



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) M 160080

(51) Int. Cl.⁴ C 07 D 501/22

(21) Patentsøknad nr. 833531

(22) Inngivelsesdag 29.09.83

(24) Løpedag 29.09.83

(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(86) Internasjonal søknad nr. -

(86) Internasjonal inngivelsesdag -

(85) Videreføringsdag -

(41) Alment tilgjengelig fra 02.04.84

(44) Utlegningsdag 28.11.88

(71)(73) Søker/Patenthaver FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO. LTD.,
No. 3, Doshomachi, 4-chome,
Higashi-ku, Osaka-shi, Osaka,
Japan.

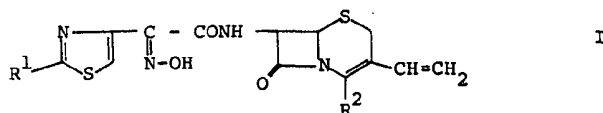
(72) Oppfinner TAKAO TAKAYA, Kawanishi-shi, Hyogo,
HISASHI TAKASUGI, Osaka-shi, Osaka,
TAKASHI MASUGI, Ikeda-shi, Osaka,
HIDEAKI YAMANAKA, Hirakata-shi, Osaka,
KOJI KAWABATA, Osaka-shi, Osaka,
Japan.

(74) Fullmektig Cand.mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 30.09.82, US, nr. 428970,
26.08.83, GB, nr. 8323034.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV EN
NY TERAPEUTISK AKTIV SYN-ISOMER AV EN
3-VINYL-3-CEFEM-FORBINDELSE OG FARMASØYTISK
GODTAGBARE SALTER OG ESTERE DERAV.

(57) Sammendrag Nye, 7-substituerte 3-vinyl-3-cefem-forbindelser i
syn-isomer form, med den generelle formel I



hvor R¹ betegner eventuelt beskyttet amino og
R² betegner eventuelt beskyttet karboksy,
eller salter derav.

Forbindelsene med formel I og salter derav er antimikrobielt
virksomme og kan derfor anvendes for behandling av infeksjons-
sykdommer som er forårsaket av patogene mikroorganismer.

Fremstilling av forbindelsene er beskrevet.

(56) Anførte publikasjoner Norsk (NO) alment tilgjengelig patentsøknad nr. 803470.

160080

1

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av en hittil ukjent 7-substituert 3-vinyl-3-cefem-forbindelse og farmasøytisk godtagbare salter og estere derav.

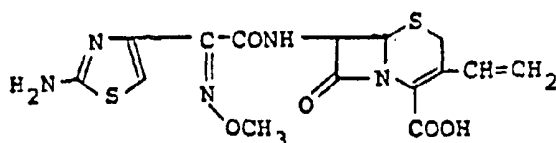
Det kan fremstilles farmasøytiske preparater som inneholder disse forbindelser og som kan anvendes for behandling av infeksjonssykdommer som er forårsaket av patogene mikroorganismer i mennesker og dyr.

De farmasøytiske preparater som kan anvendes for behandling av infeksjonssykdommer som er forårsaket av patogene mikroorganismer, administreres særlig oralt.

Når det gjelder teknikkens stand på dette området, er det kjent flere cefem-forbindelser som har en vinylgruppe i 3-stillingen. Blant disse synes forbindelsene beskrevet i Norsk Patentansøkning 80.3470 (som inneholder en aminotiazol-oksime-gruppe i 7-stillingen og en vinylgruppe i 3-stillingen) å være nærmest beslektet med forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen.

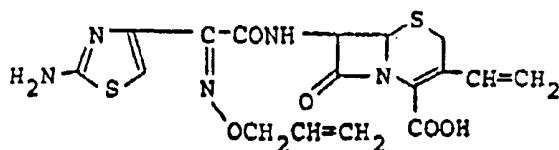
Blant de der angitte forbindelser, er de følgende forbindelser særlig relevante for forbindelsen fremstilt ifølge oppfinnelsen.

Forbindelse (C)



(forbindelsen ifølge Eksempel 12 i nevnte ansøkning)

Forbindelse (D)

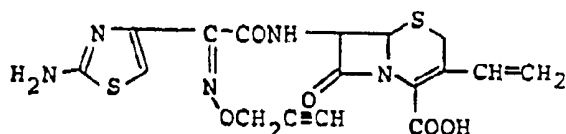


(forbindelsen ifølge Eksempel 13 i nevnte ansøkning)

160080

2

Forbindelse (E)



(forbindelsen ifølge Eksempel 14 i nevnte ansøkning)

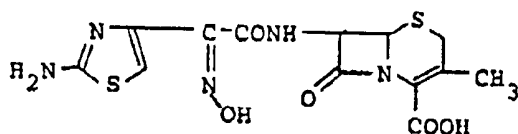
Forbindelsene i nevnte tidligere ansøkning er meget nyttige som antimikrobielle midler for oral administrering, men deres antimikrobielle spektra er ikke fullt ut tilfredsstillende, og spesielt er de ikke tilstrekkelig effektive mot gram-positive bakterier så som *Staphylococcus aureus* og lignende.

Når det gjelder cefem-forbindelser som har den samme gruppe i 7-stillingen som forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen, beskriver f.eks. US-patent 4.264.595 (= NO søknad 77.2170) meget relevante forbindelser.

De der angitte forbindelser har den samme gruppe i 7-stillingen og en forskjellig gruppe (dvs. en eventuelt substituert metylgruppe) i 3-stillingen.

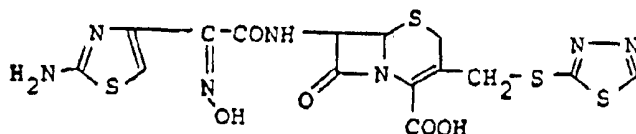
De der angitte representative forbindelser er som følger:

Forbindelse (F)



(forbindelsen ifølge Eksempel 2 i US-patent 4.264.595)

Forbindelse (G)



(forbindelse nr. 1 i Tabell 5 i US-patent 4.264.595)

160080

3

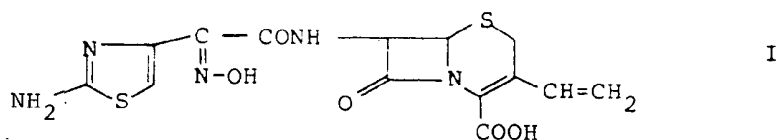
Forbindelsene i US-patent 4.264.595 er ikke tilstrekkelig effektive, særlig mot gram-positive bakterier og/eller er ikke tilstrekkelig egnet for oral administrering.

Under disse forhold har det foreligget et behov for nye cefem-forbindelser som er tilstrekkelig effektive mot gram-positive bakterier og er egnet for oral administrering.

Efter omfattende undersøkelser har de foreliggende oppfinnere funnet at disse mål kunne oppnås ved å innføre en aminotiazol-gruppe substituert med en hydroksyiminogruppe i 7-stilling i cefem-kjernen, og en vinylgruppe i 3-stilling, og kom således frem til foreliggende oppfinnelse.

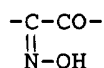
Forbindelsen som fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse, oppviser overlegne virkninger mot gram-positive bakterier og er nyttig for oral administrering.

3-vinyl-3-cefem-forbindelsen som fremstilles ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, kan illustreres ved formel I



og farmasøytisk godtagbare salter og estere derav.

Uttrykket "syn-isomer" beskriver her den forbindelse med formel I som har den stereospesifikke delstruktur med formelen



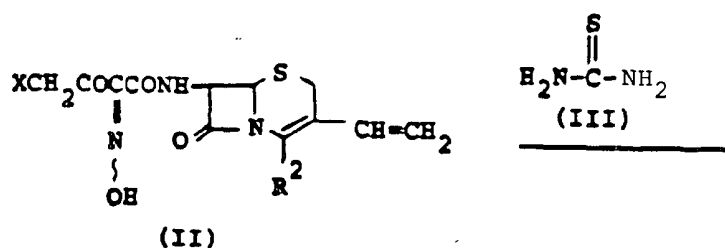
Egnede farmasøytisk godtagbare salter av forbindelsene med formel I er vanlige ugiftige salter og omfatter f.eks. salter med baser og syreaddisjonssalter, f.eks. salter med uorganiske baser, så som alkalimetallsalter (f.eks. natrium- eller kaliumsalter), jordalkalimetallsalter (f.eks. kalsium- eller magnesiumsalter) eller ammoniumsalter; salter med organiske baser, så som organiske aminsalter (f.eks. trietylamin-, pyridin-, pikolin-, etanolamin-, trietanolamin-, dicykloheksylamin- eller N,N'-dibenzyletylendiaminsalter); og uorganiske syreaddisjonssalter (f.eks. hydroklorider, hydrobromider,

160080

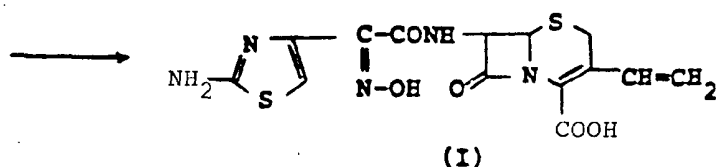
4

sulfater eller fosfater); organiske karboksylsyre- eller sulfonsyreaddisjonssalter (f.eks. formiater, acetater, trifluoracetater, maleater, tartrater, metansulfonater, benzensulfonater eller p-toluensulfonater); eller salter med en basisk eller sur aminosyre (f.eks. arginin, asparaginsyre eller glutaminsyre).

Forbindelsen med formel I eller farmasøytisk godtagbare salter derav kan fremstilles ved den nedenfor illustrerte fremgangsmåte:



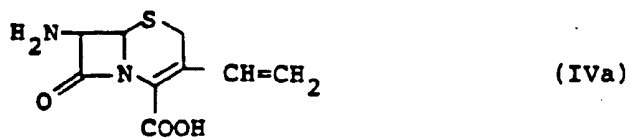
eller et salt derav



eller et salt eller en ester derav.

Den utgangsforbindelse med formel II som anvendes ved fremgangsmåten er ny og kan f.eks. fremstilles som beskrevet nedenfor:

Fremgangsmåte A

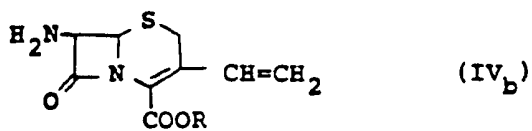


eller et reaktivt derivat derav ved karboksygruppen eller et salt derav



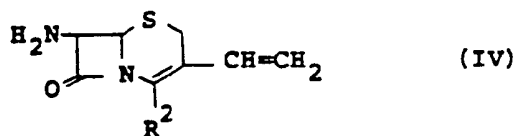
R-OH (V)

eller et reaktivt derivat derav ved hydroksygruppen eller et salt derav



eller et salt derav

Fremgangsmåte B



eller et reaktivt derivat derav ved aminogruppen eller et salt derav

①

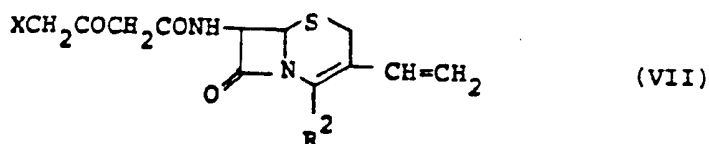


X-CH₂COCH₂COOH (VI)

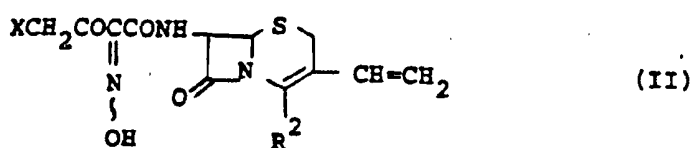
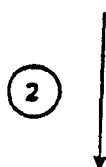
eller et reaktivt derivat derav ved karboksygruppen eller et salt derav

160080

6



eller et salt derav



eller et salt derav,

i hvilke generelle formler R^2 er karboksy eller en forestret karboksygruppe,

X er halogen, og gruppen COOR er en beskyttet karboksygruppe.

Egnede "esterdeler" i "forestret karboksy" omfatter f.eks. lavere alkoksylavere alkylestere (f.eks. metoksymetyl-, etoksymetyl-, isopropoksymetyl-, 1-metoksyetyl- eller 1-etoksyetyler), lavere alkanoyloksylavere alkylestere (f.eks. acetoksymetyler, propionylksymetyler, butyryloksymetyler, valerylksymetyler, pivaloyloksymetyler, heksanoyloksymetyler, 1-(eller 2-) acetoksyetyl-ester, 1- (eller 2- eller 3-) acetoksypropylester, 1- (eller 2- eller 3- eller 4-) acetoksybutylester, 1- (eller 2-) propionylksyetyler, 1- (eller 2- eller 3-) propionylksypropylester, 1- (eller 2-) butyryloksyetyler, 1- (eller 2-) isobutyryloksyetyler, 1- (eller 2-) pivaloyloksyetyler, 1- (eller 2-) heksanoyloksyetyler, isobutyryloksymetyler, 2-etylbutyryloksymetyler, 3,3-dimetylbutyryloksymetyler eller 1- (eller 2-) pentanoyloksyetyler), lavere alkoksylkarbonyloksylavere alkylestere (f.eks. metoksykarbonyl-

oksymetyl-, etoksykarbonyloksymetyl-, propoksykarbonyloksy-
metyl-, isopropoksykarbonyloksymetyl-, tert.butoksykarbonyloksy-
metyl-, 1- (eller 2-) metoksykarbonyloksyetyl-, 1- (eller 2-)
etoksykarbonyloksyetyl-, 1- (eller 2-) propoksykarbonyloksyetyl-,
1- (eller 2-) isopropoksykarbonyloksyetyl-, 1- (eller 2-)
butoksykarbonyloksyetyl-, 1- (eller 2-) isobutoksykarbonyloksy-
etyl-, 1- (eller 2-) tert.butoksykarbonyloksyetyl-, 1- (eller
2-) heksyloksykarbonyloksyetyl-, 1- (eller 2- eller 3-)
metoksykarbonyloksypropyl-, 1- (eller 2- eller 3-) etoksy-
karbonyloksypropyl-, 1- (eller 2- eller 3-) isopropoksy-
karbonyloksypropyl-, 1- (eller 2- eller 3- eller 4-) etoksy-
karbonyloksybutyl-, 1- (eller 2- eller 3- eller 4-) butoksy-
karbonyloksybutyl-, 1- (eller 2- eller 3- eller 4- eller 5-)
pentyloksykarbonyloksypentyl-, 1- (eller 2- eller 3- eller 4-
eller 5-) neopentyloksykarbonyloksypentyl-, 1- (eller 2- eller
3- eller 4- eller 5- eller 6-) etoksykarbonyloksyheksylester)
og (5-lavere alkyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl)-lavere alkyl-estere
(f.eks. (5-metyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl)metyl-, (5-etyl-2-
okso-1,3-dioksol-4-yl)metyl- eller (5-propyl-2-okso-1,3-
dioksol-4-yl)-etyler).

"Halogen" kan omfatte klor, brom og jod.

Foretrukne forestrede karboksygrupper er karboksy-
substituert lavere alkoksykarbonyl, lavere alkoksykarbonyl-
substituert lavere alkoksykarbonyl, lavere alkanoyloksy-lavere
alkoksykarbonyl, høyere alkanoyloksy-lavere alkoksykarbonyl,
lavere alkoksykarbonyloksy-lavere alkoksykarbonyl (5-lavere
alkyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl)-lavere alkoksykarbonyl, ar-
lavere alkoksykarbonyl (f.eks. difenyl-lavere alkoksykarbonyl)
eller ftalidyloksykarbonyl.

Fremgangsmåten for fremstilling av forbindelsen med formel
I eller salter derav er nærmere forklart nedenfor:

Forbindelsen med formel I eller et salt eller en ester
derav fremstilles ved å omsette en forbindelse med formel II
eller et salt derav med en forbindelse med formel III.

Egnede salter av forbindelsen med formel II omfatter de
samme salter med baser som angitt for forbindelsen med formel I.

Denne omsetning utføres normalt i et vanlig oppløsnings-
middel som ikke har ugunstig innvirkning på reaksjonen, f.eks.

160080

8

etylacetat, metylenklorid, kloroform, karbontetraklorid, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, dioksan, vann, eddiksyre eller maursyre eller blandinger derav.

Reaksjonstemperaturen er ikke kritisk, og omsetningen foretas normalt ved avkjøling til oppvarmning.

Fremgangsmåter for fremstilling av utgangsmaterialene forklares nærmere nedenfor:

Fremgangsmåte A

Forbindelsen med formel IVb eller et salt derav som kan omsettes videre til forbindelsen med formel II, kan fremstilles ved å omsette en forbindelse med formel IVa eller et reaktivt derivat derav ved karboksygruppen eller et salt derav med en forbindelse med formel V eller et reaktivt derivat ved hydroksygruppen eller et salt derav.

Egnede reaktive derivater ved karboksygruppen i forbindelser med formel IVa er de vanlige derivater som anvendes ved slike reaksjoner, f.eks. syrehalogenider.

Egnede reaktive derivater ved hydroksygruppen i forbindelser med formel V omfatter de forbindelser med formel V hvor hydroksygruppen er substituert med en syrerest så som halogen (f.eks. klor, brom eller jod) eller lignende.

Egnede salter av forbindelsene IVa og IVb omfatter de samme salter som er angitt for forbindelsen med formel I, og egnede salter av forbindelsen med formel V omfatter de samme salter med baser som er angitt for forbindelsen med formel I.

Fremgangsmåte B-1

Forbindelsen med formel VII eller et salt derav kan fremstilles ved å omsette en forbindelse med formel IV eller et reaktivt derivat derav ved aminogruppen eller et salt derav med en forbindelse med formel VI eller et reaktivt derivat derav ved karboksygruppen eller et salt derav.

Egnede reaktive derivater ved aminogruppen i forbindelser med formel IV omfatter vanlige derivater, f.eks. silylderivater, som er dannet ved omsetning av forbindelsen med formel IV med en silylforbindelse så som trimetylsilylacetamid, bis(trimetyl-

silyl)acetamid eller bis(trimetylsilyl)urinstoff, og egnede reaktive derivater av forbindelser med formel VI omfatter syrehalogenider så som syreklorider og syrebromider, som kan fremstilles ved omsetning av diketen og halogen.

Egnede salter av forbindelser med formel IV omfatter de samme salter som angitt for forbindelsene med formel I, og egnede salter av forbindelsene med formel VI og VII omfatter de samme salter med baser som er angitt for forbindelsen med formel I.

Denne omsetning foretas normalt i et vanlig oppløsningsmiddel som ikke har ugunstig innvirkning på reaksjonen, f.eks. vann, aceton, dioksan, acetonitril, kloroform, benzen, metylenklorid, etylenklorid, tetrahydrofuran, etylacetat, N,N-dimetylformamid, pyridin eller heksametylfosforamid eller blandinger derav.

Reaksjonstemperaturen er ikke kritisk, og omsetningen foretas normalt under avkjøling til oppvarmning.

Fremgangsmåte B-2

Forbindelse II eller et salt derav kan fremstilles ved å omsette forbindelse VII eller et salt derav med et nitroseringsmiddel.

Egnede nitroseringsmidler omfatter salpetersyring og de vanlige derivater derav så som nitrosylhalogenid (f.eks. nitrosylklorid eller nitrosylbromid), alkalimetallnitritter (f.eks. natriumnitritt eller kaliumnitritt) og alkylnitritter (f.eks. butylnitritt, pentylnitritt eller isoamylnitritt).

Hvis det som nitroseringsmiddel anvendes et salt av salpetersyring eller et alkalimetallsalt derav, foretas omsetningen fortrinnsvis i nærvær av en syre, f.eks. en uorganisk eller organisk syre (f.eks. saltsyre, svovelsyre, maursyre eller eddiksyre).

Denne omsetning kan fortrinnsvis utføres i nærvær av en aktivert metylenforbindelse, f.eks. acetylaceton eller etylacetoacetat.

Omsetningen foretas normalt i et vanlig oppløsningsmiddel som ikke har ugunstig innvirkning på reaksjonen, f.eks. vann,

160080

10

eddisyre, benzen, metanol, etanol, tetrahydrofuran, metylenklorid eller blandinger derav.

Reaksjonstemperaturen er ikke kritisk, og omsetningen utføres fortrinnsvis i området mellom avkjøling og romtemperatur.

Forbindelsen med formel II for denne omsetning kan omfatte en syn-isomer, en anti-isomer og en blanding derav ved hydroksyiminogruppen, og slike forbindelser kan representeres ved delformelen



Forbindelsene med formel I og farmasøytisk godtagbare salter og estere derav er hittil ukjente og har kraftig antimikrobiell virkning, idet de hemmer vekst av et bredt spekter av patogene mikroorganismer, deriblant grampositive og gramnegative mikroorganismer, og de kan anvendes som antimikrobielle midler, særlig for oral administrering.

Nedenfor er angitt testdata for den urinære utskillelse av en representativ forbindelse med formel I som en illustrasjon av forbindelsenes nyttige virkning.

Urinær utskillelsetest

1) Testmetode

Prøveforbindelsen (100 mg/kg) ble gitt oralt til grupper på hver 3 rotter, og urinprøver ble oppsamlet ved 0 til 24 timer.

2) Prøveforbindelse

- A) Pivaloyloksymetyl-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksyimino-acetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat (syn-isomer) (herefter betegnet forbindelse A)
- B) 1-DL-etoksykarbonyloksyetyl-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat (syn-isomer) (herefter betegnet forbindelse B)

3) Testresultater

Den urinære utskillelse i prosent er angitt i nedenstående tabell:

<u>Forbindelse</u>	<u>Urinær utskillelse (%)</u>
A	54,09
B	26,0

SAMMENLIGNINGSFORSØK[I] PRØVEFORBINDELSERForbindelse (X)

Forbindelsen fremstilt ifølge oppfinnelsen:

7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylsyre (syn-isomer)

Forbindelser (C) til (G)

Sammenligningsforbindelsene (C) til (G) er de som er angitt i redegjørelsen for teknikkens stand.

- (C) 7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-metoksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylsyre (syn-isomer)
- (D) 7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-allyloksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylsyre (syn-isomer)
- (E) 7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-propargyloksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylsyre (syn-isomer)
- (F) 7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylsyre (syn-isomer)
- (G) 7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksyiminoacetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-yltiometyl)-3-cefem-4-karboksylsyre (syn-isomer)

[II] PRØVEMETODE

En løkkefull av en én-natt gammel kultur av hver prøvestamme i tryptikase-soyavæske (10^6 levende celler per ml) ble strøket på hjerte-infusjonsagar (HI-agar) inneholdende graderte konsentrasjoner av antibiotika, og minimum hemmende konsentrasjon (MIC) ble uttrykt som $\mu\text{g/ml}$ etter inkubering ved 37°C i 20 timer.

160080

12

[III] FORSØKSRESULTATER

MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Prøveforbindelse (X)	(C)	(D)	(E)	(F)	(G)	
Prøvebakterie						
S. aureus 209 P JC-1	0.10	1.56	1.56	1.56	6.25	0.39
S. aureus 6	0.78	3.13	1.56	1.56	6.25	0.78
S. aureus 32	0.39	3.13	1.56	3.13	6.25	1.56
S. epidermidis 59	12.5	200	200	200	200	100

For terapeutisk behandling anvendes forbindelsen med formel I og de farmasøytisk godtagbare salter og estere derav i form av vanlige farmasøytiske preparater som inneholder disse forbindelser som aktiv bestanddel sammen med farmasøytisk godtagbare bærestoffer, f.eks. organiske eller uorganiske faste eller flytende tilsetningsstoffer som er egnet for administrering oralt, parenteralt eller utvendig. De farmasøytiske preparatene kan være i fast form, f.eks. som tabletter, granuler, pulvere eller kapsler, eller i flytende form, f.eks. som oppløsninger, suspensjoner, siruper, emulsjoner eller safter.

Om nødvendig kan det i de ovennevnte preparater innføres hjelpestoffer, stabilisatorer, fuktemidler og andre vanlig anvendte additiver, f.eks. laktose, sitronsyre, vinsyre, stearinsyre, magnesiumstearat, terra alba, sakkarose, maisstivelse, talk, gelatin, agar, pektin, jordnøttolje, olivenolje, kakaosmør eller etylenglykol.

Dosen av forbindelsen med formel I som skal administreres, kan variere etter og også avhenge av pasientens alder og tilstand, sykdommens art og typen av forbindelse med formel I, men generelt administreres mengder på mellom 1 mg og ca. 4000 mg eller mer pr. dag til en pasient. En gjennomsnittlig daglig dose på ca. 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1000 mg eller 2000 mg av forbindelsen med formel I kan anvendes for behandling av sykdommer som er forårsaket av patogene mikroorganismer.

Oppfinnelsen belyses nærmere i de nedenstående eksempler, og i nedenstående "fremstillinger" beskrives fremstilling av utgangsmaterialer:

Fremstilling 1

7,32 g 1-DL-jodetyl-etylkarbonat ble på én gang satt til en oppløsning av 4,52 g 7-amino-3-vinyl-3-cefem-4-karboksytsyre og 4,5 ml 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en i 45 ml N,N-dimetylacetamid under isavkjøling. Etter omrøring av blandingen i 45 minutter ved 0-3°C ble reaksjonsblandingen hellet i 200 ml isvann og ekstrahert med 200 ml etylacetat. Den organiske ekstrakt ble vasket med vann og saltvann, tørret over magnesiumsulfat og konsentrert til en fjerdedel av sitt opprinnelige volum. Konsentratet ble satt til 2 ml konsentrert saltsyre. Det resulterende bunnfall ble isolert ved filtrering, vasket med etylacetat og lufttørret for å gi 2,66 g DL-1-etoksykarbonyloksyetyl-7-amino-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat-hydroklorid.

IR-spektrum (nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3400, 1775, 1720 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,27 (3H, t, J=7Hz), 1,53 (3H, d, J=6Hz), 3,93 (2H, m), 4,23 (2H, q, J=7Hz), 5,0-6,0 (4H, m), 6,7-7,2 (2H, m), 8,0-10,0 (2H, bred m).

Fremstilling 2

150 g benzhydryl-7-amino-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat-hydroklorid og 189 g trimetylsilylacetamid ble oppløst i 1,5 l etylacetat, og oppløsningen ble avkjølt til -20°C. Det ble tilsatt 4-bromacetoeddiksyrebromid som var fremstilt fra 39 g diketen og 75 g brom i 200 ml metylenklorid ved -20°C, og blandingen ble omrørt ved -10°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble hellet i en

160080

14

blanding av 2 l metylenklorid og 1 l vann, og den organiske fase ble fraskilt og derefter vasket med vann og vandig natriumklorid. Etter fjernelse av oppløsningsmidlet i vakuum ble det resulterende bunnfall vasket med etylacetat og derefter tørket for å gi 171 g benzhydryl-7-(4-bromacetoacetamido)-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat, smeltepunkt 133-137°C (dekomponering).

IR-spektrum (nujol): ν_{maks} = 3270, 1765, 1705, 1650, 1550 cm^{-1} .
NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd - d_6): δ (ppm) = 3,5-4,5 (6H, m), 5,2-6,0 (4H, m), 6,83 (1H, m), 7,00 (1H, s), 7,45 (1OH, m), 9,25 (1H, d, J=8Hz).

Fremstilling 3

Den nedenfor angitte forbindelse ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i fremstilling 2:

DL-1-etoksykarbonyloksyetyl-7-(4-bromacetoacetamido)-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat

IR-spektrum (nujol): ν_{maks} = 1780, 1760, 1270, 1080 cm^{-1} .
NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd - d_6): δ (ppm) = 1,27 (3H, t, J = 7Hz), 1,53 (3H, d, J=6Hz), 3,93 (2H, m), 4,17 (2H, s), 4,23 (2H, q, J=7Hz), 4,33 (2H, s), 5,0-6,0 (4H, m), 6,5-7,2 (2H, m), 9,17 (1H, d, J=8Hz).

Fremstilling 4

Til en oppløsning av 40 g benzhydryl-7-(4-bromacetoacetamido)-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat i 400 ml metylenklorid og 200 ml eddiksyre ble dråpevis satt en oppløsning av 7,5 g natriumnitritt i 50 ml vann ved en temperatur på mellom -10°C og -5°C, og blandingen ble omrørt ved -5°C i 30 minutter. Etter tilsetning av 7 g urinstoff og omrøring ved romtemperatur i 30 minutter ble 400 ml vann satt til reaksjonsblandingen. Den organiske fasen ble fraskilt, vasket med vann og 10%ig vandig natriumklorid og tørret over magnesiumsulfat. Fjernelse av oppløsningsmidlet ga et fast stoff som ble tørret i vakuum for å gi 48 g benzhydryl-7-(4-brom-2-hydroksyiminoacetoacetamido)-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat, sm.p. 105-108°C.

IR-spektrum (nujol): ν_{maks} = 3250, 1770, 1705, 1655, 1540 cm^{-1} .
NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd - d_6): δ (ppm) = 3,80 (2H, m), 4,67 (2H, s), 5,2-6,2 (4H, m), 6,80 (1H, m), 7,00 (1H, s), 7,45 (1OH, m), 9,42 (1H, d, J=8Hz), 13,20 (1H, s).

Eksempel 1

Til en oppløsning av 48 g benzhydryl-7-(4-brom-2-hydroksy-iminoacetoacetamido)-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat i 200 ml N,N-dimetylacetamid ble satt 7,0 g tiourinstoff ved 5°C, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Etter at reaksjonsblandingen var hellet i 2 l 3%ig vandig natriumhydrogenkarbonat ble 150 g natriumklorid tilsatt. Det utfelte stoff ble isolert ved filtrering og derefter oppløst i en blanding av 200 ml aceton og 500 ml etylacetat. Den fraskilte organiske fase ble vasket med vandig natriumklorid og derefter inndampet. Det erholdte bunnfall ble isolert ved filtrering, vasket med etylacetat og dietyleter og tørret i vakuum for å gi 16,9 g benzhydryl-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat (syn-isomer), smeltepunkt 133-136°C.

IR-spektrum (nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3200, 1780, 1720, 1670, 1610 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd -d₆): δ (ppm) = 3,75 (2H, m), 5,2-6,1 (4H, m), 6,67 (1H, s), 6,75 (1H, m), 7,00 (1H, s), 7,20 (2H, m), 7,34 (10H, m), 9,50 (1H, d, J=8Hz).

Eksempel 2

De nedenfor angitte forbindelser ble fremstilt på lignende måte som beskrevet i eksempel 1:

1) DL-1-etoksykarbonyloksyetyl-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat (syn-isomer).

IR-spektrum (nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3300, 1780, 1750, 1670 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd -d₆): δ (ppm) = 1,17 (3H, t, J=7Hz), 1,50 (3H, d, J=6Hz), 3,75 (2H, m), 4,13 (2H, q, J=7Hz), 5,1-6,0 (4H, m), 6,63 (1H, s), 6,7-7,3 (4H, m), 9,45 (1H, d, J=8Hz), 11,33 (1H, s).

2) tert.butoksykarbonylmetyl-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat (syn-isomer)

IR-spektrum (nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3300, 3170, 1780, 1730, 1665, 1620 \text{ cm}^{-1}$

3) DL-1-propionyl-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksy-iminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat (syn-isomer).

IR-spektrum (nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3300, 3200, 1780, 1765, 1720, 1710, 1660, 1630 \text{ cm}^{-1}$.

160080

16

4) pivaloyloksymetyl-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat (syn-isomer).

IR-spektrum (nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3400, 1785, 1750, 1670, 1615, 1530, 1310, 1220 \text{ cm}^{-1}$.

5) palmitoyloksymetyl-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat (syn-isomer).

IR-spektrum (nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3300, 1775, 1670, 1615, 1530, 1305, 1210 \text{ cm}^{-1}$.

6) (5-metyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl)metyl-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat (syn-isomer)

IR-spektrum (nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3300, 1812, 1772, 1730, 1668, 1611 \text{ cm}^{-1}$.

7) ftalid-3-yl-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat (syn-isomer)

IR-spektrum (nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3200$ (bred), 1772 (bred), 1728 (skulder), $1660, 1620 \text{ cm}^{-1}$.

8) karboksymetyl-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat (syn-isomer).

IR-spektrum (nujol): $\nu_{\text{maks}} = 1765$ (bred), $1720, 1660$ (bred) cm^{-1} .

9) natrium-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat (syn-isomer).

IR-spektrum (nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3200, 1760, 1660, 1600 \text{ cm}^{-1}$.

Eksempel 3

68,5 g benzhydryl-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat (syn-isomer) ble satt porsjonsvis til en blanding av 60 ml 2,2,2-trifluoreddiksyre og 60 ml anisol ved $5-7^{\circ}\text{C}$, og blandingen ble omrørt ved 5°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble satt dråpevis til 1,5 l diisopropyleter, hvorefter bunnfallet ble isolert ved filtrering. Etter oppløsning i en blanding av 100 ml tetrahydrofuran og 100 ml etylacetat ble det ekstrahert med vandig natriumhydrogenkarbonat. Den oppnådde vandige fase ble regulert til en pH-verdi på 5,0 med 10% saltsyre, vasket med etylacetat og derefter kromatografert

på aluminiumoksyd. Det ble foretatt eluering med 3%ig vandig natriumacetat, og de fraksjoner som inneholdt den ønskede forbindelse ble isolert. Etter at pH-verdien var regulert til 6,0 med 10% saltsyre ble den vandige oppløsning igjen kromatografert på aktivt kull. Eluering ble utført med 20%ig vandig aceton, og de isolerte fraksjoner ble inndampet i vakuum og derefter lyofilisert for å gi 14,4 g natrium-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat (syn-isomer), som ble dekomponert fra 220°C.

IR-spektrum (nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3200, 1760, 1660, 1600 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (D_2O): δ (ppm) = 3,67 (2H, s), 5,2-5,7 (3H, m), 5,83 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6,80 (1H, m), 7,00 (1H, s).

Eksempel 4

22 g 1-DL-jodetyl-etylkarbonat ble satt dråpevis til en oppløsning av 15 g natrium-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat (syn-isomer) i 120 ml N,N-dimetylacetamid ved 5-7°C, og blandingen ble omrørt ved 5°C i 30 minutter. Til reaksjonsblandingen ble satt 200 ml etylacetat, og blandingen ble filtrert. Filtratet ble vasket med vann og vandig natriumkloridoppløsning og ble derefter tørret over magnesiumsulfat. Etter fjernelse av oppløsningsmidlet ble residuet vasket med etylacetat og tørket i vakuum for å gi 7,4 g DL-1-etoksykarbonyloksyetyl-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat (syn-isomer), smeltepunkt 126-130°C.

IR-spektrum (nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3300, 1780, 1750, 1670, 1620 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd - d_6): δ (ppm) = 1,17 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,50 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 3,75 (2H, m), 4,13 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,1-6,0 (4H, m), 6,65 (1H, s), 6,7-7,3 (4H, m), 9,45 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 11,33 (1H, s).

Eksempel 5

2,06 g cesiumkarbonat ble satt til en oppløsning av 5 g 7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylsyre (syn-isomer) i 50 ml N,N-dimetylacetamid ved 25°C.

Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og avkjølt i isbad. Til denne avkjølte blanding ble det på én gang satt 9,2 g 1-DL-jodetyl-etylkarbonat, og blandingen ble omrørt ved

160080

18

0-3°C i 40 minutter. Til reaksjonsblandingen ble satt 300 ml etylacetat, hvorefter det ble filtrert. Filtratet ble vasket to ganger med vann og saltvann, behandlet med aktivt kull og tørret over magnesiumsulfat. Etter fjernelse av oppløsningsmidlet i vakuum ble residuet vasket med diisopropyleter og lufttørket for å gi 4,6 g DL-1-etoksykarbonyloksyetyl-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat (syn-isomer), smeltepunkt 126-130°C.

IR-spektrum (nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3300, 1780, 1750, 1670 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd -d₆): δ (ppm) = 1,17 (3H, t, J=7Hz), 1,50 (3H, d, J=6Hz), 3,75 (2H, m), 4,13 (2H, q, J=7Hz), 5,1-6,0 (4H, m), 6,63 (1H, s), 6,7-7,3 (4H, m), 9,45 (1H, d, J=8Hz), 11,33 (1H, s).

Eksempel 6

4,0 g kaliumjodid ble satt til en oppløsning av 1,2 g tert.butylkloracetat i 50 ml N,N-dimetylacetamid, og blandingen ble omrørt i 40 minutter ved romtemperatur. Bunnfallet ble frafiltrert. Til filtratet ble satt 3,2 g kalium-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat (syn-isomer) ved romtemperatur, og blandingen ble omrørt i 1,5 time ved samme temperatur. Reaksjonsblandingen ble satt til en blanding av vann og etylacetat, og blandingens pH-verdi ble regulert til 7,0 med 20%ig vandig kaliumkarbonat-oppløsning. Den fraskilte organiske fase ble vasket med vann, tørret over magnesiumsulfat og inndampet for å gi 2,0 g tert.butoksykarbonylmetyl-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat (syn-isomer).

IR-spektrum (nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3300, 3170, 1780, 1730, 1665, 1620 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd -d₆): δ (ppm) = 1,43 (9H, s), 3,76 (2H, q, J=18,0Hz), 4,73 (2H, s), 5,24 (1H, d, J=5,0Hz), 5,38 (1H, d, J=11,0Hz), 5,68 (1H, d, J=18,0Hz), 5,82 (1H, dd, J=5,0Hz, 8,0Hz), 6,66 (1H, s), 7,03 (1H, dd, J=11,0Hz, 18,0Hz), 9,46 (1H, d, J=8,0Hz).

Eksempel 7

1,38 g DL-1-propionylloksyetyl-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat (syn-isomer) ble dannet ved omsetning av 5 g 7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-

hydroksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylsyre (syn-isomer) med 4,56 g DL-1-brometylpropionat på lignende måte som beskrevet i eksempel 5.

IR-spektrum (nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3300, 3200, 1780, 1765, 1720, 1710, 1660, 1630 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd - d_6): δ (ppm) = 1,03 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,48 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2,38 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3,53 og 3,97 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 5,23 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,4 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5,65 (1H, d, $J=18\text{Hz}$), 5,85 (1H, dd, $J=8\text{Hz}, 5\text{Hz}$), 6,67 (1H, s), 6,83 (1H, dd, $J=18\text{Hz}, 11\text{Hz}$), 6,93 (1H, q, $J=6\text{Hz}$), 7,1 (2H, bred s), 9,43 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 11,33 (1H, s).

Eksempel 8

1,24 g pivaloyloksymetyl-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksy-iminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat (syn-isomer) ble dannet ved omsetning av 3 g 7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksy-iminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylsyre (syn-isomer) med 5,05 g jodmetyl-pivalat på lignende måte som beskrevet i eksempel 5. Smeltepunkt $90-100^\circ\text{C}$ (dekomponering).

IR-spektrum (nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3400, 1785, 1750, 1670, 1615, 1530, 1310, 1220 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd - d_6): δ (ppm) = 1,14 (9H, s), 3,58 og 3,97 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 5,24 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,39 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5,7-6,0 (3H, m), 5,77 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 6,70 (1H, s), 6,83 (1H, dd, $J=11\text{Hz}, 17\text{Hz}$), 7,12 (2H, bred s), 9,49 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 16,24 (1H, s).

Eksempel 9

1,86 g palmitoyloksymetyl-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksy-iminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat (syn-isomer) ble dannet ved omsetning av 3 g 7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksy-iminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylsyre (syn-isomer) med 4,13 g jodmetyl-palmitat på lignende måte som beskrevet i eksempel 5. Smeltepunkt $90-105^\circ\text{C}$ (dekomponering).

IR-spektrum (nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3300, 1775, 1670, 1615, 1530, 1305, 1210 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd - d_6): δ (ppm) = 1,1-1,7 (26H, m), 2,3-2,5 (2H, m), 3,56 og 3,95 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 5,21 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,37 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5,7-6,0 (3H, m), 5,75 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 6,66 (1H, s), 6,7-7,0 (1H, m).

160080

20

Eksempel 10

Til en oppløsning av 2,0 g kalium-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat (syn-isomer) i 30 ml N,N-dimetylacetamid ble satt 1,0 g 4-brommetyl-5-metyl-1,3-dioksol-2-on under isavkjøling og under omrøring. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved samme temperatur i 30 minutter. Den resulterende blanding ble hellet i 200 ml etylacetat, og den organiske oppløsning ble vasket 3 ganger med vann. Den fraskilte organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble underkastet kolonnekromatografi på 50 g silikagel, hvorved man fikk 0,62 g (5-metyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl)metyl-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat (syn-isomer).

IR-spektrum (nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3300, 1812, 1772, 1730, 1668, 1611 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd - d_6): δ (ppm) = 2,17 (3H, s), 3,52, 3,98 (2H, ABq, $J=17\text{Hz}$), 5,15 (2H, s), 5,20 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,30 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5,63 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5,76 (1H, dd, $J=5\text{Hz}, 8\text{Hz}$), 6,63 (1H, s), 6,83 (1H, dd, $J=11\text{Hz}, 17\text{Hz}$), 9,42 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 11,3 (1H, s).

Eksempel 11

1,05 g ftalid-3-yl-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat (syn-isomer) ble dannet ved omsetning av 1,0 g kalium-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylsyre (syn-isomer) med 0,9 g 3-bromftalid på lignende måte som beskrevet i eksempel 10.

IR-spektrum (nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3200$ (bred), 1772 (bred), 1728 (skulder), 1660, 1620 cm^{-1} .

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd - d_6): δ (ppm) = 3,70 (2H, m), 5,18 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,43 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5,73 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5,83 (1H, dd, $J=5\text{Hz}, 8\text{Hz}$), 6,75 (1H, s), 6,7-7,2 (2H, m), 7,66-8,0 (6H, m), 9,87 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Eksempel 12

5,4 ml trifluoreddiksyre ble satt til en suspensjon av 1,8 g tert.butoksykarbonylmetyl-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat (syn-isomer) i 4 ml metylenklorid og 1,8 ml anisol ved omgivelsestemperatur, og

blandingen ble omrørt i 2 timer ved samme temperatur. Til den resulterende oppløsning ble satt diisopropyleter, og blandingen ble omrørt. Det resulterende bunnfall ble isolert ved filtrering og vasket med diisopropyleter. Bunnfallet ble satt til en blanding av etylacetat og vann, og blandingen ble innstilt på pH 7 med 20%ig vandig natriumkarbonatoppløsning under omrøring. Den fra-skilte vandige fase ble regulert til pH 2,2 med 10% saltsyre under isavkjøling. Bunnfallet ble isolert ved filtrering, vasket med isvann og tørret over fosforpentoksyd i vakuum, hvorved man fikk 0,73 g karboksymetyl-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksyimino-acetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat (syn-isomer).

IR-spektrum (nujol): $\nu_{\text{maks}} = 1765$ (bred), 1720, 1660 (bred) cm^{-1} .

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd - d_6): δ (ppm) = 3,76 (2H, q, $J=18,0\text{Hz}$), 4,76 (2H, s), 5,24 (1H, d, $J=5,0\text{Hz}$), 5,37 (1H, d, $J=11,0\text{Hz}$), 5,86 (1H, d, $J=17,0\text{Hz}$), 7,83 (1H, dd, $J=5,0\text{Hz}$, 8,0Hz), 6,69 (1H, s), 6,61-7,67 (3H, m), 9,50 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$).

Eksempel 13

Til en oppløsning av 1 g DL-1-etoksykarbonyloksyetyl-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat (syn-isomer) i en blanding av 50 ml etylacetat og 2 ml etanol ble satt 0,3 ml konsentrert saltsyre under isavkjøling, og blandingen ble omrørt i 10 minutter ved $0-3^{\circ}\text{C}$. Til oppløsningen ble satt 50 ml diisopropyleter, og det resulterende bunnfall ble isolert ved filtrering, vasket med etylacetat og lufttørret, hvorved man fikk 0,8 g DL-1-etoksykarbonyloksyetyl-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat-hydroklorid (syn-isomer).

IR-spektrum (nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3100$, 1780, 1750, 1640 cm^{-1} .

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd - d_6): δ (ppm) = 1,23 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,53 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 3,75 (2H, m), 4,20 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,0-6,0 (6H, m), 6,83 (1H, s), 6,7-7,2 (2H, m), 9,7 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 12,5 (1H, bred s).

Eksempel 14

Til en oppløsning av 10 g benzhydryl-7-(4-bromacetoacetamido)-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat i en blanding av 70 ml metylenklorid og 25 ml eddiksyre ble dråpevis satt 3,5 ml isoamylnitritt ved en temperatur på mellom -3 og -5°C . Blandingen ble omrørt ved

160080

22

-5°C i 40 minutter, hvorefter det ble tilsatt 4 g acetylaceton og omrørt i 30 minutter ved 5°C. 3 g tiourinstoff ble satt til reaksjonsblandingen, og etter omrøring i 3 timer ble 70 ml etylacetat og 100 ml diisopropyleter tilsatt dråpevis. Det oppnådde bunnfall ble isolert ved filtrering og tørret i vakuum for å gi 11,7 g benzhydryl-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat-hydrobromid (syn-isomer). 3 g av dette produkt ble satt porsjonsvis til en blanding av 5 ml 2,2,2-trifluoreddiksyre og 5 ml anisol ved 5-7°C. Etter omrøring i 1 time ved 5°C ble reaksjonsblandingen satt dråpevis til 150 ml diisopropyleter. Det oppnådde bunnfall ble isolert ved filtrering og oppløst i en blanding av 10 ml tetrahydrofuran og 10 ml etylacetat.

Den organiske fasen ble ekstrahert med vandig natriumhydrogenkarbonat. Den vandige ekstrakt ble vasket med etylacetat idet en pH-verdi på 5 ble opprettholdt, og ble derefter regulert til pH 2,2 med 10% saltsyre. Denne oppløsning ble omrørt i 1 time ved 0°C, og de erholdte krystaller ble isolert ved filtrering og tørret i vakuum for å gi 0,79 g 7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylsyre (syn-isomer).

IR-spektrum (nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3300, 1780, 1665, 1180, 1130 \text{ cm}^{-1}$.

Eksempel 15

Til en oppløsning av 15 g benzhydryl-7-(4-bromacetoacetamido)-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat i en blanding av 100 ml metylenklorid og 30 ml eddiksyre ble dråpevis satt en oppløsning av 2,8 g natriumnitritt i 5 ml vann ved en temperatur på mellom -10 og -15°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 40 minutter ved -5°C, hvorefter det ble tilsatt 4 g acetylaceton og derefter omrørt i ytterligere 15 minutter ved omgivelsestemperatur. Reaksjonsblandingen ble hellet i en blanding av 200 ml vann og 200 ml metylenklorid, og den organiske fase ble fraskilt og vasket med vann. Oppløsningen ble inndampet, og residuet ble oppløst i 40 ml N,N-dimetylacetamid. Til denne oppløsning ble satt 3,4 g tiourinstoff, og blandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur og hellet i en blanding av 150 ml tetrahydrofuran, 300 ml etylacetat og 300 ml vann. Blandingen ble regulert til pH 6,0 med 20%ig vandig natriumhydroksyd. Den fraskilte organiske fase ble

vasket suksessivt med 20%ig vandig natriumklorid og tørret over magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet ble fjernet ved destillasjon i vakuum, og bunnfallet ble isolert ved filtrering og vasket med etylacetat og diisopropyleter. Dette bunnfall ble tørret i vakuum, hvorved man fikk 8,5 g benzhydryl-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat (syn-isomer).

IR-spektrum (nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3200, 1780, 1720, 1670, 1610 \text{ cm}^{-1}$.

Eksempel 16

Til en oppløsning av 5 g benzhydryl-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat (syn-isomer) i en blanding av 20 ml anisol og 5 ml eddiksyre ble satt dråpevis 5 ml bortrifluorideterat ved 10°C . Etter omrøring i 20 minutter ved 10°C ble reaksjonsblandingen helleet i en blanding av 100 ml tetrahydrofuran, 100 ml etylacetat og 100 ml vann og derefter regulert til pH 6,0 med 20%ig vandig natriumhydroksyd. Den resulterende vandige fase ble fraskilt og vasket med etylacetat mens pH-verdien ble holdt på 6,0. Denne oppløsning ble underkastet kromatografi på aluminiumoksyd. De fraksjoner som ble eluert med 3%ig vandig natriumacetat ble isolert og regulert til pH 4,0 med 10% saltsyre. Denne oppløsning ble videre kromatografert på en ikke-ionisk adsorpsjonsharpiks "Diaion" HP-20 (Mitsubishi Chemical Industries). De fraksjoner som ble eluert med 20%ig vandig aceton ble isolert, inndampet i vakuum og regulert til pH 2,0 med 10% saltsyre. Det resulterende bunnfall ble isolert ved filtrering og tørret i vakuum, hvorved man fikk 1,23 g 7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylsyre (syn-isomer).

IR-spektrum (nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3300, 1780, 1665, 1180, 1130 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd $-d_6$): δ (ppm) = 3,76 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 5,2-6,0 (4H, m), 6,73 (1H, s), 6,8-7,50 (3H, m), 9,5 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 11,4 (1H, bred s).

Eksempel 17

1) 1 kg benzhydryl-7-amino-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat-hydroklorid og 1,46 kg 1,3-bis(trimetylsilyl)urinstoff ble oppløst i 8 l tetrahydrofuran, og blandingen ble avkjølt til -20°C . Til denne oppløsning ble satt 4-bromacetoacetyl-bromid som var

160080

24

fremstilt fra 224 ml diketen og 147 ml brom i metylenklorid ved -20°C , og blandingen ble omrørt i 30 minutter ved -15°C .

Reaksjonsblandingen ble hellet i en blanding av 12 l etylacetat og 6 l vann. Den organiske fase ble fraskilt, vasket med vandig natriumklorid og derefter inndampet i vakuum. Det oppnådde bunnfall ble omrørt i 10 l diisopropyleter i 1 time ved 0°C , og de beholdte krystaller ble isolert ved filtrering og tørret i vakuum, hvorved man fikk 1,27 kg benzhydryl-7-(4-bromacetoacetamido)-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat, smeltepunkt $133-137^{\circ}\text{C}$ (dekomponering).

2) Til en oppløsning av 500 g benzhydryl-7-(4-bromacetoacetamido)-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat i en blanding av 4,5 l metylenklorid og 1,7 l eddiksyre ble dråpevis satt en oppløsning av 93,2 g natriumnitritt i 450 ml vann ved en temperatur på mellom -15 og -22°C . Reaksjonsblandingen ble omrørt i 7 minutter ved -15°C , hvorefter det ble tilsatt 117 g etylacetoacetat og derefter omrørt i 5 minutter ved omgivelsestemperatur.

Reaksjonsblandingen ble vasket 2 ganger med hver gang 6 l vann og med 6 l av en vandig natriumkloridoppløsning. Til den fraskilte, organiske fase ble satt 82,2 g tiourinstoff oppløst i 1 l N,N-dimetylacetamid, og blandingen ble omrørt i 1 time ved 36°C . Etter fjernelse av metylenkloridet i vakuum ble den som residuum beholdte olje hellet i en blanding av 3,5 l tetrahydrofuran, 7 l etylacetat og 4 l isvann. Denne blanding ble regulert til pH 6,0 med 10%ig vandig natriumhydroksyd. Den fraskilte organiske fase ble vasket 2 ganger med hver gang 4 l vann og med vandig natriumkloridoppløsning. Oppløsningsmidlet ble fjernet ved destillasjon i vakuum, og de som residuum beholdte krystaller ble omrørt i en blanding av 1,6 l etylacetat og 2,4 l diisopropyleter i 1 time ved 0°C . De beholdte krystaller ble isolert ved filtrering, hvorved man fikk 394,5 g benzhydryl-7-[2-(2-amino-1,2,4-tiazol-4-yl)-2-hydroksyiminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat (syn-isomer).

IR-spektrum (nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3200, 1780, 1720, 1670, 1610 \text{ cm}^{-1}$.

Eksempel 18

1,12 g DL-1-acetoksyetyl-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksy-iminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylat (syn-isomer) ble oppnådd ved omsetning av 5 g 7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroksy-iminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboksylsyre (syn-isomer) med 3,42 g DL-1-brometylacetat i nærvær av 2,04 g cesiumkarbonat på lignende måte som beskrevet i eksempel 5.

IR-spektrum (nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3300, 1780, 1760, 1670, 1210 \text{ cm}^{-1}$.

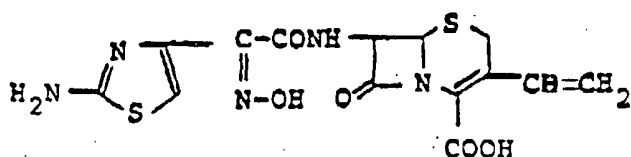
160080

26

P A T E N T K R A V

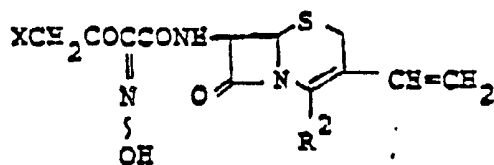
1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av en ny terapeutisk

aktiv syn-isomer av en 3-vinyl-3-cefem-forbindelse med formelen



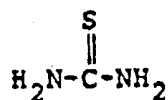
eller et farmasøytisk godtagbart salt derav eller en farmasøytisk godtagbar ester derav,

karakterisert ved at en forbindelse med formelen



hvor R² er karboksy eller en forestret karboksygruppe, og X er halogen,

eller et salt derav, omsettes med en forbindelse med formelen



hvorefter en eventuell beskyttelsesgruppe i den oppnådde forbindelse fjernes, og eventuelt omdannes en oppnådd forbindelse inneholdende en karboksygruppe til en farmasøytisk godtagbar ester og/eller en oppnådd forbindelse inneholdende en fri aminogruppe eller karboksygruppe omdannes til et farmasøytisk godtagbart salt derav.