephem-4-carboxylsyre-diphenylmethylester, som man krystalliserer ved opløsning i en lille mængde methylenchlorid og tilsætning af diethylether til opløsningen i varmen (nåleformede krystaller), vasker med kold diethylether og tørrer, smp. 153-154°C; tyndtlagskromatogram (silicagel): R_f = 0,50 (system: toluen/acetone 4:1), R_f = 0,65 (system: toluen/acetone 2:1), R_f = 0,40 (system: toluen/ethylacetat 1:1) og R_f = 0,33 (system: toluen/diethylether 1:1); ultraviolet absorptionspektrum: $\lambda_{\max}$ = 257 m μ (ϵ = 8150) og $\lambda_{\min}$ = 245 m μ (ϵ = 7730) (i methylenchlorid) og $\lambda_{\max}$ = 255 m μ (ϵ = 5500) og $\lambda_{\min}$ = 236 m μ (ϵ = 4650) (i 95%’s ethanol); infrarødt absorptionsspektrum: karakteristiske bånd ved 2,91 μ , 2,97 μ , 5,61 μ , 5,78 μ , 6,11 μ , 7,14 μ , 8,15 μ , 8,29 μ , 9,14 μ og 9,83 μ (i methylenchlorid) og ved 2,99 μ , 5,65 μ , 5,77 μ , 6,08 μ , 7,14 μ , 7,74 μ , 7,84 μ , 8,08 μ , 8,53 μ , 9,14 μ , 9,85 μ og 10,35 μ (i mineralolie).

Man overhælder 0,380 g 7 β -amino-3-cephem-4-carboxylsyre-diphenylmethylester med 2 ml anisol og 8 ml absolut trifluoreddikesyre, lader den klare opløsning stå i 10 minutter ved stuetemperatur og fortynder så med ca. 20 ml absolut toluen. Blandingen indampes under formindsket tryk; remanensen indampes endnu to gange sammen med toluen til tørhed og suspenderes så i 5 ml methanol, 5 ml diethylether og 0,5 ml vand. Suspensionens pH-værdi indstilles på 3,5 ved dråbevis tilsætning af en 5%’s opløsning af triethylamin i methanol; man lader stå i et isbad i 30 minutter og filtrerer det fine bundfald ved hjælp af et egnet glassugefilter. Den svagt beigefarvede filterremanens vaskes med en blanding af methanol og methylenchlorid, derpå med diethylether og tørres under formindsket tryk ved 35°C. Den således som fint mikrokrySTALLINSK pulver opnåede 7 β -amino-3-cephem-4-carboxylsyre sønderdeles ved 215°C; tyndtlagskromatogram (silicagel, udvikling med iod): R_f = 0,12 (system: n-butanol/eddikesyre/vand 67:10:23), R_f = 0,28 (system: n-butanol/pyridin/eddikesyre/vand 40:24:6:30) og R_f = 0,21 (system: ethylacetat/n-butanol/pyridin/eddikesyre/vand 42:21:21:6:10); infrarødt absorptionsspektrum (i mineralolie): karakteristiske bånd ved 3,12 μ , 3,80 μ , 4,12 μ (skulder), 4,92 μ , 5,54 μ , 6,05 μ (skulder), 6,19 μ , 6,55 μ , 7,05 μ , 7,42 μ , 8,23 μ , 8,79 μ , 9,55 μ , 12,08 μ , 12,69 μ og 13,04 μ .

Til en opslæmning af 0,070 g 7 β -amino-3-cephem-4-carboxylsyre i 2 ml absolut methylenchlorid sættes 0,031 g triethylamin i 0,35 ml methylenchlorid; suspensionen fortyndes med 5 ml absolut tetrahydrofuran og omrøres i 30 minutter, af og til i ultralydbad.

Man opløser 0,102 g tert.butyloxycarbonyl-D- α -phenylglycin i 5 ml absolut methylenchlorid, tilsætter 0,040 g 4-methylmorpholin og fortynder med 10 ml acetonitril. Man afkøler til -20°C og tilsætter under omrøring 0,060 g chlormyresyreisobutylester, hvorpå man lader reagere i 30 minutter ved -15°C. Efter fornyet afkøling til under -20°C tilsættes så den mælkeagtige suspension af triethylammoniumsaltet af 7 β -amino-3-cephem-4-carboxylsyre. Man omrører reaktionsblandingen i 30 minutter ved -15°C, i yderligere 30 minutter ved 0°C og endelig i 2 timer ved stuetemperatur. Man filtrerer, vasker efter med acetonitril, methylenchlorid og diethylether og tørrer filtratet, der inddampes til tørhed. Remanensen optages i ethylacetat og vand, og blandingen syrnes under kraftig omrøring og køling med is til en pH-værdi på 2 ved tilsætning af 5 molær vandig phosphorsyre. Den organiske fase skilles fra og vaskes fire gange med en lille mængde af en mættet vandig natriumchloridopløsning. De vandige udtræk efterekstraheres med 2 portioner ethylacetat, og de forenede organiske ekstrakter tørres over vandfrit magnesiumsulfat og befries for opløsningsmiddel under formindsket tryk. Remanensen kromatograferes på 10 g silicagel (søjle, tilsætning af 5% vand). Man eluerer først ureageret tert. butyloxycarbonyl-D- α -phenylglycin med methylenchlorid og methylenchlorid indeholdende stigende mængder acetone, og derpå 7 β -(D- α -tert. butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetylamino)-3-cephem-4-carboxylsyre, som man får i amorf form; ultraviolet absorptionsspektrum (i 95% ethanol): $\lambda_{\max} = 252 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 5100$); infrarødt absorptionsspektrum (i methylenchlorid): karakteristiske bånd ved 5,01 μ , 5,85 μ , 5,92 μ og 6,12 μ ; tyndtlagskromatogram (silicagel G, påvisning med ioddamp): Rf = 0,6-0,7 (system: n-butanol/eddikesyre/vand 44:12:44).

En opløsning af 0,02 g 7 β -(D- α -tert. butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetylamino)-3-cephem-4-carboxylsyre i 3 ml ren trifluoreddikesyre henstilles ved stuetemperatur i 15 minutter. Den opnåede opløsning inddampes i rotationsfordamper; til fuldstændig fjernelse af trifluoreddikesyren

inddampes remanensen to gange, hver gang sammen med en 1:1-blanding af chloroform og toluen og tørres i 16 timer ved 0,0001 mm Hg-tryk. 7 β -(D- α -Phenylglycylamino)-3-cephem-4-carboxylsyre fås som et gulligt amorft pulver ved, at man til en opløsning af det opnåede salt med trifluoreddikesyre i vand og methanol sætter en ækvivalent mængde triethylamin, inddamper og digererer remanensen med methylenchlorid; tyndtlagskromatogram (silicagel, udvikling med ioddamp): Rf = 0,29 (system: n-butanol/pyridin/eddikesyre/vand 40:24:6:30); ultraviolet absorptionsspektrum (i vand): $\lambda_{\text{max}} = 250 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 4300$).

Eksempel 24.

En blanding af 0,5 g 3-n-butyloxy-7 β -(D- α -tert.butyloxycarbonylamino- α -phenylacetyl-amino)-3-cephem-4-carboxylsyre-diphenylmethylester, 1 ml anisol og 15 ml trifluoreddikesyre henstilles i 15 minutter ved 0°C; derpå fortyndes med 200 ml koldt toluen og inddampes under formindsket tryk. Remanensen røres op med diethylether, og den pulverformige, farveløse remanens filtreres fra, vaskes med diethylether og tørres under højvakuum. Man får således trifluoracetatsaltet af 3-n-butyloxy-7 β -(D- α -phenyl-glycylamino)-3-cephem-4-carboxylsyre, der opløses i 5 ml vand. Opløsningen vaskes to gange, hver gang med 10 ml ethylacetat, og den vandige fase pH-værdi indstilles på 5,0 ved tilsætning af en opløsning af triethylamin i methanol. Derpå inddampes opløsningen under formindsket tryk; remanensen optages i en lille mængde acetone og fortyndes indtil uklarhed med diethylether. Den i form af det indre salt foreliggende 3-n-butyloxy-7 β -(D- α -phenyl-glycyl-amino)-3-cephem-4-carboxylsyre fås som krystallinsk bundfald og filtreres fra, smp. 141-142°C; tyndtlagskromatogram (silicagel): Rf ~ 0,21 (system: ethylacetat/pyridin/eddikesyre/vand 62:21:6:11); ultraviolet absorptionsspektrum (i 0,1 N vandig natriumhydrogencarbonat-opløsning): $\lambda_{\text{max}} = 267 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 7300$).

Eksempel 25.

En blanding af 2,70 g 3-ethoxy-7 β -(D- α -tert.butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetyl-amino)-3-cephem-4-carboxylsyre-diphenylmethylester, 6,7 ml anisol og 67 ml myresyre omrøres i en time ved stuetemperatur; der fortyndes med 200 ml toluen, inddampes så under formindsket tryk, og

remanensen tørres under højvakuum, digererer med diethylether og filtreres fra. Det som brunligt pulver opnåede formiat af 3-ethoxy-7 β -(D- α -phenyl-glycylamino)-3-cephem-4-carboxylsyre opløses i 8 ml vand; den vandige fase syrnes med 2 N saltsyre, vaskes med 10 ml ethylacetat, indstilles med en 10%'s opløsning af triethylamin i methanol på en pH-værdi på ca. 5 og inddampes under formindsket tryk. Remanensen optages i en lille mængde methanol, og den amorfe lysegullige 3-ethoxy-7 β -(D- α -phenyl-glycylamino)-3-cephem-4-carboxylsyre udfældes som indre salt ved tilsætning af methylenchlorid og diethylether; tyndtlagskromatogram (silicagel): $R_f \sim 0,17$ (system: ethylacetat/pyridin/eddikesyre/vand 62:21:6:11); ultraviolet absorptionsspektrum (i 0,1 molær vandig natriumhydrogencarbonatopløsning): $\lambda = 263 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 5500$).

Eksempel 26.

En blanding af 4,6 g 3-benzyloxy-7 β -(D- α -tert.butylloxycarbonylamino- α -phenyl-acetyl-amino)-3-cephem-4-carboxylsyre-diphenylmethylester, 10 ml anisol og 100 ml trifluoreddikesyre omrøres i 15 minutter ved 0°C og fortyndes så med 250 ml forkølet toluen, inddampes under formindsket tryk, og remanensen tørres under højvakuum. Man rører produktet op med diethylether og får således det pulverformige trifluoracetat af 3-benzyloxy-7 β -(D- α -phenyl-glycylamino)-3-cephem-4-carboxylsyre, der filtreres fra og opløses i en 9:1-blanding af vand og methanol. pH-Værdien indstilles på 1,7 med 2 N vandig saltsyre; man vasker to gange, hver gang med 30 ml ethylacetat (de organiske vaskeopløsninger bortkastes), og den vandige fases pH-værdi indstilles på 5 ved tilsætning af en 10%'s opløsning af triethylamin i methanol. Man inddamper under formindsket tryk, rører remanensen op med en blanding af acetone og diethylether, filtrerer det pulverformige produkt fra og vasker efter med acetone og diethylether. Man får således 3-benzyloxy-7 β -(D- α -phenyl-glycylamino)-3-cephem-4-carboxylsyre i amfionisk form; tyndtlagskromatogram (silicagel): $R_f = 0,17$ (system: ethylacetat/pyridin/eddikesyre/vand 62:21:6:11); ultraviolet absorptionsspektrum (i 0,1 N vandig natriumhydrogencarbonatopløsning): $\lambda_{\text{max}} = 266 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6500$).

Eksempel 27.

En opløsning af 0,263 g 7 β -(5-benzoylamino-5-diphenylmethoxycarbonyl-valeryl-amino)-3-methoxy-3-cephem-4-carboxylsyre-diphenylmethylester i 13 ml methylenchlorid afkøles til -10°C, og der tilsættes 0,132 ml pyridin og 3,52 ml af en 8%’s opløsning af phosphorpentachlorid i methylenchlorid. Man omrører i en time ved -10°C, afkøler så til -30°C, tilsætter hurtigt 2,2 ml, til -30°C afkølet methanol og omrører videre i 30 minutter ved -10°C og 30 minutter ved -5°C. Derpå tilsætter man reaktionsblandingen 6,5 ml af en 0,5 molær vandig opløsning af kaliumdihydrogenphosphat, omrører i 5 minutter ved stuetemperatur og skiller faserne. Den vandige fase vaskes med methylenchlorid; de forenede methylenchloridfaser vaskes med koncentreret vandig natriumchloridopløsning, tørres over natriumsulfat og indampes under formindsket tryk. Remanensen opløses i methanol, og til opløsningen sættes diethylether indtil svag uklarhed. Man får således 7 β -amino-3-methoxy-3-cephem-4-carboxylsyre-diphenylmethylester som amorft bundfald; tyndtlagskromatogram (silicagel): $R_f = 0,17$ (system: ethylacetat; udvikling med iod); ultraviolet absorptionsspektrum (i 95%’s vandigt ethanol): $\lambda_{\max} = 258 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 5700$); infrarødt absorptionsspektrum (i dioxan): karakteristiske bånd ved 2,87 μ , 5,62 μ , 5,85 μ og 6,26 μ .

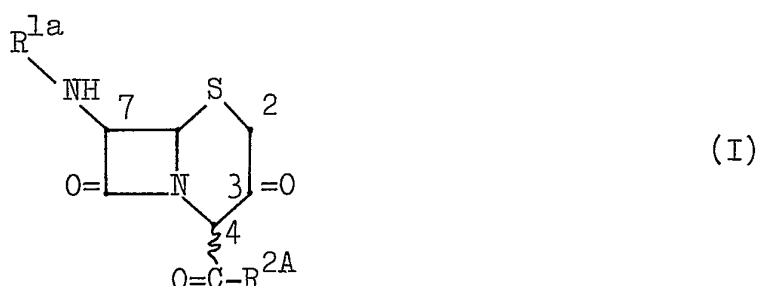
Eksempel 28.

Til en til 0°C afkølet opløsning af 0,63 g 3-methoxy-7 β -(D- α -tert. butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetylamino)-2-cephem-4 α -carboxylsyre-diphenylmethylester i 25 ml methylenchlorid sættes en opløsning af 0,20 g 3-chlor-perbenzoesyre i 5 ml methylenchlorid. Blandingen omrøres i 30 minutter ved 0°C; der tilsættes 50 ml methylenchlorid og vaskes efter hinanden med 25 ml af en mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og en mættet vandig natriumchloridopløsning. Man tørrer den organiske fase over natriumsulfat og inddamper under formindsket tryk. Remanensen krystalliseres af en blanding af methylenchlorid og diethylether; man får således 3-methoxy-7 β -(D- α -tert. butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetylamino)-3-cephem-4-carboxylsyre-diphenylmethylester-1-oxid i form af farveløse nåle, smp. 172-175°C; tyndtlagskromatogram (silicagel): $R_f \sim 0,44$ (system: ethylacetat; udvikling med ioddamp); ultraviolet absorptionsspektrum (i ethanol): $\lambda_{\max} = 277 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 7200$); infrarødt absorptionsspektrum (i methylenchlorid): karakteristiske bånd ved 2,96 μ , 5,56 μ , 5,71 μ , 5,83 μ , 5,90 μ , 6,27 μ og 6,67 μ .

Til en til -10°C afkølet opløsning af 1,30 g 3-methoxy-7 β -(D- α -tert. butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetylamino)-3-cephem-4-carboxylsyre-diphenylmethylester-1-oxid i 30 ml dimethylformamid sættes under udelukkelse af luft 2,80 g phosphortrichlorid. Efter 15 minutters henstand hældes reaktionsblandingen ud på en blanding af is og en vandig dikaliumhydrogenphosphatopløsning; den vandige blanding ekstraheres to gange, hver gang med 100 ml ethylacetat. Den organiske ekstrakt vaskes med en mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres over natriumsulfat og inddampes. Remanensen kromatograferes på silicagel; man eluerer med diethylether den amorfe 3-methoxy-7 β -(D- α -tert. butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetylamino)-3-cephem-4-carboxylsyre-diphenylmethylester som tyndtlagskromatografisk rent stof, $R_f \sim 0,39$ (system: diethylether; udvikling med ioddamp); $[\alpha]_D = 1^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 0,981$ i chloroform); ultraviolet absorptionsspektrum (i ethanol): $\lambda_{\text{max}} = 264 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6300$); infrarødt absorptionsspektrum (i methylenchlorid): karakteristiske bånd ved $2,94\mu$, $5,62\mu$, $5,84\mu$, $5,88\mu$, $6,25\mu$ og $6,70\mu$.

P A T E N T K R A V.

1. 7 β -Amino-cepham-3-on-4-carboxylsyreforbindelser til anvendelse som mellemprodukter ved fremstilling af antibiotisk virk-somme 7 β -acylamino-3-cephem-4-carboxylsyreforbindelser, k e n d e - t e g n e t ved, at det er forbindelser med den almene formel



hvor R^{1a} er hydrogen eller en aminobeskyttelsesgruppe R^{1A} med højst 18 C-atomer, og R^{2A} er en gruppe, der sammen med carbonylgrupperingen $-C(=O)-$ danner en ved forestering, amidering eller hydroximering beskyttet carboxylgruppe med højst 19 C-atomer, og l-oxider af forbindelser med formlen I og salte af sådanne forbindelser med salt-dannende grupper.

2. Forbindelser ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R^{1a} i formlen I er hydrogen eller en acylgruppe, der er indeholdt i et fermentativt eller bio-, halv- eller totalsyntetisk fremstilleligt N-acylderivat af en 6 β -amino-penam-3-carboxylsyre- eller 7 β -amino-3-cephem-4-carboxylsyreforbindelse, og R^{2A} er eventuelt substitueret lavalkoxy, eventuelt substitueret phenyllavalkoxy, acyloxy, trilavalkylsilyloxy eller eventuelt substitueret amino eller hydrazino.

3. Forbindelser ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R^{1a} i formlen I er hydrogen, en acylgruppe, der er indeholdt i fermentativt eller biosyntetisk fremstillelige N-acylderivater af 6 β -amino-penam-3-carboxylsyre- eller 7 β -amino-3-cephem-4-carboxylsyreforbindelser, eller en acylgruppe, der forekommer i højvirksomme N-acylderivater af 6 β -amino-penam-3-carboxylsyre- eller 7 β -amino-3-cephem-4-carboxylsyreforbindelser, og R^{2A} er lavalkoxy, 2-halogen-lavalkoxy, phenacyloxy, 1-phenyllavalkoxy med 1-3 eventuelt med lavalkoxy eller nitro substituerede phenylgrupper, lavalkanocyloxymeth-

oxy, α -aminolavalkanoyloxymethoxy, lavalkoxycarbonyloxy eller lavalkanoyloxy.

4. Forbindelser ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R^{2A} i formlen I har den i krav 3 angivne betydning, og R^{1a} er hydrogen eller en gruppe med formlen



hvor n er 0, og R^I er hydrogen eller en eventuelt substitueret cycloaliphatisk eller aromatisk carbonhydridgruppe eller en eventuelt substitueret heterocyclisk gruppe, fortrinsvis af aromatisk karakter, en funktionelt omdannet, f.eks. foresteret eller foretheret, hydroxy- eller mercaptogruppe eller en eventuelt substitueret aminogruppe, eller hvor n er 1, R^I er hydrogen eller en eventuelt substitueret aliphatisk, cycloaliphatisk, cycloaliphatisk-aliphatisk, aromatisk eller araliphatisk carbonhydridgruppe eller en eventuelt substitueret heterocyclisk eller heterocyclisk-aliphatisk gruppe, hvor den heterocycliske gruppe fortrinsvis har aromatisk karakter, og/eller et kvaternært nitrogenatom, en eventuelt funktionelt omdannet, fortrinsvis foretheret eller foresteret, hydroxy- eller mercaptogruppe, en eventuelt funktionelt omdannet carboxylgruppe, en acylgruppe, en eventuelt substitueret aminogruppe eller en azidogruppe, og hver af grupperne R^{II} og R^{III} er hydrogen, eller hvor n er 1, R^I er en eventuelt substitueret aliphatisk, cycloaliphatisk, cycloaliphatisk-aliphatisk, aromatisk eller araliphatisk carbonhydridgruppe eller en eventuelt substitueret heterocyclisk eller heterocyclisk-aliphatisk gruppe, hvor den heterocycliske gruppe fortrinsvis har aromatisk karakter, R^{II} er en eventuelt funktionelt omdannet, f.eks. foresteret eller foretheret, hydroxy- eller mercaptogruppe, en eventuelt substitueret aminogruppe, en eventuelt funktionelt omdannet carboxylgruppe eller sulfogruppe, en eventuelt O-mono- eller O-disubstitueret phosphonogruppe, en azidogruppe eller et halogenatom, og R^{III} er hydrogen, eller hvor n er 1, hver af grupperne R^I og R^{II} en funktionelt omdannet, fortrinsvis foretheret eller foresteret, hydroxygruppe eller en eventuelt funktionelt omdannet carboxylgruppe, og R^{III} er hydrogen, eller hvor n er 1, R^I hydrogen eller en eventuelt substitueret aliphatisk, cycloaliphatisk, cycloaliphatisk-aliphatisk, aromatisk eller

araliphatisk carbonhydridgruppe, og R^{II} og R^{III} sammen er en eventuelt substitueret, med en dobbeltbinding med carbonatomet forbundet aliphatisk, cycloaliphatisk, cycloaliphatisk-aliphatisk eller araliphatisk carbonhydridgruppe, eller hvori n er 1, og R^I er en eventuelt substitueret aliphatisk, cycloaliphatisk, cycloaliphatisk-aliphatisk, aromatisk eller araliphatisk carbonhydridgruppe eller en eventuelt substitueret heterocyclisk eller heterocyclisk-aliphatisk gruppe, hvori heterocycliske grupper fortrinsvis har aromatisk karakter, R^{II} er en eventuelt substitueret aliphatisk, cycloaliphatisk, cycloaliphatisk-aliphatisk, aromatisk eller araliphatisk carbonhydridgruppe og R^{III} hydrogen eller en eventuelt substitueret aliphatisk, cycloaliphatisk, cycloaliphatisk-aliphatisk, aromatisk eller araliphatisk carbonhydridgruppe.

5. Forbindelser ifølge krav 1, kendt egnet ved, at R^{1a} i formlen I er hydrogen, en acylgruppe med formlen



hvor R^a er phenyl, hydroxyphenyl eller hydroxy-chlorphenyl, hvorved hydroxysubstituenten i sådanne grupper kan være beskyttet med acylgrupper, thienyl, pyridyl, amino-pyridinium, furyl, isothiazolyl, tetrazolyl eller 1,4-cyclohexadienyl, X er oxygen eller svovl, m er 0 eller 1, og R^b er hydrogen eller, når m er 0, eventuelt beskyttet amino, carboxy, sulfo eller hydroxy eller 0-lavalkylphosphono eller 0,0'-dilavalkyl-phosphono eller en 5-amino-5-carboxy-valerylgruppe, hvori amino- og carboxygruppen eventuelt er beskyttet, og R^{2A} er lavalkoxy, 2-halogen-lavalkoxy, eventuelt substitueret diphenylmethoxy eller trilavalkylsilyloxy.

6. Forbindelser ifølge krav 1, kendt egnet ved, at R^{1a} i formlen I er hydrogen, acylgruppen med formlen B ifølge krav 5, hvori R^a er phenyl, 4-hydroxy-phenyl, 2-thienyl, 4-isothiazolyl eller 1,4-cyclohexadienyl, X oxygen, m 0 eller 1, og R^b er hydrogen eller, når m er 0, eventuelt beskyttet amino eller hydroxy eller en 5-amino-5-carboxy-valerylgruppe, hvori amino- og carboxygruppen eventuelt er beskyttet, og R^{2A} eventuelt i 2-stilling halogensubstitueret lavalkoxy, eventuelt lavalkoxysubstitueret diphenylmethoxy eller trilavalkylsilyloxy.

7. Forbindelser ifølge krav 1, kendet ved, at det er 7 β -(D- α -amino- α -R^a-acetylamino)-cepham-3-on-4- ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester med formlen I, hvori R^a er phenyl, 4-hydroxyphe-nyl, 2-thienyl eller 1,4-cyclohexadienyl, og amino fortrinsvis fore-ligger i beskyttet form, eller salte af sådanne forbindelser med salt-dannende grupper.
8. Forbindelse ifølge krav 1, kendet ved, at det er 7 β -phenylacetylamino-cepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-diphenyl-methylester.
9. Forbindelse ifølge krav 1, kendet ved, at det er 7 β -(D- α -tert.butyloxycarbonylamino- α -phenyl-acetylamino)-cepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester.
10. Forbindelse ifølge krav 1, kendet ved, at det er 7 β -amino-cepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester el-ler et salt deraf.
11. Forbindelse ifølge krav 1, kendet ved, at det er 7 β -(5-benzoylamino-5-diphenylmethoxycarbonyl-valerylamino)-cepham-3-on-4 ξ -carboxylsyre-diphenylmethylester.