

19



Octrooiraad
Nederland

11 192926

12 C OCTROOI

21 Aanvraag om octrooi: 8600804

22 Ingediend: 27.03.86

51 Int.Cl.⁶
C07D501/34, C07D501/22,
C07D501/59, C07D501/20,
A61K31/545

30 Voorrang:
29.03.85 JP 0067280/85

43 Ter inzage gelegd:
16.10.86 I.E. 86/20

44 Openbaargemaakt:
05.01.98 I.E. 98/01

47 Dagtekening:
07.05.98

45 Uitgegeven:
01.07.98 I.E. 98/07

73 Octrooihouder(s):
Shionogi & Co., Ltd. te Osaka, Japan (JP).

74 Gemachtigde:
Ir. P.N. Hoorweg c.s. te 2517 GK Den Haag.

54 Cefalosporinederivaat met antibacteriële werking, en farmaceutisch preparaat daaruit.

Cefalosporinederivaat met antibacteriële werking, en farmaceutisch preparaat daaruit

De uitvinding betreft een cefalosporinederivaat met antibacteriële werking, welk derivaat op de plaats 7 β een door een aminothiazoolrest en een onverzadigde organische rest gesubstitueerde carbonamidogroep draagt.

In de Europese octrooipublicatie EP-A-0.049.448 zijn reeds enkele cefalosporinederivaten van dit type beschreven. Zij kunnen worden weergegeven door formule 4 van het formuleblad, waarin A een waterstofatoom of een alkylrest voorstelt, Z een waterstofatoom of een alkoxygroep voorstelt en T een organische rest, met name een acetoxymethylrest of een (1-methyl-1-H-tetrazol-5-yl)-thiomethylrest voorstelt. In de voorbeelden 61 en 84 komen ook derivaten voor, die een beschermde aminogroep (aan de thiazoolkern) en/of een met t-butyl veresterde carboxylgroep hebben. Daarnaast vindt men in de octrooipublicatie 0.049.448 ook oxadethiacefalosporinen en penicillinen met overeenkomstige substituenten vermeld. Voor al deze derivaten wordt een antibacteriële werking, maar ook een groeibevorderende werking en een anti-oxydant werking genoemd.

Bij voortgezet onderzoek, dat tot de uitvinding leidde, is nu gevonden dat een kleine groep nieuwe cefalosporinederivaten, van hetzelfde type als in EP-A-0.049.448, maar met andere substituenten op de plaats 3 en met een passend veresterde carboxylgroep, zich door een sterkere antibacteriële werking en een grotere geschiktheid voor orale toediening van de in EP-A-0.049.448 beschreven derivaten onderscheiden.

De betreffende cefalosporinederivaten worden weergegeven door formule 1 van het formuleblad, waarin R een aminogroep of beschermde aminogroep, R¹ een alkylrest of cycloalkylrest, R² een waterstofatoom, een chlooratoom, een methoxymethylrest, isopropylloxymethylrest, propenylloxymethylrest, fluorethoxymethylrest of carbamoyloxymethylrest, en R³ een voor oraal farmaceutisch gebruik geschikte esterrest voorstelt.

De uitvinding verschaft derhalve in de eerste plaats een cefalosporinederivaat van het in de aanvang genoemde type, welk derivaat gekenmerkt is doordat het wordt weergegeven door formule 1, waarin R, R¹, R² en R³ de zojuist aangegeven betekenis hebben.

Hierbij gaat de voorkeur uit naar een derivaat volgens formule 1, waarin R een vrije aminogroep R¹ een ethylrest, R² een carbamoyloxymethylrest en R³ een pivaloyloxymethylrest voorstelt.

Tevens verschaft de uitvinding een farmaceutisch preparaat met antibacteriële werking, geschikt voor orale toediening, dat als actieve stof een cefalosporinederivaat volgens de onderhavige uitvinding bevat.

Het verschil tussen de derivaten volgens de uitvinding en de uit EP-A-0.049.448 bekende derivaten blijkt bijvoorbeeld uit de navolgende proef, waarbij de piekwaarde van de bloedspiegel na orale toediening aan muizen werd gemeten. Als testverbindingen dienden enerzijds verbindingen volgens de uitvinding (aangeduid met hetzelfde nummer als in tabel A verderop) en anderzijds de verbindingen uit voorbeeld 84 en voorbeeld 61 van EP-A-0.049.448.

Proef

Mannelijke muizen met een gewicht van 20 tot 25 gram werden gedurende een dag vrijelijk gevoed op een vloeibaar dieet, bestaande uit een 40%^s waterige glucose-oplossing met toevoeging van vitaminen. De volgende dag werd een suspensie van de testverbinding (2 mg/ml) in een waterige 5%^s oplossing van Arabische gom oraal aan de dieren toegediend. De dosis van de testverbinding bedroeg 40 mg/kg lichaamsgewicht. Daarna werd met tussenpozen van 15 minuten bloed afgetapt en werd de concentratie van de testverbinding in de bloedmonsters gemeten. De meting van de bloedspiegel geschiedde door meting van de antibacteriële activiteit, met behulp van E.coli en een agar plaatdispersiemethode.

In de navolgende tabel zijn piekwaarden voor de bloedspiegel (uitgedrukt in $\mu\text{g}/\text{ml}$ bloedplasma) weergegeven. Bij alle verbindingen was R = NH₂, terwijl bij de vergelijkingsverbindingen R¹ = H was.

TABEL

Piekwaarden voor de bloedspiegel, na orale toediening aan muizen

Verbinding Nr.	R ¹	R ²	R ³	Bloedspiegel
16	Et	CH ₂ OCH ₂ CH=CH ₂	POM	27,2
17	Et	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ F	POM	23,8
14	Et	CH ₂ OMe	POM	21,4

TABEL (vervolg)
Piekwaarden voor de bloedspiegel, na orale toediening aan muizen

Verbinding 5 Nr.	R ¹	R ²	R ³	Bloedspiegel
15	Et	CH ₂ OCH(Me) ₂	POM	16,6
06	Et	H	POM	14,1
02	Me	CH ₂ OCONH ₂	POM	14,0
10 20	Et	CH ₂ OCONH ₂	POM	13,3
09	Et	H	ECE	12,8
08	Et	H	POE	11,0
05	Et	H	AOE	10,1
04	Et	H	AOM	9,5
15 01	Me	H	POM	8,6
19	Et	CH ₂ OCONH ₂	AOE	6,8
23	Et	CH ₂ OCONH ₂	ECE	6,3
EP Voorb.84		CH ₂ OCOCG ₃	H	<<1,0
20 EP Voorb.61		CH ₂ OCOH ₃	t-Bu	<<1,0

Thans zal de uitvinding meer in detail worden besproken.

In de derivaten met formule 1 kan R een aminogroep of een beschermde aminogroep voorstellen. Voor
 25 het beschermen van de aminogroep kan elke gebruikelijke beschermende rest worden genomen, zoals een alkanoylrest of gesubstitueerde alkanoylrest met 1 tot 8 koolstofatomen, een aralkylrest of gesubstitueerde aralkylrest met 7 tot 20 koolstofatomen, een gesubstitueerde alkylrest met 1 tot 8 koolstofatomen, een gesubstitueerde arylthioest, een alkylideenrest of gesubstitueerde alkylideenrest met 1 tot 8 koolstofatomen, een aralkylideenrest of gesubstitueerde aralkylideenrest met 7 tot 14 koolstofatomen, een alkoxyxcarbonyl-
 30 rest of gesubstitueerde alkoxyxcarbonylrest met 2 tot 12 koolstofatomen, een aralkoxyxcarbonylrest of gesubstitueerde aralkoxyxcarbonylrest met 8 tot 15 koolstofatomen, een acylgroep afgeleid van een tweebasischzuur, een trialkylsilylrest of een trialkylstannylrest. Ook kan een zuuradditiezuur met behulp van een zuur worden gevormd. Aan de aminogroep kunnen 1 of 2 beschermende groepen worden gehecht.

Het symbool R¹ in formule 1 kan een niet-vertakte of vertakte alkylrest met 1 tot 8 koolstofatomen of een
 35 cycloalkylrest met ten hoogste 8 koolstofatomen zijn.

De betekenis van R² in formule 1 is volgens de uitvinding beperkt tot een waterstof of chlooratoom of een vijftal organische groepen, namelijk een methoxymethylrest, een isopropoxyxymethylrest, een propenyl-oxymethylrest, een fluorethoxyxymethylrest of een carbamoyloxyxymethylrest.

Het symbool R³ geeft een voor oraal farmaceutisch gebruik geschikte esterrest weer. Deze rest dient
 40 zodanig te zijn dat een sterke antibacteriële werkzaamheid bij orale toediening tot uiting komt. Bruikbaar zijn onder andere resten van een alkanoyloxyxalkylester (bijvoorbeeld een acetoxymethylester, acetoxylester, pivaloyloxyxymethylester, pivaloyloxyethylester, cyclohexaanacetoxylester), een alkoxyformyloxyxalkylester (bijvoorbeeld een ethoxycarbonyloxyethylester) en een 2-oxo-1,3-dioxolymethylester (bijvoorbeeld de 4-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-5-en-5-yl-methylester).

De voorkeur gaat momenteel uit naar een verbinding met formule 1, waarin R een vrije aminogroep, R¹
 45 een ethylrest, R² een carbamoyloxyxymethylrest en R³ een pivaloyloxyxymethylrest voorstelt.

Aangaande de dubbele binding in de zijketen op de plaats 7beta geldt dat beide geometrische isomeren
 bruikbaar zijn, hoewel het cis-isomeer het meest werkzaam als antibacterieel middel is.

De derivaten met formule 1 kunnen op diverse wijzen worden bereid. Onder de in aanmerking komende
 50 bereidingswijzen zijn te noemen:

1) Amidering op de plaats 7.

Bij deze bereidingswijze (aangegeven door het reactieschema op het formuleblad) wordt een carbonzuur
 met de formule 2, dat zowel een aminothiazoolrest als een onverzadigde organische rest draagt, omgezet
 met een cefalosporinederivaat volgens formule 3, dat een vrije aminogroep op de 7-plaats heeft, zodat een
 55 gewenst derivaat met de formule 1 ontstaat.

In plaats van de uitgangsverbindingen met formule 2 en 3 kunnen ook reactieve derivaten daarvan worden
 gebruikt. In een reactief derivaat van de verbinding met formule 3 is de 7-aminogroep bijvoorbeeld

geactiveerd door een silylrest, een stannylrest, een alkyleenrest, een alkylideenrest. Ook kan de aminogroep een zuur-additiezuur hebben gevormd of een gemakkelijk te verwijderen acylgroep dragen.

- Reactieve derivaten van het carbonzuur met formule 2 zijn bijvoorbeeld een zuuranhydride, een intramoleculair zuuranhydride (bijvoorbeeld isocynaat, keteen), een zuurhalogenide, een reactieve ester
 5 (bijvoorbeeld arylester, heterocyclische ester, een ester met een N-hydroxyverbinding, een diacylhydroxylamine-ester, een thiolester), of een reactief amide.

Het vrije carbonzuur met de formule 2 wordt gebruikt bij aanwezigheid van een condensatiereagens zoals een carbodiimide, een carbonylverbinding, een isoxazoliniumzout of een acylaminoverbinding.

- Bij gebruik van reactieve derivaten dient een zuurbindend middel aanwezig te zijn, zoals een anorgani-
 10 sche base, een organische base, een oxyran (bijvoorbeeld epoxyalkaan, aryl-epoxyalkaan), een pyridinium-zout of een adsorptiemiddel (bijvoorbeeld Celite).

De amidering wordt verder verduidelijkt door Voorbeeld I.

2) Verwijdering van een aminobeschermende groep.

- Indien R in de verbinding met formule 1 een beschermde aminogroep is, kan deze met een gebruikelijke
 15 methode in een vrije aminogroep worden omgezet. Mogelijkheden zijn onder andere:

- a) een alkoxycarbonylrest kan worden verwijderd door omzetting met een zuur, bijvoorbeeld een sterk zuur, of een Lewis-zuur, desgewenst in aanwezigheid van een kationenbindend middel;
- b) een aralkoxycarbonylrest kan worden verwijderd door omzetting met een Lewis-zuur en een kationenbin-
 dend middel, zoals onder a);
- 20 c) een korte alkanoylrest, een tweewaardige koolwaterstofrest, een aralkylrest, een arylthioest, een tetrahydropiranylrest, een silylrest of stannylrest kan worden verwijderd door omzetting met een zuur;
- d) enkele beschermende groepen vereisen een specifieke methode voor de verwijdering, zoals bijvoorbeeld de omzetting met thiourem of een N-alkyldithiocarbamaat voor een halogeenacetylrest, of een omzetting met hydrazine voor een van een tweebasisch zuur afgeleide acylrest, of een omzetting met fosforpentachlo-
 ride en een alkanol voor een amiderest.

Deze verwijdering van beschermende groepen wordt verder verduidelijkt in Voorbeeld II.

3) Verestering van de carboxylgroep.

De carboxylgroep op de plaats 4 kan volgens bekende methoden worden veresterd, bijvoorbeeld als volgt:

- 30 a) omzetting van een alkalimetaalzout van het carbonzuur met een halogenide of sulfonaat van de esterrest bij aanwezigheid van een zuurbindend middel,
- b) omzetting van het carbonzuur of een reactief derivaat daarvan met een alcohol bij aanwezigheid van een condensatiemiddel, of
- c) omzetting van het carbonzuur met een diazoverbinding van de esterrest.

- 35 Deze verestering wordt verder verduidelijkt in Voorbeeld III.

4) Invoering van een aminobeschermende groep.

Indien R in de verbinding met formule 1 een vrije aminogroep is, kan deze aminogroep bijvoorbeeld als volgt worden beschermd:

- 40 a) een alkoxycarbonylrest, aralkoxycarbonylrest of een alkanoylrest wordt ingevoerd door omzetting met 1 tot 5 molequivalenten halogenide, symmetrisch anhydride of gemengd anhydride van deze resten bij aanwezigheid van een zuurbindend middel bij -30° tot 50°C ;
- b) een alkoxycarbonylrest, aralkoxycarbonylrest, alkanoylrest, arylsulfonylrest, aralkylrest, trialkylsilylrest of een trialkylstannylrest wordt ingevoerd door omzetting met 1 tot 5 molequivalenten van het halogenide van de gewenste rest bij aanwezigheid van 1 tot 10 molequivalenten zuurbindend middel in een oplosmiddel,
 45 gedurende 1 tot 10 uren bij -300° tot 100°C ;
- c) een tetrahydropiranylrest, of tetrahydrofuranylrest wordt ingevoerd door omzetting met dihydropyran of dihydrofuran, in een oplosmiddel binnen 1 tot 10 uren; of
- d) een trialkylsilylrest wordt ingevoerd door omzetting met een derivaat van disilazaan of silylaceetamide op gebruikelijke wijze.

- 50 De invoering van deze groepen a) tot d) wordt verder verduidelijkt in Voorbeeld VII.

Verder kan de aminogroep ook worden beschermd door vorming van een zuuradditiezuur op gebruikelijke wijze. Dit wordt verder verduidelijkt in Voorbeeld VI.

5) Invoering van de substituent op de plaats 3.

- Een verbinding met formule 1, die een carbamoyloxymethylrest op de plaats 3 draagt, kan worden bereid
 55 uit een overeenkomstige verbinding met een hydroxymethylrest op de plaats 3 en een beschermde carboxylrest op de plaats 4 door behandeling met een reactief derivaat van een N-beschermde carbamine-zuur, desgewenst gevolgd door verwijdering van de beschermende groep.

Een verbinding met formule 1, die een chlooratoom op de plaats 3 draagt, kan worden bereid door omzetting van een 3-hydroxyverbinding of 3-oxoverbinding met een chloorhoudend reagens.

Een verbinding met formule 1, zonder substituent op de plaats 3 kan worden gevormd door een afsplitsingsreactie van hydroxyl-, acyloxy- of halogeenresten op de plaats 3 onder invloed van warmte of met een base; of door reductie van een acyloxyrest of halogeenatoom op de plaats 3.

6) Isomerisatie van de zijketen op de plaats 7 β .

Elk geometrisch isomeer van een verbinding met de formule 1 kan in een ander geometrisch isomeer worden omgezet. Deze reactie vindt plaats onder invloed van een zuur, een base of licht. Het genoemde zuur kan daarbij een anorganisch zuur, een carbonzuur of een sulfonzuur zijn; de genoemde base omvat een anorganische base of een sterke organische base.

De met een of meer dezer methoden verkregen verbindingen met formule 1 hebben een sterke antibacteriële werking tegen grampositieve en gramnegatieve bacteriën en kunnen daardoor worden gebruikt voor het voorkomen of behandelen van bacteriële infecties. Tevens hebben zij een opmerkelijke geschiktheid voor orale toediening. Farmaceutische preparaten daaruit kunnen naast de werkzame stof nog een drager en diverse toevoegsels, andere antibacteriële middelen en dergelijke bevatten. De dagelijkse dosis voor het orale preparaat bedraagt gewoonlijk 0,05 tot 5 gram.

De uitvinding wordt verder toegelicht door de volgende voorbeelden, waarin met "delen" gewichtsdelen en met "equivalenten" molecularequivalenten worden bedoeld.

Het opwerken in de voorbeelden wordt op gebruikelijke wijze uitgevoerd (desgewenst na toevoeging van een oplosmiddel, zoals water, zuur, dichloormethaan). Een afgescheiden organische laag wordt met water gewassen, gedroogd en in vacuo gedestilleerd onder vorming van een residu dat op gebruikelijke wijze (bijvoorbeeld door chromatograferen over kiezelgel, kristallisatie, precipitatie) kan worden gezuiverd.

De eindproducten met hun fysische eigenschappen zijn samengevat in de tabellen A (producten met vrije aminogroep) en B (producten met beschermde aminogroep), terwijl de reactie-omstandigheden voor de bereiding daarvan zijn samengevat in de tabellen C (producten met vrije aminogroep) en D (producten met beschermde aminogroep).

In de tabellen A en B zijn de waarden voor het IR-spectrum in cm^{-1} , de waarden van σ in het NMR-spectrum in dpm, en de waarden voor de koppelingsconstante J in Hz aangegeven.

In de tabellen A en B hebben alle verbindingen een cis-configuratie voor de dubbele binding in de zijketen.

Voorbeeld I

Amidering op de plaats 7.

Volgens het reactieschema van het formuleblad wordt een cefalosporinederivaat met vrije aminogroep (formule 3) behandeld met een carbonzuur met formule 2 of een reactief derivaat daarvan, onder vorming van het overeenkomstige amide met formule 1. De reactie-omstandigheden kunnen als volgt zijn:

1) Een mengsel van het amine met formule 3 (1 equivalent), met dichloormethaan (30 volumedelen), cyaanurzuurchloride (1,1 equivalent), pyridine (4 equivalenten) en een carbonzuur met formule 2 (1,1 equivalent), wordt gedurende 5 minuten tot 2 uren bij -30°C tot 10°C doorgeroerd.

2) Een mengsel van het amine met formule 3 (1 equivalent) met dichloormethaan (3 volumedelen), fosforoxychloride (1,1 equivalent), triethylamine (1,5 equivalent) en een carbonzuur met formule 2 (1,1 equivalent) wordt gedurende 20 minuten tot 2 uren bij -10°C tot 10°C doorgeroerd.

3) Een mengsel van het amine met formule 3 (1 equivalent) met chloroform (3 volumedelen), tolueen (1 volumedeel), picoline (2 equivalenten), oxalylchloride (1 equivalent) en een carbonzuur met formule 2 (1,1 equivalent) wordt gedurende 10 minuten tot 2 uren bij -50°C tot 10°C geroerd.

4) Bij een oplossing van 2-(2-*t*-butoxycarbonylaminothiazool(-4-yl)-2-penteenzuur (149 mg) en triethylamine (83 microliter) in dichloormethaan (5 ml) die op -60°C verkeert, wordt methaansulfonylchloride (0,04 ml) gevoegd. Nadat twee uren bij dezelfde temperatuur is geroerd, wordt druppelsgewijs een oplossing van 7- β -amino-3-cefem-4-carbonzuur-1-acetoxyethylester (161 mg) en N-methylmorpholine (0,132 ml) in dichloormethaan bij het reactiemengsel gevoegd. Het mengsel wordt 3 uren bij -60°C tot -10°C geroerd en met zoutzuur verdund. De organische laag wordt afgescheiden, met water gewassen, gedroogd en door kolomchromatografie gezuiverd. Dit levert de 7 β -[(Z)-2-(2-*tert*-butoxycarbonylaminothiazool(1-4-yl)-2-pentenoyl]amino-3-cefem-4-carbonzuur-1-acetoxyethylester (470 mg).

Zie verder Tabel D, nrs. 1, 5, 19 voor specifieke reactie-omstandigheden en tabel B, nrs. 1, 5, 19 voor eigenschappen van de verkregen producten.

*Voorbeeld II**Verwijdering van de aminobeschermende groep.*

- 1) Bij een oplossing van een verbinding uit tabel B in dichloormethaan (0,3 tot 3 delen) wordt trifluor-azijnzuur (0,3 tot 3 delen) en anisool (0,5 tot 5 delen) gevoegd. Het mengsel wordt 10 minuten tot 3 uren bij -10 tot +40°C geroerd. Na concentreren van het reactiemengsel ter verwijdering van oplosmiddel en reagentia wordt het verkregen residu met benzeen of ether gewassen, waardoor de overeenkomstige aminoverbinding uit tabel A wordt verkregen. De opbrengst bedraagt 70 tot 80%.
- 2) Aan een oplossing van een chlooraceetamidoverbinding uit tabel B in een mengsel van tetrahydrofuran (15 delen) en methanol (15 delen) wordt thioureum of N-methyldithiocarbamaatester (4 equivalenten) en natriumacetaat (2 equivalenten) toegevoegd. Nadat het mengsel een nacht op kamertemperatuur is gehouden, wordt het geconcentreerd, met ethylacetaat verdund, met water gewassen, gedroogd en geconcentreerd, waardoor de overeenkomstige aminoverbinding uit tabel A wordt verkregen.
- 3) Aan een oplossing van een formamidoverbinding of Schiffse base uit tabel B in mierenzuur, azijnzuur of ethanol (10 delen) wordt 1N tot 3N zoutzuur (0,1 tot 3 delen) toegevoegd. Na 1 tot 3 uren roeren bij kamertemperatuur wordt het reactiemengsel geconcentreerd, met dichloormethaan verdund, met een natriumwaterstofcarbonaatoplossing in water en met water gewassen, gedroogd, en geconcentreerd, waardoor de overeenkomstige aminoverbinding uit tabel A wordt verkregen.
- 4) Aan een oplossing van een formylamino-, tert.butoxycarbonylamino- of benzyloxycarbonylaminoverbinding uit tabel B in dichloormethaan (5 tot 9 delen) wordt anisool (2 tot 8 delen) en aluminiumchloride, titaantetrachloride of tintetrachloride (1 tot 3 equivalenten) toegevoegd. Na 10 minuten tot 24 uren roeren bij -35°C tot -10°C wordt het reactiemengsel met verdund zoutzuur geëxtraheerd. Het extract wordt door een kolom met adsorptiemiddel geleid ter verwijdering van zouten, waarna het aluaat wordt geconcentreerd. Dit levert de overeenkomstige aminoverbinding uit tabel A.
- 5) Een oplossing van 7beta-[(Z)-2-(2-tert.butoxycarbonylaminothiazool(-4-yl)-2-butenoyl)amino-3-carbamoyl-oxymethyl-3-cefem-4-carbonzuur-pivaloyloxymethylester (160 mg) in trifluorazijnzuur (2 ml) wordt 120 minuten bij kamertemperatuur doorgeroerd en dan geconcentreerd. Aan het verkregen residu wordt natriumwaterstofcarbonaat in water toegevoegd, waarna met ethylacetaat wordt geëxtraheerd. Het extract wordt door chromatografie op kiezelgel gezuiverd, hetgeen de 7beta-[(Z)-2-(2-aminothiazool(-4-yl)-2-butenoyl)amino-3-carbamoyloxymethyl-3-cefem-4-carbonzuur-pivaloyloxymethylester (75 mg) oplevert.
- 6) Op dezelfde wijze als hierboven onder 1) tot 5) worden aminoverbindingen uit tabel A vrijgemaakt uit de overeenkomstige beschermde aminoverbindingen. Zie tabel C voor reactie-omstandigheden en tabel A voor de verkregen producten.

*Voorbeeld III**Verestering van de carboxylgroep.*

- Een vrije carboxylgroep kan bijvoorbeeld worden veresterd met 1) een pivaloylmethylrest, 2) een acetoxymethylrest, 3) een acetoxylethylrest, 4) een 1-pivaloyloxyethylrest, 5) een ethoxycarbonyloxyethylrest, 6) een 5-methyl-2-oxo-1,3-dioxool-4-en-4-ylmethylrest of een 7) cyclohexaanacetoxylethylrest.
- 1) Aan een oplossing van het kalimzout van de uitgangsverbinding in N,N-dimethylformamide (2 tot 5 delen) wordt bij -50°C tot kamertemperatuur joodmethylpivalaat (1 tot 2 equivalenten) toegevoegd. Na 15 minuten tot 2 uren roeren wordt het mengsel met ethylacetaat verdund, met ijswater en een waterige natriumwaterstofcarbonaatoplossing gewassen, gedroogd en geconcentreerd. Het residu wordt uit ethylacetaat gekristalliseerd, hetgeen de pivaloylocymethylester oplevert.
 - Zie tabel D voor de reactie-omstandigheden en tabel B voor de verkregen producten.
 - 2) Door in plaats van joodmethylpivalaat onder dezelfde omstandigheden broommethylacetaat te gebruiken, wordt de overeenkomstige acetoxymethylester verkregen. Zie tabel D voor reactie-omstandigheden en tabel B voor de verkregen producten.
 - 3) Door in plaats van het joodmethylpivalaat onder dezelfde omstandigheden broommethylacetaat te gebruiken, wordt de overeenkomstige acetoxylethylester verkregen (zie tabel D voor de reactie-omstandigheden en tabel B voor de verkregen producten).
 - 4) Aan een oplossing van 7beta-[2-(2-tert.butoxycarbonylamino-4-thiazolyl)-2-pentenoylamino]-3-cefem-4-carbonzuur (240 mg) in N,N-dimethylformamide (2,4 ml) wordt bij -25°C tot +30°C calciumcarbonaat (138 mg) toegevoegd, waarna het mengsel vele minuten wordt doorgeroerd. Daarna wordt pivaloyloxyethyljodide (480 ml) toegevoegd en het mengsel nog 60 minuten doorgeroerd. Het reactiemengsel wordt met ethylacetaat verdund, met een waterige keukenzoutoplossing, een waterige natriumwaterstofcarbonaatoplossing en water gewassen, daarna gedroogd en geconcentreerd. Het residu wordt onderworpen aan chromatografie op kiezelgel en levert dan de overeenkomstige pivaloyloxyethylester (161 mg). Opbrengt 53%. Zie tabel

D, nr. 20 voor de reactie-omstandigheden en tabel B, nr. 20 voor het verkregen product.

- 5) Aan een oplossing van 7beta-[2-(2-t.butoxycarbonylamino-4-thiazolyl)-2-pentenoylamino]-3-cefem-4-carbonzuur (240 mg) in N,N-dimethylformamide (2,4 ml) wordt bij -10°C calciumcarbonaat (138 mg) en 1-ethoxycarbonyloxyethylbromide (150 mg) toegevoegd. Na 30 minuten roeren wordt het mengsel met ethylacetaat verdund, met een waterige keukenzoutoplossing, een waterige natriumwaterstofcarbonaatoplossing en water gewassen, daarna gedroogd en geconcentreerd. Het residu wordt onderworpen aan chromatografie op kiezelgel en levert dan de overeenkomstige ethoxycarbonyloxyethylester (191 mg). Opbrengst 64,1%.

Zie tabel D, nr. 21 voor de reactie-omstandigheden en tabel B, nr. 21 voor het verkregen product.

- 6) Een mengsel van 7beta-[(Z)-2-(2-t.butoxycarbonylaminothiazool-4-yl)-2-pentenoyl]amino-3-cefem-4-carbonzuur (144 mg), calciumcarbonaat (83 mg) en dimethylformamide (3 ml) wordt gedurende 40 minuten bij kamertemperatuur doorgeroerd en daarna met 4-broommethyl-5-methyl-1,3-dioxool-4-en-2-on (102 mg) in dimethylformamide (1 ml) vermengd. Na 30 minuten roeren bij 0°C wordt het mengsel met waterig zoutzuur verdund en met methylacetaat geextraheerd. Het extract wordt gezuiverd door chromatografie op kiezelgel, hetgeen de 7beta-[(Z)-2-(2-t.butoxycarbonylaminothiazool-4-yl)-2-pentenoyl]amino-3-cefem-4-carbonzuur-5-methyl-2-oxo-1,3-dioxool-4-en-4-ylmethylester (83 mg) als een lichtgeel poeder oplevert.

Zie tabel D, nr. 22 voor de reactie-omstandigheden en tabel B, nr. 22 voor het verkregen product.

- 7) Aan een oplossing van 7beta-[2-(2-t.butoxycarbonylamino-4-thiazolyl)-2-pentenoylamino]-3-cefem-4-carbonzuur (240 mg) in N,N-dimethylformamide (2,4 ml) wordt bij -10°C kaliumcarbonaat (138 mg) en 1-cylcohexaanacetoxyethyljodide (355 mg) toegevoegd. Na 45 minuten roeren wordt het mengsel met ethylacetaat verdund, met een waterige keukenzoutoplossing, een waterige natriumwaterstofcarbonaatoplossing en water gewassen, daarna gedroogd en geconcentreerd. Het residu wordt onderworpen aan chromatografie op kiezelgel en levert dan de overeenkomstige cylcohexaanacetoxyethylester (152 mg).

25 Voorbeeld VI

Vorming van een zuuradditiezuur

In het onderstaande wordt de vorming van het trifluorazijnzuurzout en het hydrochloride van verbindingen met vrije aminothiazoolgroep en veresterde carboxylgroep beschreven.

- 1) Een oplossing van 7beta-[(Z)-2-(2-t.butoxycarbonylaminothiazool-4-yl)-2-penteoyl]amino-3-carbamoyloxymethyl-3-cefem-4-carbonzuur-pivaloyloxymethylester (450 mg) in trifluorazijnzuur (5 ml) wordt gedurende 120 minuten bij kamertemperatuur doorgeroerd en daarna geconcentreerd. Het residu wordt met een waterige natriumwaterstofcarbonaatoplossing verdund en met methylacetaat geextraheerd. Het extract wordt door chromatografie op kiezelgel gezuiverd, hetgeen een overeenkomstige verbinding met vrije aminogroep levert. Deze vervinding wordt in dichloormethaan (4 ml) opgelost, met trifluorazijnzuur (1 ml) gemengd en in vacuo geconcentreerd. Het kristallijne residu wordt met een mengsel van ether en petroleumether getritureerd, hetgeen 7beta-[(Z)-2-(2-aminothiazool-4-yl)-2-pentenoyl]amino-3-carbamoyloxymethyl-3-cefem-4-carbonzuur-pivaloyloxymethylester-trifluoracetaat (290 mg) oplevert.

Zie tabel C, nr. 21 voor de reactie-omstandigheden en tabel A, nr. 21 voor het verkregen product.

- 2) Een oplossing van 7beta-[(Z)-2-(2-t.butoxycarbonylaminothiazool-4-yl)-2-pentenoyl]amino-3-cefem-4-carbonzuur-pivaloyloxymethylester (360 mg) in een mengsel van anisool (2 ml) en trifluorazijnzuur (2 ml) wordt gedurende 150 minuten bij kamertemperatuur geroerd en geconcentreerd. Het residu wordt in een waterige natriumwaterstofcarbonaatoplossing opgelost en met ethylacetaat geextraheerd. Het extract wordt door chromatografie op een kolom kiezelgel gezuiverd, hetgeen de 7beta-[(Z)-2-(2-aminothiazool-4-yl)-2-pentenoyl]amino-3-cefem-4-carbonzuur-pivaloyloxymethylester (250 mg) oplevert. Deze verbinding wordt in dichloormethaan opgelost, met een oplossing van waterstofchloride en ethylacetaat gemengd en geconcentreerd. Het kristallijne residu wordt met ether gewassen, en levert dan het hydrochloride van de genoemde verbinding.

Zie tabel C, nr. 7 voor de reactie-omstandigheden en tabel A, nr. 7 voor het verkregen product.

50 Voorbeeld VII

Invoering van een aminobeschermende groep.

- Aan een oplossing van een verbinding volgens formule 1 (met $\text{R}=\text{NH}_2$) in dichloormethaan wordt een combinatie van mierenzuur en azijnzuuranhydride, een combinatie van chlooracetylchloride en pyridine, of een combinatie van nitrobenzaldehyd en tolu eensulfonzuur toegevoegd, waarna het mengsel 1 tot 3 uren bij -30°C tot kamertemperatuur wordt doorgeroerd. Het mengsel wordt op de gebruikelijke wijze opgewekt en levert dan de overeenkomstige verbinding met een aminogroep.

Zie tabel D, nr. 37, 38, 39, voor de reactieomstandigheden en tabel B, nr. 37, 38, 39 voor de verkregen

producten.

In de navolgende tabellen A-D zijn de volgende afkortingen gebruikt: Ac = acetyl, AOE = acetoxylethyl, AOM = acetoxymethyl, BOC = t.butoxycarbonyl, Bu = butyl, Cbz = benzyloxycarbonyl, CHAE = cyclohexyl-acetoxylethyl, cyc- = cyclo-, DCM = dichloormethaan, DMA = dimethylformamide, DOL = 4-methyl-2-oxo-1,3-dioxool-5-en-5-ylmethyl, ECE = ethoxycarbonyloxethyl, Et = ethyl, Me = methyl, Pn = penthyl, POR = pivaloyloxyethyl, POM = pivaloyloxymethyl, Pr = propyl, TFA = trifluorazijnzuur.

In tabel D wordt met Q'' de cefemkern en met Q' de gehele zijketen op de 7-plaats (minus -CONH-) bedoeld.

Verder zijn nog de volgende afkortingen gebruikt: br = breed, hoev = hoeveelheid, kt = kookpunt, nb = niet bepaald, Opb = opbrengst, Temp = temperatuur, Uitg.mat = uitgangsmateriaal, Voorb = Voorbeeld.

TABEL A
Fysische constanten van verbindingen volgens formule 1 (met vrije aminothiazoolrest)

15	No.	R	R ¹	R ²	R ³	IR:v(CHCl ₃) cm ⁻¹	NMR: δ (CDCl ₃) dpm	Voorb. No.
20	1	H ₂ N	Me	H	POM	n.b.	1.21(s, 9H), 1.93(d, J=7Hz, 3H), 3.40(dd, A of ABX, J=5Hz, J=18.9Hz, 1H), 3.60(dd, B of ABX, J=3Hz, J=18.9Hz, 1H), 5.03(d, J=5Hz, 1H), 5.80, 5.91(ABq, J=6Hz, 2H), 5.96(dd, J=5Hz, J=8Hz, 1H), 6.25(s, 1H), 6.49(q, J=7Hz, 1H), 6.59(dd, X of ABX, J=3Hz, J=5Hz, 1H), 8.40(d, J=8Hz, 1H).	II-1), II-4)
35	2	H ₂ N	Me	CH ₂ OCONH ₂	POM	3550, 3485, 3430, 3395, 1786, 1735, 1672, 1525, 1330, 1126.	1.21(s, 9H), 1.90(d, J=7.0Hz, 3H), 3.40, 3.52(ABq, J=18.0Hz, 2H), 4.76, 5.03(ABq, J=16.9Hz, 2H), 5.02(d, J=5.0Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.54(brs, 2H), 5.77-5.95(m, 3H), 6.22(s, 1H), 6.45(q, J=7.0Hz, 1H), 8.45(d, J=9.0Hz, 1H).	II-5)
50	4	H ₂ N	Et	H	AOM	n.b.	1.05(t, J=8Hz, 3 H), 2.11(s, 3H), 2.37(quintet, J=8Hz, 2H), 3.23-3.77(m, 2H), 5.02(d, J=5Hz, 1H), 5.26(s, 2H), 5.82, 5.92(ABq, J=6Hz, 2H), 5.98(dd, J=5Hz, J=9Hz, 1H), 6.32(s, 1H), 6.42(t, J=8 Hz, 1H), 6.56-6.66(m, 1H), 8.10(d, J=9Hz, 1H).	II-1)

TABEL A (vervolg)
Fysische constanten van verbindingen volgens formule 1 (met vrije aminothiazoolrest)

No.	R	R ¹	R ²	R ³	IR:ν(CHCl ₃) cm ⁻¹	NMR: δ (CDCl ₃) dpm	Voorb. No.
5							
5	H ₂ N	Et	H	AOE	n.b.	1.05(t, J=8.0Hz, 3H), 1.54(d, J=6.0Hz, 3H), 2.07(s, 3H), 2.36 quintet, J=8.0Hz, 2H), 3.42(dd, A of ABX, J=7.0Hz, J=20.0Hz, 1H), 3.61(dd, B of ABX, J=4, 0Hz, J=20, 0Hz, 1H), 5.03(d, J=5, 0Hz, 1H), 5.46(brs, 2H), 5.98(dd, J=5, 0Hz, J=9, 0Hz, 1H), 6.29(s, 1H), 6.42(t, J=8, 0Hz, 1H), 6.58(dd, X of ABX, J=4, 0Hz, J=7, 0Hz, 1H), 6.99(q, J=6, 0Hz, 1H), 8.19(d, J=9, 0Hz, 1/2H), 8.26(d, J=9, 0Hz, 1/2H).	II-1), III-3)
10							
15							
20							
6	H ₂ N	Et	H	POM	3475, 3380, 3325, 1783, 1750, 1674, 1522, 1285, 1123, 982.	1.02(t, J=7. 5Hz, 3H), 1.20(s, 9H), 2.34(dq, J= 7.5Hz, J=8Hz, 2H), 3.43(dd, A of ABX, J=7Hz, J=18.9Hz, 1H), 3.63(dd, B of ABX, J= 3Hz, J=18.9Hz, 1H), 5.06(d, J=5Hz, 1H), 5.48(s, 2H), 5.84, 5.94 (ABq, J= 5.4Hz, 2H), 5.97(dd, J=5Hz, J=8Hz, 1H), 6.27(s, 1H), 6.42(t, J=8Hz, 1H), 6.63(dd, X of ABX, J=3Hz, J=7Hz, 1H), 8.36 (d, J=8Hz, 1H).	II-1), II-2), II-3), II-4), III-1)
25							
30							
35							
7	H ₂ N HCl	Et	H	POM	3250, 2715br, 1782, 1747, 1660, 1627, 1278, 1123, 982.	1.12(t, J=7.5Hz, 3H), 1.20(s, 9H), 2.37(quintet, J=7Hz, 2H), 3.75(dd, A of ABX, J=7Hz, J=19.8Hz, 1H), 3.71(dd, B of ABX, J= 3.5Hz, J=19.8Hz, 1H), 5.17(d, J=5Hz, 1H), 5.82, 5.91(ABq, J=6.3 Hz, 2H), 5.92(d, J=5Hz, 1H), 6.32(t, J=7.5Hz, 1H), 6.67(dd, X of ABX, J=3.5Hz, J=7.5Hz, 1H), 6.69(s, 1H).	VI-2)
40							
45							
50							

TABEL A (vervolg)
Fysische constanten van verbindingen volgens formule 1 (met vrije aminothiazoolrest)

	No.	R	R ¹	R ²	R ³	IR:ν(CHCl ₃) cm ⁻¹	NMR: δ (CDCl ₃) dpm	Voorb. No.
5	8	H ₂ N	Et	H	POE	n.b.	1.06(t, J=8Hz, 3H), 1.20(s, 9H), 1.53(d, J=5Hz, 3H), 2.38(quintet, J=8Hz, 2H), 3.20–3.76(m, 2H), 5.02(d, J=5Hz, 1H), 5.23(brs, 2H), 5.87–6.06(m, 1H), 6.33(s, 1H), 6.42(t, J=8Hz, 1H), 6.52–6.62(m, 1H), 6.86–7.00(m, 1H), 7.96, 8.06(2Xd, J=9Hz, 1H).	II-1)
10								
15								
	9	H ₂ N	Et	H	ECE	n.b.	1.05(t, J=8Hz, 3H), 1.30(t, J=7Hz, 3H), 1.57(d, J=5Hz, 3H), 2.37 quintet, J=8Hz, 2H), 3.20–3.80(m, 2H), 4.20(q, J=7Hz, 2H), 5.01 (d, J=5Hz, 1H), 5.23(brs, 2H), 5.96(dd, J=5Hz, J=9Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.42(t, J=8Hz, 1H), 6.53–6.63(m, 1H), 6.80–7.00(m, 1H), 7.95(d, J=9Hz, 1H).	II-1)
20								
25								
30	10	H ₂ N	Et	H	DOL	3480, 3385, 3325, 1816, 1781, 1732, 1676, 1523, 1282, 1015.	1.05(t, J=7.5Hz, 3H), 2.19(s, 3H), 2.38(quintet, J=7.5Hz, 2H), 3.43(dd, A of ABX, J=6.0Hz, 19.8Hz, 1H), 3.70(dd, B of ABX, J=4.0Hz, J=19.8Hz, 1H), 4.95, 5.13(ABq, J=14Hz, 2H), 5.09(d, J=5 Hz, 1H), 5.49(brs. 2H), 6.01(dd, J=5Hz, J=8.5Hz, 1H), 6.30(s, 1H), 6.44(t, J=7.5Hz, 1H), 6.63(dd, X of ABX, J=4Hz, J=6Hz, 1H), 8.35(d, J=8.5Hz, 1H).	II-1)
35								
40								
45	11	H ₂ N	Et	H	CHAE	n.b.	0.85–1.90(m, 11H), 1.06(t, J=8Hz, 3H), 1.53(d, J=5Hz, 3H), 2.20 (d, J=6Hz, 2H), 2.38(quintet, J=8Hz, 2H), 3.20–3.76(m, 2H), 5.02 (d, J=5Hz, 1H), 5.25(brs. 2H), 5.96(dd, J=5Hz, J=9Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.42(t, J=8Hz, 1H), 6.53–6.63(m, 1H), 6.97(q, J=5Hz, 1H), 8.00, 8.05(2Xd, J=9Hz, 1H).	II-1)
50								
55								

TABEL A (vervolg)
Fysische constanten van verbindingen volgens formule 1 (met vrije aminothiazoolrest)

	No.	R	R ¹	R ²	R ³	IR:ν(CHCl ₃) cm ⁻¹	NMR: δ (CDCl ₃) dpm	Voorb. No.
5	12	H ₂ N	Et	Cl	POM	3470, 3385, 3330, 1783, 1756, 1670, 1602, 1523, 1122, 1103, 985.	1.05(t, J=7.5Hz, 3H), 1.22(s, 9H), 2.40(quintet, J=7.5Hz, 2H), 3.51, 3.82(ABq, J=18.0Hz, 2H), 5.12(d, J=5.0Hz, 1H), 5.27(bs, 2H), 5.83–6.01(m, 3H), 6.32(s, 1H), 6.41(t, J=7.5Hz, 1H), 8.27 (d, J=8.0Hz, 1H).	II-1)
10								
15	14	H ₂ N	Et	CH ₂ OCH ₃	POM	3480, 3390, 2960, 1785, 1750, 1670, 1600, 1520, 1360, 1125, 1095.	1.06(t, J=8Hz, 3H), 1.22(s, 9H), 2.40(quintet, J=8Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.56(s, 2H), 4.30(s, 2H), 5.06(d, J=5Hz, 1H), 5.23(brs, 2H), 5.90(s, 2H), 5.95(dd, J=5Hz, J=9Hz, 1H), 6.35(s, 1H), 6.45(t, J=8Hz, 1H), 8.06(d, J=9Hz, 1H).	II-1), II-5)
20								
25	15	H ₂ N	Et	CH ₂ O-i-Pr	POM	3470, 3370, 2950, 1775, 1740, 1670, 1595, 1360, 1115.	1.06(t, J=8Hz, 3H), 1.15(d, J=5Hz, 6H), 1.22(s, 9H), 2.37(quintet, J=8Hz, 2H), 3.57(s, 2H), 3.58 (septet, J=5Hz, 1H), 4.35(s, 2H), 5.04 (d, J=5Hz, 1H), 5.29 (brs, 2H), 5.87 (s, 2H), 5.92(dd, J= 5Hz, J=9Hz, 1H), 6.32(s, 1H), 6.43(t, J=8Hz, 1H), 8.07(d, J=9Hz, 1H).	II-1)
30								
35								
40	16	H ₂ N	Et	CH ₂ O(2-propenyl)	POM	3480, 3390, 1785, 1750, 1675, 1600.	1.03(t, J=7Hz, 3H), 1.20(s, 9H), 2.17–2.52(m, 2H), 3.59(s, 2H), 3.97(m, 2H), 4.38(s, 2H), 5.08(d, J=5Hz, 1H), 5.13–5.36(m, 2H), 5.52(brs, 2H), 5.69–6.11(m, 4H), 6.28(s, 1H), 6.43(t, J=7Hz, 1H), 8.37(d, J=8Hz, 1H).	II-1)
45								

TABEL A (vervolg)
Fysische constanten van verbindingen volgens formule 1 (met vrije aminothiazoolrest)

	No.	R	R ¹	R ²	R ³	IR:ν(CHCl ₃) cm ⁻¹	NMR: δ (CDCl ₃) dpm	Voorb. No.
5	17	H ₂ N	Et	CH ₂ O(2-fluorethyl)	POM	3485, 3396, 1785, 1752, 1676, 1602, 1124.	1.05(t, J=8Hz, 3H), 1.23(s, 9H), 2.38(dq, J=8Hz, J=8Hz, 2H), 3.56(s, 2H), 3.66(dt, J=4, 5Hz, J=28.8Hz, 2H), 4.40(s, 2H), 4.50(dt, J=4.5Hz, J=46.8Hz, 2H), 5.03(d, J=5Hz, 1H), 5.19(s, 2H), 5.85(s, 2H), 5.92(dd, J=5Hz, J=8.5Hz, 1H), 6.32(s, 1H), 6.41(t, J=8Hz, 1H), 8.02(d, J=8.5Hz, 1H).	II-1)
10								
15								
20	19	H ₂ N	Et	CH ₂ OCONH ₂	AOE	3480, 3390, 1780, 1727, 1668, 1500, 1325, 1070.	1.05(t, J=7.5Hz, 3H), 1.53(d, J=6.0Hz, 3H), 2.07(s, 3H), 2.41 (quintet, J=7.5Hz, 2H), 3.38, 3.55(ABq, J=15.0Hz, 2H), 4.78, 5.02(ABq, J=13.5Hz, 2/2H), 4.81, 5.05(ABq, J=13.5Hz, 2/2H), 4.99(s, 2H), 5.01(d, J=5.0Hz, 1H), 5.30(brs, 2H), 5.92(dd, J=5.0Hz, J=9.0Hz, 1H), 6.34(s, 1H), 6.38(t, J=7.5Hz, 1H), 6.96(q, J=6.0 Hz, 1/2H), 7.08(q, J=6.0Hz 1.2H), 7.94(d, J=9.0Hz, 1/2H), 7.96(d, J=9.0Hz, 1/2H).	II-1)
25								
30								
35								
40	20	H ₂ N	Et	CH ₂ OCONH ₂	POM	n.b.	1.05(t, J=8.0Hz, 3H), 1.23(s, 9H), 2.38(quintet, J=8.0Hz, 2H), 3.44, 3.68(ABq, J=18.9Hz, 2H), 4.82, 5.08(ABq, J=14.4Hz, 2H), 5.05(d, J=5.0Hz, 1H), 5.14(s, 2H), 5.51(s, 2H), 5.83–6.02(m, 3H), 6.34(s, 1H), 6.41(t, J=8.0Hz, 1H), 8.17(d, J=8.5Hz, 1H).	II-1)
45								
50	21	H ₃ N ⁺ Et CF ₃ COO		CH ₂ OCONH ₂	POM	Anal. Berekend voor C ₂₆ H ₃₀ N ₅ O ₁₀ S ₂ F ₃ : C, 44.05; H, 4.44; N, 10.28; F, 8.36. Gevonden: C, 44.10; H, 4.62; N, 9.89; F, 8.40.		VI-1)

TABEL A (vervolg)
Fysische constanten van verbindingen volgens formule 1 (met vrije aminothiazoolrest)

	No.	R	R ¹	R ²	R ³	IR:ν(CHCl ₃) cm ⁻¹	NMR: δ (CDCl ₃) dpm	Vorb. No.
5								
10	22	H ₂ N	Et	CH ₂ OCONH ₂	POE	3480, 3390, 2960, 1785, 1740, 1670, 1390, 1330, 1065.	1.08(t, J=8Hz, 3H), 1.20(s, 9H), 1.54(d, J=5Hz, 3H), 2.35(quintet, J=8Hz, 2H), 3.44, 3.58(ABq, J=18Hz, 2H), 4.80, 5.02(ABq, J=15Hz, 2H), 5.06(d, J=5Hz, 1H), 5.87, 5.92(2Xd, J=5Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.36(t, J=8Hz, 1H), 6.93, 7.02(2Xq, J=5Hz, 1H). [CDCl ₃ +CD ₃ OD]	II-1)
15								
20	23	H ₂ N	Et	CH ₂ OCONH ₂	ECE	n.b.	1.06(t, J=7Hz, 3H), 1.30(t, J=7Hz, 3H), 1.56(d, J=6Hz, 3H), 2.35(quintet, J=7Hz, 2H), 3.50(brs, 2H), 4.22(q, J=7Hz, 2H), 4.82, 5.04(ABq, J=15Hz, 2H), 5.03, 5.06(2Xd, J=5Hz, 1H), 5.86, 5.90(2Xd, J=5Hz, 1H), 6.36(s, 1H), 6.36(t, J=7Hz, 1H), 6.86, 6.97(2Xq, J=6Hz, 1H). [CDCl ₃ +CD ₃ OD]	II-1)
25								
30	24	H ₂ N	Et	CH ₂ OCONH ₂	DOL	3320br, 1820, 1775, 1726, 1660,1330, 1077.	1.07(t, J=8.0Hz, 3H), 2.17(s, 3H), 2.35(quintet, J=8.0Hz, 2H), 3.43, 3.58(ABq, J=18.9Hz, 2H), 4.72, 5.06(ABqmJ=13.5Hz, 2H), 5.01(s, 2H), 5.05(d, J=5Hz, 1H), 5.89(d, J=5Hz, 1H), 6.33(s, 1H), 6.35(t, J=8Hz, 1H).	II-1), II-4)
35								
40	30	H ₂ N	n-Pr	H	POM	3480, 3390, 1790, 1750, 1675, 1640, 1600.	0.92(t, J=Hz, 3H), 1.21(s, 9H), 1.47(brq, J=7H, 2H), 2.30(brq, J=7-8Hz, 2H), 3.23-3.78(m, 2H), 5.05(d, J=5Hz, 1H), 5.60(brs, 2H), 5.82, 5.93(ABq, J=5Hz, 2H), 5.95(dd, J=8Hz, J=5Hz, 1H), 6.37(s, 1H), 6.41(t, J=8Hz, 1H), 6.56-6.65(m, 1H), 8.23(d, J=8 Hz, 1H).	II-1)
45								
50								

TABEL A (vervolg)
Fysische constanten van verbindingen volgens formule 1 (met vrije aminothiazoolrest)

	No.	R	R ¹	R ²	R ³	IR:ν(CHCl ₃) cm ⁻¹	NMR: δ (CDCl ₃) dpm	Voorb. No.
5	31	H ₂ N	i-Pr	H	POM	3480, 3390, 1780, 1740, 1670, 1635, 1600.	1.06(d, J=7Hz, 6H), 1.22(s, 9H), 2.73–3.13(m, 1H), 3.22–3.77(m, 5.00(d, J=5Hz, 1H), 5.43(brs, 2H), 5.81, 5.90(ABq, J=5Hz, 2H), 5.96(dd, J=8Hz, J=5Hz, 1H), 6.22(d, J=11Hz, 1H), 6.37(s, 1H), 6.53–6.73(m, 1H), 7.57(d, J=8Hz, 1H).	II-1)
10								
15								
	32	H ₂ N	cyc-Pr	H	POM	3480, 3390, 1784, 1745, 1664, 1600, 1122.	0.5–1.03(m, 4H), 1.20(s, 9H), 2.–2.5(m, 1H), 3.42(dd, J=7Hz, J=19.8Hz, (A of ABX), 1d), 3.60(dd, J=3Hz, J=19.8Hz, (B of ABX), 1H), 5.03(d, J=5Hz, 1H), 5.30(brs, 2H), 5.80(d, J=11Hz, 1H), 5.84, 5.93(ABq, J=5.4Hz, 2H), 6.03(dd, J=5Hz, J=9Hz, 1H), 6.33(s, 1H), 6.61(dd, J=3Hz, J=7Hz, (X of ABX), 1H), 8.06(d, J=9Hz, 1H).	I-1)
20								
25								
30								
	33	H ₂ N	t-Bu	H	POM	3480, 3390, 1788, 1745, 1678, 1496, 1123.	1.18(s, 9H), 1.21(s, 9H), 3.45(dd, A of ABX, J=6.0Hz, J=20.0Hz, 1H), 3.52(dd, B of ABX, J=4.0Hz, J=20.0Hz, 1H), 5.0(d, J=4.5Hz, 1H), 5.18(brs, 2H), 5.80, 5.88(ABq, J=5.5Hz, 2H), 5.98(dd, J= 4.5Hz, J=8.5Hz, 1H), 6.33(s, 1H), 6.41(s1H), 6.56(dd, J=4.0Hz, J=6.0Hz, 1H), 6.74(d, J=8.5Hz, 1H).	II-1), II-4)
35								
40								

TABEL A (vervolg)
Fysische constanten van verbindingen volgens formule 1 (met vrije aminothiazoolrest)

	No.	R	R ¹	R ²	R ³	IR:ν(CHCl ₃) cm ⁻¹	NMR: δ (CDCl ₃) dpm	Voorb. No.
5	34	H ₂ N	cyc- PrMe	H	POM	3485, 3390, 1784, 1746, 1672, 1601, 1128.	0.1–1.3(m, 5H), 1.22(s, 9H), 2.30(dd, J=7.5Hz, J=7.5Hz, 2H), 3.44(dd, J=7Hz, J=19Hz, (A of ABX), 1H), 3.64(dd, J=4Hz, J=19Hz, (B of ABX), 1H), 5.06(d, J=5Hz, 1H), 5.31(brs, 2H), 5.36, 5.46 (ABq, J=5.5Hz, 2H), 6.00(dd, J=5Hz, J=8.5Hz, 1H), 6.38(s, 1H), 6.55(t, J=7.5Hz, 1H), 6.65(dd, J=4Hz, J=7Hz, (X of ABX, 1H), 8.14(d, J=8.5Hz, 1H).	II-1)
10								
15								
20								
	35	H ₂ N	cyc- Pn	H	POM	3478, 3385, 1786, 1746, 1670, 1601, 1112.	1.22(s, 9H), 1.3–2.13(m, 8H), 2.75–3.20(m, 1H), 3.39(dd, J=6.3 Hz, J=19.8Hz, (A of ABX), 1H), 3.58(dd, J=2.7Hz, J=19.8Hz, (B of ABX), 1H), 5.02(d, J=5Hz, 1H), 5.37(brs, 2H), 5.82, 5.94(ABq, J= 7Hz, 2H), 6.00(dd, J=5Hz, J=8.5Hz, 1H), 6.35(d, J=10Hz, 1H), 6.38(s, 1H), 6.60(dd, J=2.7Hz, J=8.5Hz, (X of ABX), 1H), 7.96 (d, J=8.5Hz, 1H).	III-1)
25								
30								
35								
	36	H ₂ N	cyc- PnMe	H	POM	3495, 3395, 1797, 1756, 1678, 1602, 1132.	1.23(s, 9H), 1.40–1.92(m, 9H), 2.39(dd, J=7.5Hz, J=7.5Hz, 2H), 3.04(dd, J=6.3Hz, J=19Hz, (A of ABX), 1H), 3.62(dd, J=3.6Hz, J=19Hz, (B of ABX), 1H), 5.02(d, J=5.5Hz, 1H), 5.22(brs, 2H), 5.82, 5.92(ABq, J=5.5Hz, 2H), 5.98(dd, J=5.5Hz, J=8.5Hz, 1H), 6.33(s, 1H), 6.45(t, J=7.5Hz, 1H), 6.60(dd, J=3.6Hz, J=6.3Hz, (X of ABX), 1H), 7.85(d, J=8.5Hz, 1H).	II-1)
40								
45								
50								

TABEL A (vervolg)
Fysische constanten van verbindingen volgens formule 1 (met vrije aminothiazoolrest)

5	No.	R	R ¹	R ²	R ³	IR: $\nu(\text{CHCl}_3)$ cm^{-1}	NMR: $\delta (\text{CDCl}_3)$ dpm	Voorb. No.
10	37	H ₂ N	cyc- Pn	CH ₂ OCONH ₂	POM	3480, 3400, 1783, 1740, 1668, 1601, 1122.	1.21(s, 9H), 1.40–2.0(m, 8H), 2.75–3.12(m, 1H), 3.42, 3.52(ABq, J=19.8Hz, 2H), 4.76, 5.01(ABq, J=14.4Hz, 2H), 4.98(d, J=5Hz, 1H), 5.28(brs, 2H), 5.55(brs, 2H), 5.82, 5.88(ABq, J=6.3Hz, 2H), 5.90(dd, J=5Hz, J=8.5Hz, 1H), 6.28(d, J=9.5Hz, 1H), 6.34(s, 1H), 7.68(d, J=8.5Hz, 1H).	II-1)
15								

TABEL B
Fysische constanten van verbindingen volgens formule 1 (met beschermde aminothiazoolrest)

No.	R	R ¹	R ²	R ³	IR: $\nu(\text{CHCl}_3)$ cm ⁻¹	NMR: $\delta(\text{CDCl}_3)$ ppm	Voorb. No.
1	BOCNIH	Me	H	POM	3415, 3100br, 1786, 1746, 1725, 1678, 1545, 1280, 1155.	1.20(s, 9H), 1.51(s, 9H), 2.04(d, J=7Hz, 3H), 3.42(dd, A of ABX, J=5Hz, J=9.9Hz, 1H), 3.61(dd, B of ABX, J=3Hz, J=9.9Hz, 1H), 5.02(d, J=5Hz, 1H), 5.85(s, 2H), 5.94(dd, J=5Hz, J=8Hz, 1H), 6.42-6.62(m, 2H), 6.69(s, 1H), 8.01(d, J=8Hz, 1H), 9.62(brs, 1H).	III-1), I-3)
2	BOCNIH	Me	CH ₂ OCONH ₂	POM	3550, 3415, 1787, 1730, 1678, 1545, 1300, 1155.	1.21(s, 9H), 1.51(s, 9H), 2.02(d, J=7.0Hz, 3H), 3.39, 4.13(ABq, J=17.0Hz, 2H), 4.81, 5.05(ABq, J=13.5Hz, 2H), 5.02(d, J=4.5Hz, 1H), 5.05(s, 2H), 5.87(s, 2H), 5.91(dd, J=4.5Hz, J=8.5Hz, 1H), 6.52(q, J=7.0Hz, 1H), 6.73(s, 1H), 7.90(d, J=8.5Hz, 1H), 8.47(brs, 1H).	III-1)
4	BOCNIH	Et	H	AOM	3410, 2960, 1785, 1720, 1670, 1540, 1370, 1285, 1155, 1005.	1.07(t, J=8Hz, 3H), 1.53(s, 9H), 2.10(s, 3H), 2.46(quintet, J=8 Hz, 2H), 3.20-3.76(m, 2H), 4.99(d, J=5Hz, 1H), 5.82, 5.88(ABq, J=6Hz, 2H), 5.95(dd, J=5Hz, J=9Hz, 1H), 6.43(t, J=8Hz, 1H), 6.53-6.63(m, 1H), 6.75(s, 1H), 7.75(d, J=9Hz, 1H), 8.76(brs, 1H).	III-2)

TABEL B (vervolg)
Fysische constanten van verbindingen volgens formule 1 (met beschermde aminothiazoolrest)

No.	R	R ¹	R ²	R ³	IR: $\nu(\text{CHCl}_3)$ cm^{-1}	NMR: $\delta(\text{CDCl}_3)$ dpm	Voorb. No.
5	BOCNH	Et	H	AOE	n.b.	1.07(t, J=7.5Hz, 3H), 1.53(s, 9H), 1.53(d, J=6.0Hz, 3H), 2.07(s, 3H), 2.48(quintet, J=7.5Hz, 2/2H), 3.21~3.75(m, 2H), 4.94(d, J=4.5Hz, 1/2H), 4.99(d, J=4.5Hz, 1/2H), 5.79~6.02(m, 1H), 6.42(t, J=7.5Hz, 1H), 6.49~6.61(m, 1H), 6.74(s, 1H), 6.93(q, J=6.0Hz, 1/2H), 6.99(q, J=6.0Hz, 1/2H), 7.70(d, J=8.5Hz, 1/2H), 7.74(d, J=8.5Hz, 1/2H), 8.60(brs, 1/2H), 9.55(brs, 1/2H).	I-4), III-3)
6	BOCNH	Et	H	POM	n.b.	1.06(t, J=8Hz, 3H), 1.19(s, 9H), 1.52(s, 9H), 2.44(quintet, J=8Hz, 2H), 3.43(dd, A of ABX, J=7Hz, J=19.8Hz, 1H), 3.61(dd, 8 of ABX, J=4Hz, J=19.8Hz, 1H), 5.03(d, J=5Hz, 1H), 5.83, 5.90 (ABq, J=4.5Hz, 2H), 5.97(dd, J=5Hz, J=8Hz, 1H), 6.45(t, J=8Hz, 1H), 6.58(dd, X of ABX, J=4Hz, J=7Hz, 1H), 6.73(s, 1H), 7.88(d, J=8Hz, 1H), 8.94(brs, 1H).	III-1)
8	BOCNH	Et	H	POE	3410, 1785, 1740, 1726, 1675, 1545, 1290, 1155, 1070,	1.08(t, J=8Hz, 3H), 1.20(s, 9H), 1.53(s, 9H), 1.53(d, J=5Hz, 3H), 2.25~2.65(m, 2H), 3.20~3.80(m, 2H), 4.97, 5.02(2Xd, J=5Hz, 1H), 5.95(dd, J=5Hz, J=9Hz, 1H), 6.40(t, J=8Hz, 1H), 6.49~6.59 (m, 1H), 6.74(s, 1H), 6.90, 6.96(2Xq, J=7Hz, 1H), 7.40, 7.45(2Xd, J=9Hz, 1H).	III-4)

TABEL B (vervolg)
Fysische constanten van verbindingen volgens formule 1 (met beschermde aminothiazoolrest)

No.	R	R ¹	R ²	R ³	IR: $\nu(\text{CHCl}_3)$ cm ⁻¹	NMR: $\delta(\text{CDCl}_3)$ ppm	Voorb. No.
9	BOCNH	Et	H	ECE	3420, 2960, 1785, 1765, 1730, 1675 1550, 1370, 1290, 1155, 1080.	1.07(t, J=7Hz, 3H), 1.30(t, J=7Hz, 3H), 1.53(s, 9H), 1.56(d, J=5Hz, 3H), 2.30-2.66(m, 2H), 3.10-3.80(m, 2H), 4.20(q, J=7Hz, 2H), 4.94, 5.00(2Xd, J=5Hz, 1H), 5.85, 5.95(2Xdd, J=5Hz, J=9Hz, 1H), 6.43(t, J=7Hz, 1H), 6.46-6.63(m, 1H), 6.73(s, 1H), 6.84, 6.90(2X q, J=5Hz, 1H), 7.72(d, J=9Hz, 1H).	
10	BOCNH	Et	H	DOL	3408, 3220br, 1818, 1783, 1725, 1722, 1670, 1523, 1288, 1153.	1.07(t, J=7.5Hz, 3H), 1.52(s, 9H), 2.17(s, 3H), 2.96(quintet, J=7.5Hz, 2H), 3.40(dd, A of ABX, J=7.0Hz, J=19.0Hz, 1H), 3.62(dd, B of ABX, J=3.0Hz, J=19.0Hz, 1H), 4.97(s, 2H), 5.00(d, J=5.0 1 Hz, 1H), 5.94(dd, J=5.0Hz, J=9.0Hz, 1H), 6.43(t, J=7.5Hz, 1H), 6.56(dd, X of ABX, J=3.0Hz, J=7.0Hz, 1H), 6.74(s, 1H), 7.74(d, J=9.0Hz, 1H), 8.72(brs1H).	III-6)
11	BOCNH	Et	H	CHAE	3410, 2930, 1790, 1755, 1730, 1680, 1540, 1290, 1160, 1075.	0.85-1.95(m, 14H), 1.07(t, J=8Hz, 3H), 1.53(s, 9H), 2.15-2.65(m, 4H), 3.20-3.80(m, 2H), 4.92, 5.00(2Xd, J=5Hz, 1H), 5.82, 5.95(2X dd, J=5Hz, J=9Hz, 1H), 6.43(t, J=8Hz, 1H), 6.48-6.58(m, 1H), 6.73(s, 1H), 6.92, 6.98(2Xq, J=5Hz, 1H), 7.72, 7.74(2Xd, J=9Hz, 1H).	III-7)
13	BOCNH	Et	CH ₂ OCH ₃	POM	3420, 2980, 1790, 1750, 1730, 1680, 1550, 1375, 1160.	1.07(t, J=8Hz, 3H), 1.20(s, 9H), 1.53(s, 9H), 2.45(quintet, J= 8Hz, 2H), 3.31(s, 3H), 3.53(s, 2H), 4.28(s, 2H), 5.03(d, J=5Hz, 1H), 5.86(s, 2H), 5.90(dd, J=5Hz, J=9Hz, 1H), 6.43(t, J=8Hz, 1H), 6.73(s, 1H), 7.77(d, J=9Hz, 1H), 8.53(brs, 1H).	III-1)

TABEL B (vervolg)
Fysische constanten van verbindingen volgens formule 1 (met beschermde aminothiazoolrest)

No.	R	R ¹	R ²	R ³	IR: $\nu(\text{CHCl}_3)$ cm ⁻¹	NMR: $\delta(\text{CDCl}_3)$ ppm	Voorb. No.
14	BOCNH	Et	CH ₂ O-i-Pr	POM	3410, 2960, 1780, 1750, 1720, 1670, 1540, 1365, 1150, 1120, 1095.	1.07(t, J=8Hz, 3H), 1.15(d, J=6Hz, 6H), 1.22(s, 9H), 1.53(s, 9H), 2.46(quintet, J=8Hz, 2H), 3.58(s, 2H), 3.60(septet, J=6Hz, 1H), 4.36(s, 2H), 5.05(d, J=5Hz, 1H), 5.88(s, 2H), 5.90(dd, J=5 Hz, J=9Hz, 1H), 6.45(t, J=8Hz, 1H), 6.75(s, 1H), 7.80(d, J=9Hz, 1H). 1.08(t, J=7Hz, 3H), 1.23(s, 9H), 1.53(s, 9H), 2.27-2.60(m, 2H), 3.58(s, 2H), 3.97(m, 2H), 4.36(s, 2H), 5.04(d, J=5Hz, 1H), 5.13-5.33(m, 2H), 5.67-6.10(m, 4H), 6.41(t, J=7Hz, 1H), 6.73(s, 1H), 7.64(d, J=8Hz, 1H).	III-1)
15	BOCNH	Et	CH ₂ O(2-propenyl)	POM	3410, 1785, 1750, 1725, 1675.	1.07(t, J=8Hz, 3H), 1.22(s, 9H), 1.52(s, 9H), 2.47(dq, J=8Hz, J=8Hz, 2H), 3.58(s, 2H), 3.68(dt, J=2.5Hz, J=30Hz, 2H), 4.42(s, 2H), 4.54(dt, J=4.5Hz, J=48Hz, 2H), 5.04(d, J=4.5Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.94(dd, J=4.5Hz, J=8Hz, 1H), 6.44(t, J=8Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.81(d, J=8Hz, 1H), 8.55(brs, 1H).	III-1)
16	BOCNH	Et	CH ₂ O(2-fluor-ethyl)	POM	3420, 1792, 1755, 1726, 1678, 1548, 1156.	1.06(t, J=7.5Hz, 3H), 1.46(d, J=6.0Hz, 3H), 1.51(s, 9H), 2.06(s, 3H), 2.45(quintet, J=7.5Hz, 2/2H), 2.50(quintet, J=7.5Hz, 2/2H), 3.44(brs, 2H), 4.12-5.31(m, 5H), 5.63-5.92(m, 1H), 6.38(t, J=7.5 Hz, 1H), 6.72(s, 1H), 6.89(q, J=6.0Hz, 1/2H), 7.04(q, J=6.0Hz, 1/2H), 7.76(d, J=8.0Hz, 1H).	III-3)
18	BOCNH	Et	CH ₂ OCONH ₂	AOE	3520, 3405, 1778, 1722, 1663, 1540, 1149, 1070.		

TABEL B (vervolg)

Fysische constanten van verbindingen volgens formule 1 (met beschermde aminothiazoolrest)

No.	R	R ¹	R ²	R ³	POM	IR:ν(CHCl ₃) cm ⁻¹	NMR: δ(CDCl ₃)δpm	Voorb. No.
19	BOCNH	Et	CH ₂ OCONH ₂	POM	n.b.		1.07(t, J=7.5Hz, 3H), 1.23(s, 9H), 1.54(s, 9H), 2.47(quintet, J=7.5Hz, 2H), 3.40, 3.56(ABq, J=18.0Hz, 2H), 4.79, 5.07(ABq, J=13.5Hz, 2H), 5.02(d, J=5.0Hz, 1H), 5.03(s, 2H), 5.87(s, 2H), 5.90(dd, J=5.0Hz, J=8.5Hz, 1H), 6.41(t, J=7.5Hz, 1H), 6.76(s, 1H), 7.74(d, J=8.5Hz, 1H), 9.11(s, 1H).	I-2), III-1)
20	BOCNH	Et	CH ₂ OCONH ₂	POE	3500, 3410, 2960, 1775, 1730, 1720, 1670, 1540, 1150, 1070.		1.07(t, J=8Hz, 3H), 1.20(s, 9H), 1.53(s, 9H), 1.46~1.60(m, 3H), 2.25~2.70(m, 2H), 3.20~3.80(m, 2H), 4.60~5.30(m, 5H), 5.70~6.03 (m, 1H), 6.43(t, J=8Hz, 1H), 6.76(s, 1H), 6.83~7.16(m, 1H), 7.76, 7.81(2Xd, J=9Hz, 1H).	III-4)
21	BOCNH	Et	CH ₂ OCONH ₂	ECE	3520, 3410, 2960, 1780, 1760, 1730, 1720, 1670, 1540, 1370, 1325, 1150, 1075.		1.08(t, J=8Hz, 3H), 1.32(t, J=7Hz, 3H), 1.55(s, 9H), 1.56(d, J=6 Hz, 3H), 2.42(quintet, J=8Hz, 2H), 3.46, 3.62(ABq, J=20Hz, 2H), 4.23(q, J=7Hz, 2H), 4.86, 5.07(ABq, J=15Hz, 2H), 5.02, 5.08(2Xd, J=5Hz, 1H), 5.53(brs, 2H), 5.87(d, J=5Hz, 1H), 6.43(t, J=8Hz, 1H), 6.77(s, 1H), 6.87, 7.00(q, 2X6Hz, 1H), [CDCl ₃ +CD ₃ OD].	III-5)
22	BOCNH	Et	CH ₂ OCONH ₂	DOL	3420, 2980, 1790, 1750, 1730, 1680, 1550, 1375, 1160.		1.07 (t, J=8.0Hz, 3H), 1.20(s, 9H), 1.53(s, 9H), 2.45(quintet, J= 8.0Hz, 2H), 3.31(s, 3H), 3.53(s, 2H), 4.28(s, 2H), 5.03(d, J= 5Hz, 1H), 5.86(s, 2H), 5.90(dd, J=5Hz, 1H), 6.43(t, J=8 Hz, 1H), 6.73(s, 1H), 7.77(d, J=9Hz, 1H), 8.53(brs, 1H).	III-6)

TABEL B (vervolg)
Fysische constanten van verbindingen volgens formule 1 (met beschermde aminothiazoolrest)

No.	R	R ¹	R ²	R ³	IR:ν(CHCl ₃) cm ⁻¹	NMR: δ(CDCI ₃)dpm	Voorb. No.
28	BOCNH	n-Pr	H	POM	3500, 3400, 3200, 1785, 1750, 1720, 1665, 1640.	0.96(t, J=7Hz, 3H), 1.22(s, 9H), 1.53(s, 9H), III-1) 1.40-1.63(m, 2H), 2.40(brq, 7=Hz, 2H), 3.23-3.77(m, 2H), 5.02(d, J=5Hz, 1H), 5.82, 5.90(ABq, J=6Hz, 2H), 5.97(dd, J=8Hz, J=5Hz, 1H), 6.43(t, J=8Hz, 1H), 6.52-6.63(m, 1H), 6.75(s, 1H), 7.50(d, J=8Hz, 1H).	
29	BOCNH	i-Pr	H	POM	3500, 3400, 3220, 1785, 1745, 1720, 1675, 1635.	1.07(d, J=7Hz, 6H), 1.20(s, 9H), 1.53(s, 9H), III-1) 2.71-3.18(m, 1H), 3.27-3.80(m, 2H), 5.03(d, J=5Hz, 1H), 5.83, 5.92(ABq, J=5Hz, 2H), 5.97(dd, J=8Hz, J=5Hz, 1H), 6.30(d, J=11Hz, 1H), 6.53-6.65 (m, 1H), 6.79(s, 1H), 7.67(d, J=8Hz, 1H), 8.33(brs, 2H).	
30	BOCNH	cyc- Pr	H	POM	3415, 1788, 1750, 1726, 1670, 1545, 1157.	0.5-1.02(m, 4H), 1.22(s, 9H), 1.53(s, 9H), III-1) 2.10-2.45(m, 1H), 3.42(dd, J=5.4Hz, J=18Hz, (A of ABX), 1H); 3.61(dd, J=2.7Hz, J=18Hz, (B of ABX), 1H), 5.02(d, J=5Hz, 1H), 5.78(d, J=12Hz, 1H), 5.80, 5.89(ABq, J=5Hz, 2H), 5.99(dd, J=5Hz, J=8.5Hz, 1H), 6.55 (dd, J=2.7Hz, J=5.4Hz, (X of ABX), 1H), 7.79(d, J=8.5Hz, 1H).	
31	BOCNH	cyc- PrMe	H	POM	n.b.	0.03-1.3(m, 5H), 1.20(s, 9H), 1.51(s, 9H), III-1) 2.34(dd, J=7.5Hz, J=7.5Hz, 2H), 3.39(dd, J=5.5Hz, J=19.8Hz, (A of ABX), 1H), 3.57 (dd, J=3.6Hz, J=19.8Hz, (B of ABX), 1H), 4.98(d, J=5Hz, 1H), 5.80, 5.87(ABq, J=4.5Hz, 2H), 5.91(dd, J=5Hz, J=8.5Hz, 1H), 6.52 (t, J=7.5Hz, 1H), 6.53(dd, J=3.6Hz, J=5.5Hz, (X of ABX), 1H), 6.75(s, 1H), 7.76(d, J=8.5Hz, 1H), 8.70(brs, 1H).	

TABEL B (vervolg)
Fysische constanten van verbindingen volgens formule 1 (met beschermde aminothiazoolrest)

No.	R	R ¹	R ²	R ³	IR:ν(CHCl ₃) cm ⁻¹	NMR: δ(CDCl ₃)ppm	Vorb. No.
32	BOCNIH	t-Bu	H	POM	3415, 1793, 1750, 1726, 1682, 1545, 1157, 1003.	1.17(s, 9H), 1.21(s, 9H), 1.52(s, 9H), 3.38(dd, A of ABX, J=6.0 Hz, J=18.5Hz, 1H), 3.57(dd, B of ABX, J=3.0Hz, J=18.5Hz, 1H), 5.0(d, J=5.0Hz, 1H), 5.81, 5.90(ABq, J=5.5Hz, 2H), 6.0(dd, J= 5.0Hz, J=9.0Hz, 1H), 6.41(s, 1H), 6.56(dd, X of ABX, J=3.0Hz, J=6.0Hz, 1H), 6.70(s, 1H), 7.76(d, J=9.0Hz, 1H), 8.83(brs. 1H).	III-1)
33	BOCNIH	cyc- Pn	CH ₂ OC(=O)NH ₂	POM	3520, 3410, 1782, 1740, 1724, 1670, 1539, 1150.	1.22(s, 9H), 1.53(s, 9H), 1.30~2.0(m, 8H), 2.85~3.16(m, 1H), 3.44(ABq, J=18.5Hz, 2H), 4.81, 5.07(ABq, J=13.5Hz, 2H), 5.04(d, J=5Hz, 1H), 5.28(brs, 2H), 5.87, 5.94(ABq, J=5.8Hz, 2H), 5.92 (dd, J=5Hz, J=7.5Hz, 1H), 6.35(d, J=10Hz, 1H), 6.77(s, 1H), 7.64 (d, J=7.5Hz, 1H).	III-1)
34	BOCNIH	cyc- PnME	H	POM	3415, 1787, 1750, 1723, 1674, 1542, 1155.	1.21(s, 9H), 1.30~1.88(m, 9H), 1.52(s, 9H), 2.48(dd, J=8Hz, 2H), 3.42(dd, J=6Hz, J=19Hz, (A of ABX), 1H), 3.61(dd, J=3.6Hz, J=19 Hz, (B of ABX), 1H), 5.03(d, J=4.5Hz, 1H), 5.84, 5.92(ABq, J=4.5 Hz, 2H), 5.96(dd, J=4.5Hz, J=8.5Hz, 1H), 6.49(t, J=8Hz, 1H), 6.60(dd, J=3.6Hz, J=6Hz, (X of ABX), 1H), 6.77(s, 1H), 7.64(d, J=8.5Hz, 1H), 8.48(brs, 1H).	III-1)

TABEL B (vervolg)
Fysische constanten van verbindingen volgens formule 1 (met beschermde aminothiazoolrest)

No.	R	R ¹	R ²	R ³	IR:ν(CHCl ₃) cm ⁻¹	NMR: δ(CDCI ₃)dpm	Voorb. No.
36	CbzNH	Et	H	POM	3410, 3240br, 1790, 1750, 1738, 1678, 1552, 1290, 1130, 1095.	1.03(t, J=7.5Hz, 3H), 1.20(s, 9H), 2.38(quintet, J=7.5Hz, 2H), 3.30(dd, A of ABX, J=6Hz, J=18.9Hz, 1H), 3.51(dd, B of ABX, J=3 Hz, J=18.9Hz, 1H), 4.98(d, J=5.5Hz, 1H), 5.15, 5.30(ABq, J=13.0 Hz, 2H), 5.78, 5.85(ABq, J=4.5Hz, 2H), 5.92(dd, J=5.5Hz, J=8Hz, 1H), 6.43(t, J=7.5Hz, 1H), 6.70(s, 1H), 7.36(s, 5H), 7.89(d, J=8 Hz, 1H), 9.45(brs, 1H).	III-1)
37	OHCNH	Et	H	POM	2970, 1790, 1755, 1705, 1680, 1550, 1290, 1130.	1.07(t, J=8Hz, 3H), 1.20(s, 9H), 2.37(quintet, J=8Hz, 2H), 3.20~3.76(m, 2H), 4.97(d, J=5Hz, 1H), 5.82(s, 2H), 5.92(dd, J=5Hz, J= 9Hz, 1H), 6.45(t, J=8Hz, 1H), 6.50~6.62(m, 1H), 6.77(s, 1H), 7.93(d, J=9Hz, 1H), 8.49(s, 1H).	VII-1)
38	ClCH ₂ CONH	Et	H	POM	3500, 3370, 3230, 1790, 1755, 1685, 1640.	1.08(t, J=8Hz, 3H), 2.25~2.63(m, 2H), 3.23~3.78(m, 2H), 4.27(s, 2H), 5.02(d, J=5Hz, 1H), 5.86(s, 2H), 5.90(dd, J=8Hz, J=5Hz, 1H), 6.47(t, J=9Hz, 1H), 6.55~6.61(m, 1H), 6.85(s, 1H), 7.78(d, J=8Hz, 1H).	VII-1)
39	NO ₂ Ph CH N-	Et	H	POM	3410, 1785, 1745, 1675, 1635, 1520, 1345.	1.14(t, J=7Hz, 3H), 1.22(s, 9H), 2.56(q, J=7Hz, 2H), 3.23~3.82 (m, 2H), 5.08(d, J= 5Hz, 1H), 5.87, 5.97(ABq, J=5Hz, 2H), 6.03 (dd, J=5Hz, J=8Hz, 1H), 6.57~6.69(m, 1H), 6.69(t, J=7Hz, 1H), 7.27(s, 1H), 7.71(d, J=8Hz, 1H), 8.16, 8.34(ABq, J=9Hz, 4H), 9.21(s, 1H).	VII-1)

TABEL C
Synthese van verbindingen uit tabel A

No.	R	R ¹	R ²	R ³	Voorb. no.	Uitg. Mat. (mg)	Oplos- mid. (ml)	Reagens	Subreagens	tijd (hr)	Temp. (°C)	opb. (%)	hoev. (mg)
1	H ₂ N	Me	H	POM	II-1)	R=BOCNH 100	–	TFA 1 ml		1	kt	85	70
					II-4)	R=BOCNH 150	DCM 1	AlCl ₃ 51 mg 1.5 eq.	aniso 0.5 ml	0.1	–30	74	92
2	H ₂ N	Me	CH ₂ OCONH ₂	POM	II-5)	R=BOCNH 160	–	TFA 2 ml		2	kt	55	75
4	H ₂ N	Et	H	AOM	II-1)	R=BOCNH 163	–	TFA 3 ml		1	kt	87	116
5	H ₂ N	Et	H	AOE	II-1)	R=BOCNH 90	–	TFA 1.5 ml		1	kt	59	45
					III-3)	R ³ =H 95	DMF1	AOEBr 165 µl	K ₂ CO ₃ 110 mg	2.5	–30 –0	33	38
6	H ₂ N	Et	H	POM	II-1)	R=BOCNH 480	–	TFA 5 ml		1	kt	87	340
					II-2)	R=CICH ₂ CONHI 143	THF 2	NH ₂ CSNH ₂ 76 mg 4 eq.	AcONa 41 mg 2 eq. MeOH 2 ml	4	kt	80	99
					II-3)	R=HCONH 183	HOAc 2	N-HCl 0.3 ml		3.5	kt	63	110
					II-4)	R=BOCNH 120	DCM 1	AlCl ₃ , 80 mg 3 eq ³	aniso 0.5 ml	0.1	–30	81	80
					III-1)	R ³ =H 114	DMF 1.5	POMI 56 µl 1,1 eq ³	K ₂ CO ₃ 62 mg 2 eq ³	0.5	–30	33	49
7	H ₂ N HCl	Et	H	POM	VI-2)	R=NH ₂ 82	DCM 1	HCl/EtOAc	vervolgens met Et ₂ O gespoeld	–	–	87	63

TABEL C (vervolg)
Synthese van verbindingen uit tabel A

No.	R	R ¹	R ²	R ³	x	Vorb. no.	Uitg. Mat. (mg)	Oplos- mid. (ml)	Reagens	Subreagens	tijd (hr)	Temp. (°C)	opb. (%)	hoev. (mg)
8	H ₂ N	Et	H	POE	II-1)		R=BOCNH 160	-	TFA 3 ml		1	kt	47	63
9	H ₂ N	Et	H	ECE	II-1)		R=BOCNH 189	-	TFA 3.5 ml		1	kt	76	119
10	H ₂ N	Et	H	DOL	II-1)		R=BOCNH 83	-	TFA 1 ml		1.5	kt	62	43
11	H ₂ N	Et	H	CHAE	II-1)		R=BOCNH 150	-	TFA 3 ml		1	kt	69	88
12	H ₂ N	Et	Cl	POM	S II-1)		R=BOCNH 130	-	TFA 1.5 ml		2	kt	64	70
14	H ₂ N	Et	CH ₂ OCH ₃	POM	S II-1)		R=BOCNH 173	-	TFA 3.5 ml		1	kt	90	131
					II-5)		R=BOCNH 173	DCM 1.5	AlCl ₃ 72 mg 2 eq.	anisool 1	0.2	-30	86	125
15	H ₂ N	Et	CH ₂ O-i-Pr	POM	S II-1)		R=BOCNH 150	-	TFA 3 ml		1	kt	33	42
16	H ₂ N	Et	CH ₂ O(2- propenyl)	POM	S II-1)		R=BOCNH 128	-	TFA 1ml	anisool 0.3 ml	1	kt	47	80
17	H ₂ N	Et	CH ₂ O(2-fluor- ethyl)	POM	S II-1)		R=BOCNH 150	DCM 0.7	TFA 0.33 ml	anisool 0.25 ml	2.5	kt	87	110
19	H ₂ N	Et	CH ₂ OCONH ₂	AOE	S II-1)		R=BOCNH 80	-	TFA 0.6 ml		1	kt	64	43

TABEL C (vervolg)
Synthese van verbindingen uit tabel A

No.	R	R ¹	R ²	R ³	x	Voorb. no.	Uitg. Mat. (mg)	Oplos- mid. (ml)	Reagens	Subreagens	tijd (hr)	Temp. (°C)	opb. (%)	hoev. (mg)
20	H ₂ N	Et	CH ₂ OCONH ₂	POM	S	II-1)	R=BOC ₂ NH 450	–	TFA 5 ml		2	kt	76	290
21	H ₂ N+- CF ₃ COO	Et	CH ₂ OCONH ₂	POM	S	VI-1)	R=NH ₂ 290	DCM 4	TFA 1	vervolgens met Et ₂ O gespoeld.	–	–	83	290
22	H ₂ N	Et	CH ₂ OCONH ₂	POE	S	II-1)	R=BOC ₂ NH 102	–	TFA 2 ml		0.8	kt	48	42
23	H ₂ N	Et	CH ₂ OCONH ₂	ECE	S	II-1)	R=BOC ₂ NH 165	–	TFA 3.5 ml		1	kt	50	70
24	H ₂ N	Et	CH ₂ OCONH ₂	DOL	S	II-1)	R=BOC ₂ NH 110	–	TFA 1 ml		2.5	kt	27	25
							II-4)	DCM 1	TiCl ₄ , 38 µl 2 eq.	anisool 1 ml	0.3	–30	74	69
30	H ₂ N	n-Pr	H	POM	S	II-1)	R=BOC ₂ NH 201	–	TFA 1 ml		3	kt	60	100
31	H ₂ N	i-Pr	H	POM	S	II-1)	R=BOC ₂ NH 186	–	TFA 1 ml		3	kt	70	108
32	H ₂ N	cyc- Pr	H	POM	S	II-1)	R=BOC ₂ NH 133	–	TFA 2.6 ml		1	kt	59	65
33	N ₂ H	t-Bu	H	POM	S	II-1)	R=BOC ₂ NH 53	–	TFA 1 ml		2	kt	90	40
							II-4)	DCM 1	SnCl ₄ , 40 µl 2 eq.	anisool 1	1	–10	85	75
34	H ₂ N	cyc- PrMe	H	POM	S	II-1)	R=BOC ₂ NH 64	–	TFA 1 ml		2	kt	65	35

TABEL C (vervolg)
Synthese van verbindingen uit tabel A

No.	R	R ¹	R ²	R ³	x	Voorb. no.	Uitg. Mat. (mg)	Oplos- mid. (ml)	Reagens	Subreagens	tijd (hr)	Temp. (°C)	opb. (%)	hoev. (mg)
35	H ₂ N	cyc-Pn	H	POM	S	III-1)	R ³ =H 102	DMF 2	POMI 50µl 1.2 eq.	K ₂ CO ₃ 67 mg	1	-25	53	69
36	H ₂ N	cyc-PnMe	H	POM	S	II-1)	R=BOCNH 105	-	TFA 2 ml		0.7	kt	91	80
37	H ₂ N	cyc-Pn	CH ₂ OCONH ₂	POM	S	II-1)	R=BOCNH 210	-	TFA 2 ml		2.5	kt	76	127

TABEL D
Synthese van verbindingen uit tabel B

No.	R	R ¹	R ²	R ³	X	voorb. no.	Uitg. Mat. (mg)	oplosmid. reagens (ml)	subreagens	tijd (hr)	Temp. (°C)	opb. (%)	hoev. (mg)	
1	BOCNH	Me	H	POM	S	III-1)	R ³ =H 100	DMF 1	POMI 45µl	K ₂ CO ₃ 45 mg	0.5	-30	80	100
						I-3)	H ₂ NQ" 157	DCM 10	Q'COOH 142 mg, (COCl) ₂ 42.6µl 1 eq.	picoline 98µl 2 eq.	0.5	-40	56	162
2	BOCNH	Me	CH ₂ OCONH ₂	POM	S	III-1)	R ³ =H 216	DMF 4	POMI 78µl	K ₂ CO ₃ 110 mg	0.7	-20	57	150
4	BOCNH	Et	H	AOM	S	III-2)	R ³ =H 240	DMF 2.4	AOMBr 115 mg	K ₂ CO ₃ 138 mg	0.7	0	48	132
5	BOCNH	Et	H	AOE	S	I-4)	H ₂ NQ" 161	DCM 8	Q'COOH 149 mg, MeSO ₂ Cl 40µl	NEt ₃ 83µl. Me-morpholine 132µl	3	-60	83	235
						III-3)	R ³ =H 170	DMF 2	AOEBr 230µl	K ₂ CO ₃ 152 mg, KI 300 mg	1.5	-20	32	65

TABEL D (vervolg)
Synthese van verbindingen uit tabel B

No.	R	R ¹	R ²	R ³	X	voorb. no.	Uitg. Mat. (mg)	oplosmid. reagens (ml)	subreagens	tijd (hr)	Temp. (°C)	opb. (%)	hoev. (mg)	
6	BOCNH	Et	H	POM		III-1)	R ³ =H 572	DMF 8	POMI 223µl	K ₂ CO ₃ 329 mg	1	-30	68	485
8	BOCNH	Et	H	POE		III-4)	R ³ =H 240	Dmf 2.4	POEI 460µl, POECl 320 µl	K ₂ CO ₃ 138 mg	1	-25 -30	53	161
9	BOCNH	Et	H	ECE		III-5)	R ³ =H 240	DMF 2.4	ECEBr 150 mg 1.5 eq.	K ₂ CO ₃ 138 mg	0.5	-10	64	191
10	BOCNH	Et	H	DOL		III-6)	R ³ =H 144	DMF 4	DOLBr 102 mg 1.5 eq.	K ₂ CO ₃ 83 mg	0.5	0	47	83
11	BOCNH	Et	H	CHAE		III-7)	R ³ =H 240	DMF 2.4	CHAEI 355 mg	K ₂ CO ₃ 138 mg	0.8	-30	47	152
13	BOCNH	Et	CH ₂ OCH ₃	POM		III-1)	R ³ =H 159	DMF 1.5	POMI 77µl	K ₂ CO ₃ 84 mg	1	-30	90	173
14	BOCNH	Et	CH ₂ O-i-Pr	POM		III-1)	R ³ =H 120	DMF 1.2	POMI 55µl	K ₂ CO ₃ 152 mg	1	-30	97	140
15	BOCNH	Et	CH ₂ O(2-propenyl)	POM		III-1)	R ³ =H 193	DMF 3	POMI 120µl 2 eq.	K ₂ CO ₃ 97 mg	2	-40	55	128
16	BOCNH	Et	CH ₂ O(2-fluor-ethyl)	POM		III-1)	R ³ =H 175	DMF 2	POMI 64µl 1.2 eq.	K ₂ CO ₃ 87 mg	0.5	-35	81	70
18	BOCNH	Et	CH ₂ CONH ₂	AOE		III-3)	R ³ =H 166	DMF 3	AOEBr 43µl 1.2 eq.	K ₂ CO ₃ 83 mg	3	0	36	70
19	BOCNH	Et	CH ₂ CONH ₂	POM		I-2)	H ₂ NQ'' 194	DCM 1	Q'COOH 149 mg 1 eq.	NET ₃ 125µl, POCl ₃ 1 52µl		-5	54	180
						III-1)	R ³ =H 673	DMF 8	POMI 220µl	K ₂ CO ₃ 318 mg	1.5	-30	74	570

TABEL D (vervolg)
Synthese van verbindingen uit tabel B

No.	R	R ¹	R ²	R ³	X	voorb. no.	Uitg. Mat. (mg)	oplosmid. reagens (ml)	subreagens	tijd (hr)	Temp. (°C)	opb. (%)	hoev. (mg)
20	BOCNH	Et	CH ₂ OCONH ₂	POE		III-4)	R ³ =H 186	DMF 2	POMI 120μl	K ₂ CO ₃ 93 mg	2	-10 -30	45 104
21	BOCNH	Et	CH ₂ OCONH ₂	ECE		III-5)	R ³ =H 254	DMF 2.5	ECEBr 272μl	K ₂ CO ₃ 127 mg	1.5	0	54 166
22	BOCNH	Et	CH ₂ OCONH ₂	DOL									
28	BOCNH	n-Pr	H	POM		III-6)	R ³ =H 123	DMF 3	DOLBr 75 mg 1.5 eq.	K ₂ CO ₃ 61 mg	0.7	0	64 94
29	BOCNH	i-Pr	H	POM		III-1)	R ³ =H 289	DMF 4	POMI 200μl	K ₂ CO ₃ 163 mg	1	-20	70 201
30	BOCNH	cyc- PR	H	POM		III-1)	R ³ =H 259	DMF 4	POMI 170μl	K ₂ CO ₃ 138 mg	2/3	-30	63 186
31	BOCNH	cyc- PrMe	H	POM		III-1)	R ³ =H 312	DMF 3	POMI 118μl 1.2 eq.	K ₂ CO ₃ 128 mg	1.5	-30	47 133
32	BOCNH	t-Bu	H	POM		III-1)	R ³ =H 150	DMF 2	POMI 61μl 1.2 eq.	K ₂ CO ₃ 60 mg	0.5	-30	34 64
33	BOCNH	cyc- PnMe	H	POM		IV-1)	R ³ =H 120	DMF 2	POMI 43μl	K ₂ CO ₃ 61 mg	1	-30	31 43
34	BOCNH	cyc- Pn	CH ₂ OCONH ₂	POM		III-1)	R ³ =H 230	DMF 3	POMI 87μl 1.2 eq.	K ₂ CO ₃ 89 mg	0.7	-30	38 105
36	BOCNH	Et	H	POM		III-1)	R ³ =H 236	DMF 3	POMI 78μl 1.2 eq.	K ₂ CO ₃ 107 mg	1	-25	79 216
36	CbzNH	Et	H	POM		III-1)	R ³ =H 153	DMF 3	POMI 65μl	K ₂ CO ₃ 92 mg	0.5	-20	72 136

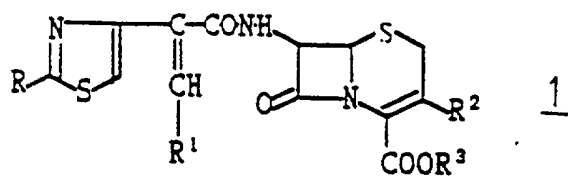
TABEL D (vervolg)
Synthese van verbindingen uit tabel B

No.	R	R ¹	R ²	R ³	X	voorb. no.	Uitg. Mat. (mg)	oplosmid. reagens (ml)	subreagens	tijd (hr)	Temp. (°C)	opb. (%)	hoev. (mg)	
37	OHCNH	Et	H	POM	S	VII-1)	R=H ₂ N 50	-	HCOOH 26 µl	Ac ₂ O 66µl	0.5	t	90	47
38	ClCH ₂ CONCH	Et	H	POM	S	VII-1)	R=H ₂ N 50	DCM 1	ClCH ₂ COCl 12µl	pyridine 12µl	0.5	-20	95	54
39	NO ₂ PhCH=N	Et	H	POM	S	VII-1)	R=H ₂ N 50	DCM 3	O ₂ NC ₆ H ₄ CHO 23 mg	MeC ₈ H ₄ SO ₃ H 1 mg	2.5	45	32	20

Conclusies

1. Cefalosporin derivaat met antibacteriële werking, welk derivaat op de plaats 7 β een door een aminothiazoolrest en een onverzadigde organische rest gesubstitueerde carbonamidogroep draagt, met het
5 kenmerk, dat het cefalosporin derivaat wordt weergegeven door formule 1 van het formuleblad, waarin
R een aminogroep of beschermde aminogroep,
R¹ een alkylrest of cycloalkylrest,
R² een waterstofatoom, een chlooratoom, een methoxymethylrest, isopropylloxymethylrest, propenylloxymethylrest, fluorethoxymethylrest of carbamoyloxymethylrest, en
10 R³ een voor oraal farmaceutisch gebruik geschikte esterrest voorstelt.
2. Cefalosporin derivaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R een vrije aminogroep, R¹ een ethylrest, R² een carbamoyloxymethylrest en R³ een pivaloyloxymethylrest voorstelt.
3. Farmaceutisch preparaat met antibacteriële werking, geschikt voor orale toediening, dat als actieve stof een cefalosporin derivaat volgens conclusie 1 bevat.

Hierbij 1 blad tekening



REACTIESCHEMA

