



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2580/78

(51) Int.Cl.5

C 07 D 501/57

(22) Indleveringsdag: 09 jun 1978

(41) Alm. tilgængelig: 23 jan 1979

(44) Fremlagt: 25 maj 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 10 jun 1977 JP 68699/77 28 jul 1977 JP 90772/77 02 feb 1978 JP 10772/78

(71) Ansøger: *YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.; 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome; Chuo-ku; Tokyo, JP

(72) Opfinder: Masaru *Iwanami; JP, Tetsuya *Maeda; JP, Yoshinobu *Nagano; JP, Masaharu *Fujimoto; JP, Noriaki *Nagano; JP, Atsuki *Yamazaki; JP

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

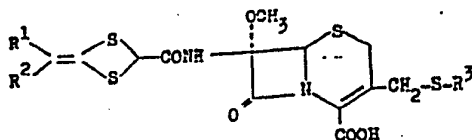
(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 7 α -methoxy-7 β -(4-methylen-1,3-dithietan-2-yl)carboxamido-3-heterocyclithiomethyl-delta³-cephem-4-carboxylsyre-forbindelser eller salte deraf og mellemprodukter til anvendelse herved

(56) Fremdragne publikationer

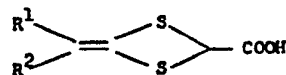
2580-78

(57) Sammendrag:

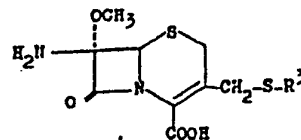
1. Fremgangsmåde til fremstilling af 7 α -methoxy-7 β -(4-methylen-1,3-dithietan-2-yl)carboxamido-3-heterocyclisk-thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre-forbindelser med den almene formel



hvor R^1 betyder en carboxylgruppe eller et funktionelt derivat af en sådan; R^2 betyder hydrogen, lavere alkyl, lavere alkoxy, $R^4S(O)_n$ -gruppen, (hvor R^4 betyder lavere alkyl og n har værdien 0, 1 eller 2), lavere alkanoyl, aroyl, aroyl, carboxyl eller et funktionelt derivat af carboxyl, lavere alkenyl, sulfamoyl eller en heterocyclisk gruppe; og R^3 betyder en med lavere alkyl substitueret tetrazolyl-gruppe eller en med lavere alkyl substitueret thiadiazolyl-gruppe eller farmaceutisk acceptable salte deraf, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter en 4-substitueret methylen-1,3-dithietan-2-carboxylsyre med den almene formel



hvor R^1 og R^2 har den ovenfor anførte betydning, eller et funktionelt derivat af en sådan syre, med en 7 β -amino-7 α -methoxy-3-heterocyclisk thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre med den almene formel



hvor R^3 har den ovenfor anførte betydning.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 7 α -methoxy-7 β -(4-methylen-1,3-dithietan-2-yl)carboxamido-3-heterocyclylthio-methyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre-forbindelser med den i

5 krav 1's indledning angivne almene formel I eller farmaceutisk acceptable salte deraf og mellemprodukter til anvendelse herved.

Man har i de sidste tiår undersøgt forskellige antibiotica og anvendt dem til behandling af forskellige infektionssygdomme hos dyr, inklusive mennesker, men eftersom

10 der i mange tilfælde optræder resistente bakterier, er der nogle infektionssygdomme, som ikke har kunnet behandles med kendte antibiotica.

Derudover forsker man stadig efter nye antibiotica til supplering og udvidelse af lægens armamentarium, især til

15 behandling af infektioner, der involverer pathogene organismer, som er blevet resistente over for de hidtil anvendte kemoterapeutiske midler.

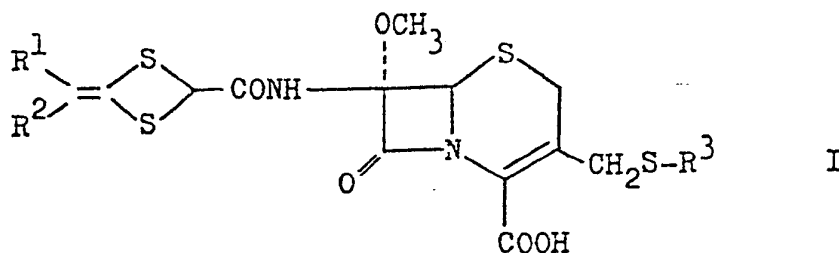
Man kender forskellige cephalosporiner, og i et antal publikationer, såsom DE offentliggørelsesskrift nr.

2 356 388, angives en række forskellige cephalosporiner eller heterocycliske acylgrupper meget bredt, men ingen

25 af dem specificerer forbindelserne, der fremstilles ifølge den foreliggende opfindelse.

Ifølge denne opfindelse fremstilles hidtil ukendte cephalosporiner med den almene formel I

30



hvor R^1 , R^2 og R^3 har den i indledningen til krav 1 angivne betydning eller farmaceutisk acceptable salte af sådanne forbindelser ved en fremgangsmåde, som er særegen ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

5

Cephalosporinforbindelserne fremstillet ifølge den foreliggende opfindelse udviser fremragende antibakteriel virkning, især over for Gram-negative bakterier.

10 I det følgende beskrives foretrukne udførelsesformer af opfindelsen.

I denne beskrivelse med krav betyder "lavere alkyl" en
15 ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, såsom methyl, ethyl, isopropyl, n-butyl, tert.-butyl etc.

R^3 i den almene formel I, betyder som defineret i krav 1
20 en med lavere alkyl substitueret tetrazolylgruppe, eller en med lavere alkyl substitueret thiadiazolylgruppe, og eksempler på tetrazolylgrupper er 1H-tetrazol-5-yl, 2H-tetrazol-5-yl etc., og eksempler på thiadiazolylgrupper er 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, etc.

25

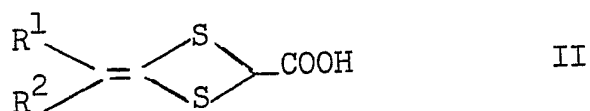
De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser tilhører 7-methoxycephalosporinderivaterne, som vist ved den almene formel I, og det mest fremtrædende træk ved disse derivater er, at acylgruppen i 7 β -stillingen stammer fra en 4-substitueret methylen-1,3-dithietan-2-carboxylsyre. Acyleringen med en 4-leddet ringcarboxylsyre er indtil nu ukendt inden for cephalosporinkemien, og specielt er den 1,3-dithietancarboxylsyre, der anvendes ved en af fremgangsmåderne til fremstilling af
30 forbindelserne med formlen I som vist i det følgende, en hidtil ukendt forbindelse, som ikke er beskrevet i litteraturen.

35

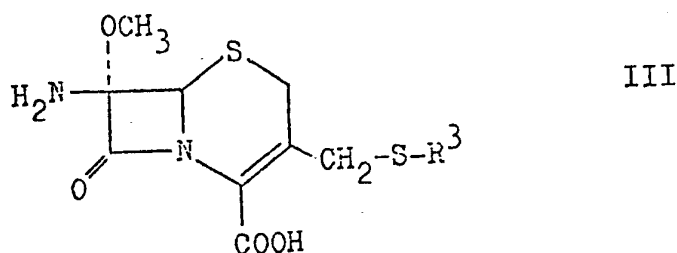
Fremgangsmåden ifølge opfindelsen beskrives nærmere i det følgende:

Fremgangsmåde (a):

I denne fremgangsmåde fremstilles forbindelserne ifølge opfindelsen med den almene formel I ved, at man omsætter en 4-(substitueret methylen)-1,3-dithietancarboxylsyre med den almene formel II



hvor R^1 og R^2 er som defineret i krav 1, med en 7 β -amino-7 α -methoxy-3-heterocyclylthiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre med den almene formel III

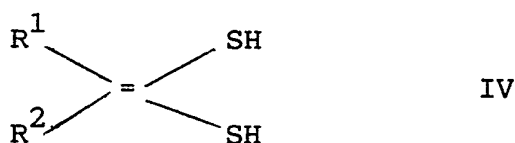


hvor R^3 er som defineret i krav 1's indledning.

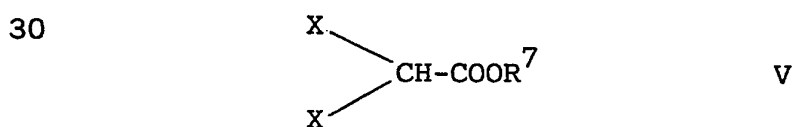
Ved omsætning af forbindelsen med den almene formel II og forbindelsen med den almene formel III, kan man bringe forbindelserne til at reagere direkte med hinanden i nærvær af et kondensationsmiddel, såsom N,N'-dicyclohexylcarbodiimid etc., men det er gunstigt at anvende forbindelsen med den almene formel II efter indførelse af kendte beskyttelsesgrupper på R^1 og R^2 i overensstemmelse med

egen-skaberne af R^1 og R^2 , og ligeledes at anvende forbindelsen med den almene formel III efter indførelse af en kendt beskyttelsesgruppe på carboxylgruppen i 4-stillingen. Når f.eks. R^1 og/eller R^2 i forbindelsen med
 5 formlen II er en carboxylgruppe, så beskyttes carboxylgruppen i forbindelsen såvel som carboxylgruppen i 4-stillingen af forbindelsen med formlen III, forinden ved hjælp af en triphenylmethylgruppe, en tert.-butylgruppe, en benzhydrylgruppe etc., og carboxylsyren i 2-stillingen
 10 af forbindelsen med formlen II eller aminogruppen i 7β-stillingen af forbindelsen med formlen III, omdannes yderligere til de reaktionsdygtige derivater, før man gennemfører omsætningen. Foretrukne eksempler på reaktionsdygtige derivater af carboxylsyren er et syrehalogenid, et blandet syreanhydrid, en aktiv ester, et aktivt amid, et syreanhydrid, et syreazid etc.

Forbindelserne med den almene formel II er hidtil ukendte forbindelser, og de fremstilles ved at omsætte 2,2'-substitueret ethylen-1,1-dithiol med den almene formel IV
 20



25 hvori R^1 og R^2 er som defineret i krav 1's indledning, og en dihalogeneddikesyre eller en lavere alkylester deraf med den almene formel V



30 hvori X betyder halogen og R^7 betyder hydrogen eller en lavere alkylgruppe, og derpå, hvis forbindelsen med formlen VI er den lavere alkylester, frigivelse af alkylgruppen eller omdannelse af den til et reaktionsdygtigt deri-
 35

vat.

Omsætningen af forbindelsen med formlen II og forbindelsen med formlen III eller det reaktionsdygtige derivat deraf udføres normalt i et inert opløsningsmiddel under opvarmning eller afkøling, men for at undgå epimerisering af methoxygruppen i 7 α -stillingen under omsætningen, foretrækker man at udføre omsætningen ved lav temperatur, især ved temperaturer under -20 °C.

10

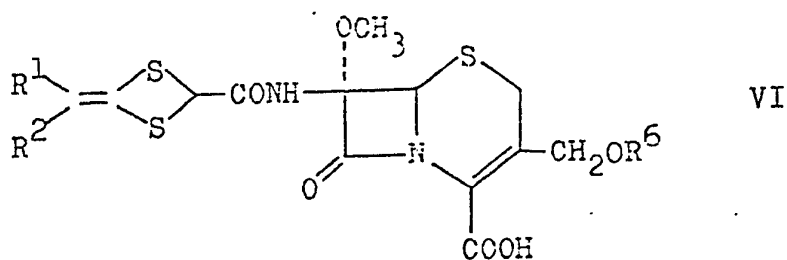
Den således dannede forbindelse kan omdannes til forbindelsen med den almene formel I, ved fjernelse af beskyttelsesgruppen, eller beskyttelsesgrupperne, på kendt måde.

15

Fremgangsmåde (b):

Ifølge denne fremgangsmåde fremstilles forbindelserne med den almene formel I ved, at man omsætter 3-acetoxymethyl- eller 3-carbamoylmethyl-7 α -(4-substitueret-1,3-dithioethan-carboxamido)-7 α -methoxy- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre med den almene formel VI

25



30

hvor R^1 og R^2 er som defineret i krav 1's indledning, og R^6 betyder en acetylgruppe eller en carbamoylgruppe, og en heterocyclisk thiol med den almene formel VII

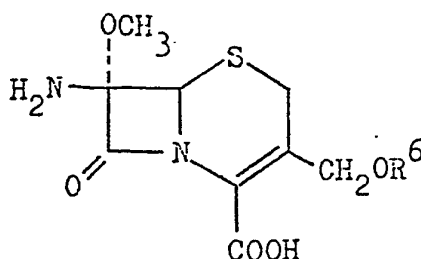
35



VII

hvor R^3 er som defineret i krav 1's indledning, eller den tilsvarende alkalimetallforbindelse med alkalimetal på hydrogenatomets plads i mercaptogruppen.

- 5 Omsætningen udføres ved stuetemperatur eller under opvarmning, sædvanligvis i et inert opløsningsmiddel. Eksempler på inerte opløsningsmidler er acetone, dimethylformamid, methanol, ethanol, vand og en phosphatpuffer, og, om nødvendigt anvender man en blanding af sådanne.
- 10 Når forbindelsen med den almene formel VII anvendes i fri tilstand, foretrækker man at udføre omsætningen i nærvær af en base, såsom et alkalimetallhydroxid, et alkalimetallcarbonat, et alkalimetallhydrogencarbonat, trialkylamin, pyridin, dimethylanilin etc. Efter at omsætningen er til-
- 15 endebragt, isoleres forbindelsen med formlen I ved, at man gør reaktionsblandingen sur og opsamler det således dannede bundfald, eller ved at man underkaster reaktionsblandingen en opløsningsmidelekstraktion.
- 20 Forbindelsen med formlen VI, der anvendes ved fremgangsmåden, kan endvidere fremstilles ved, at man omsætter en forbindelse med den almene formel II som anvendt i fremgangsmåde (a) og 7 β -amino-7 α -methoxycephalosporansyre (R^6 i formlen betyder her acetyl) eller 7 β -amino-3-carbamoyloxymethyl-7 α -methoxy- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre (R^6 i formlen betyder her $-\text{CONH}_2$) med den almene formel VIII
- 25



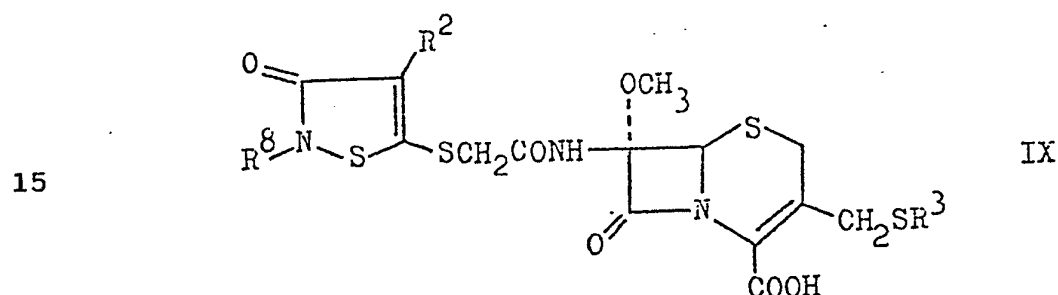
VIII

hvor R^6 har samme betydning i ved den almene formel VI, og under lignende reaktionsbetingelser som ved fremgangsmåde (a).

5 Fremgangsmåde (c):

Forbindelserne ifølge opfindelsen med den almene formel I kan også fremstilles ved, at man under basiske reaktionsbetingelser behandler et 7 α -methoxy-3-heterocyclisk thio-

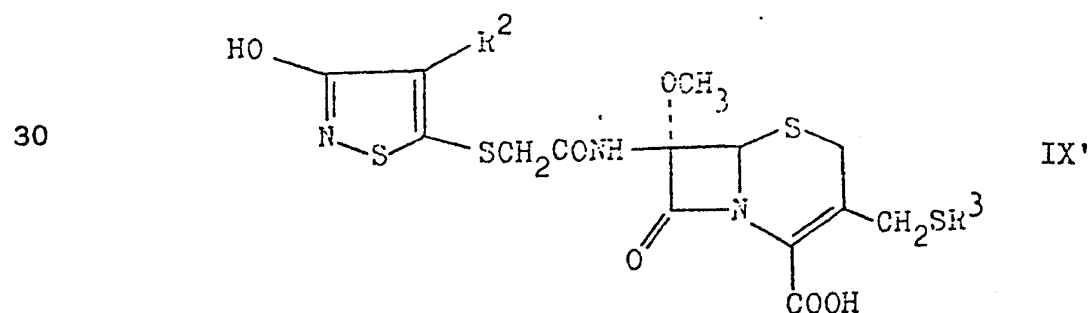
10 methylcephalosporinderivat med den almene formel IX



20 hvor R^2 og R^3 er som defineret i krav 1's indledning, og R^8 betyder hydrogen eller en substitueret eller usubstitueret alkylgruppe.

Når yderligere R^8 i den almene formel IX betyder hydrogen, inkluderer derivatet med den formel den tautomere forbindelse med den følgende formel

25



35 hvor R^2 og R^3 er som defineret i krav 1's indledning.

- Egnede baser til anvendelse ved denne fremgangsmåde er svage baser, såsom natriumhydrogencarbonat, kaliumhydrogencarbonat, natriumcarbonat etc. Omsætningen udføres sædvanligvis i et opløsningsmiddel ved stuetemperatur eller under afkøling. Ethvert opløsningsmiddel, som ikke influerer på omsætningen, kan anvendes, men man anvender fortrinsvis vand eller et organisk opløsningsmiddel, som er blandbart med vand, såsom methanol, acetone, tetrahydrofuran, dimethylformamid etc., der anvendes alene eller i sammensætninger. Isoleringen og oprensningen af produktet ud fra reaktionsblandingen udføres ved kendt teknik, såsom ved ekstraktion med organisk opløsningsmiddel, ved krystallisation, ved søjlekromatografi etc.
- De ved fremgangsmåden anvendte forbindelser med den almene formel IX udviser i sig selv en udmærket antibakteriel virkning, ligesom de er anvendelige som mellemprodukter ved fremstilling af forbindelserne med formlen I. Et yderligere formål for denne opfindelse er derfor at tilvejebringe disse mellemprodukter, som har udmærket antibakteriel virkning og er anvendelige til fremstilling af forbindelserne med formlen I, og også at angive en fremgangsmåde til fremstilling af disse mellemprodukter.
- Forbindelserne med den almene formel IX fremstilles f.eks. ved følgende fremgangsmåder:

Fremgangsmåde A:

- Forbindelsen med den almene formel III kan omsættes med en tilsvarende isothiazolythioeddikesyre eller et reaktionsdygtigt derivat af denne i overensstemmelse med fremgangsmåde (a) ifølge opfindelsen. Det vil sige, at omsætningen sædvanligvis udføres i et inert opløsningsmiddel, såsom fortrinsvis acetone, chloroform, methylenchlorid, ethylenchlorid, tetrahydrofuran, dimethylformamid, acetonitril, ethylacetat, ethylformiat etc. Disse

opløsningsmidler kan anvendes hver for sig eller i blanding eller kan, hvis opløsningsmidlet er vandopløseligt, anvendes i blanding med vand, såfremt der ikke optræder nogen hindring af reaktionen.

5

De foretrukne eksempler på reaktionsdygtige derivater ved den endestillede carboxylgruppe i isothiazolyalthioeddikesyre er et syrehalogenid, et blandet syreanhydrid, en aktiv ester, et aktivt amid, et syreanhydrid, et syreazid etc. Når den endestillede carboxylgruppe optræder som frit radikal, er det egnet at anvende et kondensationsmiddel, såsom N,N'-dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-diethylcarbodiimid etc. Endvidere foretrækker man, når R² i isothiazolyalthioeddikesyren er en reaktionsdygtig gruppe, som kan hindre reaktionen, såsom en carboxylgruppe, hydroxymethylgruppe etc. at anvende isothiazolyalthioeddikesyre ved omsætningen efter indførelse af en konventionel beskyttelsesgruppe for den reaktionsdygtige gruppe. I dette tilfælde foretrækker man at frigøre beskyttelsesgruppen, efter at man har fremstillet forbindelsen med formelen IX, eller efter at man har omdannet forbindelsen med formelen IX til forbindelsen med formelen I.

10

15

20

Fremgangsmåde B:

25

Forbindelsen med den almene formel IX kan også fremstilles ved, at man omsætter forbindelsen med den almene formel VIII og den tilsvarende isothiazolyalthioeddikesyre eller et reaktionsdygtigt derivat deraf og derpå omsætter reaktionsproduktet med forbindelsen med den almene formel VIII i overensstemmelse med fremgangsmåde (b).

30

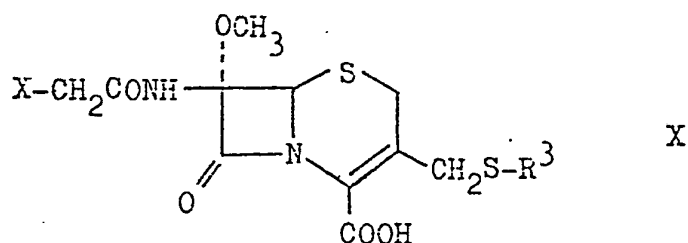
Fremgangsmåde C:

35

Forbindelsen med den almene formel IX kan yderligere fremstilles ved, at man under basiske reaktionsbetingelser omsætter den kendte 7 α -amino-7 β -halogenacetamido-3-

heterocyclylthiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre med den almene formel X

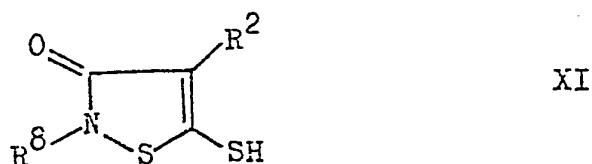
5



10

hvor R^3 er som defineret i krav 1's indledning, og X betyder halogen, og en forbindelse med den almene formel XI

15

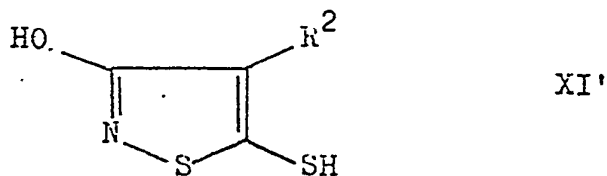


20

hvor R^2 er som defineret i krav 1's indledning, og R^8 betyder hydrogen eller en substitueret eller usubstitueret alkylgruppe.

Når R^8 i den almene formel XI betyder hydrogen, omfatter forbindelsen med formlen XI desuden den tautomere forbindelse vist ved følgende formel

30



35

hvor R^2 er som defineret i krav 1's indledning.

Omsætningen udføres sædvanligvis i et opløsningsmiddel ved stuetemperatur eller under afkøling. Man kan uden begrænsninger anvende ethvert opløsningsmiddel, som ikke deltager i omsætningen, men man anvender sædvanligvis vand, methanol, acetone, tetrahydrofuran, dimethylformamid eller en blanding deraf. Forbindelsen med formlen XI kan almindeligvis anvendes i form af alkalimetalsaltet ved mercaptogruppen, men hvis forbindelsen XI anvendes som den foreligger, udføres omsætningen i nærvær af en alifatisk, aromatisk eller heterocyclisk base, såsom triethylamin, N,N-dimethylanilin, N-ethylmorpholin, pyridin, collidin, 2,6-lutidin etc., eller et alkalimetalscarbonat eller alkalimetalshydrogencarbonat, såsom natriumcarbonat, kaliumcarbonat, natriumhydrogencarbonat, kaliumhydrogencarbonat etc.

De således dannede forbindelser med den almene formel IX er hidtil ukendte forbindelser. De forbindelser, der har en isothiazolylacetamidgruppe i 7-stillingen er tidligere kendt inden for cephalosporin-kemien som beskrevet i f.eks. US patentskrift nr. 3 464 999, men de forbindelser med den specifikke struktur, der har en isothiazolylthioacetamidgruppe, som kan omdannes til en 1,3-dithietan-carboxamidgruppe, er hidtil ukendte.

De ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser udviser fremragende antibakteriel virkning særligt overfor Gram-negative bakterier som vist i den efterfølgende tabel.

TABEL

Minimal inhiberende koncentration (M.I.C.) ($\mu\text{g/ml}$)

Eks. nr.	Esche- richia	Esche- richia	Klebsiel- la pneu- moniae	Klebsiel- la pneu- moniae	Proteus vulga- ris	Proteus morga- nii	Proteus rettge- ri	Serratia marces- cens
	NIHJ	Ebara	ATCC 10031	V-17	OXK US	Kono	Y-1	
5	1	0,2	0,2		1,56	1,56		3,13
	2	0,78	1,56		3,13	12,5		6,25
	4	0,78	0,78		3,13	6,25		6,25
	5	0,09	0,39	0,09	0,78	1,56	3,13	0,78
	6	0,09	0,19	0,09	0,39	0,78	1,56	0,39
	7	0,78	1,56	0,39	0,78	6,25	6,25	6,25
	8	0,09	0,39	0,09	0,39	0,39	0,78	0,39
	9	0,19	0,39		0,39	0,78	0,78	0,78
	11	0,19	0,19	0,19	1,56	0,39	0,19	0,39
10	12	0,78	0,39		0,78			
	14	0,19	0,78	0,19	1,56	1,56	1,56	0,78
	15	0,19	0,78	0,19	1,56	3,13	3,13	0,78
	16	0,39	0,78	0,39	0,78	6,25	6,25	6,25
	17	0,39	1,56	0,39	0,78	0,39	6,25	12,5
	18	0,78	0,78		3,13			
	19	0,19	0,39	0,09	0,78	0,39	1,56	1,56
	21	0,19	0,39		0,19		0,78	
	22	0,78	0,78	0,39	0,39	0,78	3,13	3,13
15	23	1,56	1,56		1,56	6,25		6,25
	24	0,39	1,56	0,39	0,78	3,13	1,56	0,78
	25	0,19	0,39	0,09	0,39	0,78	0,39	0,39
	26	0,78	1,56	0,39	1,56	1,56	1,56	0,78
	27	0,09	0,19		0,09		0,19	
	29	0,78	1,56	0,78	0,78	1,56	6,25	12,5
	30	0,09	0,20		0,78			
	32	0,20	0,39	0,20	0,19	0,78	0,78	0,39
20	Kendte forbin- delser:							
	Cefo- xitin	1,56	0,78		12,5	6,25	50	50
	Cefme- tazol	0,78	0,78		0,78	3,13	50	6,25
25								
30								

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser med den almene formel I kan let omdannes til farmaceutisk acceptable, ikke-toxiske og effektive salte deraf. Disse salte omfatter alkalimetalsaltene, såsom natrium- eller kaliumsalte (f.eks. dannet under anvendelse af natrium- eller kalium-2-ethylhexanoat), ammoniumsaltene og saltene med organiske aminer, såsom procain eller ethanolamin, der kan fremstilles af en fagmand på kendte måder.

10

Forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan indgives peroralt, rektalt eller ved injektion, såsom subcutant, intramuskulært eller intravenøst.

15

Den foretrukne indgivningsmetode er injektion af passende tilberedte sterile opløsninger eller suspensioner, der indeholder en effektiv, men ikke-toxisk mængde af en cephalosporin-forbindelse fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

20

Doseringen af de omhandlede cephalosporinforbindelser er normalt fra 250 til 3000 mg pr. dag for en voksen person og kan varieres afhængigt af sygdommen samt patientens alder, vægt og tilstand.

25

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen vil blive belyst mere detaljeret gennem de efterfølgende eksempler.

EKSEMPEL 1

30

270 mg 4-carboxy-5-ethylthio-3-hydroxyisothiazol blev suspenderet i 10 ml flydende ammoniak. Efter afkøling af suspensionen til -50 °C og tilsætning af 100 mg metallisk natrium blev blandingen omrørt i 30 minutter ved temperaturer på fra -50 til -33 °C.

35

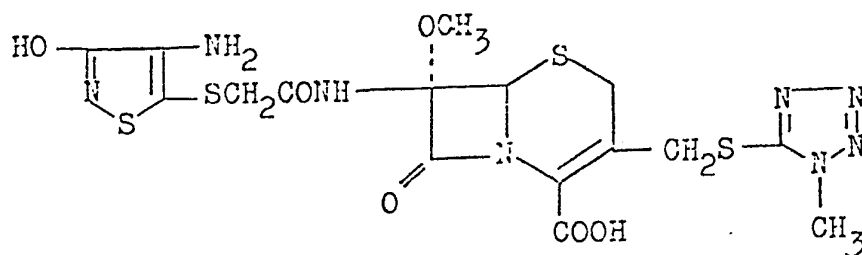
Flydende ammoniak blev afdestilleret fra reaktionsblandingen, og det dannede bundfald blev opløst i 20 ml methanol, hvorpå 10 ml af en methanolisk opløsning af 600 mg 7 β -bromacetamido-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre blev sat til opløsningen dråbe for dråbe under isafkøling, og efter omrøring af blandingen i 30 minutter under isafkøling blev blandingen omrørt i yderligere 30 minutter ved stuetemperatur. Efter at reaktionen var fuldført, blev reaktionsblandingen indstillet til pH 4 med 4 normal saltsyre, og reaktionsopløsningsmidlet blev afdestilleret under reduceret tryk.

Til den dannede inddampningsrest blev tilsat vand, og efter indstilling af blandingen til pH 1 med 4 normal saltsyre blev produktet ekstraheret med 50 ml af en blanding af butanol og ethylacetat i volumenforholdet 1:1. Det dannede organiske lag blev vasket 2 gange med vand, derpå 1 gang med mættet vandig natriumchloridopløsning, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet blev derpå afdestilleret under reduceret tryk. Til inddampningsresten blev sat 30 ml ether, og det dannede bundfald blev isoleret ved filtrering, vasket 3 gange med hver 20 ml ether og tørret under reduceret tryk, hvilket gav 560 mg pulver af 7 β -(4-carboxy-3-hydroxyisothiazol-5-yl)thioacetamido-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre.

NMR spektrum (D_6 -DMSO)
 δ (ppm): 3,41 (3H), 3,58 (2H), 3,93 (3H), 3,99 (2H),
 4,28 (2H), 5,10 (1H).

EKSEMPEL 2

5

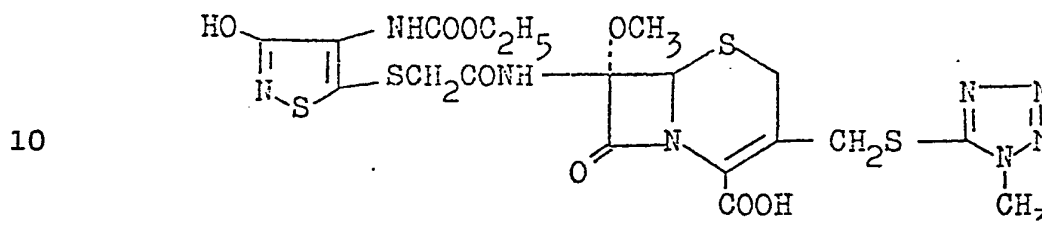


- 10 Efter afkøling af 40 ml flydende ammoniak til -70°C blev
183 mg 4-amino-5-ethylthio-3-hydroxyisothiazol og derpå
55 mg natrium sat til den flydende ammoniak. Blandingen
blev omrørt i 10 minutter ved samme temperatur, og derpå
blev den flydende ammoniak afdestilleret. Til indamp-
15 ningsresten blev sat 15 ml methanol efterfulgt af afkø-
ling til 2°C . Derpå tilsattes dråbevis 15 ml af en me-
thanolisk opløsning af 300 mg 7β-bromacetamido-7α-me-
thoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-
carboxylsyre i løbet af 30 sekunder efterfulgt af om-
20 røring i 10 minutter ved samme temperatur. Opløsningsmid-
let blev afdestilleret under reduceret tryk, og efter
tilsætning af 15 ml vand til indampningsresten blev
blandingen indstillet til pH 2,5 ved tilsætning af 5%
saltsyre. Det dannede bundfald blev ekstraheret med 100
25 ml af en blanding af n-butanol og ethylacetat i volumen-
forholdet 1:1, og ekstrakten blev vasket med vand og der-
på med en mættet vandig natriumchloridopløsning og tørret
over vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet blev af-
destilleret, og den dannede indampningsrest blev under-
30 kastet silicagel-søjlekromatografi under anvendelse af en
blanding af chloroform, methanol og myresyre i volumen-
forholdet 8:2:0,2 som elueringsmiddel, hvilket gav 180 mg
7β-(4-amino-3-hydroxyisothiazol-5-yl)thioacetamido-7β-me-
thoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-
35 carboxylsyre.

NMR-spektrum (D_6 -DMSO)

δ (ppm): 3,36 (3H), 3,54 (2H), 3,58 (2H),
3,94 (2H), 4,30 (2H), 5,09 (1H).

5 EKSEMPEL 3



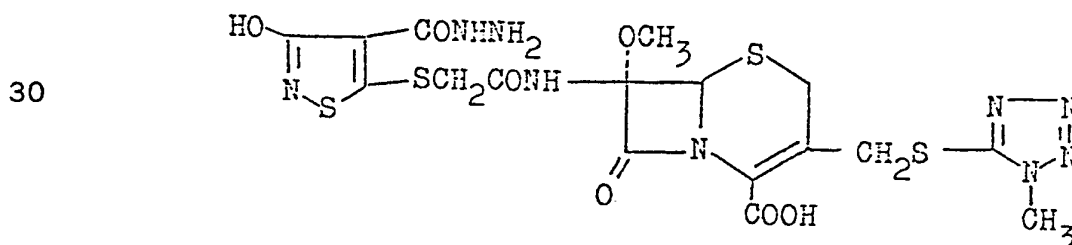
15 Ved at følge samme procedure som i eksempel 2 blev der ud
fra 300 mg 4-ethoxycarbonyl-amino-5-ethylthio-3-hydroxy-
isothiazol og 300 mg 7β-bromacetamido-7α-methoxy-3-(1-
methylnitrazol-5-yl)thiomethyl-Δ³-cephem-4-carboxylsyre
fremstillet 50 mg 7β-(4-ethoxycarbonylamino-3-hydroxyiso-
thiazol-5-yl)thioacetamido-7α-methoxy-3-(1-methylnitrazol-
20 zol-5-yl)thiomethyl-Δ³-cephem-4-carboxylsyre.

NMR-spektrum (D_6 -DMSO)

δ (ppm): 1,14 (3H), 3,38 (3H), 3,60 (2H), 3,81 (2H),
3,92 (3H), 4,06 (2H), 4,29 (2H), 5,11 (1H).

25

EKSEMPEL 4



35

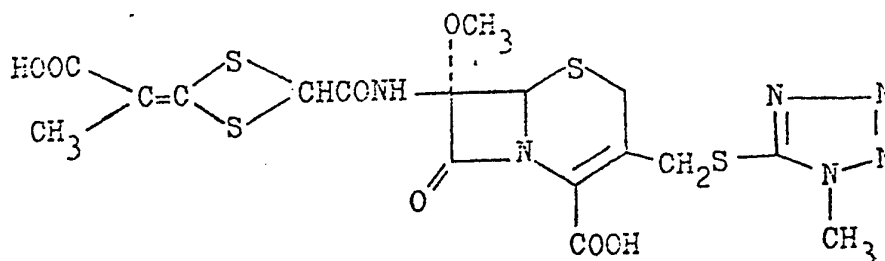
Ved at følge samme procedure som i eksempel 2 blev der ud
fra 220 mg 4-carbazoyl-5-ethylthio-3-hydroxyisothiazol og

400 mg 7 β -bromacetamido-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre fremstillet 100 mg 7 β -(4-carbazoyl-3-hydroxyisothiazol-5-yl)thioacetamido-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre.

NMR-spektrum (D_6 -DMSO)

δ (ppm): 3,39 (3H), 3,63 (2H), 3,90 (2H), 3,93 (3H), 4,30 (2H), 5,13 (1H).

EKSEMPEL 5

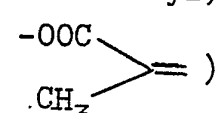
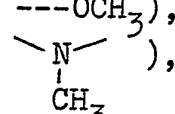
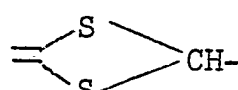


(a). I 15 ml methylenchlorid blev opløst 0,340 g 4-[1-(tert.-butoxycarbonyl)ethyliden]-1,3-dithietan-2-carboxylsyre og 0,206 g pyridin. Mens opløsningen blev omrørt i et is-vandbad, blev 0,284 g phosphorpentachlorid sat til opløsningen. Omsætningen blev udført i 1 time ved en temperatur under 10 °C, og efter afkøling af reaktionsblandingen til -50 °C blev der dråbevis sat en opløsning af 0,690 g 7 β -amino-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester i 10 ml methylenchlorid til opløsningen, og derpå blev der dråbevis tilsat 1,6 ml pyridin, og blandingen fik lov at reagere i 1 time ved temperaturer på fra -30 til -40 °C.

Efter at reaktionen var fuldført, sattes dråbevis 10 ml normal saltsyre til reaktionsblandingen ved en temperatur under 0°C, og produktet blev ekstraheret med et methylenchlorid. Ekstrakten blev vasket med en mættet vandig na-

triumchloridopløsning, tørret over vandfrit calciumchlorid, og methylenchloridet blev afdestilleret, hvilket gav 1,1 g inddampningsrest. Inddampningsresten blev underkastet silicagel-søjlekromatografi under anvendelse af en
 5 blanding af ethylacetat og n-hexan i volumen-forholdet 1:1 som elueringsmiddel, hvorved der blev opnået 0,490 g (udbytte 47%) karamellignende 7β-{4-[1-(tert.-butoxycarbonyl)ethyliden]-1,3-dithietan-2-yl}carboxamido-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-Δ³-cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester.

NMR-spektrum (D₆-DMSO)

δ (ppm): 1,44 (9H, tert.-butyl),
 15 1,56 (3H, ,
 3,49 (3H, ---OCH₃),
 3,90 (3H, ,
 20 5,10 (1H) } H fra C₆ og 
 5,15 (1H) }
 6,92 (1H, -CH(C₆H₅)₂),
 9,68 (1H, -CONH-).

25

(b). I 25 ml anisol blev opløst 0,44 g af det ovenfor i trin (a) fremstillede produkt, og under afkøling af opløsningen til under 5 °C med isvand blev der dråbevis sat 7,5 ml trifluoreddikesyre til opløsningen. Reaktionen
 30 blev gennemført i 1 time ved 5-10 °C, hvorefter anisol og overskydende trifluoreddikesyre blev afdestilleret under formindsket tryk, og inddampningsresten blev bragt på pulverform ved tilsætning af ether. Efter opsamling af pulveret ved filtrering blev pulveret grundigt vasket med
 35 ether, hvilket gav 0,271 g (udbytte 86,7%) 7β-[4-(1-carboxyethyliden)-1,3-dithietan-2-yl]carboxamido-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-Δ³-cephem-4-carboxyl-

syre i form af et lysegult pulver.

NMR-spektrum (D_6 -DMSO)

δ (ppm): 1,56 (3H, $\begin{array}{c} -OOC \\ \diagup \\ CH_3 \end{array} =$), 3,41 (3H, $---OCH_3$),

5

3,93 (3H, $\begin{array}{c} \diagup \\ N \\ | \\ CH_3 \end{array}$),

5,13 (2H, H fra C_6 og $\begin{array}{c} S \\ \diagup \quad \diagdown \\ = \quad = \\ \diagdown \quad \diagup \\ S \end{array} CH-$),

10

IR-spektrum

9,57 (1H, $-CONH-$)

(KBr) (cm^{-1})

1870 (lactam).

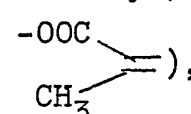
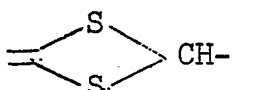
REFERENCEEKSEMPEL 1:

- 15 I en trehalset kolbe på 100 ml blev anbragt 40 ml dimethoxyethan og 10 ml tetrahydrofuran, og begge væsker blev befriet for oxygen ved destillation. Under afkøling af blandingen til under $-70^\circ C$ med et tøris/acetonebad og i en nitrogenstrøm blev 1 ml n-isopropylcyclohexylamin og
- 20 3,43 ml af en 15% n-butyl-lithium/n-hexan-opløsning sat til blandingen. Efter yderligere tilsætning af 0,65 g tert.-butylpropionat blev reaktionen udført i ca. 30 minutter ved en temperatur under $-70^\circ C$ og under omrøring. Til reaktionsblandingen blev dråbevis tilsat 0,332 ml
- 25 carbondisulfid ved en temperatur på fra -75 til $-73^\circ C$ i løbet af ca. 30 minutter. Reaktionen blev udført i yderligere 10 minutter ved en temperatur under $-70^\circ C$, og derpå blev 3,4 ml af en 15% n-butyl-lithium/n-hexan-opløsning dråbevis sat til reaktionsblandingen ved en temperatur under $-70^\circ C$ i løbet af ca. 30 minutter. Efter
- 30 gennemførelse af reaktionen i 15 minutter ved en temperatur under $-70^\circ C$ blev natriumdiiodacetat, som var fremstillet i forvejen ved omsætning af 0,24 g 50% olieagtigt natriumhydrid og 1,56 g diiodeddikesyre i 10 ml dimethoxyethan under isafkøling sat til reaktionsblandingen under isafkøling og blandingen blev omrørt natten over ved
- 35 stuetemperatur.

Opløsningsmidlet blev afdestilleret fra reaktionsblandingen under reduceret tryk, og efter tilsætning af kold ether til inddampningsresten og efter syrning af denne med 1 normal saltsyre, blev produktet ekstraheret med ether. Etherekstrakten blev vasket grundigt med en mættet vandig natriumchloridopløsning, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, og derpå blev etheren afdestilleret, hvilket gav 1,42 g af et brunt olieagtigt produkt. Dette produkt blev underkastet silicagel-søjlekromatografi under anvendelse af en blanding af chloroform, methanol og myresyre i volumenforholdet 95:5:2 som elueringsmiddel, og der blev opnået 0,5 g 4-[1-(tert.-butoxycarbonyl)-ethyliden]-1,3-dithietan-2-carboxylsyre i form af en olieagtig væske.

15

NMR-spektrum (D_6 -DMSO)

δ (ppm): 1,42 (9H, tert.-butyl)
 1,53 (3H, )
 5,14 (1H, )

20

25

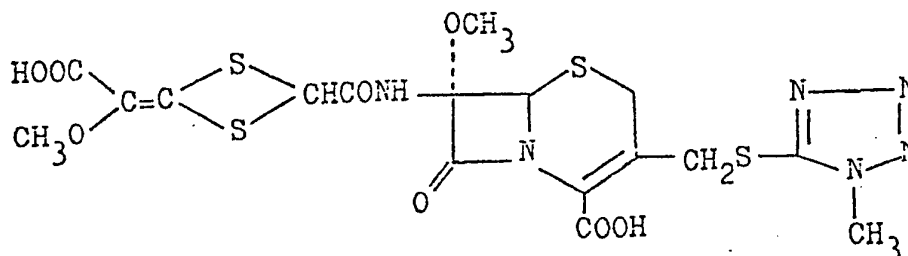
IR spektrum (cm^{-1}):

2970 (tert.-butyl),
 2520-2650 (-COOH),
 1640-1740 (-COO-tert.-butyl, -COOH),
 1360, 1250 og 840 (tert.-butyl).

30

35

EKSEMPEL 6



10

15

20

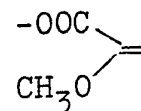
25

(a). I 5 ml tetrahydrofuran blev opløst 0,7 g 7β-amino-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-Δ³-cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester og 0,35 g 4-[(tert.-butoxycarbonyl)(methoxy)methylen]-1,3-dithietan-2-carboxylsyre, og efter tilsætning dertil af 0,3 g N,N'-dicyclohexylcarbodiimid under isafkøling blev blandingen omrørt i 2 timer ved stuetemperatur. Uopløseligt materiale blev frafiltreret, og filtratet blev indampet under vakuum. Inddampningsresten blev underkastet søjlekromatografi, og man opnåede 0,36 g 7β-{4-[(tert.-butoxycarbonyl)(methoxy)methylen]-1,3-dithietan-2-yl}-carboxamido-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-Δ³-cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester under anvendelse af en blanding af benzen og ethylacetat i rumfangsforholdet 85:15 som elueringsmiddel.

NMR-spektrum (CDCl₃)

δ (ppm): 1,50 (9H, tert.-butyl)

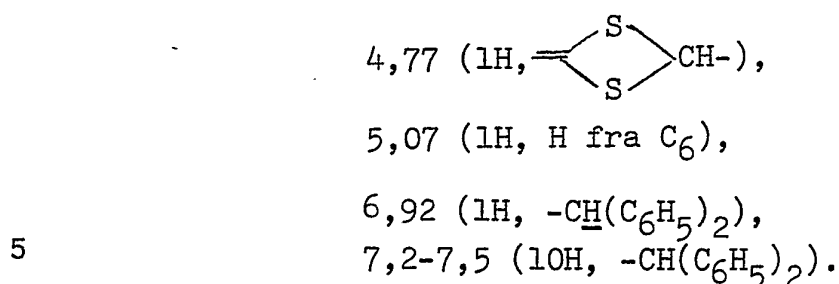
30 3,59 (3H) }
3,64 (3H) } ---OCH₃ fra C₇ og



3,82 (3H,

4,38 (2H, -CH₂S- fra C₃),

35

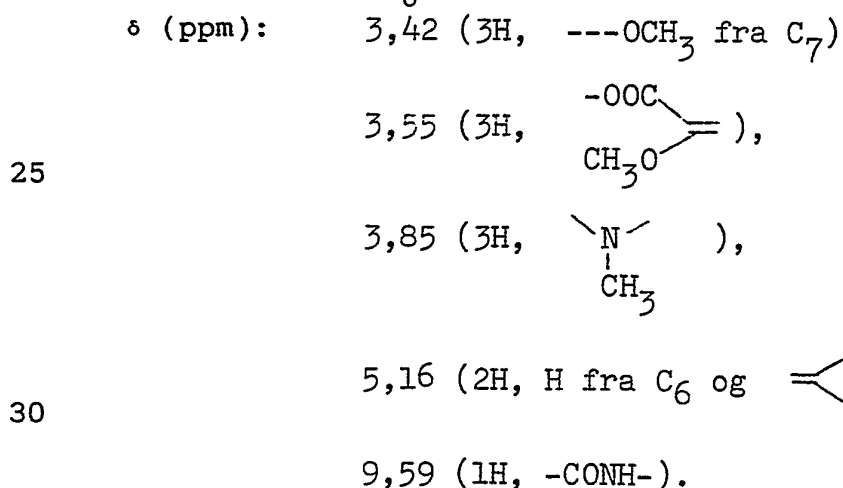


10 (b). I 1,7 ml anisol blev opløst 0,23 g af det ovenfor i trin (a) fremstillede produkt, og under afkøling af opløsningen til en temperatur på fra -5 til -10 °C blev der gradvis tilsat 5,1 ml trifluoreddikesyre efterfulgt af omrøring i 30 minutter ved 0-8 °C.

15 Reaktionsblandingen blev inddampet under vakuum, ether blev sat til inddampningsresten, og det dannede svagt brune pulver blev opsamlet ved filtrering. Pulveret blev vasket grundigt med ether og tørret under vakuum, hvilket gav 0,12 g 7β-{4-[(carboxy)(methoxy)methylen]-1,3-dithietan-2-yl}carboxamido-7α-methoxy-3-(1-methyl-tetrazol-5-yl)thiomethyl-Δ³-cephem-4-carboxylsyre.

20

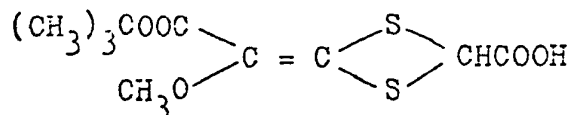
NMR-spektrum (D₆-DMSO)



35

REFERENCEEKSEMPEL 2:

5



10

15

20

25

30

35

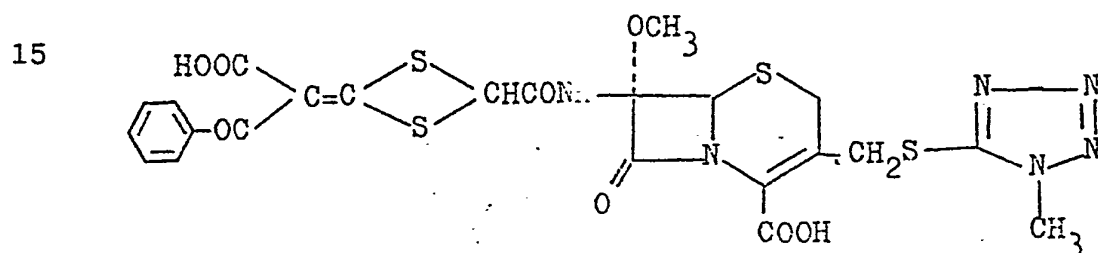
En blanding af 4,5 g tert.-butyl-methoxyacetat og 10 ml tetrahydrofuran blev sat til en lithiumdiisopropylaminopløsning, der var fremstillet ved at sætte 18,2 ml af en 15% n-butyl-lithium/hexan-opløsning til en blanding af 3 g diisopropylamin og 20 ml tetrahydrofuran ved en temperatur på fra -40 til -70 °C, og efter tilsætning af 0,9 ml carbondisulfid ved en temperatur under -40 °C blev den således fremkomne blanding holdt under omrøring i 20 minutter ved denne temperatur. Til den således opnåede reaktionsblanding blev der sat lithiumdiisopropylaminopløsning i en mængde svarende til halvdelen af den tidligere angivne og carbondisulfid i halvdelen af den tidligere angivne mængde ved en temperatur på fra -40 til -70 °C til omsætning, og derefter blev der yderligere tilsat lithiumdiisopropylaminopløsning i en mængde på en fjerdedel af den tidligere angivne og carbondisulfid i en mængde på en fjerdedel af den tidligere angivne til omsætning, og endelig blev tilsat 9 g natriumdiiodacetat til reaktionsblandingen efterfulgt af gradvis hævnning af temperaturen under omrøring i 1 time ved 0-5 °C efterfulgt af yderligere 1 time ved stuetemperatur. Den opnåede reaktionsblanding blev inddampet under vakuum, og efter tilsætning af 20 ml 10% saltsyre til den dannede inddampningsrest blev produktet ekstraheret med 100 ml benzen. Ekstrakten blev vasket med vand og inddampet under vakuum. Den dannede inddampningsrest blev underkastet silicagel-søjlekromatografi og der blev opnået 5,6 g 4-[(tert.-butoxycarbonyl)(methoxy)methylen]-1,3-dithietan-2-carboxylsyre under anvendelse

af en blanding af chloroform og ethanol i rumfangsforholdet 10:2-5.

NMR-spektrum (CDCl_3)

- 5 δ (ppm): 1,52 (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{COOC-}$),
 3,67 (3H, $\text{CH}_3\text{O-}$),
 4,88 (1H, $=\text{C} \begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{S} \end{smallmatrix} \text{CH-}$)
 10 8,64 (1H, $-\text{COOH}$).

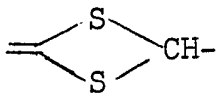
EKSEMPEL 7



- (a). Ved behandling af 0,8 g 7 β -amino-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester og 0,8 g 4-[(benzoyl)(tert.-butoxycarbonyl)-methylen]-1,3-dithietan-2-carboxylsyre analogt med eksempel 6-(a) blev der opnået 0,35 g 7 β -{4-[(benzoyl)(tert.-butoxycarbonyl)methylen]-1,3-diethietan-2-yl}-carboxamido-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester.
- 25

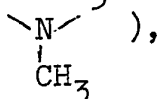
30 NMR-spektrum (CDCl_3)

- δ (ppm): 1,24 (9H, tert.-butyl),
 3,60 (3H, $---\text{OCH}_3$),
 3,82 (3H, $\text{N} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{CH}_3$),
- 35

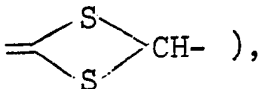
- 4,39 (2H, $-\text{CH}_2\text{S}-$ fra C_3)
 5,00 (1H) } H fra C_6 og 
 5,09 (1H) }
 5 6,92 (1H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$),
 7,2-7,6 (15H, H fra aromatisk ring),
 7,77 (1H, $-\text{CONH}-$).

- 10 (b). Ved behandling af 0,23 g af det ovenfor i trin (a) fremstillede produkt analogt med eksempel 6-(b) blev der opnået 0,13 g 7β-{4-[(benzoyl)(carboxy)-methylen]-1,3-dithietan-2-yl}carboxamido-7α-methoxy-3-(1-methyl-tetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre.

- 15 NMR-spektrum (D_6 -DMSO)

δ (ppm): 3,46 (3H, $---\text{OCH}_3$),
 3,95 (3H, )

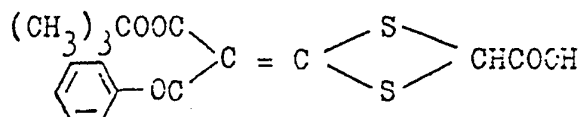
- 20 4,32 (2H, $-\text{CH}_2-$ fra C_2),
 5,19 (1H, H fra C_6),

5,41 (1H, )

- 25 7,48 (5H, $\text{C}_6\text{H}_5-\text{OC}-$),
 9,72 (1H, $-\text{CONH}-$).

REFERENCEEKSEMPEL 3:

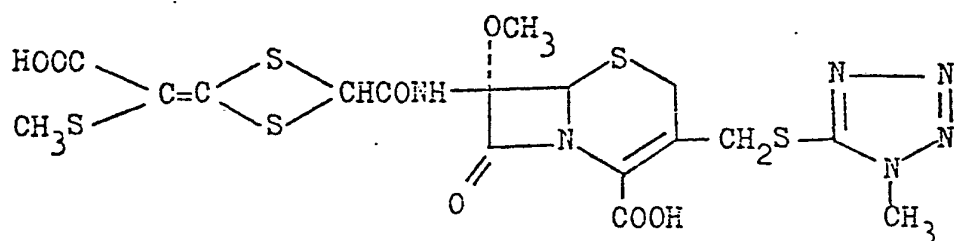
30



35

I en blanding af 2,2 g tert.-butylbenzoylacetat og 20 ml tert.-butanol blev opløst 0,24 g natriumhydrid (50% i olie), og 0,6 ml carbondisulfid blev sat til opløsningen ved 15-20 °C efterfulgt af omrøring i 40 minutter, og derpå blev 0,24 g natriumhydrid (50% i olie) sat til blandingen efterfulgt af omrøring i 1 time. Til den således dannede reaktionsblanding blev tilsat 1,52 g natriumdichloracetat efterfulgt af omrøring i 4 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblanding blev indampet under vakuum, og efter tilsætning af 30 ml 1 normal saltsyre til indampningsresten blev produktet ekstraheret med 30 ml benzen. Ekstrakten blev vasket med vand, tørret og indampet under vakuum. Ved tilsætning af en blanding af benzen og n-hexan i rumfangsforholdet 3:1 til indampningsresten blev der opnået 0,9 g 4-[(benzoyl)(tert.-butoxycarbonyl)methylen]-1,3-dithiethan-2-carboxylsyre i form af gullige krystaller.

EKSEMPEL 8



(a). I 10 ml vandfrit tetrahydrofuran blev opløst 0,3 g 4-[(tert.-butoxycarbonyl)(methylthio)methylen]-1,3-dithietan-2-carboxylsyre, 0,2 g N,N'-dicyclohexylcarbodiimid og 0,5 g 7β-amino-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl-Δ³-cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester. Opløsningen blev derpå omrørt i 1 time ved stuetemperatur. Opløsningsmidlet blev afdestilleret under vakuum. Inddampningsresten blev underkastet silicagel-søjlekromatografi, og der blev opnået 0,3 g 7β-{4-[(tert.-butoxycarbonyl)(methylthio)methylen]-1,3-dithietan-2-yl}carbox-

amido-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester under anvendelse af en blanding af benzen og ethylacetat i rumfangsforholdet 9:1 som elueringsmiddel.

5

NMR-spektrum (CDCl_3)

δ (ppm): 1,52 (9H, tert.-butyl)

2,22 (3H, $\text{CH}_3\text{S-}$),

3,78 (5H, ---OCH_3 og -CH_2 fra C_2),

10

3,82 (3H, $\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$)

4,24 (2H, $\text{-CH}_2\text{S-}$ fra C_3),

15

4,72 (1H, $\begin{array}{c} \diagup \text{S} \diagdown \\ \diagdown \text{S} \diagup \end{array} \text{CH-}$),

5,08 (1H, H fra C_6),

6,92 (1H, $\text{-CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$),

7,35 (10H, $\text{-CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$),

20

7,80 (1H, -CONH-).

25

(b). I 1,5 ml anisol blev opløst 0,3 g af det ovenfor i trin (a) fremstillede produkt, og under omrøring af opløsningen ved -5°C blev 5 ml trifluoreddikesyre dråbevis sat til opløsningen ved en temperatur på fra -5 til -3°C efterfulgt af omrøring i 1 time ved $0-3^\circ\text{C}$. Reaktionsblandingen blev indampet til tørhed under vakuum, og ether blev sat til den således dannede indampningsrest.

30

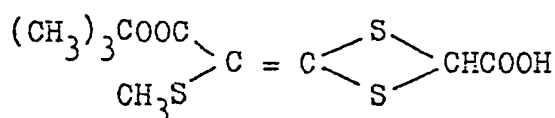
Bundfaldet blev opsamlet ved filtrering, vasket grundigt med ether og tørret over phosphorpentoxid under vakuum, hvilket gav 0,17 g 7 β -{4-[(carboxy)(methylthio)methylen]-1,3-dithietan-2-yl}carboxamido-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre.

35

NMR-spektrum (D_6 -DMSO)

	δ (ppm):	1,16 (3H, CH_3S-),
		3,43 (3H, $---OCH_3$),
5		3,62 (2H, $-CH_2-$ fra C_2),
		3,94 (3H, $\begin{array}{c} \diagup N \diagdown \\ \\ CH_3 \end{array}$),
		4,30 ($-CH_2S-$ fra C_3),
		5,09 (1H, H fra C_6),
10		5,16 (1H, $\begin{array}{c} S \\ \diagup \quad \diagdown \\ CH- \end{array}$),
		9,65 (1H, $-CONH-$).

REFERENCEEKSEMPEL 4:



20

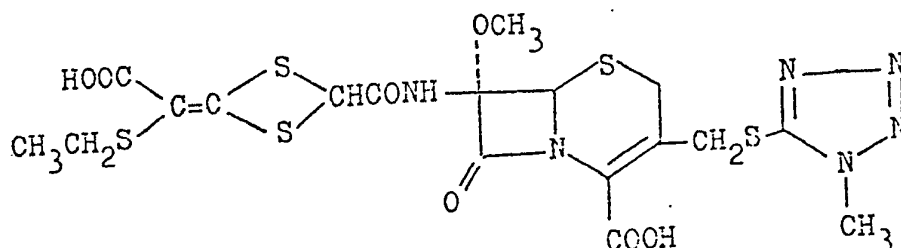
I 14 ml vandfrit tetrahydrofuran blev suspenderet 0,96 g natriumhydrid (50% i olie). Efter dråbevis tilsætning af en blanding af 20 ml tert.-butanol og 15 ml vandfrit tetrahydrofuran til suspensionen blev blandingen omrørt i 10 minutter ved stuetemperatur. Til blandingen blev derpå tilsat en blanding af 1,62 g tert.-butylmethylthioacetat og 5 ml vandfrit tetrahydrofuran ved 3-5 °C, og efter 30 minutter blev 0,6 ml carbondisulfid sat til blandingen ved samme temperatur efterfulgt af omrøring i 50 minutter. Derpå blev 3,34 g natriumdiiodacetat sat til blandingen ved en temperatur under 7 °C, og komponenterne fik lov at reagere i 50 minutter under isafkøling. Opløsningsmidlet blev afdestilleret under vakuum, inddampningsresten blev opløst i 50 ml isvand, og opløsningen blev vasket 2 gange med ether. Det vandige lag blev skilt fra, indstillet til pH 2 med 10% saltsyre, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, og etheren blev derpå afdestil-

leret under vakuum. Inddampningsresten blev underkastet silicagel-søjlekromatografi, og der blev opnået 1,3 g 4-
 [(tert.-butoxycarbonyl)(methylthio)methylen]-1,3-dithi-
 etan-2-carboxylsyre i form af en olie under anvendelse af
 5 en blanding af chloroform, methanol og myresyre i rum-
 fangsforholdet 95:5:2 som elueringsmiddel.

NMR-spektrum (CDCl_3)

10 δ (ppm): 1,52 (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{COOC-}$),
 2,22 (3H, $\text{CH}_3\text{S-}$),
 4,74 (1H, $=\text{C} \begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{S} \end{smallmatrix} \text{CH-}$),
 9,12 (1H, $-\text{COOH}$).

15 EKSEMPEL 9



(a). Ved behandling af 0,15 g 4-[(tert.-butoxycarbo-
 25 nyl)(ethylthio)methylen]-1,3-dithietan-2-carboxylsyre,
 0,1 g N,N'-dicyclohexylcarbodiimid og 0,26 g 7 β -amino-7 α -
 methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-
 carboxylsyre-benzhydrylester analogt med eksempel 8(a)
 blev der opnået 0,14 g 7 β -{4-[(tert.-butoxycarbonyl)-
 30 (ethylthio)methylen]-1,3-dithietan-2-yl}carboxamido-7 α -
 methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-
 carboxylsyre-benzhydrylester.

NMR-spektrum (CDCl_3)

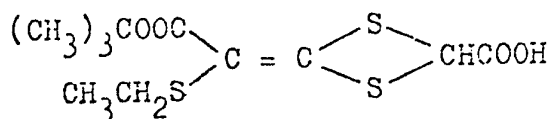
35 δ (ppm): 1,22 (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S-}$),
 1,52 (9H, tert.-butyl),

- 2,68 (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S-}$),
 3,58 (5H, $-\text{CH}_2-$ fra C_2 og $---\text{OCH}_3$),
 3,82 (3H, $---\text{OCH}_3$),
 4,38 (2H, $-\text{CH}_2-$ fra C_2),
 5 4,70 (1H, $\begin{array}{c} \diagup \text{S} \diagdown \\ \diagdown \text{S} \diagup \end{array} \text{CH-}$),
 5,08 (1H, H fra C_6),
 6,92 (1H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$),
 10 7,32 (10H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$),
 7,79 (1H, $-\text{CONH-}$).

(b). Ved behandling af en blanding af 0,14 g af det ovenfor i trin (a) fremstillede produkt, 1,5 ml anisol og 5 ml trifluoreddikesyre analogt med eksempel 8(b) blev der opnået 0,07 g 7 β -{4-[(carboxy)(ethylthio)methylen]-1,3-dithietan-2-yl}carboxamido-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre.

20 NMR-spektrum (D_6 -DMSO)

- δ (ppm): 1,14 (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S-}$),
 2,62 (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S-}$),
 3,43 (3H, $---\text{OCH}_3$),
 3,61 (2H, $-\text{CH}_2-$ fra C_2),
 25 3,94 (3H, $\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$),
 4,28 (2H, $-\text{CH}_2\text{S-}$ fra C_3),
 5,08 (1H, H fra C_6),
 30 5,14 (1H, $\begin{array}{c} \diagup \text{S} \diagdown \\ \diagdown \text{S} \diagup \end{array} \text{CH-}$),
 9,64 (1H, $-\text{CONH-}$).

REFERENCEEKSEMPEL 5:

5

Ved behandling af 3,4 g tert.-butylethylthioacetat analogt med referenceeksempel 4 blev der opnået 4,05 g 4-[(tert.-butoxycarbonyl)-(ethylthio)methylen]-1,3-dithietan-2-carboxylsyre i form af en olieagtig væske.

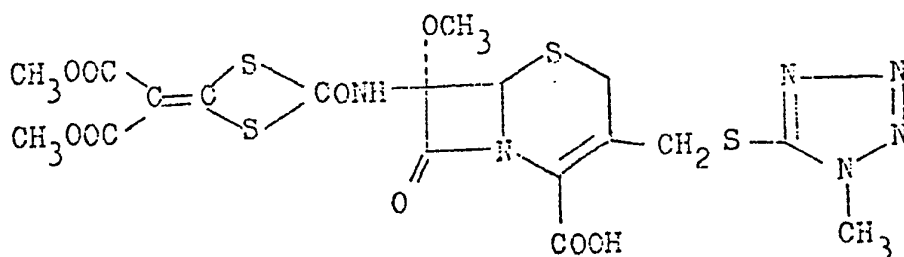
10

NMR-spektrum (CDCl_3)

δ (ppm): 1,42 (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}-$),
 1,52 (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{COOC}-$),
 2,68 (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}-$),
 4,76 (1H, $=\text{C} \begin{array}{c} \text{S} \\ \text{S} \end{array} \text{CH}-$),
 9,52 (1H, $-\text{COOH}$).

15

20

EKSEMPEL 10

25

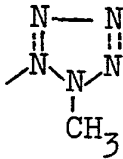
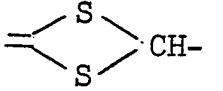
30

35

I 5 ml methylenchlorid blev opløst 400 mg 4-[bis(methoxycarbonyl)methylen]-1,3-dithietan-2-carboxylsyre. Efter tilsætning af 180 mg pyridin og yderligere 290 mg phosphorpentachlorid under isafkøling blev blandingen omrørt i 30 minutter. Blandingens blev sat til en opløsning fremstillet ved opløsning af 500 mg 7 β -amino-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyrebenzhydrylester i 10 ml methylenchlorid og afkøling af opløsningen til -20 til -30 °C, og blandingen blev derpå

omrørt i 1 time ved samme temperatur. Reaktionsblandingen blev vasket i rækkefølge med 10 ml vand, 5 ml fortyndet saltsyre og 5 ml vand og blev derefter tørret over vandfrit magnesiumsulfat og destilleret under vakuum. Inddampningsresten blev underkastet silicagel-søjlekromatografi, hvilket gav 450 mg 7β-[4-{bis(methoxycarbonyl)methylen}-1,3-dithietan-2-yl]-carboxamido-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-Δ³-cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester under anvendelse af en blanding af chloroform og ethylacetat i rumfangsforholdet 6:1 som elueringsmiddel.

NMR-spektrum (CDCl₃)

δ (ppm): 3,58 (5H, CH₃O- fra C₇ og -CH₂- fra C₂),
 3,80 (6H, -COOCH₃),
 3,83 (3H, ),
 4,20 (2H, -CH₂S- fra C₃),
 4,84 (1H, ),
 5,07 (1H, H fra C₆),
 6,93 (1H, -CH(C₆H₅)₂),
 7,36 (10H, H i phenyl fra -CH(C₆H₅)₂).

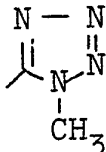
I en blanding af 4 ml trifluoreddikesyre og 1 ml anisol blev opløst 400 mg 7β-[4-{bis(methoxy-carbonyl)methylen}-1,3-dithietan-2-yl]carboxamido-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-Δ³-cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester. Opløsningen blev omrørt i 1 time under isafkøling. Reaktionsblandingen blev indampet til tørhed, og indampningsresten blev blandet med ether. Produktet blev opsamlet ved filtrering, vasket grundigt med ether og tørret natten over over phosphorpentoxid under vakuum,

hvilket gav 200 mg 7 β -[4-{bis(methoxycarbonyl)methylen}-1,3-dithietan-2-yl]carboxamido-7 α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre.

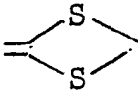
5 NMR-spektrum (D₆-DMSO)

δ (ppm): 3,44 (3H, CH₃O- fra C₇),

3,70 (6H, -COOCH₃),

10 3,93 (3H, ),

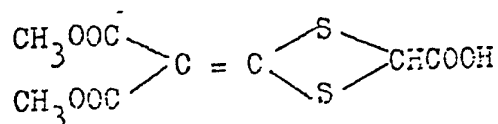
4,29 (2H, -CH₂S- fra C₃),

5,08 (1H) }  CH- og H fra C₆.
5,16 (1H) }

15

REFERENCEEKSEMPEL 6:

20



25

30

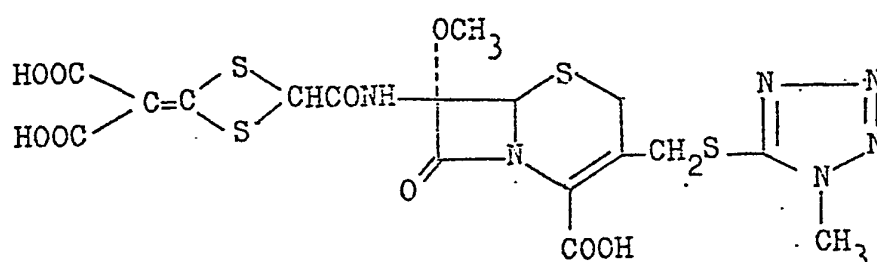
35

I 10 ml vandfrit tetrahydrofuran blev suspenderet 2,1 g dinatrium-2,2-bis(methoxycarbonyl)ethylen-1,1-dithiolat. Efter tilsætning af 2,2 g natriumdibromacetat til suspensionen blev blandingen omrørt i 2 timer ved stuetemperatur. Opløsningsmidlet blev afdestilleret fra reaktionsblandingen under vakuum, og inddampningsresten blev opløst i 5 ml vand. Opløsningen blev indstillet på pH 3,5-4,0 med fortyndet saltsyre og ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakten blev tørret over vandfrit magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet blev afdestilleret under vakuum. Inddampningsresten blev blandet med ether og filtreret, hvilket gav 1,5 g 4-[bis(methoxycarbonyl)methylen]-1,3-dithietan-2-carboxylsyre.

NMR-spektrum (D_6 -DMSO)

δ (ppm): 3,70 (6H, $\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{OOC} \\ \text{CH}_3\text{OOC} \end{array} \text{C} = \text{ } \text{)},$
 5,20 (1H, $\begin{array}{c} \text{S} \\ \text{=C} \text{---} \text{S} \end{array} \text{CH- } \text{)},$

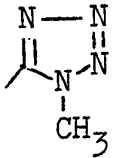
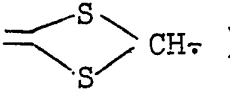
EKSEMPEL 11



(a). I 5 ml methylenchlorid blev opløst 500 mg [4-bis-(tert.-butoxycarbonyl)methylen-1,3-dithietan-2-yl]carboxylsyre. Efter tilsætning af 226 mg pyridin og yderligere 360 mg phosphorpentachlorid til opløsningen under isafkøling blev blandingen omrørt i 30 minutter. Blandingen blev sat til en opløsning fremstillet ved opløsning af 500 mg 7β-amino-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester i 10 ml methylenchlorid og afkøling til en temperatur på fra -20 til -30 °C, og blandingen blev omrørt i 1 time ved samme temperatur. Reaktionsblandingen blev vasket i rækkefølge med 10 ml vand, 5 ml fortyndet saltsyre og 5 ml vand, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, og derpå blev opløsningsmidlet afdestilleret under vakuum. Inddampningsresten blev underkastet silicagel-søjlekromatografi under anvendelse af en blanding af chloroform og ethylacetat i rumfangsforholdet 6:1 som elueringsmiddel, hvilket gav 300 mg 7β-[4-{bis(tert.-butoxycarbonyl)methylen}-1,3-dithietan-2-yl]carboxamido-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre-

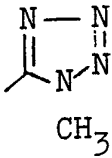
benzhydrylester.

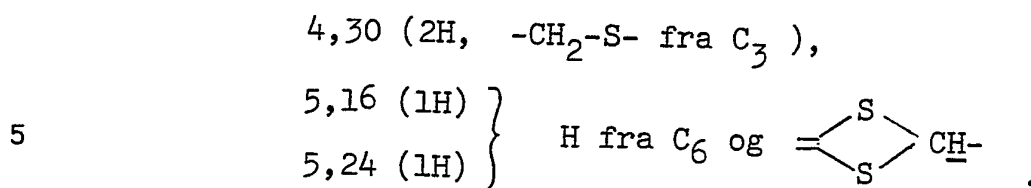
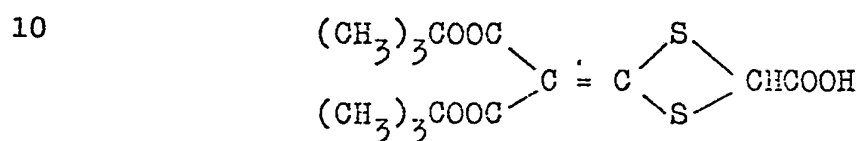
NMR-spektrum (CDCl_3)

	δ (ppm):	1,50 (18H, t- C_4H_9),
5		3,60 (5H, CH_3O - fra C_7 og $-\text{CH}_2-$ fra C_2),
		3,86 (3H, ),
10		4,40 (2H, $-\text{CH}_2-\text{S}-$ fra C_3),
		4,82 (1H, ),
		5,10 (1H, H fra C_6),
15		6,94 (1H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$),
		7,38 (10H, H i phenyl fra $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$).

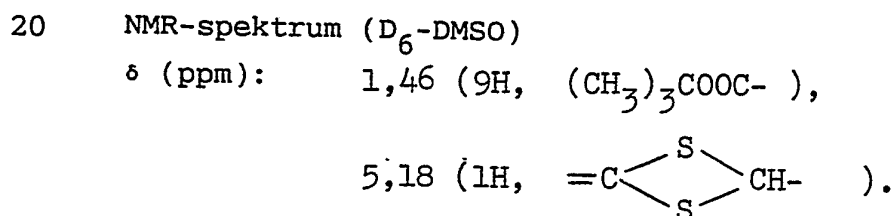
(b). I en blanding af 4 ml trifluoreddikesyre og 0,5 ml anisol blev opløst 200 ml 7 β -[4-{bis(tert.-butoxycarbonyl)methylen}-1,3-dithietan-2-yl]carboxamido-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester. Opløsningen blev omrørt i 1 time under isafkøling. Opløsningsmidlerne blev derpå afdestilleret under vakuum, og ether blev sat til den således dannede inddampningsrest til dannelse af et bundfald, som blev opsamlet ved filtrering. Efter vask af bundfaldet med ether blev der opnået 100 mg 7 β -[4-(dicarboxymethylen)-1,3-dithietan-2-yl]-carboxamido-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre.

NMR-spektrum (D_6 -DMSO)

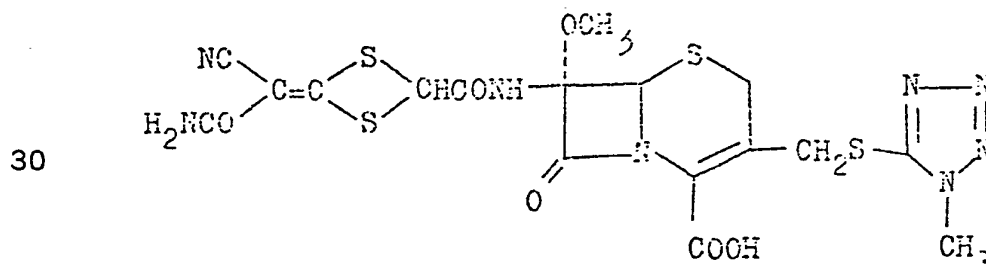
	δ (ppm):	3,44 (3H, CH_3O - fra C_7),
		3,64 (2H, $-\text{CH}_2-$ fra C_2),
35		3,93 (3H, ),

REFERENCEEKSEMPEL 7:

15 Ved den samme procedure som i referenceeksempel 6, men under anvendelse af dinatrium-2,2-bis(tert.-butoxycarbonyl)ethylen-1,1-dithiolat, blev der opnået 4-[bis(tert.-butoxycarbonyl)methylen]-1,3-dithietan-2-carboxylsyre.



25

EKSEMPEL 12

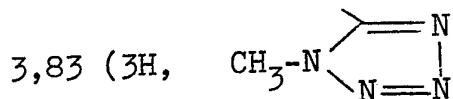
35 (a). I 12 ml tetrahydrofuran blev opløst 370 mg 7 β -amino-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester, 150 mg N,N'-dicyclohexylcarbodiimid og 150 mg 4-[(carbamoyl)(cyano)-methylen]-1,3-dithietan-2-carboxylsyre efterfulgt af om-

røring i 2 timer ved stuetemperatur. Det dannede bundfald blev frafiltreret, og opløsningsmidlet blev afdestilleret fra filtratet under vakuum. Inddampningsresten blev underkastet silicagel-søjlekromatografi under anvendelse af en blanding af chloroform og 2-propanol i rumfangsforholdet 9:1 som elueringsmiddel, hvilket gav 190 mg 7β-[4-
 5 {((carbomoyl)(cyano)-methylen)-1,3-dithietan-2-yl-carbox-amido]-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-Δ³-cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester.

10

NMR-spektrum (CDCl₃)

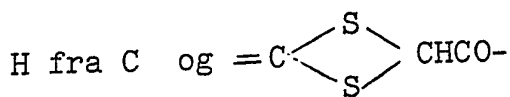
δ (ppm): 3,55 (3H, 2H, ---CH₃O og -CH₂- fra C₂),



15

4,32 (2H, -CH₂- fra C₃),

5,08 (1H)



5,20 (1H)

6,92 (1H, ),

20

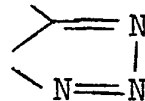
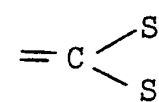
7,30 (10H, (C₆H₅)₂CH-).

25

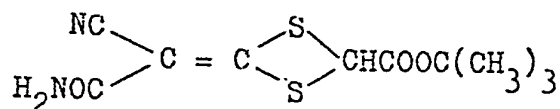
(b). I 10 ml methylenchlorid blev opløst 160 mg af det ovenfor i trin (a) fremstillede produkt. Efter tilsætning dertil af 0,5 ml anisol blev blandingen afkølet til -20 °C. Efter dråbevis tilsætning af 25 ml trifluoreddikesyre til blandingen ved en temperatur på fra -20 til -10 °C blev blandingen omrørt i 1 time ved fra -10 til 0°C. Opløsningsmidlet blev afdestilleret under vakuum, og efter tilsætning af 15 ml ether til indampningsresten blev blandingen omrørt i 20 minutter. Blandingens blev derpå filtreret under vakuum, og det frafiltrerede bundfald blev vasket omhyggeligt med ether og tørret under vakuum, hvilket gav 80 mg 7β-[4-
 30 {((carbomoyl)(cyano)methylen)-1,3-dithietan-2-yl-carboxamido]-7α-methoxy-3-(1-methyltetra-
 35 dithietan-2-yl-carboxamido]-7α-methoxy-3-(1-methyltetra-

zol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre.

NMR-spektrum (D_6 -DMSO)

5 δ (ppm): 3,44 (3H, CH_3O-),
 3,84 (2H, $-CH_2-$ fra C_2),
 3,95 (3H, CH_3-N ),
 10 4,32 (2H, $-CH_2-$ fra C_3),
 5,17 (1H, H fra C_6),
 5,51 (1H, $=C$  $CHCO-$).

15 REFERENCEEKSEMPEL 8:



20

I 50 ml dimethylsulfoxid blev opløst 4,8 g dinatrium-2-carbomoyl-2-cyano-ethylen-1,1-dithiolat. Efter tilsætning af 6,28 g tert.-butyldibromacetat til opløsningen blev blandingen omrørt i 48 timer ved stuetemperatur. Opløsningsmidlet blev afdestilleret fra den dannede reaktionsblanding under vakuum, og produktet blev ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakten blev vasket med vand og derpå med en vandig natriumchloridopløsning, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet blev derpå afdestilleret under vakuum. Inddampningsresten blev underkastet silicagel-søjlekromatografi, og der blev opnået 0,8 g tert.-butyl-4-[(carbomoyl)(cyano)methylen]-1,3-dithietan-2-carboxylat under anvendelse af en blanding af chloroform og ethylacetat i rumfangsforholdet 7:1 som elueringsmiddel.

25

30

35

NMR-spektrum (D_6 -DMSO)

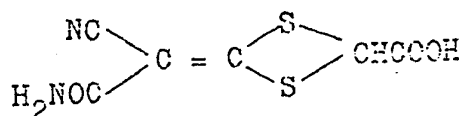
δ (ppm): 1,47 (9H, $(CH_3)_3COOC-$),

5,42 (1H, $=C \begin{smallmatrix} S \\ S \end{smallmatrix} CH-$).

5

REFERENCEEKSEMPEL 9:

10



15

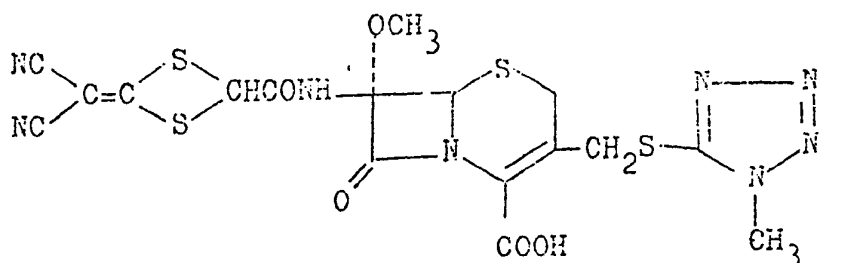
Til 0,4 g tert.-butyl-4-[(carbomoyl)(cyano)methylen]-1,3-dithietan-2-carboxylat fremstillet som beskrevet i referenceeksempel 7 blev tilsat 2 ml anisol og 8 ml trifluoreddikesyre. Blandingen blev omrørt i 1 time ved stuetemperatur. Opløsningsmidlerne blev afdestilleret under vakuum, og indampningsresten blev blandet med 10 ml ether efterfulgt af omrøring i 1 time. Det dannede bundfald blev opsamlet ved filtrering, vasket med ether og tørret under vakuum, hvilket gav 0,15 g 4-[(carbomoyl)(cyano)methylen]-1,3-dithietan-2-carboxylsyre.

20

25

EKSEMPEL 13

30



35

(a). I 12 ml methylenchlorid blev opløst 0,43 g 7 β -amino-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester. Efter afkøling af opløs-

ningen til -40°C blev 0,65 g pyridin tilsat. Derpå tilsattes dråbevis en opløsning, fremstillet ved opløsning af 0,2 g 4-(dicyano-methylen)-1,3-dithietan-2-carboxylsyre i 8 ml methylenchlorid, tilsætning af 0,21 g phosphorpentachlorid og omrøring af blandingen i 25 minutter ved stuetemperatur, til den ovenfor fremstillede blanding ved en temperatur på fra -40 til -25°C , og den samlede blanding blev omrørt i 1 time ved fra -30 til -20°C . Efter fuldførelse af reaktionen blev 60 ml chloroform sat til reaktionsblandingen, og blandingen blev vasket med 1% saltsyre, vand og derpå en mættet vandig natriumchloridopløsning. Det organiske lag blev skilt fra og tørret over vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlerne blev afdestilleret under vakuum, og inddampningsresten blev underkastet silicagel-søjlekromatografi, hvilket gav 0,37 g 7 β -[4-(dicyanomethylen)-1,3-dithietan-2-yl]carboxamido-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester under anvendelse af en blanding af chloroform og 2-propanol i rumfangsforholdet 40:1 som elueringsmiddel.

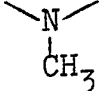
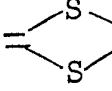
NMR-spektrum (CDCl_3)

δ (ppm): 3,54 (5H, $-\text{CH}_2-$ fra C_2 og $---\text{OCH}_3$),
 3,86 (3H, $\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$),
 4,30 (2H, $-\text{CH}_2\text{S}-$ fra C_3),
 5,06 (2H, H fra C_6 og $\begin{array}{c} \diagup \text{S} \diagdown \\ \diagdown \text{S} \diagup \end{array} \text{CH}-$),
 6,90 (1H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$),
 7,30 (10H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$).

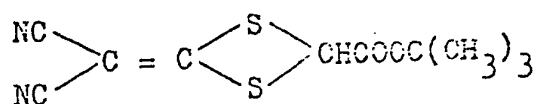
(b). I 10 ml methylenchlorid blev opløst 0,37 g af det ovenfor i trin (a) fremstillede produkt. Efter tilsætning

af 0,5 ml anisol til opløsningen blev blandingen afkølet til -20 °C. Derpå blev 2 ml trifluoreddikesyre dråbevis sat til blandingen ved fra -20 til -10 °C, og den resulterende blanding blev omrørt i 30 minutter ved fra -10 til -5 °C. Opløsningsmidlet blev afdestilleret under vakuum, og 20 ml ether blev sat til inddampningsresten efterfulgt af omrøring i 30 minutter. Blandingen blev filtreret under vakuum, og det opsamlede bundfald blev vasket grundigt med ether og tørret under vakuum, hvilket gav 0,21 g 7β-[4-(dicyanomethylen)-1,3-dithietan-2-yl]-carboxamido-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thio-methyl-Δ³-cephem-4-carboxylsyre.

NMR-spektrum (D₆-DMSO)

δ (ppm): 3,44 (3H, ---OCH₃)
 3,64 (2H, -CH₂- fra C₂),
 3,94 (3H, ),
 4,30 (2H, -CH₂S- fra C₃),
 5,18 (1H, H fra C₆),
 5,62 (1H, ).

REFERENCEEKSEMPEL 10:



30

Til 15 ml methylenchlorid blev tilsat 0,28 g tert.-butyl-4-[(carbamoyl)(cyano)methylen]-1,3-dithietan-2-carboxylat fremstillet som i referenceeksempel 7. Efter tilsætning af 0,33 g pyridin og 0,43 g phosphorpentachlorid blev blandingen omrørt i 30 minutter ved stuetemperatur. Derpå

35

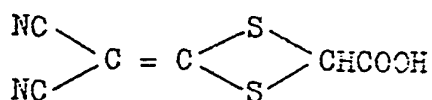
blev 30 ml chloroform sat til reaktionsblandingen, og
blandingen blev vasket med 1 normal svovlsyre, 5% vandig
carbonatopløsning og derpå en mættet vandig natriumchlo-
ridopløsning. Blandingen blev derefter tørret over vand-
frit magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet blev afdestil-
leret under vakuum. Inddampningsresten blev underkastet
silicagel-søjlekromatografi, hvilket gav 0,23 g tert.-
butyl-4-dicyanomethylen-1,3-dithietan-2-carboxylat under
anvendelse af chloroform som elueringsmiddel.

NMR-spektrum (CDCl_3)

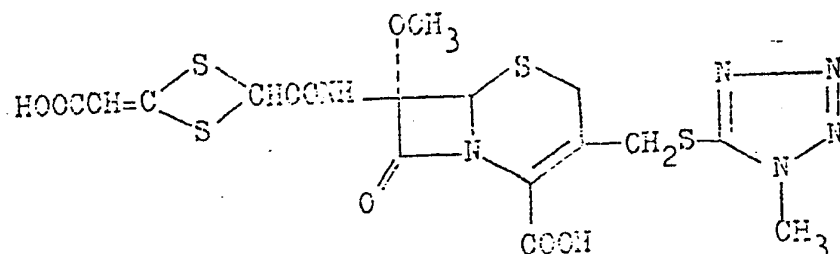
δ (ppm): 1,54 (9H, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$),

5,02 (1H, $=\text{C} \begin{array}{c} \text{S} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \end{array} \text{CH-}$).

REFERENCEEKSEMPEL 11:



Til 0,23 g tert.-butyl-4-dicyanomethylen-1,3-dithietan-2-
carboxylat fremstillet som i referenceeksempel 9, blev
tilsat 2 ml anisol og 6 ml trifluoreddikesyre, og blan-
dingen blev omrørt ved stuetemperatur i 3 timer. Opløs-
ningsmidlerne blev afdestilleret under vakuum, og 10 ml
hexan blev blandet med indampningsresten efterfulgt af
omrøring i 10 minutter. Opløsningsmidlet blev fjernet ved
dekantering. Derpå blev samme procedure anvendt to gange
på den således dannede rest. Resten blev derpå tørret un-
der vakuum, hvilket gav 0,8 g 4-dicyanomethylen-1,3-di-
thietan-2-carboxylsyre.

EKSEMPEL 14

(a). I 20 ml methylenchlorid blev opløst 0,714 g 4-(tert.-butoxycarbonylmethylen)-1,3-dithietan-2-carboxylsyre. Derpå blev 0,454 g pyridin sat til opløsningen efterfulgt af afkøling til en temperatur under 5 °C. Der-

15 efter blev 0,630 g phosphorpentachlorid sat til blandingen til frembringelse af reaktion i 1 time ved en temperatur under 10 °C. Den opnåede reaktionsblanding blev afkølet til ca. -50 °C, og til reaktionsblandingen blev dråbevis tilsat en opløsning fremstillet ved opløsning af

20 1,5 g 7β-amino-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl-Δ³-cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester i 15 ml methylenchlorid. Derpå blev 3 ml pyridin tilsat, og reaktionen blev gennemført i 1 time ved fra -30 til -35 °C. Efter fuldførelse af reaktionen blev 20 ml 6 normal salt-

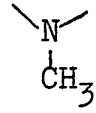
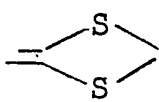
25 syre sat til reaktionsblandingen ved en temperatur under 0°C. Det dannede methylenchloridlag blev skilt fra, og det vandige blev yderligere ekstraheret med 20 ml methylenchlorid. Ekstrakten blev forenet med methylenchloridlaget, og blandingen blev vasket 2 gange med hver 20

30 ml mættet vandig natriumchloridopløsning, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet blev afdestilleret til opnåelse af 1,89 g af en brun karamelagtig inddampningsrest. Inddampningsresten blev underkastet silicagel-søjlekromatografi, hvilket gav 0,308 g 7β-[(4-tert.-butoxycarbonylmethylen)-1,3-dithietan-2-yl]carbox-

35 amido-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-Δ³-cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester under anvendelse af

en blanding af ethylacetat og n-hexan i rumfangsforholdet 2:1 som elueringsmiddel.

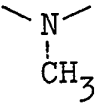
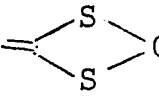
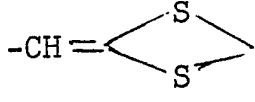
NMR-spektrum (D_6 -DMSO)

5	δ (ppm):	1,40 (9H, tert.-butyl),
		3,44 (3H, ---OCH ₃),
		3,88 (3H, ),
10		5,23 (1H, H fra C ₆),
		5,33 (1H,  CH-),
		6,88 (1H, -CH(C ₆ H ₅) ₂),
15		9,66 (1H, -CONH-).

(b). I 1,7 ml anisol blev opløst 0,3 g af det i trin (a) fremstillede produkt. Efter afkøling af opløsningen til en temperatur under -5 °C blev 5,1 ml trifluoreddikesyre dråbevis sat til opløsningen ved en temperatur under 0°C. Derefter blev reaktionen gennemført i 30 minutter ved 0-5 °C, og derpå i yderligere 30 minutter ved 5-10 °C. Efter fuldførelse af reaktionen, blev anisol og trifluoreddikesyre afdestilleret under vakuum, og inddampningsresten omdannet til pulver ved tilsætning af ether. Pulveret blev vasket grundigt med ether og tørret, hvilket gav 0,1584 g svagt lysegult pulveragtigt 7β-[4-(carboxymethylen)-1,3-dithietan-2-yl]carboxamido-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-Δ³-cephem-4-carboxylsyre.

NMR-spektrum (D_6 -DMSO)

δ (ppm): 3,43 (3H, ---OCH₃),

- 3,94 (3H, ) ,
- 5,17 (1H, H fra C₆) ,
- 5,33 (1H, ) ,
- 5,84 (1H, ) ,
- 9,63 (1H, -CONH-) .

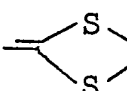
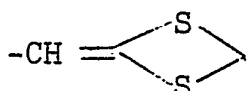
REFERENCEEKSEMPEL 12:

- En blanding af 80 ml dimethoxyethan og 20 ml tetrahydrofuran, som begge var befriet for oxygen ved destillation, blev afkølet til under -70 °C i en nitrogenstrøm, og efter tilsætning af denne blanding af 2 ml N-isopropylcyclohexylamin og 6,86 ml af en 15% n-butyl-lithium/n-hexan-opløsning blev 1,16 g tert.-butylacetat tilsat blandingen dråbevis. Reaktionen blev gennemført i 30 minutter ved en temperatur under -70 °C, og derpå blev 0,664 ml carbondisulfid sat til reaktionsblandingen i løbet af ca. 30 minutter ved en temperatur under -72 °C. Reaktionsblandingen udviste en lysegul farve. Efter at reaktionen var forløbet i 20 minutter ved en temperatur under -70 °C, blev 6,8 ml 15% n-butyl-lithium/n-hexan-opløsning dråbevis sat til reaktionsblandingen i løbet af 15 minutter ved en temperatur under -72 °C. Derefter blev reaktionen yderligere gennemført i 20 minutter ved en temperatur under -70 °C, og derpå blev en opløsning indeholdende krystaller af natriumdiiiodacetat fremstillet ud fra 0,48 g 50% natriumhydrid og 3,12 g diiodeddikesyre i 15 ml dimethoxyethan sat til reaktionsblandingen. Reaktionsblandingsens temperatur fik lov at stige til stuetemperatur, og reaktionsblandingen fik yderligere lov til at reagere natten over. Opløsningsmidlet blev afdestilleret,

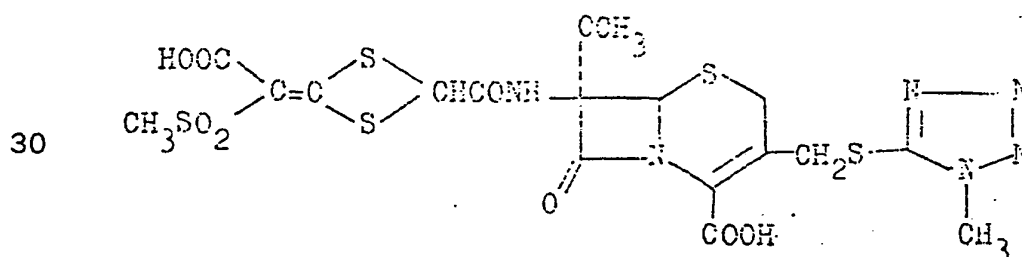
og det opnåede sortbrune olieagtige materiale blev ekstraheret ved tilsætninger af 50 ml kold ether og 20 ml 1 normal saltsyre.

- 5 Det vandige lag blev yderligere ekstraheret ved tilsætning af 30 ml kold ether, og ekstrakterne blev kombineret. Denne blanding blev vasket to gange med hver 30 ml mættet vandig natriumchloridopløsning, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, og etheren blev derpå afdestilleret
- 10 til opnåelse af 3 g af et brunt olieagtigt produkt. Produktet blev underkastet silicagel-søjlekromatografi, hvilket gav 0,564 g 4-(tert.-butoxycarbonylmethylen)-1,3-dithietan-2-carboxylsyre under anvendelse af en blanding af chloroform, methanol og myresyre i rumfangsforholdet
- 15 95:5:2 som elueringsmiddel.

NMR-spektrum (D_6 -DMSO)

- 20 δ (ppm): 1,45 (9H, tert.-butyl),
- 5,03 (1H, ) ,
- 5,69 (1H, ).

25 EKSEMPEL 15



- 35 (a). I 8 ml methylenchlorid blev opløst 0,32 g 7 β -amino-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester. Efter afkøling af opløsningen til -30 °C blev 0,48 g pyridin sat til opløs-

ningen. Derpå blev en opløsning fremstillet ved opløsning af 0,37 g 4-[(tert.-butoxycarbonyl)(methylsulfonyl)methylen]-1,3-dithietan-2-carboxylsyre i 8 ml methylenchlorid og tilsætning dertil af 0,25 g phosphorpentachlorid og 0,18 g pyridin dråbevis sat til opløsningen ved en temperatur på fra -40 til -30 °C. Efter omrøring af blandingen i 1 time ved fra -30 til -20 °C blev 50 ml chloroform sat til blandingen, og den resulterende blanding blev vasket med 1% saltsyre, vand og derpå mættet vandig natriumchloridopløsning og tørret over vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet blev afdestilleret under vakuum, og indampningsresten blev underkastet silicagel-søjlekromatografi, hvilket gav 0,25 g 7β-{4-[(tert.-butoxycarbonyl)-(methylsulfonyl)methylen]-1,3-dithietan-2-yl}carboxamido-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester under anvendelse af en blanding af chloroform og 2-propanol i rumfangsforholdet 40:1 som elueringsmiddel.

20 NMR-spektrum (CDCl_3)

5 δ (ppm): 1,54 (9H, tert.-butyl),
 10 3,18 (3H, CH_3SO_2),
 15 3,18 (3H, CH_3SO_2),
 3,58 (3H, $-\text{OCH}_3$),
 25 3,84 (3H, $-\text{N}-\text{CH}_3$),
 4,16 (2H, $-\text{CH}_2-$ fra C_3),
 5,07 (1H, H fra C_6),
 30 5,31 (1H, $-\text{CH}=\text{S}-\text{CH}_2-$),
 6,91 (1H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$),
 35 7,30 (10H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$).

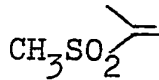
(b). Til 2,5 ml anisol blev tilsat 0,2 g af det ovenfor i trin (a) fremstillede produkt. Opløsningen blev afkølet til -20 °C, og derpå blev dråbevis tilsat 10 ml trifluor-

5 eddikesyre ved fra -20 til -10 °C. Efter omrøring af blandingen i 20 minutter ved samme temperatur blev blandingen yderligere omrørt i 40 minutter ved 10 °C. Opløsningsmidlet blev afdestilleret under vakuum, indampningsresten blev blandet med 30 ml ether, og blandingen blev omrørt i 20 minutter. Reaktionsblandingen blev filtreret under vakuum, og det opsamlede bundfald blev vasket grundigt med ether og tørret under vakuum, hvilket

10 gav 0,08 g 7β-{4-[(carboxy)(methysulfonyl)-methylen]-1,3-dithietan-2-yl}carboxamido-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-Δ³-cephem-4-carboxylsyre.

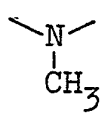
15

NMR-spektrum (D₆-DMSO)

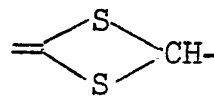
δ (ppm): 3,20 (3H, CH_3SO_2 ),

3,45 (3H, ---OCH₃),

20 3,62 (2H, -CH₂- fra C₂),

3,94 (3H, ),

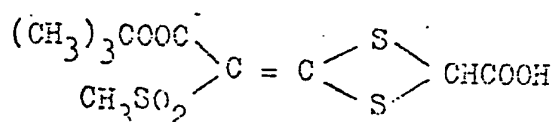
4,30 (2H, -CH₂- fra C₃),

25 5,13 (1H) } H fra C₆ og  .

5,17 (1H) }

REFERENCEEKSEMPEL 13:

30



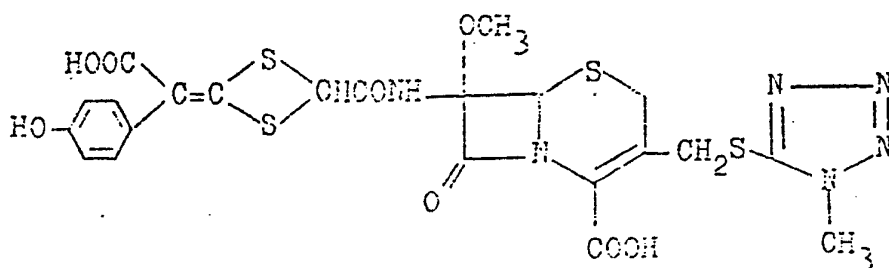
35

I 65 ml tert.-butanol blev opløst 2,05 g tert.-butyl-methylsulfonylacetat. Efter tilsætning af 1,32 g kalium tert.-butylat blev blandingen omrørt i 5 minutter. Der-

efter blev der dråbevis sat 0,91 g carbondisulfid til
 blandingen efterfulgt af omrøring i 5 minutter, hvorpå
 1,32 g kalium tert.-butylat blev sat til blandingen
 efterfulgt af omrøring i 1 time. Derpå blev 3,8 g diiod-
 eddikesyre og 1,32 g kalium tert.-butylat sat til blan-
 5 dingen, og den resulterende blanding blev omrørt natten
 over. Opløsningsmidlet blev afdestilleret fra reaktions-
 blandingen under vakuum. Inddampningsresten blev vasket
 med vand, indstillet på pH 2 med 10% saltsyre og ekstra-
 10 heret med ethylacetat. Ekstrakten blev vasket med vand og
 derpå med mættet vandig natriumchloridopløsning, tørret
 over vandfrit magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet blev
 afdestilleret under vakuum. Inddampningsresten blev
 underkastet silicagel-søjlekromatografi, hvilket gav 1,7
 15 g 4[(tert.-butoxycarbonyl)(methylsulfonyl)methylen]-1,3-
 dithietan-2-carboxylsyre under anvendelse af en blanding
 af chloroform og methanol i rumfangsforholdet 50:1 som
 elueringsmiddel.

20 NMR-spektrum (CDCl_3)
 δ (ppm): 1,52 (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{COOC}-$),
 3,20 (3H, CH_3SO_2-).

EKSEMPEL 16

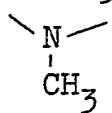
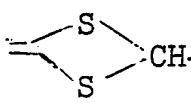
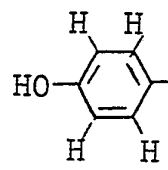


(a). I 1,5 ml methylenchlorid blev opløst 0,6 g 4-(4-
 tert.-butoxy- α -tert.-butoxycarbonylbenzyliden)-1,3-dithi-
 etan-2-carboxylsyre. Efter tilsætning af 0,2 ml pyridin
 og yderligere 0,285 g phosphorpentachlorid under isafkø-
 35 ling blev blandingen omrørt i 7 minutter. Opløsningen
 blev sat til en opløsning fremstillet ved opløsning af

0,5 g 7β-amino-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thio-
methyl-Δ³-cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester i 15 ml
methylenchlorid, afkøling til -30 til -40 °C og tilsæt-
ning af 0,45 ml pyridin, og blandingen blev omrørt i 20
5 minutter ved samme temperatur.

Reaktionsblandingen blev blandet med 60 ml chloroform,
vasket med ca. 30 ml vand, ca. 30 ml 1-2% saltsyre og
derpå 30 ml vand, tørret over vandfrit magnesiumsulfat,
10 og opløsningsmidlet blev derpå afdestilleret under va-
kuum. Inddampningsresten blev underkastet silicagel-
søjlekromatografi, hvilket gav 0,4 g 7β-[4-(4-tert.-but-
oxy-α-tert.-butoxycarbonylbenzyliden)-1,3-dithietan-2-
yl]carboxamido-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thio-
15 methyl-Δ³-cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester under an-
vendelse af en blanding af benzen og ethylacetat i rum-
fangsforholdet 11:2 som elueringsmiddel.

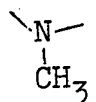
NMR-spektrum (CDCl₃)

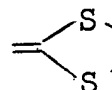
20 δ (ppm): 1,35 (9H), }
1,47 (9H), } tert.-butyl
3,60 (5H, ---OCH₃ og -CH₂- fra C₂),
3,83 (3H, ,)
25 4,83 (1H, ,)
5,08 (1H, H fra C₆),
30 6,92 (1H, -CH(C₆H₅)₂),
6,94 (2H) }
7,15 (2H) } 

(b). I en blanding af 10 ml trifluoreddikesyre og 2 ml anisol blev opløst 0,4 g af det ovenfor i trin (a) fremstillede produkt under isafkøling. Blandingen blev omrørt i ca. 30 minutter ved 10 °C. Opløsningsmidlet blev afdestilleret under vakuum, og 40 ml ether blev sat til inddampningsresten til dannelse af bundfald, som blev opsamlet ved filtrering og vasket med ether, hvilket gav ca. 0,2 g 7β-[4-(α-carboxy-4-hydroxybenzyliden)-1,3-dithietan-2-yl]carboxamido-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-Δ³-cephem-4-carboxylsyre.

NMR-spektrum (D₆-DMSO)

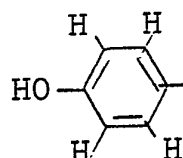
δ (ppm): 3,42 (3H, ---OCH₃),

3,94 (3H, ),

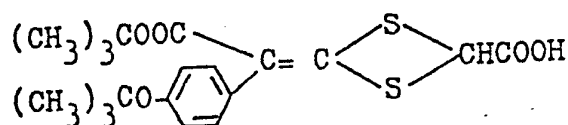
5,15 (2H, H fra C₆ og ),

6,74 (2H) }

7,03 (2H) }



REFERENCEEKSEMPEL 14:



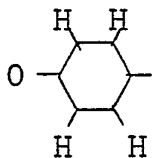
30

Til 8,6 ml af en 15% kalium tert.-butylat/tert.-butanolopløsning blev tilsat 2,5 g tert.-butyl-4-tert.-butoxyphenylacetat og 25 ml vandfrit tetrahydrofuran under omrøring ved stuetemperatur. Efter omrøring af blandingen i 2-3 minutter blev 0,6 ml carbondisulfid dråbevis sat til blandingen efterfulgt af omrøring i 10 minutter. Derpå blev 8,6 ml af en 15% kalium tert.-butylat/tert.-butanol-

opløsning sat til blandingen efterfulgt af omrøring i 5 minutter, yderligere 8,6 ml af en 15% kalium tert.-butylat/tert.-butanolopløsning blev sat til blandingen, og endelig blev 1,22 g dichloreddikesyre dråbevis sat til
 5 blandingen ved ca. 30 °C efterfulgt af omrøring i 40 minutter ved stuetemperatur.

Efter tilsætning af dichloreddikesyre til reaktionsblandingen, indtil denne blev svagt alkalisk, blev opløsningsmidlet afdestilleret under vakuum, og inddampningsresten blev blandet med isvand efterfulgt af vask med ether. Derpå blev 0,5 ml 3 normal saltsyre sat til blandingen, og produktet blev ekstraheret med ether. Til ekstrakten blev yderligere sat 0,5 ml 3 normal saltsyre.
 10 Produktet blev ekstraheret med ether, og denne procedure blev gentaget en gang til. Hver ekstraktfraktion blev efterprøvet ved silicagel-tyndtlagskromatografi, og de fraktioner, der indeholdt slutproduktet, blev opsamlet og tørret over vandfrit magnesiumsulfat. Derpå blev opløsningsmidlet afdestilleret under vakuum, hvilket gav 1,3 g
 15 4-(4-tert.-butoxy- α -tert.-butoxycarbonylbenzyliden)-1,3-dithietan-2-carboxylsyre.

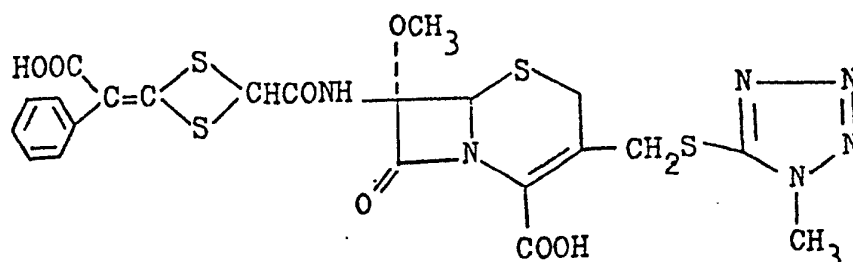
NMR-spektrum (D_6 -DMSO)

25 δ (ppm): 1,35 (9H) }
 1,48 (9H) } $(CH_3)_3C-$,
 4,85 (1H, $=C \begin{matrix} \diagup S \\ \diagdown S \end{matrix} CH-$),
 30 6,93 (2H) }
 7,15 (2H) } 

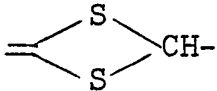
35

EKSEMPEL 17

5



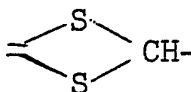
(a). I 15 ml methylenchlorid blev opløst 0,5 g 4-(α -tert.-butoxycarbonylbenzyliden)-1,3-dithietan-2-carboxylsyre. Efter tilsætning af 0,2 ml pyridin og yderligere 0,285 g phosphorpentachlorid under isafkøling blev blandingen omrørt i ca. 20 minutter. Derpå blev der ved behandling af reaktionsblandingen som i eksempel 16(a), men under anvendelse af en blanding af benzen og ethylacetat i rumfangsforholdet 9:2 som elueringsmiddel for silicagel-søjlekromatografi, opnået ca. 0,4 g 7 β -[4-(α -tert.-butoxycarbonylbenzyliden)-1,3-dithietan-2-yl]carboxamido-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester.

NMR-spektrum (CDCl_3)
 δ (ppm): 1,46 (9H, tert.-butyl),
 3,58 (5H, ---OCH₃ og -CH₂- fra C₂),
 3,80 (3H, ),
 4,85 (1H, ),
 5,08 (1H, H fra C₆),
 6,93 (1H, -CH(C₆H₅)₂),
 omtrentlig 7,34 (15H, C₆H₅- og (C₆H₅)₂CH-).

(b). Ved behandling af 0,4 g af det ovenfor i trin (a) fremstillede produkt analogt med eksempel 16(b) blev der opnået ca. 0,2 g 7 β -[4-(α -carboxybenzyliden)-1,3-dithi-

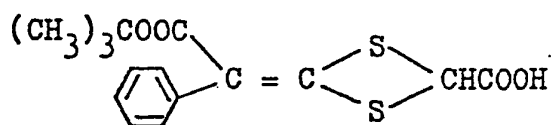
etan-2-yl]carboxamido-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre.

NMR-spektrum (D_6 -DMSO)

5 δ (ppm): 3,41 (3H, ---OCH₃),
 3,92 (3H, ),
 5,16 (1H) }
 5,19 (1H) } H fra C₆ og  CH-
 10 7,28 (5H, C₆H₅-).

REFERENCEEKSEMPEL 15:

15



20

Til 15,6 g af en 15% kalium tert.-butylat/tert.-butanolopløsning blev tilsat 4 g tert.-butyl-phenylacetat og derpå 1,6 g carbondisulfid under omrøring ved stuetemperatur. Efter omrøring af blandingen i 15 minutter blev 20
 25 ml vandfrit tetrahydrofuran og derpå 31,2 g af en 15% kalium tert.-butylat/tert.-butanolopløsning sat til blandingen, og derpå blev der ved 30-40 °C dråbevis sat 2,7 g dichloreddikesyre til blandingen efterfulgt af omrøring i 30 minutter ved samme temperatur til afslutning af omsætningen.
 30

35

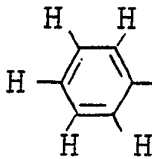
Efter tilsætning af dichloreddikesyre til reaktionsblandingen, indtil blandingen blev svagt alkalisk, blev opløsningsmidlet afdestilleret under vakuum, og indampningsresten blev blandet med isvand efterfulgt af vask med ether. Derpå blev 0,5 ml 3 normal saltsyre sat til blandingen, og produktet blev ekstraheret med ether. Til

ekstrakten blev yderligere sat 0,5 ml 3 normal saltsyre. Produktet blev ekstraheret med ether, og proceduren blev gentaget endnu en gang. Hver af de opsamlede fraktioner blev efterprøvet ved silicagel-tyndtlagskromatografi, og de fraktioner, der indeholdt det ønskede materiale, blev opsamlet og tørret over vandfrit magnesiumsulfat. Derpå blev opløsningsmidlet afdestilleret under vakuum, hvilket gav ca. 1 g 4-(α -tert.-butoxycarbonylbenzyliden)-1,3-dithietan-2-carboxylsyre.

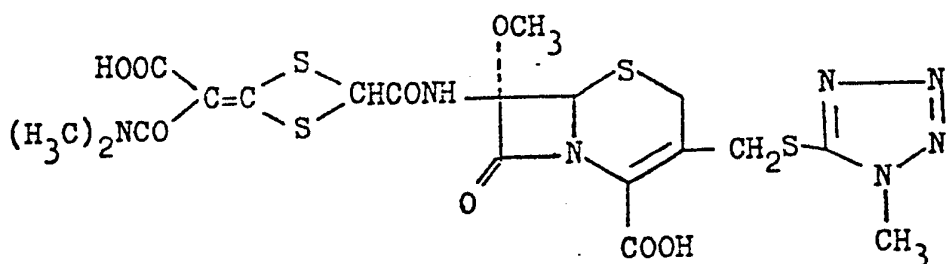
NMR-spektrum (D_6 -DMSO)

δ (ppm): 1,40 (9H, $(CH_3)_3COOC-$),

5,17 (1H, $=C \begin{array}{c} \diagup S \diagdown \\ \diagdown S \diagup \end{array} CH-$),

omtrentlig 7,30 (5H, ).

EKSEMPEL 18

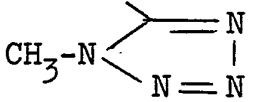
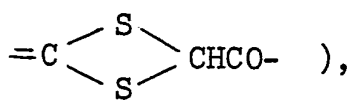


(a). I 15 ml methylenchlorid blev opløst 500 mg 4-(tert.-butoxycarbonyl-N,N'-dimethylcarbomoylmethylen)-1,3-dithietan-2-carboxylsyre. Efter tilsætning af 0,19 ml pyridin og yderligere 163 mg phosphorpentachlorid under isafkøling blev blandingen omrørt i ca. 5 minutter. Opløsningen blev sat til en opløsning fremstillet ved opløsning af 500 mg 7 β -amino-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre i 15 ml methylenchlorid og efterfølgende tilsætning af 0,3 ml pyri-

din til opløsningen under afkøling af denne til -30°C , og den samlede blanding blev omrørt i ca. 30 minutter ved denne temperatur.

- 5 Til reaktionsblandingen blev sat ca. 60 ml chloroform. Blandingen blev vasket med ca. 30 ml vand, ca. 30 ml 1-2% vandig saltsyre, og derpå tre gange med hver ca. 30 ml vand og tørret over vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet blev afdestilleret under vakuum, og inddampningsresten blev underkastet silica-gel søjlekromatografi, hvilket gav 200 mg 7 β -[(4-tert.-butoxycarbonyl-N,N-dimethylcarbamoylmethylen)-1,3-dithietan-2-yl-carboxamido]-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester under anvendelse af en blanding af benzen og ethylacetat i rumfangsforholdet 3:2 som elueringsmiddel.

NMR-spektrum (CDCl_3)

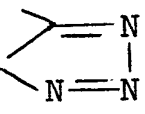
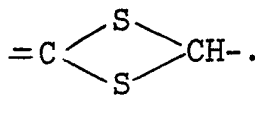
- 20 δ (ppm): 1,48 (9H, tert.- C_4H_9 -),
 2,96 (6H, $(\text{CH}_3)_2\text{NCO}$ -),
 3,60 (5H, CH_3O og $-\text{CH}_2-$ fra C_2),
 3,84 (3H, CH_3 -N ),
 25 4,93 (1H, $=\text{C}$ ),
 5,06 (1H, H fra C_6),
 30 6,90 (1H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$).

- 35 (b). I en blanding af 10 ml trifluoreddikesyre og 2 ml anisol blev opløst det ovenfor i trin (a) fremstillede produkt under isafkøling. Blandingen blev omrørt i ca. 30 minutter ved 15°C . Opløsningsmidlet blev afdestilleret under vakuum, 30 ml ether blev sat til inddampningsresten, og det dannede bundfald blev opsamlet ved filtrering

og vasket med ether, hvilket gav 100 mg 7β-[(4-carboxy-N,N-dimethylcarbamoylmethylen)-1,3-dithietan-2-yl-carbox-amido]-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl-Δ³-cephem-4-carboxylsyre.

5

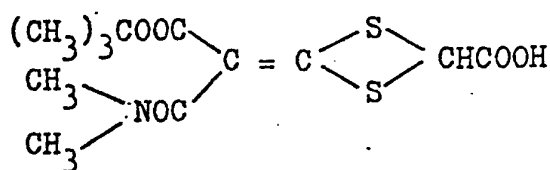
NMR-spektrum (D₆-DMSO)

δ (ppm): 2,87 (6H, (CH₃)₂NCO-),
 3,43 (3H, CH₃O-),
 3,94 (3H, CH₃-N ),
 5,16 (1H) }
 5,25 (1H) } H fra C og  CH-.

15

REFERENCEEKSEMPEL 16:

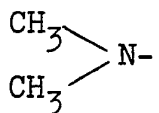
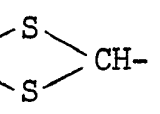
20



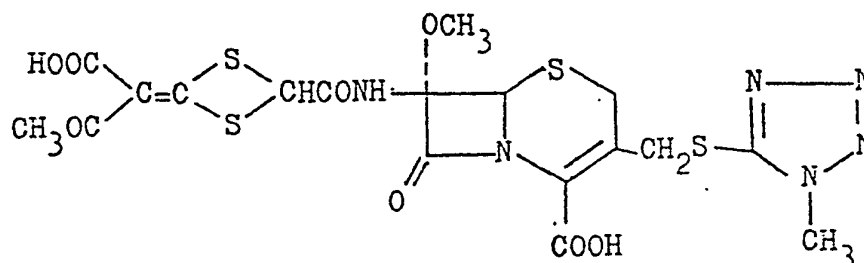
25

Ved behandling af tert.-butyl-dimethylcarbamoylacetat som i referenceeksempel 15 blev der fremstillet 4-[(tert.-butoxycarbonyl)(dimethylcarbamoyl)methylen]-1,3-dithietan-2-carboxylsyre.

NMR-spektrum (CDCl₃)

δ (ppm): 1,50 (9H, (CH₃)₃COOC-),
 3,02 (6H, ),
 4,97 (1H, =C  CH-).

35

EKSEMPEL 19

(a). I 15 ml methylenchlorid blev opløst 0,87 g 4-[(acetyl)(tert.-butoxycarbonyl)methylen]-1,3-dithietan-2-carboxylsyre. Efter tilsætning af 0,474 g pyridin og yderligere 0,624 g phosphorpentachlorid under isafkøling blev blandingen omrørt i 30 minutter. Denne opløsning blev sat til en opløsning fremstillet ved opløsning af 0,6 g 7β-amino-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-Δ³-cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester i 20 ml methylenchlorid, afkøling af opløsningen til -30 °C og tilsætning af yderligere 1 ml pyridin, og den samlede blanding blev omrørt ved samme temperatur i 1 time. Til reaktionsblandingen blev tilsat 10 ml vand, 1 ml 1 normal saltsyre og 30 ml chloroform. Chloroformlaget blev skilt fra, vasket grundigt med 1% saltsyre til fuldstændig fjernelse af pyridin, derpå vasket med vand, tørret over vandfrit natriumsulfat, og opløsningsmidlet blev afdestilleret under vakuum. Inddampningsresten blev underkastet silicagel-søjlekromatografi, hvilket gav 0,55 g 7β-{4-[(acetyl)-(tert.-butoxycarbonyl)methylen]-1,3-dithietan-2-yl}carboxamido-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-Δ³-cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester under anvendelse af en blanding af benzen og ethylacetat i rumfangsforholdet 10:2 som elueringsmiddel.

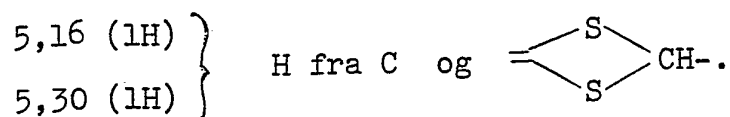
NMR-spektrum (CDCl_3)

	δ (ppm):	1,53 (9H, tert.-butyl),
		2,45 (3H, $\text{CH}_3\text{OC-}$),
5		3,56 (5H, $---\text{OCH}_3$ og $-\text{CH}_2-$ fra C_2),
		3,82 (3H, $\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$),
		4,37 (2H, $-\text{CH}_2\text{S-}$ fra C_3),
10		4,94 (1H, $\begin{array}{c} \diagup \text{S} \diagdown \\ \diagdown \text{S} \diagup \end{array} \text{CH-}$),
		5,09 (1H, H fra C_6),
		6,94 (1H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$),
15		7,20-7,50 (10H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$).

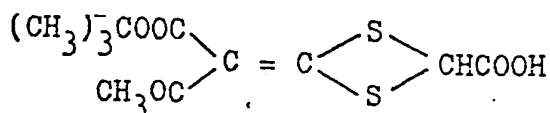
(b). I en blanding af 12 ml trifluoreddikesyre og 3 ml anisol blev opløst 0,55 g af det ovenfor i trin (a) fremstillede produkt ved -5°C . Blandingen blev omrørt ved 15°C i 20 minutter. Opløsningsmidlet blev afdestilleret under vakuum, 20 ml ether blev sat til inddampningsresten, og det dannede bundfald blev opsamlet ved filtrering og vasket med ether, hvilket gav 0,33 g 7 β -{4-[(acetyl)-(carboxy)methylen]-1,3-dithietan-2-yl}carboxamido-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre.

NMR-spektrum (D_6 -DMSO)

30	δ (ppm):	2,38 (3H, $\text{CH}_3\text{OC-}$),
		3,43 (3H, $---\text{OCH}_3$),
		3,94 (3H, $\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$),
35		4,32 (2H, $-\text{CH}_2\text{S-}$ fra C_3),

REFERENCEEKSEMPEL 17:

5

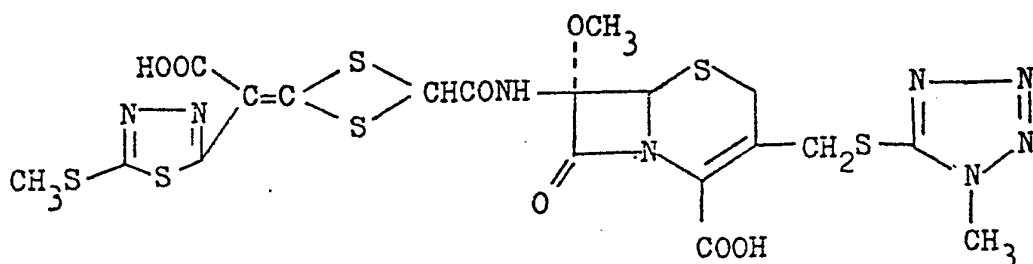


- 10 Til 150 ml tert.-butanol blev tilsat 4,8 g natriumhydrid (50% i olie). Derpå blev 15,8 g tert.-butylacetoacetat gradvis tilsat blandingen. Efter yderligere tilsætning af 7,6 g carbondisulfid under isafkøling blev blandingen omrørt i 18 timer ved stuetemperatur. Derpå blev der gradvist under isafkøling tilsat 4,8 g natriumhydrid (50% i olie), og efter omrøring af blandingen i 2 timer ved stuetemperatur blev 16,7 g kaliumdichloracetat sat til blandingen efterfulgt af omrøring i yderligere 2 timer. Den opnåede reaktionsblanding blev inddampet under vakuum. Inddampningsresten blev blandet med 300 ml ethylacetat og 200 ml isvand, og blandingen blev indstillet på pH 3-4 med 1 normal saltsyre. Det organiske lag blev vasket med en vandig natriumchloridopløsning, og ekstraheret med en mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning.
- 20 Ekstrakten blev vasket med 50 ml ethylacetat, indstillet på pH 3-4 med 1 normal saltsyre og ekstraheret med 200 ml ethylacetat. Ethylacetatekstrakten blev vasket med en vandig natriumchloridopløsning, tørret over vandfrit natriumsulfat og derpå inddampet. Inddampningsresten blev vasket med 50 ml af en blanding af petroleumsether og ether i rumfangsforholdet 10:1 og opløst i 5 ml ether. Derpå blev 50 ml petroleumsether gradvist sat til opløsningen, og de udfældede krystaller blev opsamlet ved filtrering, hvilket gav 10 g 4-[(acetyl)(tert.-butoxycarbonyl)methylen]-1,3-dithietan-2-carboxylsyre.
- 35

NMR-spektrum (CDCl_3)

δ (ppm): 1,53 (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{COOC-}$),
 2,49 (3H, $\text{CH}_3\text{OC-}$),
 4,94 (1H, $=\text{C} \begin{array}{c} \text{S} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH-} \end{array}$).

EKSEMPEL 20



(a). I 20 ml methylenchlorid blev opløst 1,1 g 4-[(tert.-butoxycarbonyl)(5-methylthio-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methylen]-1,3-dithietan-2-carboxylsyre. Efter tilsætning af 0,462 g pyridin og yderligere 0,606 g phosphorpentachlorid under isafkøling blev blandingen omrørt i 30 minutter. Denne opløsning blev sat til en opløsning fremstillet ved opløsning af 0,9 g 7 β -amino-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyrebenzhydrylester i 30 ml methylenchlorid, afkøling af opløsningen til -30 °C og tilsætning af 0,75 ml pyridin, og den samlede blanding blev omrørt i 1 time ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen blev blandet med 10 ml vand og 40 ml chloroform. Derpå blev det dannede chloroformlag vasket omhyggeligt med 1% saltsyre til fuldstændig fjernelse af pyridin, og derpå vasket med vand, tørret over vandfrit natriumsulfat, og opløsningsmidlet afdestilleret under vakuum. Inddampningsresten blev underkastet silica-gel-søjlekromatografi, hvilket gav 0,2 g 7 β -{4-[(tert.-butoxycarbonyl)(5-methylthio-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methylen]-1,3-dithietan-2-yl}carboxamido-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyrebenzhydrylester under anvendelse af en blanding af benzen

og ethylacetat i rumfangsforholdet 10:2 som elueringsmiddel.

NMR-spektrum (CDCl_3)

5	δ (ppm):	1,58 (9H, tert.-butyl),
		2,72 (3H, $\text{CH}_3\text{S-}$),
		3,58 (3H, ---OCH_3),
		3,80 (3H, $\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$),
10		4,36 (2H, $\text{-CH}_2\text{S-}$ fra C_3),
		5,03 (1H) } H fra C_6 og $\begin{array}{c} \text{S} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH-} \end{array}$
		5,09 (1H) }
15		6,90 (1H, $\text{-CH(C}_6\text{H}_5)_2$),
		7,10-7,50 (10H, $\text{-CH(C}_6\text{H}_5)_2$)

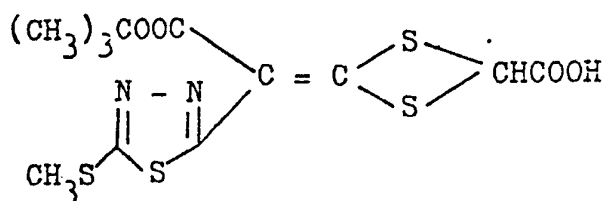
(b). I en blanding af 8 ml trifluoreddikesyre og 2 ml anisol blev opløst 0,2 g af det ovenfor i trin (a) fremstillede produkt ved -5°C efterfulgt af omrøring i 1 time ved $17-18^\circ\text{C}$. Opløsningsmidlet blev afdestilleret under vakuum, 20 ml ether blev sat til inddampningsresten, og det dannede bundfald blev opsamlet ved filtrering og vasket med ether, hvilket gav 0,05 7 β -{4-[(carboxy)(5-methylthio-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methylen]-1,3-dithietan-2-yl}carboxamido-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre.

NMR-spektrum (D_6 -DMSO)

30	δ (ppm):	2,75 (3H, $\text{CH}_3\text{S-}$),
		3,45 (3H, ---OCH_3),
		3,94 (3H, $\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$),
35		4,30 (2H, $\text{-CH}_2\text{S-}$ fra C_3),
		5,19 (1H) } H fra C_6 og $\begin{array}{c} \text{S} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH-} \end{array}$
		5,35 (1H) }

REFERENCEEKSEMPEL 18:

5



I 100 ml tert.-butanol blev opløst 1,58 g metallisk ka-
 lium. Efter tilsætning af 10 g tert.-butyl-5-methylthio-
 1,3,4-thiadiazol-2-acetat blev blandingen omrørt i 20 mi-
 10 nutter. Derpå blev der dråbevis tilsat 3,25 g carbondi-
 sulfid i løbet af 10 minutter. Efter omrøring af blan-
 dingen i 1 time blev der gradvis tilsat 4,55 g kalium-
 tert.-butylat efterfulgt af omrøring i 20 minutter, og
 15 derpå blev der sat 6,83 g kaliumdichloracetat til blan-
 dingen efterfulgt af omrøring i 18 timer. Reaktionsblan-
 dingen blev inddampet under vakuum, og inddampningsresten
 blev blandet med 300 ml ethylacetat og 200 ml isvand.
 Blandingen blev indstillet på pH 3-4 med 1 normal salt-
 20 syre, og det organiske lag blev vasket med en vandig na-
 triumchloridopløsning og derpå ekstraheret med 1000 ml af
 en mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning. Eks-
 trakten blev vasket med 100 ml ethylacetat, indstillet på
 pH 3-4 med 5 normal saltsyre, og derpå ekstraheret med
 25 200 ml ethylacetat. Ethylacetatektrakten blev vasket med
 en vandig natriumchloridopløsning, tørret over vandfrit
 natriumsulfat og inddampet. Inddampningsresten blev
 underkastet silica-gel søjlekromatografi, hvilket gav 1 g
 4-[(tert.-butoxycarbonyl)(5-methylthio-1,3,4-thiadiazol-
 2-yl)methylen]-1,3-dithietan-2-carboxylsyre under anven-
 30 delse af chloroform og derpå chloroform og methanol i
 rumfangsforholdet 50:1 som elueringsmidler.

35

NMR-spektrum (CDCl_3)

δ (ppm): 1,59 (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{COOC-}$),

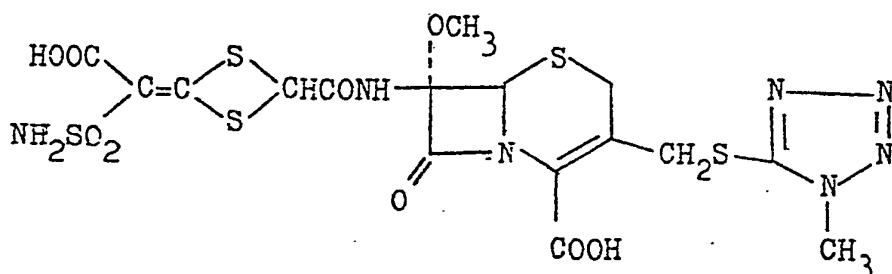
2,79 (3H, $\text{CH}_3\text{S-}$),

5

4,99 (1H, $=\text{C} \begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{S} \end{smallmatrix} \text{CH-}$).

EKSEMPEL 21

10



15

(a). I 12 ml vandfrit tetrahydrofuran blev opløst 0,2 g 4-[(benzhydryloxy carbonyl)(sulfamoyl)methylen]-1,3-dithietan-2-carboxylsyre, 0,25 g 7β-amino-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester og 0,1 g N,N'-dicyclohexylcarbodiimid. Opløsningen blev omrørt natten over ved stuetemperatur. Uopløselige bestanddele blev frafiltreret, og opløsningsmidlet blev afdestilleret fra filtratet under vakuum. Inddampningsresten blev underkastet silicagel-søjlekromatografi, hvilket gav 0,095 g 7β-{4-[(benzhydryloxy carbonyl)(sulfamoyl)methylen]-1,3-dithietan-2-yl}carboxamido-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester under anvendelse af en blanding af chloroform og 2-propanol i rumfangsforholdet 9:1 som elueringsmiddel.

25

30

35

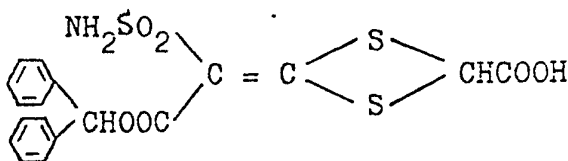
(b). I 10 ml methylenchlorid blev opløst 0,095 g af det ovenfor i trin (a) dannede produkt. Efter tilsætning af 0,5 ml anisol blev blandingen afkølet til -20°C . Derpå blev 2 ml trifluoredikesyre sat til blandingen dråbevis ved fra -20 til -15°C , og efter omrøring af blandingen i

30 minutter ved samme temperatur blev den resulterende blanding yderligere omrørt i 1 time ved 0-3 °C. Opløsningsmidlet blev afdestilleret fra reaktionsblandingen under vakuum, og 15 ml ether blev sat til inddampningsresten efterfulgt af omrøring i 30 minutter. Reaktionsblandingen blev derpå filtreret under vakuum, og det dannede bundfald blev grundigt vasket og tørret under vakuum, hvilket gav 0,034 g 7β-{4-[(carboxy)(sulfamoyl)-methylen]-1,3-dithietan-2-yl}carboxamido-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-Δ³-cephem-4-carboxylsyre.

NMR-spektrum (D₆-DMSO)

δ (ppm): 3,42 (3H, ---OCH₃),
 3,94 (3H, $\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$),
 4,30 (2H, -CH₂- fra C₃),
 5,12 (1H) } H fra C₆ og $\begin{array}{c} \diagup \text{S} \diagdown \\ | \\ \text{CH-} \end{array}$
 5,17 (1H) }
 9,66 (1H, -NHCO-).

REFERENCEEKSEMPEL 19:



30

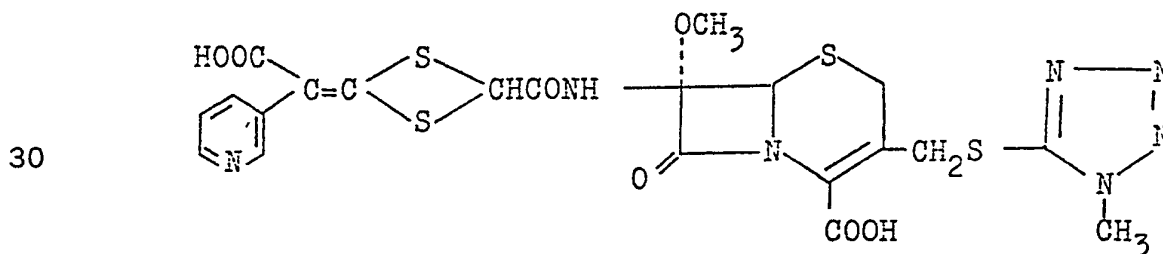
Til 1,12 g benzhydrylsulfamoylacetat blev tilsat 30 ml vandfrit tetrahydrofuran og 20 ml tert.-butanol. Efter afkøling af blandingen til -20 °C blev 0,177 g natriumhydrid (50% i olie) sat til blandingen efterfulgt af omrøring i 15 minutter. Til blandingen blev så tilsat 0,3 g carbondisulfid. Den samlede blanding blev omrørt i 30 minutter ved -10 °C til -5 °C. Derpå blev der sat 0,354 g

natriumhydrid (50% i olie) og 1,05 g diiodeddikesyre til blandingen. Efter omrøring af blandingen i 20 minutter ved fra -10 til 0 °C blev blandingen omrørt natten over ved stuetemperatur. Opløsningsmidlet blev afdestilleret
 5 fra reaktionsblandingen under vakuum, og efter indstilling af indampningsresten på pH 2 ved tilsætning af isvand og 5% saltsyre blev reaktionsblandingen ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakten blev vasket to gange med mættet vandig natriumchloridopløsning, tørret over vandfrit
 10 magnesiumsulfat, og derpå blev opløsningsmidlet afdestilleret under vakuum. Indampningsresten blev underkastet silicagel-søjlekromatografi, hvilket gav 0,2 g 4-[(benzhydryloxycarbonyl)(sulfamoyl)methylen]-1,3-dithietan-2-carboxylsyre under anvendelse af en blanding af chloroform og methanol i rumfangsforholdet 10:1 som elueringsmiddel.

NMR-spektrum (CDCl₃)

20 δ (ppm): 4,66 (1H, 4,66 (1H, $=C \begin{matrix} \diagup S \diagdown \\ \diagdown S \diagup \end{matrix} CH-$),
 6,96 (1H, (C₆H₅)₂CH-),
 7,33 (10H, (C₆H₅)₂CH-).

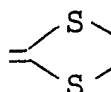
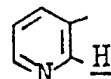
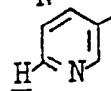
25 EKSEMPEL 22



(a). I 40 ml metylenchlorid blev opløst 800 mg 4-
 35 [(tert.-butoxycarbonyl)(2-pyridyl)methylen]-1,3-dithietan-2-carboxylsyre. Efter tilsætning af 0,3 ml pyridin og yderligere 440 mg phosphorpentachlorid under isafkø-

ling blev blandingen omrørt i ca. 15 minutter. Opløsningen blev sat til en opløsning fremstillet ved opløsning af 0,8 g 7β-amino-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-Δ³-cephem-4-carboxylsyre i 25 ml methylenchlorid og tilsætning hertil af 0,7 ml pyridin ved -30 °C, og den samlede blanding blev omrørt i 20 minutter ved samme temperatur. Derpå blev 200 ml chloroform sat til reaktionsblandingen, og blandingen blev vasket to gange med 150 ml af en vandig 1,3% eddikesyreopløsning og derefter to gange med 100 ml vand og derpå tørret over vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet blev afdestilleret under vakuum, og indampningsresten blev underkastet silicagel-søjlekromatografi, hvilket gav ca. 400 mg 7β-{4-[(tert.-butoxycarbonyl)(3-pyridyl)methylen]-1,3-dithietan-2-yl}carboxamido-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-Δ³-cephem-4-carboxylsyre under anvendelse af en blanding af benzen og ethylacetat i rumfangsforholdet 2:1 som elueringsmiddel.

20 NMR-spektrum (CDCl₃)

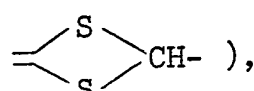
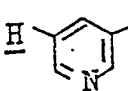
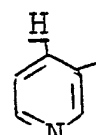
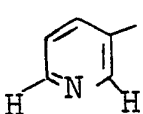
δ (ppm): 1,47 (9H, t-C₄H₉-),
 3,59 (5H, CH₃O- og -CH₂- fra C₂),
 3,83 (3H, >N-CH₃),
 25 4,91 (1H,  CH-),
 5,08 (1H, H fra C₆),
 6,93 (1H, -CH(C₆H₅)₂),
 30 8,50 (1H, ),
 8,53 (H, ).

35

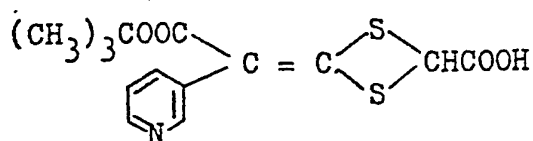
(b). I en blanding af 15 ml trifluoreddikesyre og 3 ml anisol blev opløst 400 mg af den ovenfor i trin (a) frem-

stillede forbindelse under isafkøling efterfulgt af omrøring i 40 minutter ved 10-15 °C. Opløsningsmidlet blev afdestilleret under vakuum, og ca. 50 ml ether blev sat til inddampningsresten til dannelse af bundfald, som blev opsamlet ved filtrering og vasket med ether. Bundfaldet blev underkastet silicagel-søjlekromatografi, hvilket gav ca. 100 mg 7β-{[4-(carboxy)(3-pyridyl)methylen]-1,3-dithietan-2-yl}carboxamido-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-Δ³-cephem-4-carboxylsyre under anvendelse af en blanding af chloroform, methanol og myresyre i rumfangsforholdene 50:7:1 som elueringsmiddel.

NMR-spektrum (D₆-DMSO)

δ (ppm): omtrentlig 3,41 (3H, CH₃O-),
 3,93 (3H, CH₃N<),
 5,15 (1H) H fra C₆ og ,
 5,24 (1H)
 7,39 (1H, ) ,
 7,67 (1H, ) ,
 8,44 (2H, ) .

REFERENCEEKSEMPEL 20:



Ved behandling af tert.-butyl-3-pyridylacetat som i referenceeksempel 15 blev der fremstillet 4-[(tert.-butoxycarbonyl)(3-pyridyl)methylen]-1,3-dithietan-2-carboxylsyre.

5

NMR-spektrum (D_6 -DMSO)

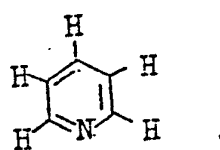
δ (ppm): 1,42 (9H, $(CH_3)_3COOC-$),
5,22 (1H, $=C \begin{smallmatrix} S \\ S \end{smallmatrix} CH-$),

10

7,40 (1H)

7,66 (1H)

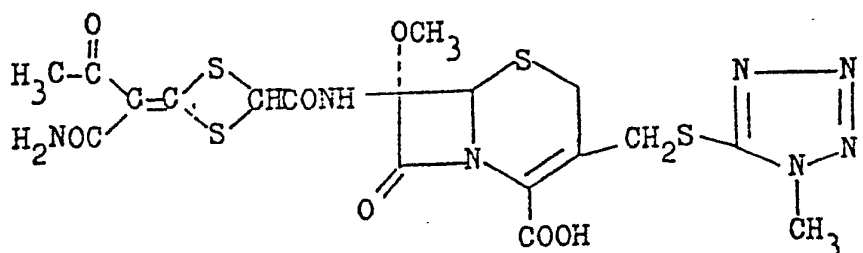
8,45 (2H)



15

EKSEMPEL 23

20



25

30

35

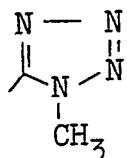
(a). I 55 ml vandfrit tetrahydrofuran blev opløst 0,22 g 4-[(acetyl)(carbamoyl)methylen]-1,3-dithietan-2-carboxylsyre, 0,496 g 7β-amino-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester og 0,194 g N,N'-dicyclohexylcarbodiimid. Opløsningen blev omrørt i 2 timer ved stuetemperatur. Uopløselige bestanddele blev frafiltreret, og filtratet blev indampet under vakuum. Inddampningsresten blev underkastet silicagel-søjlekromatografi, hvilket gav 0,35 g 7β-{4-[(acetyl)-(carbamoyl)methylen]-1,3-dithietan-2-yl}carboxamido-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester under anvendelse af først en blanding af chloroform og ethylacetat i rumfangsforholdet 1:1 og derpå en blanding af chloroform og ethylacetat i rumfangsforholdet 1:3 som elueringsmidler.

(b). I en blanding af 8 ml trifluoreddikesyre og 2 ml anisol blev opløst 0,35 g af det ovenfor i trin (a) fremstillede produkt ved -20 °C efterfulgt af omrøring i 30 minutter ved 0°C. Reaktionsblandingen blev indampet, og inddampningsresten blev blandet med ether efterfulgt af omrøring i 30 minutter. Det dannede bundfald blev opsamlet ved filtrering og vasket med ether, hvilket gav 0,09 g 7β-[[4-(acetyl)(carbamoyl)methylen]-1,3-dithietan-2-yl]carboxamido-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thio-methyl-Δ³-cephem-4-carboxylsyre.

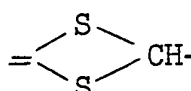
NMR-spektrum (D₆-DMSO)

δ (ppm): 2,32 (3H, H₃C-C(=O)-),

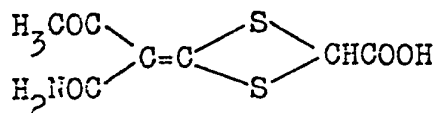
3,42 (3H, CH₃O- fra C₇),

3,93 (3H, ),

4,30 (2H, -CH₂S- fra C₃),

5,17 (1H) }
5,26 (1H) } H fra C₆ og  CH-

REFERENCEEKSEMPEL 21:



30

(a). I 50 ml tert.-butanol blev opløst 5,76 g kalium-tert.-butylat og 50 ml vandfrit tetrahydrofuran blev sat til opløsningen. Efter yderligere opløsning deri af 2,6 g acetoacetamid blev der dråbevis under isafkøling sat en opløsning fremstillet ved opløsning af 1,96 g carbondisulfid i 5 ml vandfrit tetrahydrofuran til opløsningen. Til den således dannede reaktionsblanding blev tilsat 100

ml vandfrit tetrahydrofuran efterfulgt af omrøring i 1,5 timer ved stuetemperatur. Derpå blev en suspension fremstillet ved omsætning af 8 g diiodeddikesyre og 1,3 g natriumhydrid (50% i olie) i 100 ml vandfrit tetrahydrofuran under isafkøling sat til blandingen efterfulgt af omrøring i 2,5 timer ved stuetemperatur.

Reaktionsblandingen blev indampet, og indampningsresten blev blandet med 50 ml 1 normal saltsyre og ekstraheret med 100 ml ethylacetat. Ekstrakten blev vasket med 50 ml vandig natriumchloridopløsning, og det organiske lag blev ekstraheret med 100 ml af en mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning. Ekstrakten blev indstillet på pH 2-3 med koncentreret saltsyre og derpå ekstraheret med 100 ml ethylacetat. Ekstrakten blev vasket med 50 ml vandig natriumchloridopløsning, tørret over vandfrit magnesiumsulfat og indampet.

Indampningsresten blev opløst i 30 ml methylenchlorid, og efter tilsætning af 5 g diphenyldiazomethan under isafkøling blev blandingen omrørt i 2 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen blev indampet, og det dannede bundfald blev underkastet silicagel-søjlekromatografi, hvilket gav 0,6 g 4-[(acetyl)(carbamoyl)methylen]-1,3-dithietan-2-carboxylsyre-benzhydrylester under anvendelse først af chloroform og derpå af en blanding af chloroform og methanol i rumfangsforholdet 10:2 som elueringsmidler.

NMR-spektrum (CDCl_3)

δ (ppm): 2,32 (3H, $\text{H}_3\text{COC}-$),
 4,99 (1H, $\begin{array}{c} \diagup \text{S} \diagdown \\ \text{CH}- \end{array}$),
 6,97 (1H, $-\text{COOCH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$),
 7,2-7,4 (10H, $-\text{COOCH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$).

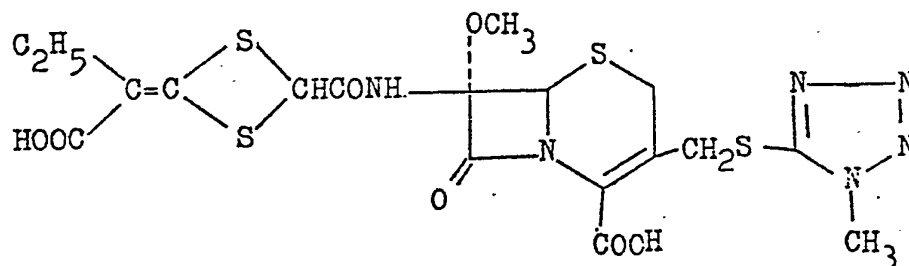
(b). I en blanding af 8 ml trifluoreddikesyre og 2 ml anisol blev opløst 0,6 g af det ovenfor i trin (a) fremstillede produkt ved -20 °C, og reaktionsblandingsens temperatur blev hævet til 10 °C i løbet af 20 minutter. Derpå blev reaktionsblandingen indampet, og 10 ml af en blanding af ether og petroleumsether i rumfangsforholdet 1:1 blev sat til inddampningsresten til dannelse af et bundfald, som blev opsamlet ved filtrering, hvilket gav 0,2 g 4-[(acetyl)(carbamoyl)methylen]-1,3-dithietan-2-carboxylsyre.

NMR-spektrum (D_6 -DMSO)

δ (ppm): 2,31 (3H, H_3COC-),

5,20 (1H, $\begin{array}{c} \diagup S \diagdown \\ \diagdown S \diagup \end{array} CH-$).

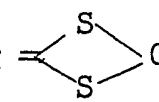
EKSEMPEL 24



(a). I 15 ml tetrahydrofuran blev opløst 610 mg 4-(1-tert.-butoxycarbonylpropyliden)-1,3-dithietan-2-carboxylsyre. Efter tilsætning af 1,05 g 7β-amino-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester og 0,5 g N,N'-dicyclohexylcarbodiimid blev blandingen omrørt i 2 timer ved stuetemperatur til fuldførelse af reaktionen. Efter at reaktionen var tilendebragt, blev det udskilte N,N'-dicyclohexylurinstof frafiltreret, og opløsningsmidlet blev afdestilleret fra filtratet under vakuum til dannelse af en karamelagtig indampningsrest. Indampningsresten blev opløst i 50 ml

ethylacetat, og opløsningen blev vasket med 30 ml 1 normal saltsyre, derpå med vand og tørret over vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet blev afdestilleret under vakuum til dannelse af 450 mg af en brun karamelagtig inddampningsrest. Denne inddampningsrest blev underkastet silicagel-søjlekromatografi under anvendelse af 30 g silicagel, og produktet blev elueret under anvendelse af benzen, en blanding af benzen og ethylacetat i rumfangsforholdet 95:5 og derpå en blanding af benzen og ethylacetat i rumfangsforholdet 90:10 som elueringsmidler, og de fraktioner, der indeholdt produktet, blev opsamlet, hvilket gav ca. 10 mg 7 β -[4-(1-tert.-butoxycarboxypropyliden)-1,3-dithietan-2-yl]carboxamido-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyrebenzhydrylester.

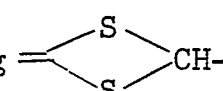
NMR-spektrum (CDCl₃)

δ (ppm): 1,62 (3H, CH₃, t),
 2,08 (9H, (CH₃)₃C-),
 2,66 (2H, -CH₂-, q),
 4,22 (3H, -OCH₃, s)
 4,44 (3H, >N-CH₃, s),
 5,40 og 5,47 (H fra C₆ og  CH-),
 7,54 (1H, -CH(C₆H₅)₂),
 7,8-8,2 (10H, -CH(C₆H₅)₂),
 8,30 (1H, -NH-CO-).

(b). I 1,1 ml anisol blev opløst 200 mg af det i ovennævnte trin fremstillede karamelagtige produkt, og opløsningen blev afkølet ca. 5 °C i et isvandbad. Til opløsningen blev dråbevis tilsat 3,3 ml trifluoreddikesyre ved en temperatur under 10 °C, og derpå blev blandingen holdt under omrøring i 1 time ved 5-10 °C til fuldførelse af

reaktionen. Derpå blev anisol og overskydende trifluor-
 eddikesyre afdestilleret under vakuum ved en temperatur
 under stuetemperatur, og inddampningsresten blev blandet
 med 10 ml vand og ekstraheret med en blanding af n-bu-
 5 tanol og ethylacetat i rumfangsforholdet 1:1. Det orga-
 niske lag blev skilt fra, vasket med en mættet vandig na-
 triumchloridopløsning, tørret over vandfrit magnesiumsul-
 fat, og derpå blev opløsningsmidlet afdestilleret under
 vakuum. Inddampningsresten blev tritureret med 10 ml
 10 ether, hvilket gav 54 mg 7β-[4-(1-carboxypropyliden)-1,3-
 dithietan-2-yl]carboxamido-7α-methoxy-3-(1-methyltetra-
 zol-5-yl)thiomethyl-Δ³-cephem-4-carboxylsyre.

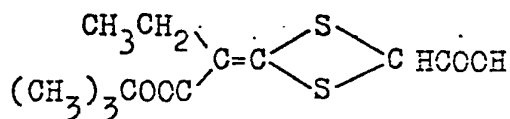
NMR-spektrum (D₆-DMSO)

15 δ (ppm): 0,96 (3H, -CH₃, t),
 2,00 (2H, -CH₂-, q),
 3,41 (3H, -O-CH₃, s),
 3,92 (3H, >N-CH₃, s),
 20 5,10 og 5,16 (H fra C₆ og ,
 9,60 (1H, -NHCO-).

25

REFERENCEEKSEMPEL 22:

30



35

En blanding af 120 ml dimethoxyethan og 30 ml tetrahydro-
 furan blev afkølet til -74 °C i et tøris/acetonebad, og
 derpå blev 4,0 ml N-isopropylcyclohexylamin og derefter
 13,72 ml af en 15% n-butyl-lithium/n-hexanopløsning sat

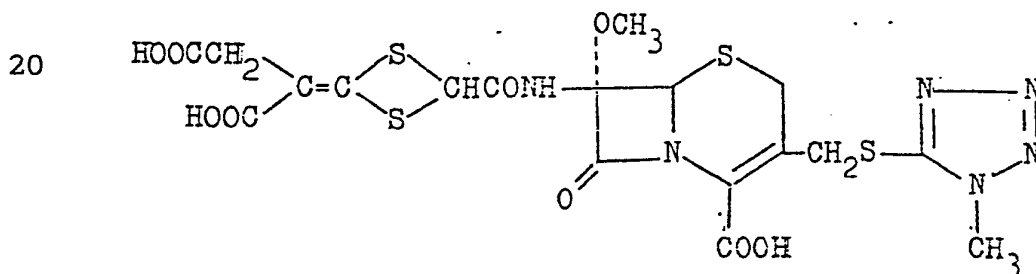
til blandingen, hvorved temperaturen steg fra -73°C til -62°C . Efter tilsætning af 3,17 g tert.-butyl-butylat og efter at reaktionen havde fundet sted i 30 minutter ved fra -74 til -75°C , blev 0,664 ml carbondisulfid dråbevis sat til blandingen i løbet af 20 minutter efterfulgt af omsætning i 20 minutter ved denne temperatur. Derpå blev 6,86 ml af en 15% n-butyl-lithium/n-hexanopløsning dråbevis sat til reaktionsblandingen ved en temperatur under -72°C i løbet af 10 minutter, og komponenterne fik derpå lov at reagere i 30 minutter. Derpå blev 0,332 ml carbondisulfid sat til reaktionsblandingen i løbet af 10 minutter, og reaktionen fandt sted i 20 minutter. Derefter blev yderligere 3,43 ml af en 15% n-butyl-lithium/n-hexanopløsning dråbevis sat til reaktionsblandingen ved en temperatur under -72°C i løbet af 13 minutter, og derpå fandt reaktionen yderligere sted i 20 minutter ved fra -74 til -73°C . Derpå blev 0,166 ml carbondisulfid sat til reaktionsblandingen ved ca. -74°C i løbet af 6 minutter, og reaktionen fandt sted i ca. 20 minutter. Derefter blev til reaktionsblandingen tilsat natriumdiiodacetat fremstillet ved omsætning af 0,84 g 50% natriumhydrid og 5,46 g diiodeddikesyre i 25 ml dimethoxyethan efterfulgt af omsætning i 30 minutter ved $0-5^{\circ}\text{C}$, og endelig blev reaktionen yderligere fortsat natten over ved stuetemperatur. Opløsningsmidlet blev afdestilleret under vakuum fra reaktionsblandingen, og indampningsresten blev ekstraheret ved tilsætning af 50 ml kold ether og 40 ml 1 normal saltsyre. Etherlaget blev ekstraheret to gange med 20 ml mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning. De vandige ekstrakter blev kombineret og indstillet på pH 1 med 1 normal saltsyre og ekstraheret to gange med henholdsvis 30 ml og 20 ml ether. Ekstrakterne blev forenet og vasket med vand, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, og etheren derpå afdestilleret til opnåelse af 1,08 g af et olieagtigt produkt. Det olieagtige produkt blev underkastet silicagelsøjlekromatografi, og de fraktioner, der indeholdt pro-

duktet, blev opsamlet under anvendelse af en blanding af chloroform og methanol i rumfangsforholdet 10:1 som elueringsmiddel, hvilket gav 630 mg 4-(1-carboxypropyliden)-1,3-dithietan-2-carboxylsyre i form af et brunt olieagtigt produkt.

NMR-spektrum (CDCl_3)

δ (ppm): 1,24 (3H, $-\text{CH}_3$, t),
 1,47 (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$, s),
 2,01 (2H, $-\text{CH}_2-$, q),
 4,87 (1H, $\begin{array}{c} \text{S} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH} \end{array}$, s).

EKSEMPEL 25



(a). I 10 ml tetrahydrofuran blev opløst 350 mg 4-[1,2-bis(tert.-butoxycarbonyl)ethyliden]-1,3-dithietan-2-carboxylsyre. Efter tilsætning af 0,5 g 7 β -amino-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester og 219 mg N,N'-dicyclohexylcarbodiimid fik reaktionen lov at foregå i 2 timer ved stuetemperatur. Efter frafiltrering af det derved dannede N,N'-dicyclohexylurinstof blev opløsningsmidlet afdestilleret fra filtratet, og inddampningsresten blev underkastet silicagel-søjlekromatografi, og de fraktioner, der indeholdt produktet, blev opsamlet under anvendelse af først benzen og derpå en blanding af benzen og ethylacetat i

rumfangsforholdet 9:1 som elueringsmidler, hvilket gav 120 mg 7 β -{4-[1,2-bis-(tert.-butoxycarbonyl)ethyliden]-1,3-dithietan-2-yl}carboxamido-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre-benz-hydrylester.

NMR-spektrum (CDCl₃)

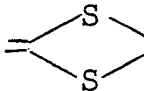
δ (ppm): 1,42-1,48 (18H, (CH₃)₃C-),

2,58 (2H, -CH₂-),

3,59 (3H, -OCH₃),

3,80 (3H, >N-CH₃),

4,36 (2H, -CH₂- fra C₂ , q),

4,87 og 5,09 (H fra C₆ og  CH-),

6,92 (1H, -CH(C₆H₅)₂),

7,2-7,6 (10H, -CH(C₆H₅)₂).

(b). I 1 ml anisol blev opløst 115 mg af det ovenfor i trin (a) fremstillede produkt. Efter afkøling af opløsningen til en temperatur under 10 °C i isvandbad blev 3 ml trifluoreddikesyre dråbevis sat til opløsningen ved en temperatur under 10 °C. Efter omrøring af blandingen i 1 time ved 5-10 °C blev overskydende trifluoreddikesyre og anisol afdestilleret fra reaktionsblandingen under vakuum ved stuetemperatur, og indampningsresten blev tritureret med 5 ml ether, hvilket gav 73,7 mg 7 β -[4-(1,2-dicarboxyethyliden)-1,3-dithietan-2-yl]carboxamido-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre.

NMR-spektrum (D_6 -DMSO)

δ (ppm): 3,94 (3H, $>N-CH_3$),

4,30 (2H, $-CH_2-$ fra C_2),

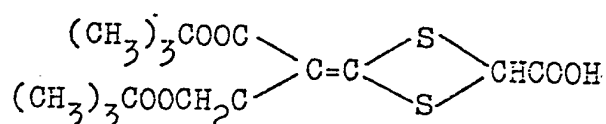
5,16 og 5,20 (H fra C_6 , $\begin{array}{c} \diagup S \diagdown \\ \diagdown S \diagup \end{array} CH-$),

$\begin{array}{c} HOOCCH_2 \\ \diagdown \\ C= \end{array}$ overlappede DMSO-toppen,
 $\begin{array}{c} -OCH_3 \\ \diagup \\ C= \end{array}$ overlappede toppen for vand.

10

REFERENCEEKSEMPEL 23:

15



20

Til en blanding af 80 ml diethylenglycoldimethylether og 20 ml tetrahydrofuran blev tilsat 1,54 ml diisopropylamin. Blandingen blev afkølet til $-74^\circ C$ med et tøris/acetonebad. Derpå blev 6,86 ml af en 15% n-butyllithium/n-hexanopløsning sat til blandingen efterfulgt af reaktion i 10 minutter ved fra -72 til $-74^\circ C$. Derpå blev 2,3 g tert.-butylsuccinat sat til reaktionsblandingen, og reaktionen blev yderligere gennemført i 30 minutter ved $-74^\circ C$. Derpå blev 0,332 ml carbondisulfid dråbevis sat til reaktionsblandingen i løbet af ca. 15 minutter, og omsætningen blev fortsat i 15 minutter ved $-74^\circ C$. Derpå blev 3,43 ml af en 15% n-butyllithium/n-hexanopløsning dråbevis sat til reaktionsblandingen ved en temperatur under $-71^\circ C$ i løbet af 20 minutter, og reaktionen blev gennemført i 20 minutter ved den samme temperatur. Derefter blev 0,166 ml carbondisulfid dråbevis sat til reaktionsblandingen i løbet af 13 minutter ved en temperatur

35

- under -72°C , og reaktionen blev gennemført i 17 minutter ved denne temperatur. Derpå blev 1,715 ml af en 15% n-butyllithium/n-hexanopløsning dråbevis sat til reaktionsblandingen i løbet af 10 minutter ved en temperatur under -71°C . Endelig blev 0,083 ml carbondisulfid dråbevis sat til reaktionsblandingen i løbet af 10 minutter, og reaktionen blev yderligere gennemført i 20 minutter ved fra -72 til -74°C .
- 10 En suspension af natriumdiiiodacetat, der forinden var fremstillet ud fra 432 mg 50% natriumhydrid og 2,8 g diiodeddikesyre i 20 ml diethylenglycoldimethylether, blev dråbevis sat til den ved den ovenstående reaktion opnåede reaktionsblanding, hvorved temperaturen i systemet steg
- 15 fra -74°C til -64°C . Derpå fik temperaturen lov til at stige, og efter gennemførelse af reaktionen i 1 time ved $0-5^{\circ}\text{C}$ blev blandingen omrørt natten over ved stuetemperatur til frembringelse af yderligere reaktion. Derefter blev opløsningsmidlet afdestilleret ved stuetemperatur
- 20 under vakuum til dannelse af en brun inddampningsrest. Inddampningsresten blev blandet med 50 ml ether og 20 ml kold 10% svovlsyre og ekstraheret med ether. Det dannede etherlag blev ekstraheret to gange med hver 50 ml mættet natriumhydrogencarbonatopløsning. Det dannede vandige lag
- 25 blev blandet med 50 ml 10% svovlsyre og ekstraheret med henholdsvis 50 ml og 30 ml ether. Etherekstrakterne blev kombineret og vasket to gange med hver 30 ml mættet vandig natriumchloridopløsning, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, og etheren blev afdestilleret, hvilket gav
- 30 1,83 g af et olieagtigt produkt. Det olieagtige produkt blev underkastet silicagel-søjlekromatografi under anvendelse af 70 g silicagel elueret med først chloroform og derpå en blanding af chloroform og methanol i rumfangsforholdet 50:1, og de fraktioner, der indeholdt produktet, blev opsamlet, hvilket gav 700 mg 4-[1,2-bis(tert.-butoxycarbonyl)]-1,3-dithietan-2-carboxylsyre.
- 35

NMR-spektrum (CDCl_3)

δ (ppm): 1,22 (18H, 2 x $(\text{CH}_3)_3\text{C-}$),
 2,58 (2H, $-\text{CH}_2-$),
 5 4,91 (1H, $\begin{array}{c} \text{S} \\ \diagdown \\ \text{CH-} \\ \diagup \\ \text{S} \end{array}$).

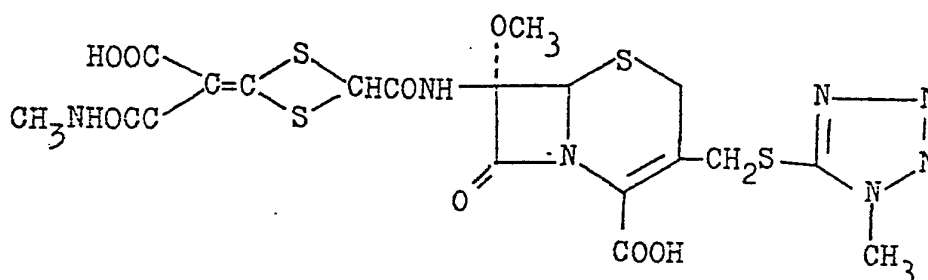
Massespektrum:

m/e: 362 M^+ .

10

EKSEMPEL 26

15

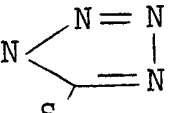
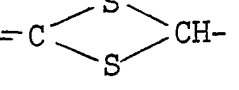


20

(a). Til en opløsning fremstillet ved opløsning af 500 mg 7β-amino-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester i 35 ml tetrahydrofuran blev tilsat 500 mg 4-[(tert.-butoxycarbonyl)(N-methylcarbamoyl)methylen]-1,3-dithietan-2-carboxylsyre og ca. 400 mg N,N'-dicyclohexylcarbodiimid, og blandingen blev omrørt i 3,5 timer ved stuetemperatur. Opløsningsmidlet blev afdestilleret fra reaktionsblandingen under vakuum, og indampningsresten blev underkastet silicagel-søjlekromatografi, hvilket gav 300 mg 7β-{4-[(carboxy)(N-methylcarbamoyl)methylen]-1,3-dithietan-2-yl}carboxamido-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester under anvendelse af en blanding af chloroform og ethylacetat i rumfangsforholdet 4:1 som elueringsmiddel.

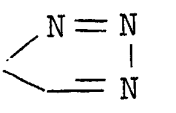
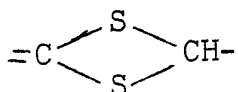
35

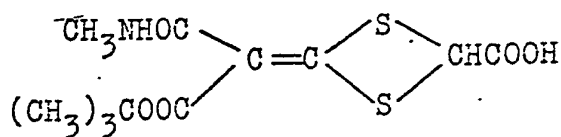
NMR-spektrum (CDCl_3)

- δ (ppm): 1,52 (9H, $t\text{-C}_4\text{H}_9$),
 2,83 (3H, $\text{CH}_3\text{NHCO-}$),
 3,60 (5H, $\text{CH}_3\text{O-}$ og $-\text{CH}_2-$ fra C_2),
 3,84 (3H, CH_3N ),
 4,82 (1H, $=\text{C}$  CH-),
 5,08 (1H, H fra C_6),
 6,93 (1H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$).

- (b). I en blanding af 10 ml trifluoreddikesyre og 2 ml anisol blev opløst 300 mg af det ovenfor i trin (a) fremstillede produkt under isafkøling. Opløsningen blev omrørt i ca. 1 time ved 15 °C. Opløsningsmidlet blev afdestilleret fra reaktionsblandingen under vakuum, og indampningsresten blev blandet med ether efterfulgt af omrøring. Det dannede bundfald blev opsamlet ved filtrering og vasket med ether, hvilket gav 170 mg 7 β -{4-[(carboxy)-(N-methylcarbamoyl)methylen]-1,3-dithietan-2-yl}carbox-amido-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre.

NMR-spektrum (D_6 -DMSO)

- δ (ppm): 2,68 (3H, $\text{CH}_3\text{NHCO-}$),
 3,42 (3H, $\text{CH}_3\text{O-}$),
 3,94 (3H, $\text{CH}_3\text{-N}$ ),
 ca. 5,12 (2H, H fra C_6 og $=\text{C}$  CH-).

REFERENCEEKSEMPEL 24:

5

Til 3 ml 15% kalium-tert.-butylat/tert.-butanolopløsning
 blev tilsat 540 mg tert.-butyl-N-methylmalonamat og 12 ml
 vandfrit tetrahydrofuran under omrøring ved stuetempera-
 10 tur. Efter omrøring af blandingen i 5 minutter blev der
 dråbevis sat 0,0935 ml carbondisulfid til blandingen
 efterfulgt af omrøring i 10 minutter. Derpå blev 1,5 ml
 15% kalium-tert.-butylat/tert.-butanolopløsning sat til
 blandingen efterfulgt af omrøring i 10 minutter, 0,046 ml
 15 carbondisulfid blev dråbevis sat til blandingen efter-
 fulgt af omrøring i 10 minutter, og den samme procedure
 blev yderligere gentaget under anvendelse af 0,8 ml 15%
 kalium-tert.-butylat/tert.-butanolopløsning og 0,023 ml
 carbondisulfid. En suspension af natriumdiodacetat, som
 20 var fremstillet separat ved opløsning af 0,98 g diiod-
 eddikesyre i 7 ml vandfrit tetrahydrofuran og tilsætning
 af 115 mg 50% natriumhydrid til opløsningen under om-
 røring og afkøling, blev sat til den ovenfor beskrevne
 reaktionsblanding efterfulgt af omrøring i 1 time ved
 25 stuetemperatur til fuldførelse af reaktionen.

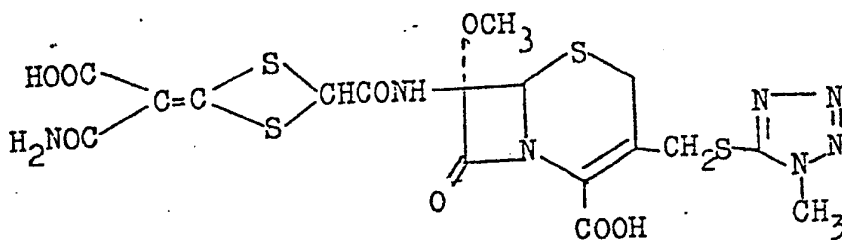
Efter at opløsningsmidlet var afdestilleret under vakuum
 blev der tilsat 150 ml ether og 50 ml 0,2 normal salt-
 syre, der forinden var afkølet til 0 °C, og produktet
 30 blev ekstraheret med ether og derpå vasket to gange med
 hver 50 ml vand. Etherlaget blev derpå ekstraheret med 50
 ml 2% natriumhydrogencarbonat, og det vandige lag blev
 neutraliseret til pH ca. 7,5 med 1 normal saltsyre og
 ekstraheret med 100 ml ether. Til det vandige lag blev
 35 yderligere tilsat 0,5 ml 1 normal saltsyre, og det blev
 ekstraheret med 100 ml ether. Denne procedure blev gen-
 taget. Hver enkelt etherekstrakt blev underkastet silica-

gel tyndtlagskromatografi under anvendelse af en blanding af acetonitril, ethylacetat og vand i rumfangsforholdet 3:1:1 som elueringsmiddel, og de fraktioner, der indeholdt produktet, blev opsamlet, og opløsningsmidlet afdestilleret under vakuum, hvilket gav 600 mg 4-[(tert.-butoxycarbonyl)(methylcarbamoyl)methylen]-1,3-dithietan-2-carboxylsyre i form af en olie.

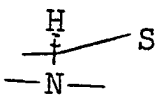
NMR-spektrum (CDCl_3)

10 δ (ppm): 1,52 (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$),
2,84 (3H, $\text{CH}_3\text{NH}-$),
4,83 (1H, $\begin{array}{c} \diagup \text{S} \diagdown \\ \diagdown \text{S} \diagup \end{array} \text{CH}-$).

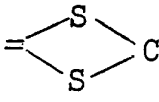
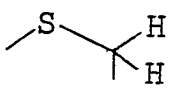
EKSEMPEL 27



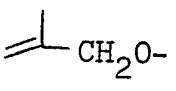
25 I 8 ml af en vandig 5% natriumhydrogencarbonatopløsning blev opløst 200 mg 7β-(4-carboxy-3-hydroxyisothiazol-5-yl)thioacetamido-7α-methoxy-cephalosporansyre. Opløsningen blev omrørt i 2 timer ved stuetemperatur. Efter fuldførelse af reaktionen blev reaktionsblandingen indstillet på pH 1 med 2 normal saltsyre og derpå ekstraheret to gange hver med en blanding af n-butanol og ethylacetat i rumfangsforholdet 1:1. Det organiske lag blev vasket med en mættet vandig natriumchloridopløsning, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet blev afdestilleret, hvilket gav 180 mg (90% udbytte) hvidt pulver af 7β-{4-[(carbamoyl)(carboxy)methylen]-1,3-dithietan-2-yl}-carboxamido-7α-methoxy- Δ^3 -cephalosporansyre.

NMR-spektrum (D_6 -DMSO) δ (ppm): 5,20 (1H, , s),

5

5,12 (1H, , s),4,82 (2H, , q),

10

3,48 (2H, , q),3,44 (3H, ---OCH₃ , s),2,04 (3H, -OCOCH₃ , s).

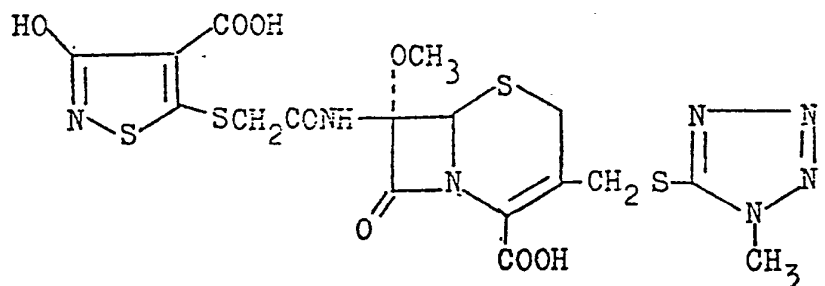
15

(b). 300 mg 7 β -[4-(carbamoyl)(carboxy)methylen-1,3-dithietan-2-yl]carboxamido-7 α -methoxy-cephalosporansyre, 67,2 mg 5-mercapto-1-methyltetrazol og 146 mg natriumhydrogencarbonat blev sat til 6 ml vand efterfulgt af omrøring i 16 timer ved 60-62 °C. Reaktionsblandingen blev indstillet på pH 1 med 2 normal saltsyre under isafkøling, og det dannede bundfald blev opsamlet ved filtrering og tørret over phosphorpentaoxid under vakuum, hvilket gav 75 mg lysegult pulver af 7 β -[4-(carbamoyl)-(carboxy)methylen-1,3-dithietan-2-yl]carboxamido-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre.

30

EKSEMPEL 28

35



(a). I 60 ml methanol blev opløst 6,1 g 7 β -bromacetamido-7 α -methoxy-cephalosporansyre. Derpå blev 15 ml af en isafkølet vandig opløsning af 4,3 g trinatriumsalt (trihydratet) af 4-carboxy-3-hydroxy-5-mercaptoisothiazol

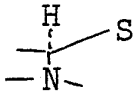
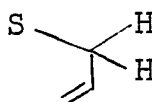
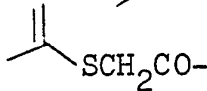
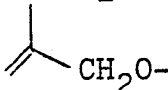
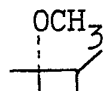
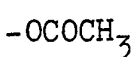
5 dråbevis sat til opløsningen ved 0-5 °C. Efter omrøring af blandingen i 30 minutter ved samme temperatur blev methanolet afdestilleret under vakuum. Inddampningsresten blev blandet med 40 ml vand, indstillet på pH 3 med 2 normal saltsyre, og vasket med ethylacetat. Det vandige

10 lag blev yderligere indstillet på pH 1 med 2 normal salt-syre og derpå ekstraheret to gange med hver en blanding af n-butanol og ethylacetat i rumfangsforholdet 1:1. Det organiske lag blev vasket med en mættet vandig natrium-chloridopløsning, tørret over vandfrit magnesiumsulfat,

15 og opløsningsmidlet blev afdestilleret til opnåelse af et pulverformet råprodukt. Dette produkt blev opløst i en lille mængde methanol, og opløsningen blev afkølet ved hjælp af is til dannelse af krystaller. Krystallerne blev opsamlet ved filtrering, hvilket gav 4,8 g (64,2% udbytte)

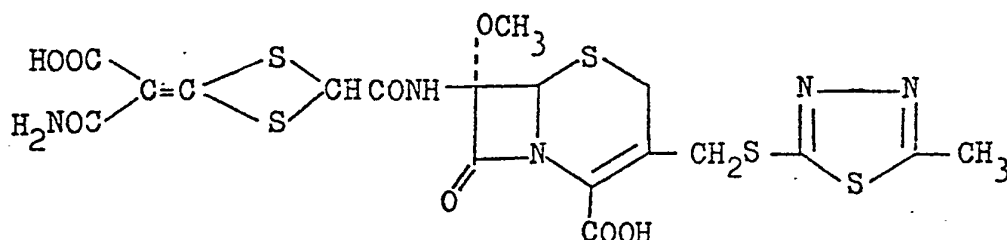
20 rensede hvide krystaller bestående af 7 β -(4-carboxy-3-hydroxy-isothiazol-5-yl)thioacetamido-7 α -methoxy-cephalosporansyre.

NMR-spektrum (D₆-DMSO)

25	δ (ppm):	5,20 (1H,		, s),
		4,84 (2H,		, q),
30		4,02 (2H,		, s),
		3,52 (2H,		, q),
35		3,44 (3H,		, s),
		2,04 (3H,		, s).

(b). Ved den samme procedure som i eksempel 27(b), men under anvendelse af 7 β -(4-carboxy-3-hydroxyisothiazol-5-yl)thioacetoamido-7 α -methoxy-cephalosporansyre og 5-mercapto-1-methyltetrazol, blev der fremstillet 7 β -(4-carboxy-3-hydroxyisothiazol-5-yl)thioacetoamido-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre.

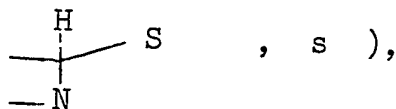
EKSEMPEL 29



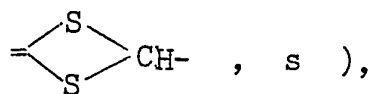
En blanding af 300 mg 7 β -(4-carboxy-3-hydroxyisothiazol-5-yl)thioacetamido-7 α -methoxycephalosporansyre, 76,5 mg 2-mercapto-5-methyl-1,3,4-thiadiazol, 146 mg natriumhydrogencarbonat og 6 ml vand blev omrørt i 12 timer ved 58-60 °C. Reaktionsblandingen blev afkølet, indstillet på pH 1 med 2 normal saltsyre under isafkøling, og det dannede bundfald blev opsamlet ved filtrering og tørret over phosphorpen- taoxid under vakuum, hvilket gav 95 mg (27,8% udbytte) lysegult pulver af 7 β -(4-[(carbamoyl)(carboxy)-metylen]-1,3-dithietan-2-yl)carboxamido-7 α -methoxy-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre.

NMR-spektrum (D₆-DMSO)

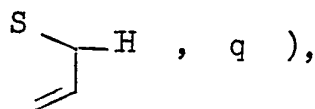
δ (ppm): 5,16 (1H,



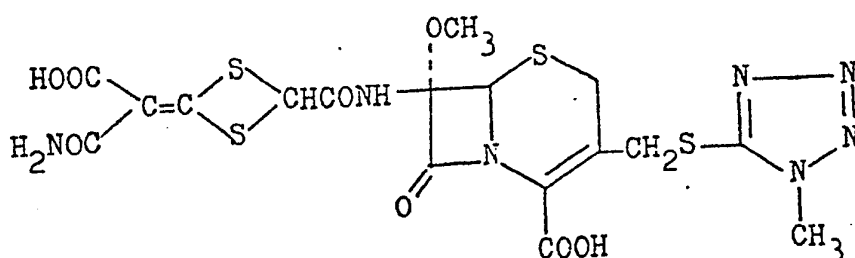
5,12 (1H,



4,34 (2H



3,58 (2H, $\text{CH}_2\text{O-}$, q),
 3,40 (3H, --OCH_3 , s),
 2,60 (3H, S-CH_3 , s).

EKSEMPEL 30

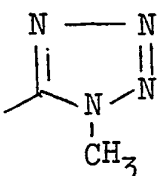
I en blanding af 40 ml methanol og 300 ml af en 5% vandig natriumhydrogencarbonatopløsning blev opløst 6,0 g 7β-(4-carboxy-3-hydroxyisothiazol-5-yl)thioacetamido-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-Δ³-cephem-4-carboxylsyre. Opløsningen blev omrørt i 5 timer ved stuetemperatur. Opløsningen blev vasket med 300 ml ethylacetat, gjort sur med fortyndet saltsyre og ekstraheret to gange med hver 200 ml af en blanding af n-butanol og ethylacetat i rumfangsforholdet 1:1 og yderligere en gang med 100 ml af den samme blanding. De organiske lag blev kombineret, vasket to gange med hver 50 ml mættet vandig natriumchloridopløsning, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, og derpå blev opløsningsmidlet afdestilleret under vakuum. Til inddampningsresten blev sat 50 ml ether, og det dannede bundfald blev opsamlet ved filtrering, vasket med ether og tørret til opnåelse af rå produkt. Det rå produkt blev rensat ved silicagel-søjlekromatografi under anvendelse af en blanding af chloroform, methanol og myresyre i rumfangsforholdene 100:20:1,5 som elueringsmiddel.

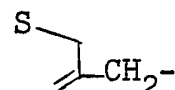
De fraktioner, der indeholdt produktet, blev opsamlet, og opløsningsmidlet blev afdestilleret under vakuum, hvilket gav 3,5 g 7 β -{4-[(carbamoyl)(carboxy)methylen]-1,3-dithietan-2-yl}carboxamido-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre.

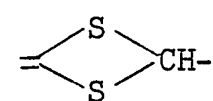
NMR-spektrum (D_6 -DMSO)

δ (ppm): 3,40 (3H, CH_3O - fra C_7),

3,61 (2H, $-CH_2-$ fra C_2),

3,92 (3H, ),

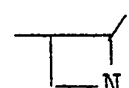
4,30 (2H, ),

5,11 (1H) H fra C_6 og  ,

5,14 (1H)

6,00 (1H, $-COOH$),

7,50 (2H $-CONH_2$),

9,60 (1H, $-CONH$ ).

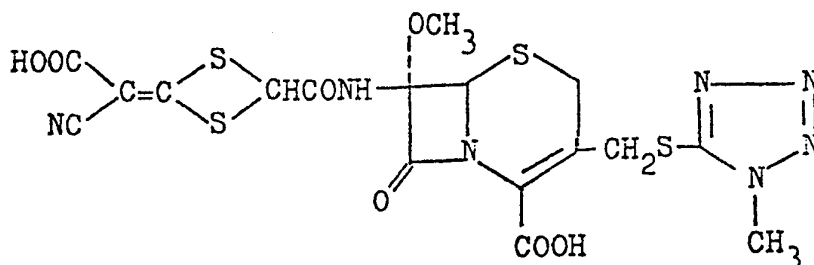
25

EKSEMPEL 31

En blanding af 300 mg 7 β -(4-carboxy-3-hydroisothiazol-5-yl)thioacetamido-7 α -methoxycephalosporansyre, 67,2 mg 5-mercapto-1-methyltetrazol, 146 mg natriumhydrogencarbonat og 6 ml vand blev omrørt i 12 timer ved 58-60 °C. Reaktionsblandingen blev afkølet, indstillet på pH 1 med 2 normal saltsyre under isafkøling, og det dannede bundfald blev opsamlet ved filtrering og tørret over phosphorpen-
taoxid under vakuum, hvilket gav 7 β -{4[(carbamoyl)(carboxy)methylen]-1,3-dithietan-2-yl}carboxamido-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxyl-

syre.

EKSEMPEL 32

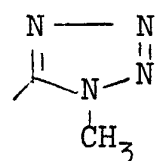


(a). I en blanding af 50 ml chloroform og 10 ml acetone blev suspenderet 1,0 g 7β-[4-[(carbamoyl)(carboxy)methylen]-1,3-dithietan-2-yl]carboxamido-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-Δ³-cephem-4-carboxylsyre.

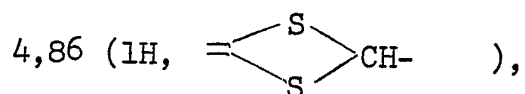
Derpå blev en opløsning fremstillet ved opløsning af ca. 700 mg diphenyldiazomethan i 5 ml chloroform dråbevis sat til suspensionen. Blandingen blev omrørt i 30 minutter ved stuetemperatur, og derpå blev opløsningsmidlet afdestilleret fra reaktionsblandingen. Inddampningsresten blev underkastet silicagel-søjlekromatografi under anvendelse af en blanding af chloroform og ethylacetat i rumfangsforholdet 2:1 som elueringsmiddel til isolering og oprensning af produktet. De fraktioner, der indeholdt produktet, blev opsamlet, og opløsningsmidlet blev afdestilleret under vakuum, hvilket gav 0,8 g 7β-[4-[(benzhydroyloxycarbonyl)(carbamoyl)methylen]-1,3-dithietan-2-yl]carboxamido-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-Δ³-cephem-4-carboxylsyre-benzhydroylester.

NMR-spektrum (CDCl₃)

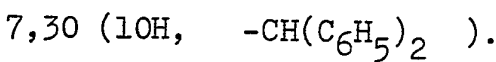
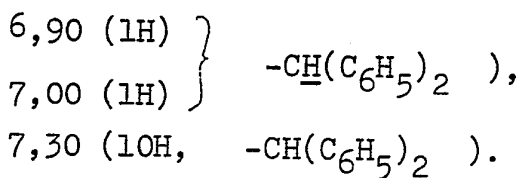
δ (ppm): 3,52 (5H, H fra C₂ og CH₃O- fra C₇),

3,76 (3H, ) ,

4,35 (2H, -CH₂-S- fra C₃),



5 5,00 og 5,03 (1H, H fra C₆),



10

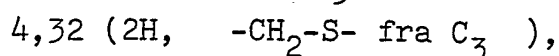
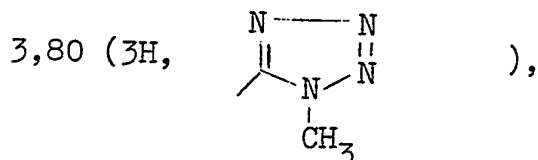
(b). I 10 ml chloroform blev opløst 1,0 g 7β-{4-[(benzhydryloxycarbonyl)(carbamoyl)methylen]-1,3-dithietan-2-yl}carboxamido-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-Δ³-cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester.

15 Mens opløsningen blev omrørt under isafkøling blev der tilsat 0,3 ml pyridin og 0,45 g phosphorpentachlorid efterfulgt af omrøring i yderligere 1 time ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen blev derpå afkølet med is, og 3 ml vand blev sat til blandingen. Det dannede organiske
20 lag blev adskilt fra det vandige lag, vasket med 2 ml vand, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, og derpå blev opløsningsmidlet afdestilleret under vakuum, hvilket gav 0,5 g 7β-{4-[(benzhydryloxycarbonyl)(cyano)methylen]-1,3-dithietan-2-yl}carboxamido-7α-methoxy-3-(1-methyltetra-
25 zol-5-yl)thiomethyl-Δ³-cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester.

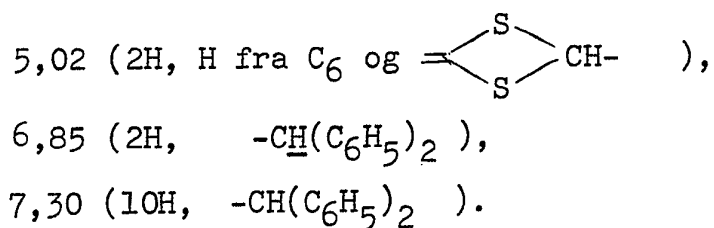
NMR-spektrum (CDCl₃)

δ (ppm): 3,45 (5H, H fra C₂ og CH₃O- fra C₇),

30



35



5

(c). I 2 ml methylenchlorid blev opløst 0,5 g 7β-{4-[(benzhydryloxy-carbonyl)(cyano)methylen]-1,3-dithietan-2-yl}carboxamido-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)-thiomethyl-Δ³-cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester. Efter tilsætning af 5 ml af en blanding af trifluoreddikesyre og anisol i rumfangsforholdet 4:1 ved -10 °C blev blandingen omrørt i 30 minutter ved den samme temperatur. Op-løsningsmidlet blev derpå afdestilleret fra reaktions-blandingen under vakuum og ved lav temperatur. Inddamp-
 15 ningsresten blev tritureret med ether og blev opsamlet ved filtrering og tørret, hvilket gav 0,2 g pulverformig 7β-{4-[(carboxy)(cyano)methylen]-1,3-dithietan-2-yl}car-boxamido-7α-methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl-Δ³-cephem-4-carboxylsyre.

20

NMR-spektrum (D₆-DMSO)

δ (ppm): 3,44 (3H, - CH₃O- fra C₇),
 3,62 (2H, H fra C₂),
 4,30 (2H, -CH₂-S-),
 25 5,16 (1H, H fra C₆),
 5,52 (1H, $\begin{array}{c} \diagup \text{S} \diagdown \\ \diagdown \text{S} \diagup \end{array} \text{CH- }).$

30

Ved samme procedure som i eksempel 1 blev der fremstillet følgende forbindelser:

35

EKSEMPEL 33

7 β -(4-cyano-3-hydroxyisothiazol-5-yl)thioacetamido-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre.

NMR-spektrum (D₆-DMSO)

δ (ppm): 3,39 (3H), 3,59 (2H), 3,92 (3H), 4,11 (2H),
4,28 (2H), 5,10 (1H)

EKSEMPEL 34

7 β -(3-hydroxy-4-phenylisothiazol-5-yl)thioacetamido-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre.

NMR-spektrum (D₆-DMSO)

δ (ppm): 3,40 (3H), 3,56 (2H), 3,87 (2H), 3,92 (3H),
4,27 (2H), 5,05 (1H).

EKSEMPEL 35

7 β -(3-amino-4-cyanoisothiazol-5-yl)thioacetamido-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre.

NMR-spektrum (D₆-DMSO)

δ (ppm): 3,40 (3H), 3,60 (2H), 3,95 (3H), 4,08 (2H),
4,31 (2H), 5,11 (1H).

EKSEMPEL 36

7 β -(4-dimethylcarbamoyl-3-hydroxyisothiazol-5-yl)thioacetamido-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre.

NMR-spektrum (D_6 -DMSO)

δ (ppm): 2,88 (6H), 3,38 (3H), 3,56 (2H), 3,90 (5H),
4,26 (2H), 5,04 (1H).

5 EKSEMPEL 37

7 β -(3-hydroxyisothiazol-4-yl)thioacetamido-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre.

10

NMR-spektrum (D_6 -DMSO)

δ (ppm): 3,39 (3H), 3,48 (2H), 3,66 (2H), 3,94 (3H),
4,26 (2H), 5,11 (1H), 7,59 (1H).

15 EKSEMPEL 38

7 β -(4-cyano-2-methyl-3-oxo-2,3-dihydroisothiazol-5-yl)-thioacetamido-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre.

20

NMR-spektrum (D_6 -DMSO)

δ (ppm): 3,40 (3H), 3,64 (2H), 3,92 (8H), 4,30 (2H),
5,16 (1H).

25 EKSEMPEL 39

7 β -[4-cyano-2-(2-hydroxyethyl)-3-oxo-2,3-dihydroisothiazol-5-yl]thioacetamido-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre.

30

NMR-spektrum (D_6 -DMSO)

δ (ppm): 3,40 (3H), 3,5-3,6 (3H), 3,76 (2H), 3,93
(3H), 4,16 (2H), 4,32 (2H), 5,14 (1H).

35

EKSEMPEL 40

7 β -(4-carbamoyl-3-hydroxyisothiazol-5-yl)thioacetamido-
 7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-
 5 4-carboxylsyre.

NMR-spektrum (D₆-DMSO)

δ (ppm): 3,39 (3H), 3,49 (2H), 3,64 (2H), 3,93 (3H),
 4,28 (2H), 5,07 (1H).

10

EKSEMPEL 41

7 β -(3-hydroxy-4-hydroxymethylisothiazol-5-yl)thioacet-
 amido-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -
 15 cephem-4-carboxylsyre.

NMR-spektrum (D₆-DMSO)

δ (ppm): 3,40 (3H), 3,58 (2H), 3,83 (2H), 3,92 (3H),
 4,12 (2H), 4,30 (2H), 5,10 (1H).

20

EKSEMPEL 42

I 7 ml methylenchlorid blev opløst 300 mg 7 β -amino-7 α -
 methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-
 25 carboxylsyre-benzhydrylester, opløsningen blev afkølet
 til -30 °C, og der blev tilsat 460 mg pyridin. Samtidigt
 blev fremstillet en syrechloridopløsning ud fra en sus-
 pension af 240 mg kalium-(4-cyano-3-methoxyisothiazol-5-
 yl)thioacetat i 10 ml methylenchlorid, 170 mg oxalylchlo-
 30 rid og en dråbe dimethylformamid. Syrechloridopløsningen
 blev dråbevis sat til den ovenfor omtalte opløsning ved
 fra -30 til -20 °C, og blandingen blev omrørt i 1 time
 ved samme temperatur. Til reaktionsblandingen blev sat 30
 ml chloroform, og den blev vasket to gange hver med 2%
 35 saltsyre og to gange hver med mættet natriumhydrogencar-
 bonatopløsning, hvorpå det organiske lag blev skilt fra
 og tørret over vandfrit magnesiumsulfat. Det organiske

lag blev inddampet under vakuum, og indampningsresten blev underkastet silicagel-søjlekromatografi under anvendelse af en blanding af chloroform og 2-propanol i rumfangsforholdet 10:1 som elueringsmiddel, hvilket gav
5 190 mg 7 β -(4-cyano-3-methoxy-isothiazol-5-yl)thioacetamido-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre-benzhydrylester.

Den ovenstående produkt blev opløst i 2 ml methylenchlorid, og en blanding af 1,6 ml trifluoreddikesyre og anisol (rumfangsforhold 3:1) blev tilsat dråbevis ved fra -15 til -5 °C, hvorpå blandingen blev omrørt i 40 minutter ved samme temperatur. Derpå blev opløsningsmidlet afdestilleret under vakuum, og indampningsresten blev tri-
15 tureret med 10 ml ether, filtreret og tørret under vakuum, hvilket gav 120 mg pulver af 7 β -(4-cyano-3-methoxyisothiazol-5-yl)thioacetamido-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre.

20 NMR-spektrum (D_6 -DMSO)
 δ (ppm): 3,40 (3H), 3,58 (2H), 3,92 (3H), 3,99 (3H),
4,15 (2H), 4,18 (2H), 5,12 (1H).

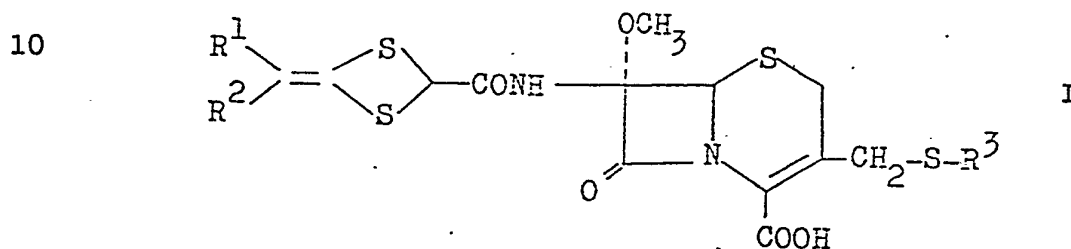
25

30

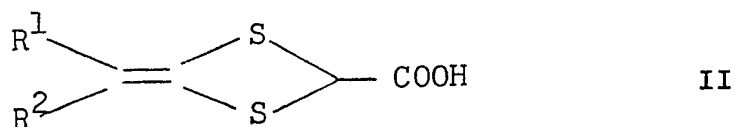
35

P a t e n t k r a v:

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 7 α -methoxy-
 5 7 β -(4-methylen-1,3-dithietan-2-yl)carboxamido-3-hetero-
 cyclylthiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre-forbindelser
 med den almene formel



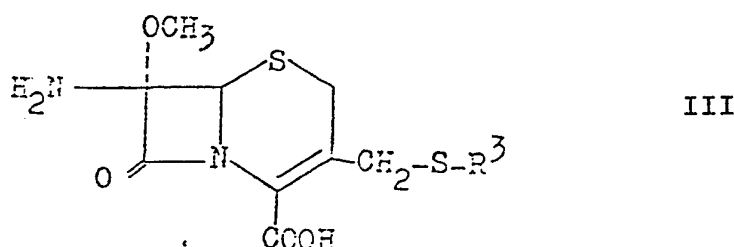
- hvor R^1 betyder carboxyl, lavere alkoxy-carbonyl, cyan,
 20 carbamoyl eller mono- eller di(lavere alkyl)carbamoyl, R^2
 betyder hydrogen, lavere alkyl, som eventuelt er substi-
 tueret med en carboxylgruppe eller en hydroxygruppe, la-
 vere alkoxy, en gruppe $R^4S(O)_n$ (hvor R^4 betyder lavere
 alkyl, og n betyder 0, 1 eller 2), lavere alkanoyl, phe-
 25 nyl, som eventuelt er substitueret med en hydroxygruppe,
 benzoyl, carboxyl, lavere alkoxy-carbonyl, cyan, carba-
 moyl, mono- eller di(lavere alkyl)carbamoyl, lavere alke-
 nyl, sulfamoyl, pyridyl eller thiadiazolyl, som eventuelt
 er substitueret med en lavere alkylthiogruppe, og R^3 be-
 30 tyder en med lavere alkyl substitueret tetrazolyl-gruppe
 eller en med lavere alkyl substitueret thiadiazolyl-grup-
 pe, eller farmaceutisk acceptable salte deraf, k e n d e
 t e g n e t ved, at
- 35 (a) en 4-(substitueret methylen)-1,3-dithietan-2-carbox-
 ylsyre med den almene formel



5

hvor R^1 og R^2 har den ovenstående betydning, eller et funktionelt derivat deraf omsættes med en 7 β -amino-7 α -methoxy-3-heterocyclylthiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre med den almene formel

10

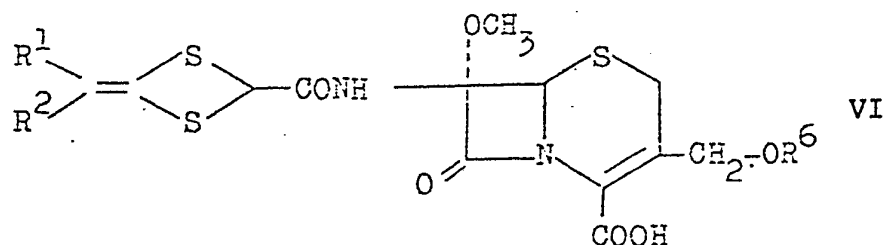


15

20 hvor R^3 har den ovenstående betydning, eller

(b) en 3-acetoxymethyl-(eller 3-carbamoyloxymethyl)-7 α -methoxy-7 β -[4-(substitueret methylen)-1,3-dithietan-2-yl]carboxamido- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre med den almene formel

25



30

35

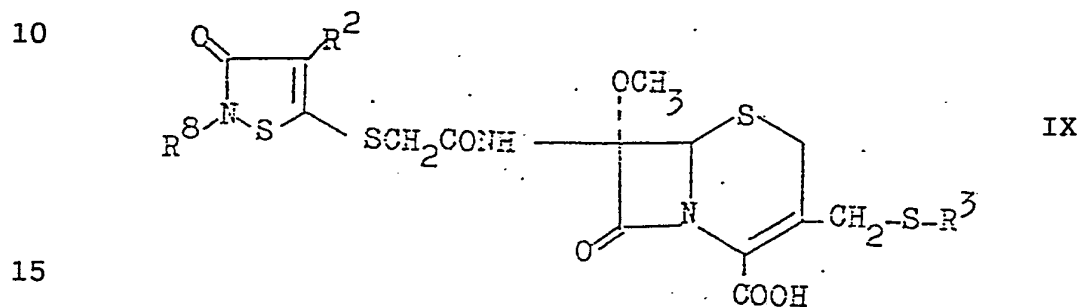
hvor R^1 og R^2 har den ovenstående betydning, og R^6 betyder acetyl eller carbamoyl, omsættes med en heterocyclisk

thiol med den almene formel



5 hvori R^3 har den ovenstående betydning, eller

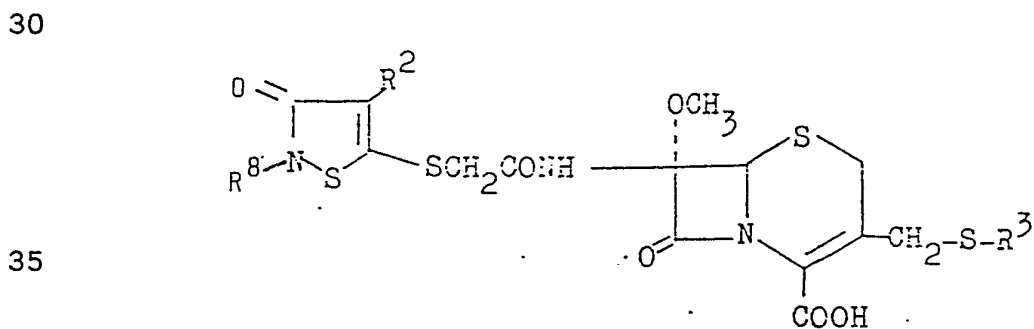
(c) et 7 α -methoxy-3-heterocyclylthiomethyl-cephalosporin-derivat med den almene formel



20 hvori R^2 og R^3 har den ovenstående betydning, og R^8 betyder hydrogen eller lavere alkyl, behandles med base til dannelse af en forbindelse med formlen I, hvori R^1 er mono(lavere alkyl)carbamoyl,

25 hvorpå den dannede forbindelse med formlen I, om ønsket, omdannes til et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

2. 7 β -(4-substitueret-3-oxo-2H-isothiazol-5-yl)thioacetamido-7 α -methoxy-3-heterocyclylthiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre-forbindelser med den almene formel



hvor R^2 og R^3 har den i krav 1's indledning angivne betydning og R^8 betyder hydrogen eller lavere alkyl, til anvendelse som udgangsmateriale ved fremgangsmåde (c) ifølge krav 1.

5

3. 7 β -(4-carboxy-3-hydroxyisothiazol-5-yl)thioacetamido-7 α -methoxy-3-(1-methyltetrazol-5-yl)thiomethyl- Δ^3 -cephem-4-carboxylsyre ifølge krav 2.

10

15

20

25

30

35