

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 163832 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1148/78

(51) Int.Cl.5

C 07 D 501/22

(22) Indleveringsdag: 14 mar 1978

(41) Alm. tilgængelig: 15 sep 1978

(44) Fremlagt: 06 apr 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 14 mar 1977 GB 10699/77 12 jul 1977 GB 29245/77 11 okt 1977 GB 42315/77

03 jan 1978 GB 75/78

(71) Ansøger: *FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO. LTD.; No. 3; 4-chome, Doshomachi; Higashi-ku; Osaka, JP

(72) Opfinder: Takao *Takaya; JP, Hisashi *Takasugi; JP, Kiyoshi *Tsuji; JP, Toshiyuki *Chiba; JP

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft A/S

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af cephemforbindelser og mellemprodukter til anvendelse ved fremgangsmåden

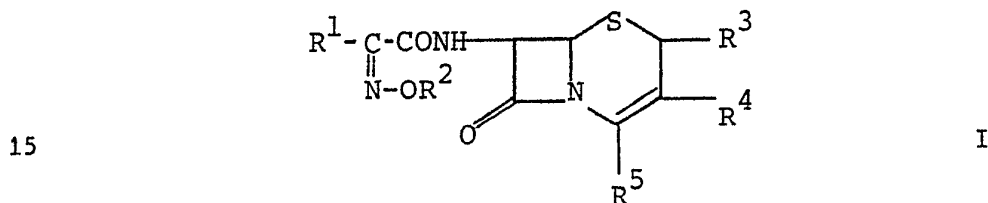
(56) Fremdragne publikationer

DK pat. nr. 154939

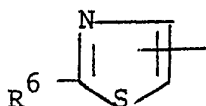
Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 7-substituerede 3-cephem-4-carboxylsyrer med formlen I, eller farmaceutisk acceptable salte deraf, hvilke forbindelser har antimikrobiel virkning. Opfindelsen angår desuden
 5 hidtil ukendte 7-substituerede-3-cephem-4-carboxylsyrer med formlen I" til anvendelse som mellemprodukter ved fremgangsmåden.

Fra dansk fremlæggeskrift nr. 154939 kendes thiazolylacetamido-cephemforbindelser med antimikrobiel virkning. Det har nu vist sig, at forbindelserne er fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse har overraskende større antibiotisk virkning end
 10 de kendte forbindelser.

De ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede cephemforbindelser er sådanne med den almene formel I



hvor R¹ betegner thiadiazolyl, thiazolyl med den almene formel



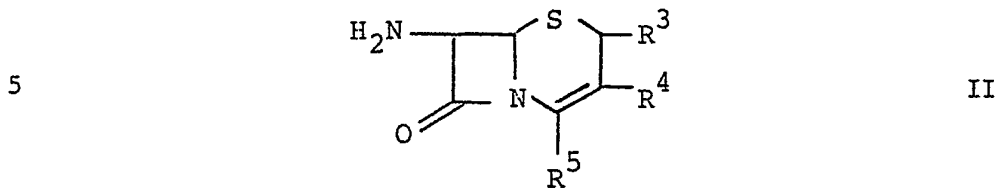
hvor R⁶ betegner amino, C₁₋₆-alkanamido eller halo(C₁₋₆)alkanamido,
 hvor R² betegner hydrogen, C₁₋₈-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl,
 20 C₃₋₈-cycloalkyl, halo(C₁₋₆)alkyl, carboxy(C₁₋₆)alkyl eller alkoxy-car-
 bonyl(C₁₋₆)alkyl, R³ betegner hydrogen eller methyl, R⁴ betegner
 hydrogen eller methyl, og R⁵ betegner carboxy eller farmaceutisk
 acceptabel esterificeret carboxy, forudsat at

- i) R⁴ betegner hydrogen, når R³ betegner hydrogen,
 25 ii) R⁴ betegner methyl, når R³ betegner methyl.

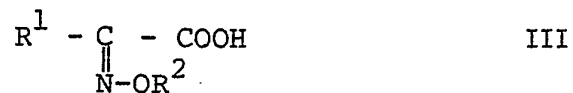
De ovenfor angivne cephemforbindelser (I) omfatter nyttige antimikrobielle midler som det belyses nedenfor.

Fremgangsmåden er ejendommelig ved, at

1) en 7-amino-3-cephem-forbindelse med den almene formel II

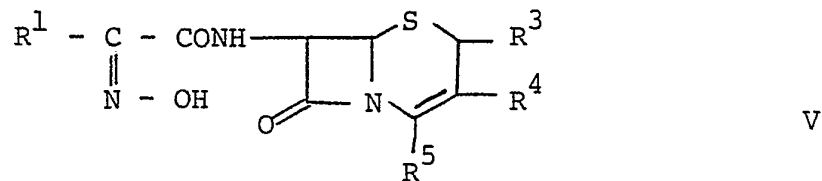


hvor R^3 , R^4 og R^5 har den ovenfor angivne betydning, eller et reaktivt aminoderivat eller et salt deraf omsættes med en carboxylsyre med den almene formel III



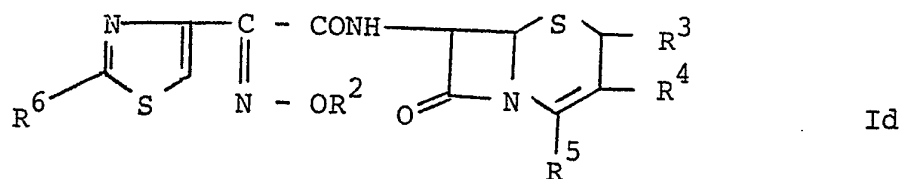
10 hvor R^1 og R^2 har den ovenfor angivne betydning, et reaktivt derivat ved carboxy eller et salt deraf til dannelselse af en forbindelse med den almene formel I,

2) en forbindelse med den almene formel V



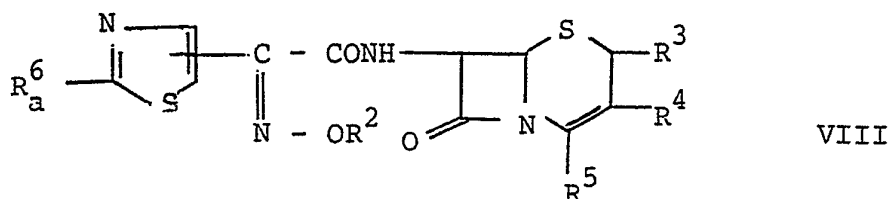
15

hvor R^1 , R^3 , R^4 og R^5 har den ovenfor angivne betydning, eller et salt deraf, omsættes med et etherificeringsmiddel til dannelselse af en forbindelse med den almene formel Ic



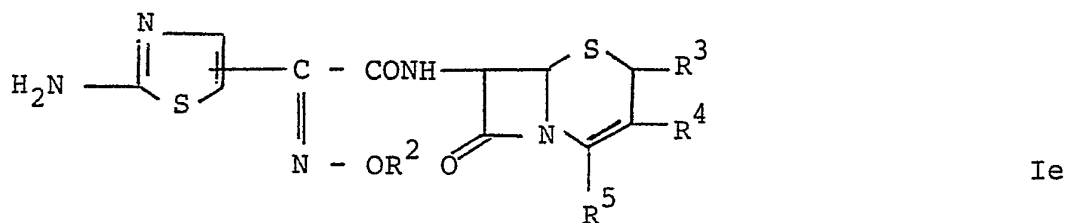
hvor R^2 , R^3 , R^4 , R^5 og R^6 har den ovenfor angivne betydning, eller et salt deraf,

5 4) i en forbindelse med den almene formel VIII



hvor R^2 , R^3 , R^4 og R^5 har den ovenfor angivne betydning, og R^{6a} betegner beskyttet amino, eller et salt deraf elimineres beskyttelsesgruppen i den beskyttede aminogruppe R^{6a} til dannelselse af en forbindelse med den almene formel Ie

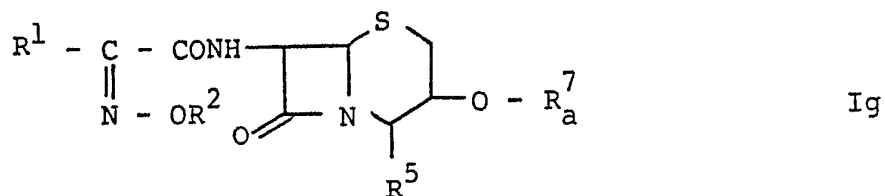
10



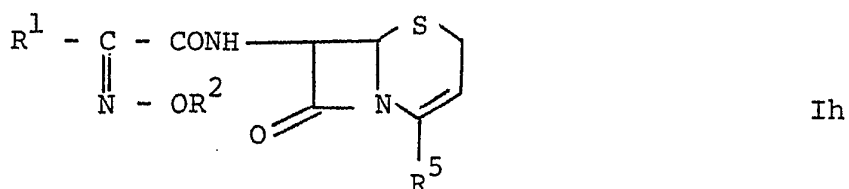
hvor R^2 , R^3 , R^4 og R^5 har den ovenfor angivne betydning, eller et salt deraf,

15

5) en forbindelse med den almene formel

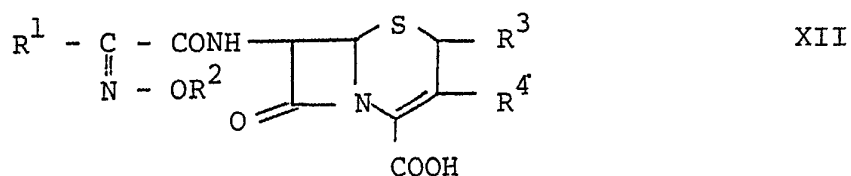


hvor R^{7a} er C_{1-6} -alkansulfonyl og R^1 , R^2 og R^5 har den ovenfor
 5 angivne betydning, eller et behandles med en base til dannelselse af en
 forbindelse med den almene formel Ih



hvor R^1 , R^2 og R^5 har den ovenfor angivne betydning, eller et salt
 10 deraf,

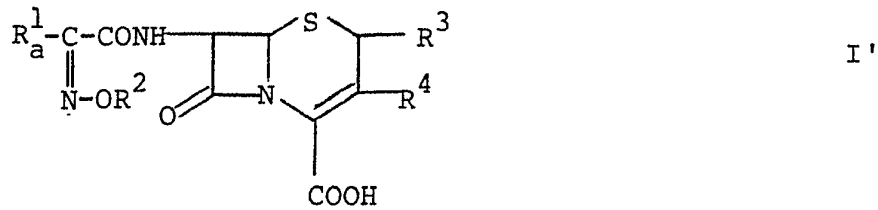
6) en fri carboxylforbindelse med den almene formel XII



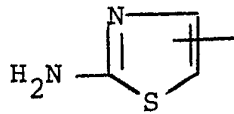
hvor R^1 , R^3 , R^4 og A har den ovenfor angivne betydning, eller et
 15 reaktivt carboxyderivat eller et salt deraf omsættes med et esterifi-
 ceringsmiddel til dannelselse af en forbindelse med den almene formel Ij

Særligt foretrukne antimikrobielle forbindelser har den almene formel

I'

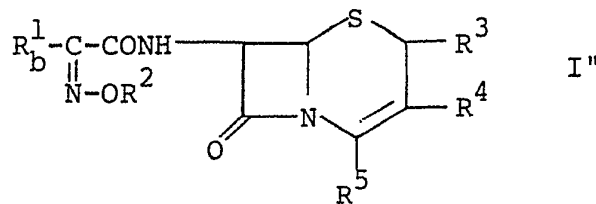


- 5 hvor R¹_a betegner thiadiazolyl eller thiazolyl med den almene formel



hvor R⁶ har den ovenfor angivne betydning, og R², R³ og R⁴ har den ovenfor angivne betydning.

Opfindelsen angår endvidere forbindelsen med formlen I''

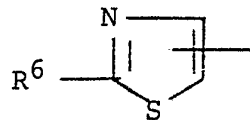


10

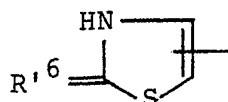
hvor R¹_b betegner halogenacetyl, og R², R³, R⁴ og R⁵ er som defineret ovenfor, til anvendelse ved fremstilling af forbindelser med formlen I.

De anvendte betegnelser og definitioner forklares nedenfor.

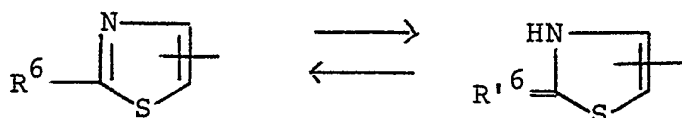
- 15 Thiazolylgruppen med den almene formel



(hvor R⁶ har den ovenfor angivne betydning) foreligger som bekendt i tautomer ligevægt med en thiazolinylnylgruppe med den almene formel

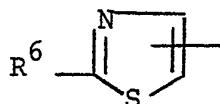


(hvor R⁶ betegner imino eller beskyttet imino). Tautomerien mellem disse thiazolyl- og thiazolinylgrupper kan belyses ved følgende ligevægt:



(hvor R⁶ og R'⁶ har den ovenfor angivne betydning).

- 5 Det er derfor klart, at begge de nævnte grupper i det væsentlige er ens, og de tautomere, som består af sådanne grupper, betragtes som værende de samme forbindelser, især inden for den syntetiske kemi. Begge de tautomere former af forbindelser med sådanne grupper i molekylet er derfor omfattet af den foreliggende opfindelse, og de
- 10 betegnes sammen med ét udtryk "thiazolyl" og angives med formlen



(hvor R⁶ har den ovenfor angivne betydning) for overskuelighedens skyld.

De her anvendte definitioner forklares i detaljer i det efterfølgende.

- 15 "Thiadiazolyl" kan for R₁ betegne 1,2,3-thiadiazolyl (f.eks. 1,2,3-thiadiazol-4-yl eller 1,2,3-thiadiazolyl-5-yl), 1,3,4-thiadiazolyl eller 1,2,4-thiadiazolyl, fortrinsvis 1,2,3-thiadiazolyl og særlig foretrukket 1,2,3-thiadiazol-4-yl.

- C₁₋₈-Alkyl kan være ligekædede eller forgrenede alkylgrupper med
- 20 1 - 8 carbonatomer, såsom methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert.butyl, pentyl, neopentyl, hexyl, heptyl, octyl, fortrinsvis C₁₋₆-alkyl, og især foretrækkes grupper med 1 - 4 carbonatomer.

- C₂₋₆-Alkenyl kan være ligekædede eller forgrenede alkenylgrupper med
- 25 op til 6 carbonatomer, såsom vinyl, allyl, 1-propenyl, isopropenyl, butenyl, isobutenyl, pentenyl og hexenyl og især foretrækkes sådanne grupper med op til 4 carbonatomer.

C₂₋₆-Alkynyl kan være ligekædede eller forgrenede alkyngrupper med op til 6 carbonatomer, fortrinsvis lavere alkynyl såsom ethynyl, propargyl, 1-propynyl, 3-butynyl, 2-butynyl, 4-pentynyl, 3-pentynyl, 2-pentynyl, 1-pentynyl og 5-hexynyl, og især foretrækkes sådanne
5 grupper med op til 4 carbonatomer.

C₃₋₈-Cycloalkyl kan være cycloalkylgrupper med op til 8 carbonatomer, fortrinsvis C₃₋₆-cycloalkyl såsom cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl og cyclohexyl, og især foretrækkes cyclohexyl.

Egnede eksempler på "halogen" kan være chlor, brom, iod og fluor.

10 Halo(C₁₋₆)alkyl kan for R² være chlormethyl, brommethyl, iodmethyl, fluormethyl, trichlormethyl, trifluormethyl, 2-chlorethyl, 1,2-dichlorethyl, 2,2,2-trifluorethyl, 3-chlorpropyl, 4-iodbutyl, 5-fluorpen-
tyl og 6-bromhexyl.

15 Carboxy(C₁₋₆)alkyl kan for R² være carboxymethyl, 1-carboxyethyl, 2-carboxyethyl, 1-carboxypropyl, 3-carboxypropyl, 4-carboxybutyl, 5-carboxypentyl, 6-carboxyhexyl, 1-carboxyisopropyl, 1-ethyl-1-carboxyethyl og 2-methyl-2-carboxypropyl.

20 "C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl(C₁₋₆)alkyl" kan for R² være methoxycarbonylmethyl, ethoxycarbonylmethyl, propoxycarbonylmethyl, tert.butoxycarbonylmethyl, 2-ethoxycarbonylethyl, 2-ethoxycarbonylpropyl, 4-ethoxycarbonylbutyl, 1-tert.butoxycarbonylisopropyl, 1-tert.butoxycarbonyl-1-methylpropyl, 4-tert.-butoxycarbonylbutyl og 5-tert.butoxycarbonyl-pentyl, 6-butoxycarbonylhexyl), og især foretrækkes C₁₋₆-alkoxy-carbonylmethyl, som angivet ovenfor.

25 "(C₁₋₆)alkanoyl" og "halo(C₁₋₆)alkanoyl"-delene i (C₁₋₆)alkanamido og halo(C₁₋₆)alkanamido kan for R⁶ være formyl, acetyl, chloracetyl, trifluoracetyl eller lignende.

30 "Beskyttelsesgrupper" i "beskyttet amino" kan betegne sædvanlige N-beskyttende grupper såsom substitueret eller usubstitueret aryl-lavere alkyl (f.eks. benzyl, benzhydryl, trityl, 4-methoxybenzyl eller 3,4-dimethoxybenzyl), halogen-lavere alkyl (f.eks. trichlorme-

thyl, trichlorethyl, trifluormethyl), tetrahydropyranyl, substitueret phenylthio, substitueret alkyliden, substitueret aralkyliden, substitueret cycloalkyliden eller acyl.

Egnet acyl for beskyttelsesgruppe kan være substitueret eller usubstitueret lävere alkanoyl (f.eks. formyl, acetyl, chloracetyl eller trifluoracetyl), substitueret eller usubstitueret lavere alkoxy-carbonyl (f.eks. methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, 1-cyclopropylethoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, tert.butoxycarbonyl, pentyloxycarbonyl, tert.pentyloxycarbonyl, hexyloxycarbonyl, trichlorethoxycarbonyl eller 2-pyridylmethoxycarbonyl), substitueret eller usubstitueret aryl-lavere alkoxy-carbonyl (f.eks. benzyloxycarbonyl, benzhydryloxycarbonyl eller 4-nitrobenzyloxycarbonyl), lavere cycloalkoxy-carbonyl (f.eks. cyclopentyloxycarbonyl eller cyclohexyloxycarbonyl), 8-quinolyloxycarbonyl, succinyl eller phthaloyl.

Endvidere kan beskyttelsesgruppen være et reaktionsprodukt mellem en silan-, bor-, aluminium- eller phosphorforbindelse med aminogruppen. Egnede eksempler på sådanne forbindelser er trimethylsilylchlorid, trimethoxysilylchlorid, bortrichlorid, butoxybordichlorid, aluminium-trichlorid, diethoxyaluminiumchlorid, phosphordibromid og phenylphosphordibromid.

Egnede eksempler på estere for R^5 er alkylestere (f.eks. methylester, ethylester, propylester, isopropylester, butylester, isobutylester, tert.butylester, pentylester, tert.pentylester, hexylester, heptyl-ester, octylester eller 1-cyclopropylethylester), alkenylestere (f.eks. vinylester eller allylester), alkynylestere (f.eks. ethynylester eller propynylester), alkoxyalkylestere (f.eks. methoxymethylester, ethoxymethylester, isopropoxymethylester, 1-methoxyethylester eller 1-ethoxyethylester), alkylthioalkylestere (f.eks. methylthio-methylester, ethylthiomethylester, ethylthioethylester eller isopropylthiomethylester), halogenalkylestere (f.eks. 2-iodethylester eller 2,2,2-trichlorethylester), alkanoyloxyalkylestere (f.eks. acetoxymethylester, propionyloxymethylester, butyryloxymethylester, valeryloxymethylester, pivaloyloxymethylester, hexanoyloxymethylester, 2-acetoxyethylester, 2-pro-

pionyloxyethylester eller palmitoyloxymethylester), alkansulfonylalkylestere (f.eks. mesylmethylester eller 2-mesyloxyethylester), substituerede eller usubstituerede aralkylestere (f.eks. benzylester),

5 4-methoxybenzylester, 4-nitrobenzylester, phenethylester, tritylester, benzhydrylester, bis(methoxyphenyl)methylester, 3,4-dimethoxybenzylester eller 4-hydroxy-3,5-di-tert.butylbenzylester), substituerede eller usubstituerede arylestere (f.eks. phenylester, tolylester, tert.butylphenylester, xylylester, mesitylester, cumenylester

10 eller salicylester), samt

estere med en silylforbindelse såsom trialkylsilylforbindelser, dialkylalkoxysilylforbindelser eller trialkoxysilylforbindelser, f.eks. trialkylsilylester (f.eks. trimethylsilylester eller triethylsilylester), dialkylalkoxysilylester (f.eks. dimethylmethoxysilylester, dimethylethoxysilylester eller diethylmethoxysilylester) eller trialkoxysilylester (f.eks. trimethoxysilylester, triethoxysilylester).

15

Ud fra et syntetisk synspunkt kan frie aminogrunder R^6 og/eller frie carboxylgrupper R^5 omdannes til "beskyttet amino" og/eller "farmaceutisk acceptabelt esterificeret carboxy" som angivet ovenfor før

20 udførelsen af fremgangsmåden(rne) for at undgå mulig(e) uønsket(de) sidereaktion(er), og den "beskyttede amino" og/eller "funktionelt modificerede carboxyl"-gruppe i den resulterende forbindelse kan omdannes til frie amino- og/eller carboxylgrupper, efter at reaktionen er udført. Dette fremgår klart af de nedenstående forklaringer af

25 fremgangsmåderne.

Med hensyn til betydningen af de fysiologiske og farmaceutiske egenskaber af den her omhandlede forbindelse anvendes eventuelt forbindelser, som indeholder alkanamido eller halogenalkanamido eller farmaceutisk acceptabelt esterificeret carboxygruppe R^5 , for at

30 forbedre egenskaberne, f.eks. opløseligheden, stabiliteten, absorberbarhed eller toxiciteten, af en bestemt aktiv forbindelse med en fri amino- og/eller carboxygruppe.

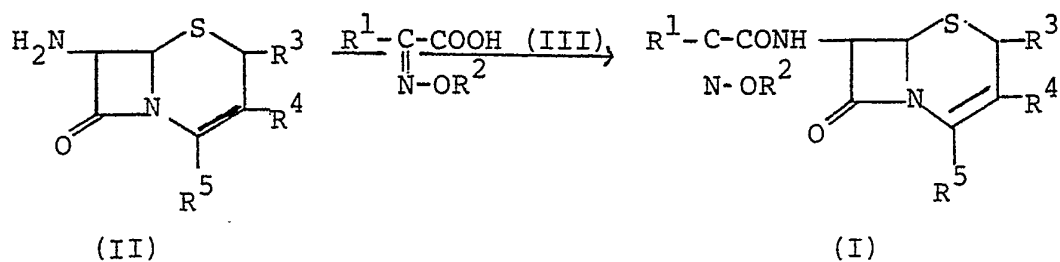
Egnede "farmaceutisk acceptable salte" af den her omhandlede forbindelse med den almene formel I' kan være sædvanlige ikke-toxiske

35 salte, herunder salte med uorganiske baser eller syrer, f.eks. me-

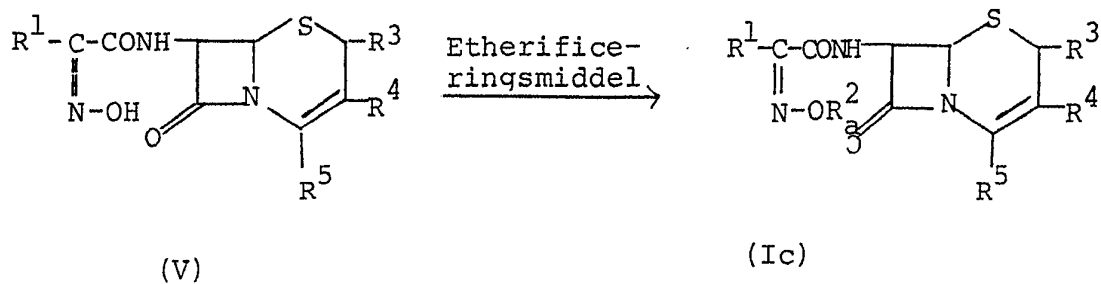
talsalte såsom alkalimetalsalte (f.eks. natriumsalt eller kaliumsalt) eller jordalkalimetalsalte (f.eks. calciumsaltet eller magnesiumsaltet) eller ammoniumsaltet, et uorganisk syresalt (f.eks. hydrochloridet, hydrobromidet, sulfatet, fosphatet, carbonatet eller bicarbonatet), et salt med en uorganisk base eller syre, f.eks. et aminosalt (f.eks. trimethylaminsalt, triethylaminsalt, pyridinsalt, procainsalt, picolinsalt, dicyclohexylaminsalt, N,N'-dibenzylethylen-diaminsalt, N-methylglucaminsalt, diethanolaminsalt, triethanolaminsalt, tris(hydroxymethylamino)methansalt eller phenethylbenzylamin-salt, et organisk carboxylsyre- eller sulfonsyresalt (f.eks. acetat, maleat, lactat, tartrat, mesylat, benzensulfonat eller tosylat) eller et basisk eller surt aminosyresalt (f.eks. argininsalt, asparaginsyresalt, glutaminsyresalt, lysinsalt eller serinsalt).

Fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse til fremstilling af forbindelser med den almene formel I kan belyses ved nedenstående reaktionsskema:

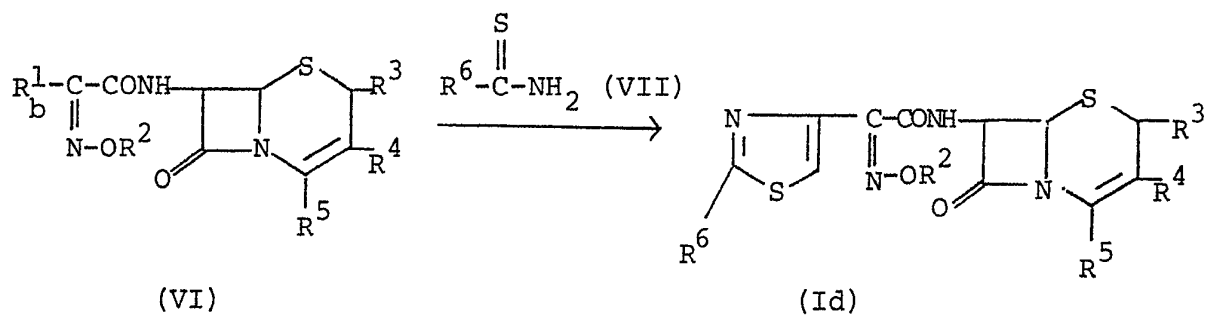
Fremgangsmåde A: N-acylering



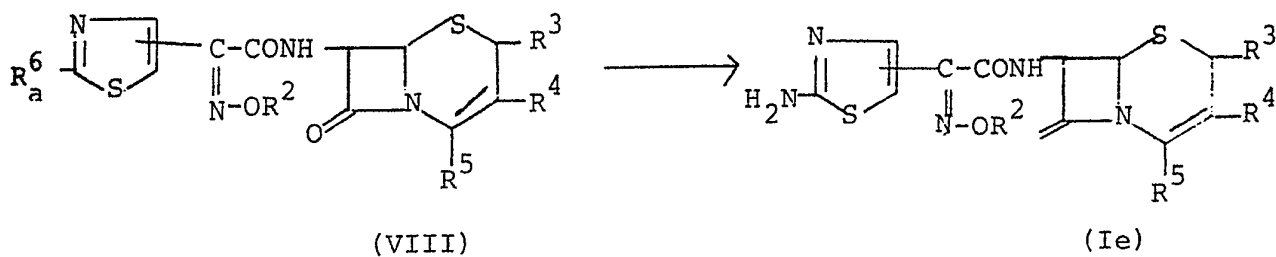
Fremgangsmåde B: Etherificering



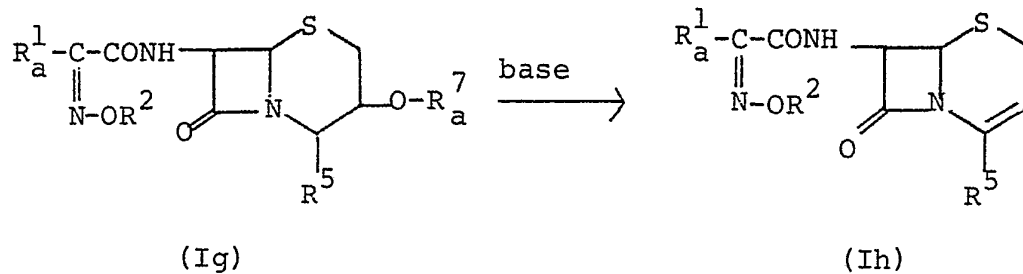
Fremgangsmåde C: Thiazolringdannelse



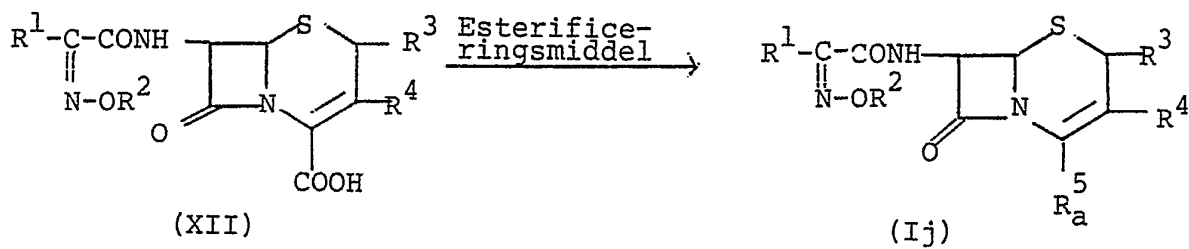
Fremgangsmåde D: Eliminering af amino-beskyttende gruppe



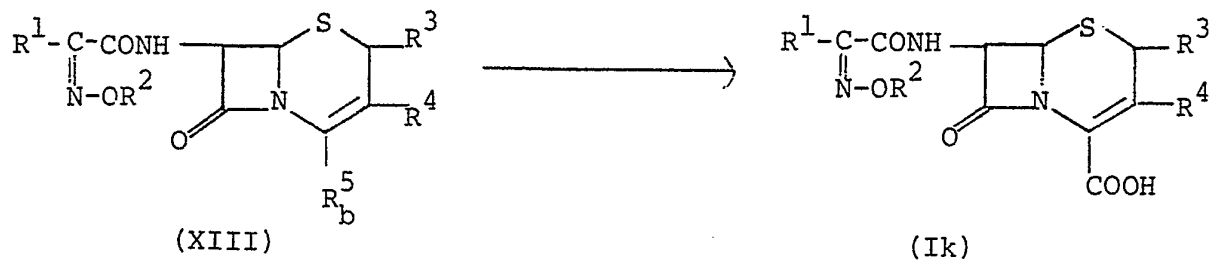
Fremgangsmåde E: 3-Cephemdannelse



Fremgangsmåde F: Esterificering



Fremgangsmåde G: Carboxydannelse



R^{5a} betegner farmaceutisk acceptabel esterificeret carboxy, R^{6a} betegner beskyttet amino, og R¹, R^{1a}, R², R³, R⁴ og R⁵ har den ovenfor angivne betydning.

De ovenfor angivne fremgangsmåder belyses nærmere i det følgende:

5 Fremgangsmåde A: N-Acylering.

En forbindelse med den almene formel I eller et salt deraf kan fremstilles ved at omsætte en 7-amino-3-cephem(eller cepham)forbindelse med den almene formel II eller et reaktivt derivat deraf ved amino-gruppen eller et salt deraf med en carboxylsyre med den almene formel 10 III, et reaktivt derivat deraf ved carboxylgruppen eller et salt deraf på fra β -lactamkernen ved såkaldt amidierungsreaktion sædvanlig måde.

Udgangsforbindelserne med den almene formel III er til dels ukendte, og de hidtil ukendte forbindelser med den almene formel III kan 15 fremstilles ved de fremgangsmåder, som beskrives i det nedenstående.

Egnede reaktive derivater ved aminogruppen i forbindelsen med den almene formel II kan være sædvanlige reaktive derivater, som anvendes i en lang række amidierungsreaktioner, f.eks. isocyanato eller isothiocyanato-derivater, et derivat dannet ved omsætning af en forbindelse med den almene formel II med en silylforbindelse (f.eks. trimethylsilylacetamid eller bis(trimethylsilyl)acetamid), med en aldehydforbindelse (f.eks. acetaldehyd, isopentaldehyd, benzaldehyd, salicylaldehyd, phenylacetaldehyd, p-nitrobenzaldehyd, m-chlorbenzaldehyd, p-chlorbenzaldehyd, hydroxynaphthoaldehyd, furfural eller 20 thiophencarboaldehyd, eller det tilsvarende hydrat, acetal, hemiacetal eller enolat deraf), med en ketonforbindelse (f.eks. acetone, methylethylketon, methylisobutylketon, acetylacetone eller ethylacetat eller det tilsvarende ketal, hemiketal eller enolat deraf), med en phosphorforbindelse (f.eks. phosphoroxchlorid eller phosphor- 25 trichlorid) eller med en svovlforbindelse (f.eks. thionylchlorid). 30

Egnede salte af forbindelser med den almene formel II kan være sådanne, som er eksemplificeret i sammenhæng med forbindelser med den almene formel I.

Egnede reaktive derivater af carboxylgruppen i forbindelsen med den almene formel III kan f.eks. være et syrehalogenid, et syreanhydrid, et aktiveret amid eller en aktiveret ester, fortrinsvis et syrehalogenid såsom syrechlorid eller syrebromid, et blandet syreanhydrid med
5 en syre såsom substitueret phosphorsyre (f.eks. dialkylphosphorsyre, phenylphosphorsyre, diphenylphosphorsyre, dibenzylphosphorsyre eller halogeneret phosphorsyre), dialkylphosphorsyre, svovlsyrling, thio-
svovlsyre, svovlsyre, alkylcarbonsyre, alifatisk carboxylsyre (f.eks. pivalinsyre, pentansyre, isopentansyre, 2-ethyl-smørsyre
10 eller trichloreddikesyre), eller aromatisk carboxylsyre (f.eks. benzoesyre); et symmetrisk syreanhydrid, et aktiveret syreamid med imidazol, 4-substitueret imidazol, dimethylpyrazol, triazol eller tetrazol eller en aktiveret ester (f.eks. cyanomethylester, methoxy-
methylester, dimethylaminomethylester, vinylester, propargylester,
15 p-nitrophenylester, 2,4-dinitrophenylester, trichlorphenylester, pentachlorphenylester, mesylphenylester, phenylazophenylester, phenylthioester, p-nitrophenylthioester, p-cresylthioester, carboxymethylthioester, pyranylester, pyridylester, piperidylester, 8-quinolylthioester eller en ester med en N-hydroxyforbindelse såsom N,N-dime-
20 thylhydroxylamin, 1-hydroxy-2-(1H)pyridon, N-hydroxysuccinimid, N-hydroxyphthalimid, 1-hydroxybenzotriazol eller 1-(hydroxy-6-chlorbenzotriazol).

Egnede reaktive derivater af forbindelserne med de almene formler II og III kan frit vælges blandt de ovenfor anførte under hensyntagen
25 til arten af de forbindelser med den almene formel II og III, som skal anvendes i praksis, og til reaktionsbetingelserne.

Egnede salte af forbindelserne med den almene formel III kan være salte med uorganiske baser, f.eks. alkalimetalsalte (f.eks. natriumsaltet eller kaliumsaltet) eller et jordalkalimetalsalt (f.eks.
30 calciumsaltet eller magnesiumsaltet), et salt med en organisk base såsom en tertiær amin (f.eks. trimethylaminsaltet, triethylaminsaltet, N,N-dimethylanilinsaltet eller pyridinsaltet), eller et salt med en uorganisk syre (f.eks. hydrochloridet eller hydrobromidet).

Reaktionen udføres sædvanligvis i et sædvanligt opløsningsmiddel, f.eks. vand, acetone, dioxan, acetonitril, chloroform, benzen, methylenchlorid, ethylenchlorid, tetrahydrofuran, ethylacetat, N,N-dimethylformamid eller pyridin eller hvilket som helst andet opløsningsmiddel, som ikke har skadelig indflydelse på reaktionen, eller eventuelt en blanding deraf.

Når acyleringsmidlet med den almene formel III anvendes i form af den fri syre eller et salt i denne reaktion, udføres reaktionen fortrinsvis i nærværelse af et kondensationsmiddel, f.eks. en carbodiimidforbindelse (f.eks. N,N'-dicyclohexylcarbodiimid, N-cyclohexyl-N'-morpholinoethylcarbodiimid, N-cyclohexyl-N'-(4-diethylaminocyclohexyl)carbodiimid, N,N'-diethylcarbodiimid, N,N'-diisopropylcarbodiimid eller N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid), en bisimidazolidforbindelse (f.eks. N,N'-carbonylbis(2-methylimidazol), en iminforbindelse (f.eks. pentamethylenketen-N-cyclohexylimin eller diphenylketen-N-cyclohexylimin), en olefinisk eller acetylenisk etherforbindelse (f.eks. acetoxyacetylen eller β -chlorvinylethylether), 1-(4-chlorbensensulfonyloxy)-6-chlor-1H-benzotriazol, N-ethylbenzisoazoliumsalt, N-ethyl-5-phenylisoxazolium-3'-sulfonat, en phosphorforbindelse (f.eks. polyphosphorsyre, trialkylphosphit, ethylpolyphosphat, isopropylpolyphosphat, phosphoroxchlorid, phosphorrichlorid, diethylchlorphosphit eller orthophenylenchlorphosphit), thionylchloridoxalylchlorid eller Vilsmeier's reagens fremstillet ved at omsætte dimethylformamid med thionylchlorid, phosphoroxchlorid eller phosgen.

For selektivt og i højt udbytte at vinde en syn-isomer af oxyiminoforbindelse I foretrækkes det derfor at anvende en syn-isomer af oxyiminoacyleringsmiddel III og at udføre reaktionen under udvalgte reaktionsbetingelser. Dvs., at en syn-isomer af oxyiminoforbindelse I kan vindes selektivt og i højt udbytte ved at udføre reaktionen af en forbindelse med den almene formel II med en syn-isomer af oxyiminoacyleringsmiddel III, f.eks. i nærværelse af et Vilsmeier-reagens, som beskrevet ovenfor, og under omtrent neutrale betingelser.

De her omhandlede forbindelser med den almene formel I og salte deraf er nyttige som antimikrobielle midler, og nogle af disse kan også anvendes som udgangsmaterialer i de følgende fremgangsmåder.

Fremgangsmåde B: Etherificering.

- 5 En forbindelse med den almene formel Ic eller et salt deraf kan fremstilles ved at omsætte en forbindelse med den almene formel V eller et salt deraf med et etherificeringsmiddel.

Udgangsforbindelsen med den almene formel V svarer til en forbindelse med den almene formel I, og den kan fremstilles ved de ovenfor nævnte
10 fremgangsmåde A og også ved den nedenstående fremgangsmåde C.

Egnede eksempler på etherificeringsmidler kan være sædvanlige alkyleringsmidler såsom dialkylsulfater (f.eks. dimethylsulfat eller diethylsulfat), diazoalkaner (f.eks. diazomethan eller diazoethan),
alkylhalogenider (f.eks. methyliodid, ethyliodid eller ethylbromid)
15 eller alkylsulfonater (f.eks. methyltosylat), de tilsvarende alkenylerings-, alkynylerings- eller cycloalkyleringsmidler, hvori den aliphatiske carbonhydridgruppe kan være substitueret med halogen, carboxy eller esterificeret carboxy, f.eks. alkenylhalogenider (f.eks. allyliodid), alkynylhalogenider (f.eks. propargylbromid),
20 cycloalkylhalogenider (f.eks. cyclohexylbromid) eller lavere alkoxy-carbonylalkylhalogenider (f.eks. ethoxycarbonylmethyliodid).

Når der anvendes diazoalkaner som etherificeringsmiddel, udføres reaktionen sædvanligvis i et opløsningsmiddel såsom diethylether eller dioxan eller et andet opløsningsmiddel, som ikke har skadelig
25 indvirkning på reaktionen, under afkøling eller ved stuetemperatur.

Når der anvendes et andet etherificeringsmiddel, udføres reaktionen sædvanligvis i et opløsningsmiddel såsom vand, acetone, ethanol, diethylether eller dimethylformamid eller et andet opløsningsmiddel, som ikke har skadelig indflydelse på reaktionen, og reaktionen kan
30 udføres under afkøling, ved stuetemperatur eller under opvarmning, fortrinsvis i nærværelse af en base, f.eks. en uorganisk eller orga-

nisk base, og egnede eksempler derpå er de samme, som er angivet nedenfor til anvendelse ved den basiske hydrolyse i fremgangsmåde D.

Fremgangsmåde C: Thiazolringdannelse.

En forbindelse med den almene formel Id eller et salt deraf kan
5 fremstilles ved at omsætte en forbindelse med den almene formel VI eller et salt deraf med en thiourinstofforbindelse med den almene formel VII.

Reaktionen udføres sædvanligvis i et opløsningsmiddel såsom vand,
alkohol (f.eks. methanol eller ethanol), benzen, dimethylformamid
10 eller tetrahydrofuran eller et andet opløsningsmiddel, som ikke har skadelig indvirkning på reaktionen, ved stuetemperatur eller under opvarmning.

Denne fremgangsmåde er en alternativ fremgangsmåde og særdeles fordelagtig til fremstilling af den aktive forbindelse med den almene
15 formel Id, især forbindelsen med den almene formel Id, hvor R^2 betegner lavere alkyl, og R^6 betegner amino, ud fra en forbindelse med den almene formel IV.

Fremgangsmåde D: Eliminering af den aminobeskyttende gruppe.

En forbindelse med den almene formel Ie eller et salt deraf kan
20 fremstilles ved at underkaste en forbindelse med den almene formel VIII eller et salt deraf en reaktion til eliminering af den beskyttende gruppe i den beskyttede aminogruppe R^6a .

Elimineringsreaktionen kan udføres på i og for sig kendt måde, f.eks. ved hydrolyse eller reduktion. Disse fremgangsmåder kan udvælges i
25 overensstemmelse med arten af den beskyttende gruppe, som skal elimineres.

Hydrolysen kan udføres under anvendelse af en syre (sur hydrolyse), en base (basisk hydrolyse) eller hydrazin.

- Blandt disse metoder er syrehydrolysen en af de almindelige og foretrukne måder til eliminering af beskyttelsesgrupper såsom acylgrupper, f.eks. substitueret eller usubstitueret lavere alkanoyl, substitueret eller usubstitueret lavere alkoxy-carbonyl, substitueret eller usubstitueret aryl-lavere alkoxy-carbonyl, lavere cycloalkoxy-carbonyl, substitueret phenylthio, substitueret alkyliden, substitueret aralkyliden eller substitueret cycloalkyliden; detaljerede oplysninger herom er angivet i forbindelse med omtalen af den N-beskyttende gruppe.
- 10 En egnet syre til anvendelse ved denne syrehydrolyse kan være en organisk eller uorganisk syre, f.eks. myresyre, trifluoreddikesyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre, saltsyre eller kationbytterharpiks. Foretrukne syrer er sådanne, som let kan skilles fra reaktionsproduktet på sædvanlig måde, f.eks. neutralisering eller destillation under reduceret tryk, f.eks. myresyre, trifluoreddikesyre
- 15 eller saltsyre. En egnet syre for reaktionen kan udvælges under hensyntagen til de kemiske egenskaber af udgangsforbindelsen og af produktet samt af arten af den beskyttelsesgruppe, som skal elimineres. Syrehydrolysen kan udføres i nærværelse eller fraværelse af et
- 20 opløsningsmiddel. Egnede opløsningsmidler kan være sædvanlige organiske opløsningsmidler, vand eller blandinger deraf, som ikke har skadelig indvirkning på reaktionen. Især når hydrolysen udføres med trifluoreddikesyre, kan reaktionen accelereres ved tilsætning af anisol.
- 25 Hydrolyse under anvendelse af en base kan anvendes til at eliminere sådanne beskyttelsesgrupper som acylgrupper, fortrinsvis halogenalkanoyl (f.eks. trifluoracetyl). En egnet base kan f.eks. være en uorganisk base såsom alkalimetaldhydroxid (f.eks. natriumhydroxid eller kaliumhydroxid), et jordalkalimetaldhydroxid (f.eks. magnesiumhydroxid
- 30 eller calciumhydroxid), et alkalimetaldcarbonat (f.eks. natriumcarbonat eller kaliumcarbonat), et jordalkalimetaldcarbonat (f.eks. magnesiumcarbonat eller calciumcarbonat), et alkalimetaldbicarbonat (f.eks. natriumbicarbonat eller kaliumbicarbonat), et jordalkalimetaldphosphat (f.eks. magnesiumphosphat eller calciumphosphat), eller et alkalimetaldhydrogenphosphat (f.eks. dinatriumhydrogenphosphat eller dikalium-
- 35 hydrogenphosphat) eller en organisk base såsom et alkalimetaldacetat

(f.eks. natriumacetat eller kaliumacetat), en trialkylamin (f.eks. trimethylamin eller triethylamin), picolin, N-methylpyrrolidin, N-methylmorpholin, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]-5-nonen, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan, 1,5-diazabicyclo[5,4,0]-7-undecen eller en
5 anionbytterharpiks.

Hydrolyse under anvendelse af en base udføres ofte i vand eller et sædvanligt organisk opløsningsmiddel eller en blanding deraf.

Hydrolyse under anvendelse af hydrazin kan anvendes til at eliminere beskyttelsesgrupper såsom dibasisk acyl, f.eks. succinyl eller phthaloyl.
10

Reduktion kan anvendes til at eliminere beskyttelsesgrupper såsom acyl, f.eks. halogen-lavere alkoxy-carbonyl (f.eks. trichlorethoxycarbonyl), substitueret eller usubstitueret aryl-lavere alkoxy-carbonyl (f.eks. benzyloxycarbonyl eller p-nitrobenzyloxycarbonyl), 2-pyridyl-methoxycarbonyl eller aralkyl (f.eks. benzyl, benzhydryl eller tri-
15 tyl). En egnet reduktion kan også udføres under anvendelse af et alkalimetallborhydrid (f.eks. natriumborhydrid) eller sædvanlig katalytisk hydrogenolyse.

Endvidere kan beskyttelsesgrupper som f.eks. halogen-lavere alkoxy-carbonyl eller 8-quinolyloxycarbonyl elimineres ved behandling med et
20 tungtmetal såsom kobber eller zink.

Reaktionstemperaturen er ikke kritisk, og den kan vælges frit under hensyntagen til de kemiske egenskaber af udgangsprodukterne og reaktionsprodukterne samt arten af den N-beskyttende gruppe og den anvendte fremgangsmåde, og reaktionen udføres fortrinsvis under milde
25 betingelser, f.eks. under afkøling, ved stuetemperatur eller ved svagt forhøjet temperatur.

Det falder inden for den foreliggende fremgangsmådes rammer, at den funktionelt farmaceutisk acceptable carboxylgruppe R⁵ simultant omdannes til en fri carboxylgruppe under den ovenfor anførte
30 reaktion eller i efterbehandlingen.

Med hensyn til denne fremgangsmåde er det klart, at fremgangsmådens formål er at fremstille den generelt mere aktive forbindelse med den almene formel I', hvor R^1 a betegner aminothiazolyl, ved at eliminere beskyttelsesgruppen i den beskyttede aminogruppe i en forbindelse med den almene formel VIII, som er fremstillet ved de andre ovenfor og nedenfor angivne fremgangsmåder.

Fremgangsmåde E: 3-Cephemdannelse.

Denne fremgangsmåde er det endelige trin i omdannelsen af 3-hydroxycephemforbindelsen med den almene formel IX til den mere aktive 3-cephemforbindelse med den almene formel Ih eller et salt deraf. Dvs., at en forbindelse med den almene formel Ih eller et salt deraf kan fremstilles ved at behandle en forbindelse med den almene formel Ig, som er fremstillet ved O-acylering af den tilsvarende forbindelse, hvor R^7 a er H.

O-Acyleringen kan ske ved hjælp af et reaktivt derivat R^1 a-OH, som kan være et syrehalogenid, anhydrid, amid, aktiveret ester eller aktiveret amid, og detaljerede oplysninger herom er angivet i forbindelse med omtalen af forbindelsen med den almene formel III i fremgangsmåde A; derivatet er fortrinsvis et acylhalogenid, f.eks. et lavere alkanoylhalogenid (f.eks. acetylchlorid), et aroylhalogenid (f.eks. benzoylchlorid), et lavere alkansulfonylhalogenid (f.eks. mesylchlorid, mesylbromid eller ethansulfonylchlorid), et arensulfonylhalogenid (f.eks. tosylchlorid), et acylazid såsom et lavere alkansulfonylazid (f.eks. mesylazid) eller et arensulfonylazid (f.eks. tosylazid), og især foretrakkes lavere alkansulfonylhalogenider eller arensulfonylhalogenider.

Reaktionen udføres sædvanligvis i et sædvanligt opløsningsmiddel såsom dimethylformamid, chloroform eller methylenchlorid eller et andet opløsningsmiddel, som ikke har skadelig indvirkning på reaktionen, og reaktionen kan udføres under afkøling, ved stuetemperatur eller under svag opvarmning.

Når der anvendes et acylhalogenid som acyleringsmiddel, udføres

reaktionen sædvanligvis i nærværelse af en base, som er eksemplificeret i sammenhæng med den ovenstående fremgangsmåde D.

Foretrukne baser er uorganiske baser såsom metalhydroxider (f.eks. natriumhydroxid eller kaliumhydroxid), metalcarbonater (f.eks. natriumcarbonat, kaliumcarbonat eller magnesiumcarbonat), eller

5 metalbicarbonater (f.eks. natriumbicarbonat eller kaliumbicarbonat) eller organiske baser såsom tertiære aminer (f.eks. trimethylamin, triethylamin eller pyridin) eller alkalimetallalkoxider (f.eks. natriummethoxid eller natriumethoxid).

10 Reaktionen udføres sædvanligvis i et sædvanligt opløsningsmiddel såsom en alkohol, dimethylformamid, chloroform, methylenchlorid eller et andet opløsningsmiddel, som ikke har skadelig indvirkning på reaktionen, og reaktionen kan udføres under afkøling, ved stuetemperatur eller under svag opvarmning.

15 Fremgangsmåde F: Esterificering.

Denne fremgangsmåde anvendes til fremstilling af en esterforbindelse med den almene formel Ij eller et salt deraf til forbedring af de kemiske, fysiologiske og/eller farmaceutiske egenskaber af den tilsvarende fri carboxylforbindelse med den almene formel XII, som

20 svarer til 3-cephemforbindelsen med den almene formel I, hvor R⁵ betegner carboxy, eller et salt deraf.

Esterificeringen udføres ved at omsætte en fri carboxylforbindelse med den almene formel XII, et reaktivt derivat deraf ved carboxylgruppen eller et salt deraf med et esterificeringsmiddel.

25 Det foretrukne reaktive derivat af carboxylgruppen i forbindelsen med den almene formel XII er sådanne, som er angivet i forbindelse med den almene formel III, som nærmere er angivet i fremgangsmåde A.

Esterificeringsmidlet kan være en hydroxyforbindelse eller et tilsvarende reaktivt middel.

Egnede eksempler på hydroxyforbindelser er substituerede eller usubstituerede alkoholer såsom alkanoler, aralkanoler eller arenoler, som f.eks. kan være en substitueret alkohol såsom en alkanoyloxy-lavere alkanol (f.eks. acetoxymethanol, propionyloxymethanol, butyryloxymethanol, pentanoyloxymethanol, hexanoyloxymethanol, acetoxyethanol, propionyloxyethanol, butyryloxyethanol, pentanoyloxyethanol, hexanoyloxyethanol, acetoxypropanol, propionyloxypropanol, hexanoyloxypropanol, hexanoyloxyhexanol eller palmitoyloxymethanol), en halogenlavere alkanol (f.eks. mono-, di- eller tri-chlorethanol), lavere cycloalkyl-lavere alkanol (f.eks. 1-cyclopropylethanol), substitueret aryl-lavere alkanol (f.eks. 4-nitrobenzylalkohol, 4-chlorbenzylalkohol, 4-methoxybenzylalkohol, 3,5-di-tert.butyl-4-hydroxybenzylalkohol eller bis(methoxyphenyl)methanol, eller en substitueret arenol (f.eks. 4-methoxyphenol) eller den tilsvarende usubstituerede alkohol.

Et egnet reaktivt ækvivalent af hydroxyforbindelsen kan være en sædvanlig forbindelse, f.eks. et halogenid, et alkansulfonat, et arensulfonat eller et salt af hydroxyforbindelsen, diazoalkan eller diazoaralkan.

Et foretrukket halogenid af hydroxyforbindelsen er chloridet, bromidet eller iodidet.

Foretrukne alkan- eller arensulfonater af hydroxyforbindelsen er methansulfonatet, ethansulfonatet, benzensulfonatet eller tosylatet.

Et foretrukket salt af hydroxyforbindelsen er et alkalimetalsalt, f.eks. et lithiumsalt, et natriumsalt eller et kaliumsalt.

Foretrukne diazoalkaner eller diazoaralkaner er diazomethan, diazoethan, diazopropan eller diphenyldiazomethan.

Reaktionen kan udføres i nærværelse eller fraværelse af et opløsningsmiddel, f.eks. N,N-dimethylformamid, dimethylsulfoxid eller et andet opløsningsmiddel, som ikke påvirker reaktionen skadeligt, og reaktionen kan udføres under afkøling, ved stuetemperatur eller under

opvarmning. Den flydende hydroxyforbindelse kan også anvendes som opløsningsmiddel ved denne reaktion.

Reaktionen kan fortrinsvis udføres i nærværelse af en uorganisk eller organisk base, som er nærmere angivet ovenfor i sammenhæng med fremgangsmåde D.

Når der fremstilles en substitueret eller usubstitueret arylester med den almene formel Ij, især en substitueret eller usubstitueret phenylester, skal denne reaktion udføres ved at omsætte,

- 10 a) en forbindelse med den almene formel XII eller et salt deraf med phenol eller et salt deraf i nærværelse af et kondensationsmiddel, f.eks. de ovenfor i sammenhæng med fremgangsmåde A angivne, eller
- b) et reaktivt derivat af en forbindelse med den almene formel XII, fortrinsvis et blandet syreanhydrid af forbindelsen med den almene formel XII med phenol eller et salt deraf i nærværelse af en base.

Når der ved denne reaktion som udgangsmateriale anvendes en forbindelse med den almene formel (Ik), hvor R^2 er carboxy(C_{1-6})alkyl, kan denne carboxygruppe også esterificeres, alt afhængigt af reagenset og reaktionsbetingelserne, og denne reaktions variant er et aspekt af den her omhandlede fremgangsmåde.

Når 2-cephemforbindelsen svarende til forbindelsen med den almene formel Ij fremstilles, kan denne 2-cephemforbindelse endvidere omdannes til 3-cephemforbindelsen med den almene formel Ij ved at oxidere og derpå at reducere den resulterende S-oxidforbindelse på i og for sig kendt måde. Denne reaktionsvariant er også et aspekt af den her omhandlede fremgangsmåde.

Fremgangsmåde G: Carboxydannelse.

Ved denne fremgangsmåde fremstilles en fri carboxyforbindelse med den almene formel Ik eller et salt deraf.

Esterificeringen af carboxylgruppen i forbindelsen med den almene formel XIII har hovedsageligt betydning ved den kemiske syntetiske fremstilling, som det er belyst ovenfor.

Denne fremgangsmåde udføres ved at omdanne den funktionelle modificerede carboxylgruppe i udgangsforbindelsen med den almene formel 5 XIII til en fri carboxylgruppe, og foretrukne betydninger for symbolet R^{5b} som funktionelt modificeret carboxy i forbindelsen med den almene formel XIII er esterificeret carboxy, som er eksemplificeret for R^5 i forbindelsen med den almene formel I.

10 Ved denne fremgangsmåde anvendes sædvanlige reaktioner, f.eks. hydrolyse eller reduktion.

Der kan anvendes en sædvanlig hydrolysereaktion under anvendelse af en syre, en base, et enzym eller et enzymatisk præparat.

Egnede eksempler på syrer og baser er de samme, som er anført ovenfor 15 i sammenhæng med fremgangsmåde D, og den sure eller basiske hydrolyse kan udføres på analog måde som ved fremgangsmåde D.

Et egnet enzym kan være en esterase eller et esterasepræparat, som har esterasevirkning, f.eks. et med en mikroorganisme dyrket substrat eller materiale fra mikroorganismer eller et præparat af dyre- eller 20 plantevæv, fortrinsvis et med en mikroorganisme dyrket substrat eller materiale derfra.

En esterase, som skal anvendes ved en enzymatisk hydrolyse, kan ikke blot anvendes i rensset tilstand, men også i rå tilstand.

Sådanne esterases har ofte vist sig at være almindelige, f.eks. i 25 forskellige slags mikroorganismer, som let kan isoleres fra en jordprøve eller andre kilder på sædvanlig måde, og de kan let udvælges blandt de kulturer, som er tilgængelige på offentlige steder for kulturdeponering, f.eks. ATCC (American Type Culture Collection, Maryland, USA), IAM (Institute of Applied Microbiology, University of 30 Tokyo, Japan), IFO (Institute For Fermentation, Osaka, Japan), IID (The Institute for Infectious Diseases, University of Tokyo, Japan),

CBS (Centraalbureau voor Schimmelcultures, Baarn, Holland), FERM (Fermentation Research Institute, Agency of Industrial Science and Technology, Chiba, Japan) og NRRL (Northern Utilization Research and Development Division, U.S. Department of Agriculture, Illinois, U.S.A.).

Mikroorganismer med en esteraseaktivitet kan f.eks. høre til én af slægterne *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Micrococcus*, *Flavobacterium*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Vibrio*, *Microbacterium*, *Escherichia*, *Arthrobacter*, *Azotobacter*, *Alcaligenes*, *Rhizobium*, *Brevibacterium*, *Kluyvera*, *Proteus*, *Sarcina*, *Pseudomonas*, *Xanthomonas*, *Protaminobacter* eller *Comamonas*.

Som eksempler på de ovenfor anførte mikroorganismer kan nævnes *Bacillus subtilis* IAM-1069, IAM-1107, IAM-1214, *Bacillus sphaericus* IAM-1286, *Corynebacterium equi* IAM-1308, *Micrococcus varians* IAM-1314, *Flavobacterium rigeus* IAM-1238, *Salmonella typhimurium* IAM-1406, *Staphylococcus epidermidis* IAM-1296, *Microbacterium flavum* IAM-1642, *Alcaligenes faecalis* ATCC-8750, *Arthrobacter simplex* ATCC-6946, *Azotobacter vinelandii* IAM-1078, *Escherichia coli* IAM-1101, *Rhizobium japonicum* IAM-0001, *Vibrio metchnikovii* IAM-1039, *Brevibacterium helvolum* IAM-1637, *Protaminobacter alboflavum* IAM-1040, *Comamonas terrigena* IF0-12685, *Sarcina lutea* IAM-1099, *Pseudomonas schuyllkilliensis* IAM-1055 eller *Xanthomonas trifolii* ATCC-12287.

Ved den enzymatiske hydrolyse kan esterassen fortrinsvis anvendes i form af et dyrket medium, som fås ved at dyrke mikroorganismer med en esteraseaktivitet på passende måde eller som et bearbejdet materiale deraf.

Dyrkningen af mikroorganismer kan generelt udføres på sædvanlig måde. Som det anvendte dyrkningsmedium kan der anvendes et næringsmedium, som indeholder kilder assimilerbart carbon og nitrogen og uorganiske salte. De foretrukne carbonkilder er f.eks. glucose, saccharose, lactose, sukkerarter, glycerol og stivelse. Foretrukne kilder for nitrogen er f.eks. kødekstrakt, pepton, glutenmel, majs mel, bomuldsfrømel, sojabønne mel, majsstøbevand, gærekstrakter, caseinhydrolysater eller aminosyrer samt uorganiske og organiske nitrogenkilder

såsom ammoniumsalte (f.eks. ammoniumsulfat, ammoniumnitrat eller ammoniumphosphat) eller natriumnitrat. Der kan også, om ønsket, anvendes mineralske salte, f.eks. calciumcarbonat, natrium- eller kaliumphosphat, magnesiumsalte eller kobbersalte samt forskellige
5 vitaminer.

Hensigtsmæssig pH-værdi i dyrkningsmediet, hensigtsmæssig dyrkningstemperatur og hensigtsmæssig dyrkningstid afhænger af arten af den anvendte mikroorganisme. En ønskelig pH-værdi ligger sædvanligvis i området 5 - 8. Temperaturen vælges sædvanligvis fra ca. 20°C til ca.
10 35°C. Dyrkningstiden vælges sædvanligvis i området 20 - 120 timer.

Til den enzymatiske hydrolyse ved denne fremgangsmåde kan det således vundne dyrkede medium anvendes per se eller i form af et bearbejdet materiale deraf. Det "bearbejdede materiale" fra et dyrket medium betyder et hvilket som helst præparat, som har esteraseaktivitet, og
15 som er bearbejdet på sædvanlige egnede måder til forøgelse af denne esteraseaktivitet.

Esteraseaktiviteten af det dyrkede medium er til stede i cellerne (intracellulært) og/eller uden for cellerne (extracellulært).

Når aktiviteten i hovedsagen er i cellerne, kan f.eks. følgende
20 præparat anvendes som et bearbejdet materiale af dyrkningsmediet:

1) Rå celler; adskilt fra dyrkningsmediet på sædvanlig måde, f.eks. ved filtrering eller centrifugering,

2) tørrede celler; vundet ved at tørre disse rå celler på sædvanlig måde, f.eks. ved lyofilisering og vakuumtørring,

25 3) et cellefrit ekstrakt; vundet ved at ødelægge disse rå eller tørrede celler på sædvanlig måde (f.eks. ved at formale cellerne sammen med aluminiumoxid eller strandsand eller at behandle cellerne med ultralydbølger), eller

4) en enzymatisk opløsning; fremstillet ved rensning eller delvis
30 rensning af det cellefri ekstrakt på sædvanlig måde.

Når aktiviteten i hovedsagen er uden for cellerne, kan f.eks. følgende præparat anvendes som bearbejdet materiale:

- 1) En supernatant eller et filtrat; fremstillet ud fra dyrkningsmediet på sædvanlig måde, eller
- 5 2) en enzymopløsning; fremstillet ved rensning eller delvis rensning af denne supernatant eller dette filtrat på sædvanlig måde.

Den enzymatiske hydrolyse udføres ved at bringe forbindelsen med den almene formel XIII i kontakt med et dyrkningsmedium fra mikroorganismerne eller et bearbejdet materiale deraf i et vandigt medium såsom
10 vand eller en pufferopløsning (f.eks. fosfatpuffer), fortrinsvis i nærværelse af et sædvanligt overfladeaktivt middel. Dvs., at reaktionen sædvanligvis udføres ved at sætte forbindelsen med den almene formel XIII til et dyrkningsmedium af mikroorganismen eller et flydende bearbejdet materiale deraf (f.eks. supernatant, filtrat eller
15 enzymopløsning) eller til opløsningen eller suspensionen af dyrkningsmediet eller et bearbejdet materiale deraf i et vandigt medium. Undertiden foretrækkes det at omryste denne reaktionsblanding.

Reaktionsblandings foretrukne pH-værdi, substratkoncentrationerne, reaktionstiden og reaktionstemperaturen kan varieres med egenskaberne
20 af det dyrkningsmedium eller det bearbejdede materiale deraf, som skal anvendes, eller den forbindelse med den almene formel XIII, som skal anvendes. Foretrukne reaktionsbetingelser er imidlertid: pH-Værdi i området 4 - 10, mere foretrukket ved pH-værdi 6 - 8, reaktionstemperatur 20 - 50°C, mere foretrukket ved 25 - 35°C, og reaktionstiden er 1 - 100 timer. Koncentrationen af den som substrat
25 anvendte udgangsforbindelse med den almene formel XIII kan i reaktionsblandingen ligge i området 0,1 - 100 mg pr. ml, fortrinsvis 1 - 20 mg pr. ml.

Reduktionen ved denne fremgangsmåde kan udføres analogt med den
30 ovenfor anførte fremgangsmåde D.

Det falder inden for opfindelsens rammer at eliminere den beskyttende gruppe i den beskyttede aminogruppe R⁶, som er substituent på thiazolylgruppen R₁, og/eller at omdanne den esterificerede carboxylgruppe, som er fakultativ substituent på den aliphatiske carbonhydridgruppe R² til en fri carboxylgruppe under denne reaktion eller ved efterbehandlingen.

De ved de ovenfor beskrevne fremgangsmåder fremstillede forbindelser kan isoleres og renses på sædvanlig måde.

Når den fremstillede forbindelse med den almene formel I har en fri carboxylsyregruppe R⁵ og/eller fri aminogruppe R⁶, kan den omdannes til et farmaceutisk acceptabelt salt på i og for sig kendt måde.

De fremstillede forbindelser med den under den almene formel I, deres farmaceutisk acceptable salte og bioprecursorer derfor udviser en høj antimikrobiel virkning og inhiberer væksten af en lang række patogene mikroorganismer, herunder grampositive og gramnegative bakterier, og er nyttige som antimikrobielle midler.

Ved de ovennævnte fremgangsmåder kan især fremstilles følgende forbindelser:

7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2,3-dimethyl-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer)

7-[2-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer)

7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer)

7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer)

7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-isopropoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer)

7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-propoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer)

7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-isobutyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer)

- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-n-butoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer)
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-n-hexyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer)
- 5 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-cyclohexyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer)
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-allyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer)
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-propargyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer)
- 10 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-ethoxycarbonylmethoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer)
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-carboxymethoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer)
- 15 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-n-pentyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer)
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(2,2,2-trifluorethoxyimino)acetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer)
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(2-chlorethoxyimino)acetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer)
- 20 7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer)
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-n-octyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer)
- 25 7-[2-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)-2-n-hexyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer)
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-trifluormethoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer)
- de tilsvarende funktionelt esterificerede derivater, f.eks. hexanoyloxymethyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer)
- 30 pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer)
- 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer)
- 35 eller de tilsvarende salte, f.eks. natrium-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer)

- calcium-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer)
- magnesium-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer)
- 5 argininsaltet af 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer)
- lysinsaltet af 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer)
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-car-
- 10 boxylsyre, hydrochlorid (syn-isomer).

Til påvisning af nytten af de aktive forbindelser med den almene formel I' er nedenfor anført testdata for nogle repræsentative forbindelser med den almene formel I.

- 15 1. In vitro antibakteriel aktivitet:
1) Testmetode.

Den antibakterielle aktivitet in vitro bestemmes ved den nedenfor beskrevne dobbelte agar-pladefortyndingsmetode.

- Indholdet af et podenåleøje af en 100 ganges fortynding af en kultur,
- 20 der har stået natten over, af hver teststamme i trypticase-sojasubstrat stryges ud på hjerteinfusionsagar (HI-agar), som indeholder graduerede koncentrationer af testforbindelsen, og der inkuberes ved 37°C i 20 timer. Den mindste inhiberende koncentration (MIC) udtrykkes i µg/ml.

- 25 2) Testforbindelser:

1. 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer)
2. 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer)
- 30 3. 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer)
4. 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-n-propoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer)

5. 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-n-butoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer)
6. 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-allyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer)
- 5 7. 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-propargyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer)
8. 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-n-pentyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer)
9. 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-n-hexyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer)
- 10 10. 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-cyclohexyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer)
11. 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(2-chlorethoxyimino)acetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer) og
- 15 12. 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(2,2,2-trifluorethoxyimino)acetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

3) Testresultater:

		Mindste inhiberende koncentration ($\mu\text{g/ml}$)						
Forbindelse nr.		1	2	3	4	5	6	7
Teststamme								
Staphylococcus aureus 209P JC-1		6,25	0,39	3,13	1,56	0,78	1,56	1,56
Escherichia coli NIHJ JC-2		$\leq 0,025$	0,1	0,05	0,2	0,39	0,2	0,1
Proteus vulgaris IAM-1025		$\leq 0,025$	0,1	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$	0,05	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$
Klebsiella pneumoniae 20		$\leq 0,025$	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$	0,2	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$
Proteus mirabilis 18		$\leq 0,025$	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$	0,1	0,2	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$
Pseudomonas aeruginosa NCTC-10490		0,39	6,25	$\leq 1,56$	$\leq 1,56$	$\leq 1,56$	$\leq 1,56$	$\leq 1,56$
Serratia marcescens 35		1,56	12,5	0,78	3,13	6,25	1,56	3,13

Forbindelse nr.		8	9	10	11	12
Teststamme						
Staphylococcus aureus 209P JC-1		0,39	1,56	0,39	1,56	1,56
Escherichia coli NIHJ JC-2		3,13	1,56	3,13	0,1	0,2
Proteus vulgaris IAM-1025		0,39	0,2	0,78	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$
Klebsiella pneumoniae 20		0,2	0,05	0,39	0,1	0,05
Proteus mirabilis 18		1,56	0,78	1,56	0,2	0,2
Pseudomonas aeruginosa NCTC-10490		3,13	$\leq 1,56$	$\leq 1,56$	$\leq 1,56$	$\leq 1,56$
Serratia marcescens 35		3,13	12,5	12,5	12,5	6,25

2. Beskyttelsesvirkning mod eksperimentelle infektioner i mus:

1) Testmetode.

4 uger gamle hanmus fra stamme ICR, som hver vejer 18,5 - 21,5 g, anvendes i grupper på 10 mus. Testbakterien dyrkes natten over ved 37°C på trypticase-sojaagar og suspenderes derpå i 5% mucin til dannelse af en suspension af celler af hver stamme, som skal anvendes til infektion. Musene podes intraperitonealt med 0,5 ml af suspensionen. En opløsning indeholdende hver testforbindelse administreres subcutant til musene i forskellige doser 1 time efter infektionen. ED50-Værdierne beregnes ud fra antallet af overlevende mus for hver dosis efter 4 dages observation.

2) Testforbindelser.

1. 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer)
 reference 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]cephalosporansyre (syn-isomer), kendt fra DK 154.939.

3) Testresultater:

Testbakterie	Podning (celler pr. mus)	ED ₅₀ (s.c.) (mg/kg)		MIC (µg/ml)		
		Testforbindelse		Inokulum størrelse	Testforbindelse	
		1	reference		1	reference
Escherichia coli 54	1,1 x 10 ⁷	0,95	2,8	10 ⁰ *1 10 ⁻² *2	0,78 0,05	3,13 0,1
Klebsiella pneumoniae 39	8 x 10 ⁶	<0,98	0,995	10 ⁰ 10 ⁻²	0,39 ≤0,025	3,13 0,05
Proteus rettgeri 24	9,9 x 10 ⁶	0,39	1,171	10 ⁰ 10 ⁻²	1,56 ≤0,025	50 0,1
Serratia marcescens 58	1,2 x 10 ⁷	3,562*3	31,427*3	10 ⁰ 10 ⁻²	25 0,39	50 1,56

*1 = kultur, som har stået natten over

*2 = 100 gange fortynding af kultur, som har stået natten over

20 *3 = behandlet med to delte doser 1 time og 3 timer efter infektionen.

Fra resultaterne ses, at forbindelser fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen har større antibiotisk virkning end referencen.

3. Akut toxicitet.

1) Testmetode:

- 5 I hver gruppe er 10 6-uger gamle hanrotter og 10 6-uger gamle hunrotter (JCL-SD-stamme). Testforbindelsen opløses i destilleret vand og administreres subcutant og intravenøst til dyrene. Disse dyr observeres i 7 dage efter doseringen. LD50-værdierne beregnes ud fra antallet af døde dyr ved Litchfield-Wilcoxon-metoden.

10 2) Testforbindelse:

7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

3) Testresultat:

15 Testdyr	Køn	LD50-værdi (mg/kg)	
		Subcutant	Intravenøst
Rotte	han	>8000	ca. 8000
	hun	>8000	>8000

20

4. Absorberbarhed

1) Testmetode:

- 25 Testforbindelsen administreres oralt til en gruppe på 5 rotter (JCL-SD stamme, 6 uger gamle hanrotter), som er fastet. Der opsamles galde- og urinprøver for 0-6 og 6-24 timer. Koncentrationerne af testforbindelsen i prøverne bestemmes ved bioforsøg (plademetode) under anvendelse af *Bacillus subtilis* ATCC-6633 som testorganisme, og genfindelsen i galde og urin beregnes.

2) Testforbindelse:

7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-n-pentyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

3) Testresultat:

- 5 Total genfindelse i galde og urin i 24 timer er 22,8%.

Til profylaktisk og/eller terapeutisk administration anvendes den ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede aktive forbindelse med den almene formel I' i form af et sædvanligt farmaceutisk præparat, der som aktiv bestanddel indeholder denne
10 forbindelse i blanding med farmaceutisk acceptable bærere, f.eks. et uorganisk eller organisk fast eller flydende excipiens, som er egnet til oral, parenteral eller exoterm administration. Det farmaceutiske præparat kan være i fast form, f.eks. en kapsel, tablet, dragée, salve eller suppositorie eller i flydende form, f.eks. en opløsning,
15 suspension eller emulsion. Om fornødent kan der i de ovenfor nævnte præparater inkorporeres hjælpemidler, stabiliseringsmidler, befugtnings- eller emulgeringsmidler, puffere eller andre sædvanligvis anvendte additiver.

Selv om dosis af forbindelsen kan variere med og også afhænge af
20 patientens alder og tilstand, sygdommens art og infektionsgraden samt arten af den anvendte aktive forbindelse med den almene formel I', er en gennemsnitlig enkelt dosis på ca. 50 mg, 100 mg, 250 mg eller 500 mg af den aktive forbindelse med den almene formel I' tilstrækkelig til at behandle infektionssygdomme forårsaget af pato-
25 gene bakterier. Sædvanligvis administreres den aktive forbindelse med den almene formel I' i en mængde på mellem 1 mg/kg og 100 mg/kg, fortrinsvis mængder på mellem 5 mg/kg og 50 mg/kg.

Udgangsforbindelserne med den almene formel III kan fremstilles som vist nedenfor:

hvor R^{2a} er som angivet ovenfor, R^{6a} betegner C_{1-6} -alkanamido eller halo(C_{1-6})alkanamido, X betegner halogen, Y betegner lavere alkoxy-carbonyl, og Z betegner lavere alkyl.

Hver af de ovenfor angivne fremgangsmåder beskrives nærmere i det
5 følgende.

Fremgangsmåde 1: Etherificering.

Forbindelser med den almene formel IIIb eller IIIb kan fremstilles ved at omsætte en forbindelse med den almene formel IIIa eller IIIc med et etherificeringsmiddel.

10 Denne reaktion kan udføres i det væsentlige på samme måde som den ovenfor nævnte fremgangsmåde B.

Fremgangsmåde 2: Thiazolringdannelse.

En forbindelse med den almene formel IIIc eller IIIc kan fremstilles ved at omsætte en forbindelse med den almene formel IIIa eller IIIb
15 med en thiourinstofforbindelse med den almene formel VIIa, og endvidere kan forbindelsen med den almene formel IIIe fremstilles ved at omsætte en forbindelse med den almene formel IIIb med thiourinstof.

Denne reaktion kan udføres i det væsentlige på samme måde som den
20 ovenfor nævnte fremgangsmåde C.

Fremgangsmåde 3: Eliminering af den aminobeskyttende gruppe.

En forbindelse med den almene formel IIIe eller IIIc kan fremstilles ved i en forbindelse med den almene formel eller eliminere den beskyttende gruppe i den beskyttede aminogruppe R^{6a} .

25 Denne reaktion kan udføres i det væsentlige på samme måde som den ovenfor nævnte fremgangsmåde D.

Fremgangsmåde 4: Carboxydannelse.

En forbindelse med den almene formel IIIIf, IIIIg eller IIIIj kan fremstilles ved at omdanne en esterificeret carboxylgruppe af en forbindelse med den almene formel IIIId, IIIIe eller IIIIi til en fri
5 carboxylsyregruppe.

Denne fremgangsmåde kan udføres i det væsentlige på samme måde som den ovenfor nævnte fremgangsmåde G.

Fremgangsmåde 5: Oximering.

En forbindelse med den almene formel If kan ooså fremstilles ved at
10 omsætte en forbindelse med den almene formel IIIIh med et hydroxylaminderivat med den almene formel XIV eller et salt deraf.

Hydroxylaminderivatet med den almene formel XIV kan være hydroxylamin substitueret med en alifatisk carbonhydridgruppe, som kan være substitueret med halogen, carboxy eller esterificeret carboxy; detaljerede oplysninger herom er angivet i det ovenstående. Et egnet salt af hydroxylaminderivatet med den almene formel XIV kan være hydrochloridet, hydrobromidet eller sulfatet.
15

Reaktionen udføres sædvanligvis i et sædvanligt opløsningsmiddel såsom vand, alkohol, tetrahydrofuran, acetonitril, dimethylsulfoxid eller pyridin eller et andet opløsningsmiddel, som ikke indvirker skadeligt på reaktionen, eller blandinger deraf, og reaktionstemperaturen er ikke kritisk. Når der som reagens anvendes et salt af hydroxylaminderivatet med den almene formel XIV, udføres reaktionen fortrinsvis i nærværelse af en sædvanlig base.
20

25 Fremgangsmåde 6: Thiadiazolringdannelse.

En forbindelse med den almene formel IIIIi kan fremstilles ved at omsætte en forbindelse med den almene formel XV med et hydrazinderivat med den almene formel XVI, og en vunden forbindelse med den almene formel XVII omsættes derpå med et svovldihalogenid med den
30 almene formel XVIII.

Fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse belyses nærmere ved følgende eksempler:

Fremstilling af udgangsforbindelser:

EKSEMPEL A.

- 5 1) En opløsning af 34,6 g ethyl-2-methoxyiminoacetoacetat (en blanding af syn- og anti-isomer) og 26,4 g tert.butoxycarbonylhydrazin i 200 ml ethanol omrøres i 7,5 timer ved stuetemperatur og lades henstå natten over til udfældning af krystaller. Krystallerne frafiltreres, vaskes med ethanol og tørres, hvorved fås 41,7 g ethyl-2-methoxyimi-
10 no-3-tert.butoxycarbonylhydrazonbutyrat (en blanding af syn- og antiisomere), smeltepunkt 144 - 145°C.

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 3200, 1750, 1705, 1600$ og 1520 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (CDC13): δ ppm = 8,52 (1H, bred s), 4,35 (2H, q, J=7Hz), 4,10 (3H, s), 2,00 (3H, s), 1,50 (9H, s), 1,33 (3H, t, J=7Hz).

- 15 2) 15,9 ml svovldichlorid sættes under omrøring ved stuetemperatur til en opløsning af 14,36 g ethyl-2-methoxyimino-3-tert.butoxycarbonylhydrazonbutyrat (en blanding af syn- og antiisomere) i 150 ml methylenchlorid, og blandingen omrøres i 1 time ved stuetemperatur. Til reaktionsblandingen sættes 300 ml isvand, og methylenchloridfasen
20 vaskes med vand, mættet vandig natriumbicarbonatopløsning og mættet vandig natriumchloridopløsning og tørres over magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet afdestilleres, hvorved fås en olie. Olien renses ved søjlechromatografi på silicagel under anvendelse af en blanding af benzen og n-hexan (19:1) som eluent, hvorved først fås 1,8 g ethyl-2-
25 methoxyimino-2-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)acetat (syn-isomer), smeltepunkt 77 - 79°C.

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 1720$ og 1595 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (CDC13): δ ppm = 8,92 (1H, s), 4,46 (2H, q, J=7Hz), 4,06 (3H, s), 1,38 (3H, t, J=7Hz).

Fra efterfølgende fraktioner fås 0,7 g ethyl-2-methoxyimino-2-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)acetat (anti-isomer) i form af en olie.

IR-Spektrum (film): $\nu_{\max} = 1730$ og 1590 cm^{-1} .

5 NMR-Spektrum (CDCl₃): δ ppm = 9,38 (1H, s), 4,47 (2H, q, J=7Hz), 4,20 (3H, s), 1,40 (3H, t, J=7Hz).

3) 6,7 ml 1N vandig natriumhydroxidopløsning sættes til en opløsning af 1,2 g ethyl-2-methoxyimino-2-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)acetat (syn-isomer) i 10 ml methanol, og blandingen omrøres i 1,5 timer ved stuetemperatur. Methanolet afdestilleres fra reaktionsblandingen, og der sættes vand til remanensen. Blandingen vaskes med ether, der 10 indstilles til pH-værdi 1 med 10%'s saltsyre og ekstraheres med ethylacetat. Ekstrakten vaskes med mættet vandig natriumchloridopløsning og tørres over magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet afdestilleres, hvorved fås 0,7 g 2-methoxyimino-2-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)eddikesyre 15 (syn-isomer) i form af prizmer, smeltepunkt 110 - 113°C.

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 2750 - 2150, 1730$ og 1595 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ ppm = 9,47 (1H, s), 4,01 (3H, s).

EKSEMPEL B.

1) 160 g pulveriseret kaliumcarbonat sættes til en opløsning af 152 g 20 ethyl-2-hydroxyiminoacetoacetat (en blanding af syn- og antiisomere) i 500 ml acetone. Der tilsættes dråbevis under omrøring i løbet af 1 time 130 g dimethylsulfat ved 45 - 50°C, og blandingen omrøres i 2 timer. Uopløseligt materiale frafiltreres, og filtratet inddampes under reduceret tryk. Det frafiltrerede uopløselige materiale opløses 25 i 500 ml vand, og denne opløsning sættes til remanensen. Blandingen ekstraheres to gange med 300 ml ethylacetat. Ekstrakten vaskes to gange med 200 ml vand og med 200 ml mættet vandig natriumchloridopløsning og tørres over magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet afdestilleres under reduceret tryk, og remanensen destilleres under reduceret 30 tryk, hvorved fås 145,3 g ethyl-2-methoxyiminoacetoacetat i form af

en farveløs olie (en blanding af syn- og antiisomere), kogepunkt
55 - 64°C/0,5 mm Hg.

IR-Spektrum (film): ν_{\max} = 1745, 1695 og 1600 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (CDCl_3): δ ppm = 4,33 (4H, q, J=8Hz), 4,08 (3H, s), 3,95
5 (3H, s), 2,40 (3H, s), 1,63 (3H, s), 1,33 (6H, t, J=8Hz).

2) 235 ml sulfurylchlorid sættes dråbevis i løbet af 20 minutter
under omrøring og isafkøling til en opløsning af 500 g ethyl-2-me-
thoxyiminoacetoacetat (syn-isomer) i 500 ml eddikesyre, og blandingen
øres natten over under køling med vand. Der bobles nitrogengas gennem
10 reaktionsblandingen i 2 timer, og den resulterende blanding hældes ud
i 2,5 liter vand. Efter ekstraktion med 500 ml methylenchlorid og to
gange med 200 ml methylenchlorid forenes ekstrakterne. De forenede
ekstrakter vaskes med en mættet vandig natriumchloridopløsning, og
pH-værdien indstilles til 6,5 ved tilsætning af 800 ml vand og natri-
15 umbicarbonat. Methylenchloridfasen fraskilles, vaskes med en vandig
natriumchloridopløsning og tørres over magnesiumsulfat. Opløsnings-
midlet afdestilleres, hvorved fås 559 g ethyl-2-methoxyimino-4-chlor-
acetoacetat (syn-isomer).

IR-Spektrum (film): ν_{\max} = 1735 og 1705 cm^{-1} .

20 3) 50 g ethyl-2-methoxyimino-4-chloracetoacetat (syn-isomer) sættes i
løbet af 3 minutter under omrøring ved stuetemperatur til en opløs-
ning af 18,4 g thiourinstof og 19,8 g natriumacetat i en blanding af
250 ml methanol og 250 ml vand. Efter omrøring i 35 minutter ved
40 - 45°C afkøles reaktionsblandingen med is, og pH-værdien indstil-
25 les til 6,3 med en mættet vandig natriumbicarbonatopløsning. Efter
omrøring i 30 minutter ved denne temperatur opsamles bundfaldet ved
filtrering, vaskes med 200 ml vand og derpå med 100 ml diisopropyl-
ether og tørres, hvorved fås 37,8 g ethyl-2-methoxyimino-2-(2-amino-
1,3-thiazol-4-yl)acetat (syn-isomer) i form af farveløse krystaller
30 med smeltepunkt 161 - 162°C.

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3400, 3300, 3150, 1725, 1630 og 1559
 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (CDC13): δ ppm = 6,72 (1H, s), 5,91 (2H, bred s), 4,38 (2H, q, J=7Hz), 4,03 (3H, s), 1,38 (3H, t, J=7Hz).

4) 10 ml ethanol sættes til en suspension af 2,2 g ethyl-2-methoxyimino-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)acetat (syn-isomer) i 12 ml 1N
5 vandig natriumhydroxidopløsning, og blandingen omrøres i 15 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen indstilles til pH-værdi 7,0 med 10%'s saltsyre, og ethanolet afdestilleres under reduceret tryk. Den som remanens vundne vandige opløsning vaskes med ethylacetat og indstilles til pH-værdi 2,8 med 10%'s saltsyre, og der omrøres under
10 isafkøling til udfældning af krystaller. Krystallerne opsamles ved filtrering, vaskes med acetone og omkrystalliseres af ethanol, hvorved fås 1,1 g 2-methoxyimino-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)eddikesyre (syn-isomer) i form af farveløse nåle.

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3150, 1670, 1610 og 1585 cm^{-1} .

15 NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 7,20 (2H, bred s), 6,85 (1H, s), 3,83 (3H, s).

EKSEMPEL C.

1) 35,2 g sulfurylchlorid sættes på én gang til en omrørt opløsning af 48,9 g ethyl-2-ethoxyimino-3-oxobutyrat (syn-isomer) i 49 ml eddikesyre ved stuetemperatur, og der omrøres ved samme temperatur i 1
20 time. Den resulterende opløsning hældes ud i 200 ml vand, og opløsningen ekstraheres med methylenchlorid. Ekstrakten vaskes med mættet vandig natriumchloridopløsning, neutraliseres med en vandig natriumbicarbonatopløsning og vaskes med vand. Opløsningen tørres over
25 magnesiumsulfat og inddampes under reduceret tryk, hvorved fås 53,8 g ethyl-2-ethoxyimino-3-oxo-4-chlorbutyrat (syn-isomer) i form af en bleggul olie.

2) En blanding af 38,7 g ethyl-2-ethoxyimino-3-oxo-4-chlorbutyrat (syn-isomer), 13,2 g thiourinstof, 14,3 g natriumacetat, 95 ml methanol og 95 ml vand omrøres i 40 minutter ved 48°C. Efter at den
30 resulterende opløsning er indstillet til pH-værdi 6,5 med en vandig

natriumbicarbonatopløsning, opsamles det udfældede materiale ved filtrering og vaskes med diisopropylether, hvorved fås 14,7 g ethyl-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoacetat (syn-isomer) med smeltepunkt 130 - 131°C.

5 IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3450, 3275, 3125, 1715 og 1620 cm^{-1} .

3) 5 g ethyl-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoacetat (syn-isomer) sættes til en blanding af 45,9 ml 1N natriumhydroxidopløsning og 30 ml ethanol og omrøres ved stuetemperatur i 5 timer. Efter afdampning af ethanolet fra den resulterende opløsning under reduceret tryk
10 opløses remanensen i 60 ml vand, og pH-værdien indstilles til 2,0 med 10%'s saltsyre. Opløsningen underkastes en udsaltning, og bundfaldet opsamles ved filtrering og tørres, hvorved fås 2,9 g 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoeddikesyre (syn-isomer).

15 IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3625, 3225 (skulder), 3100, 1650 og 1615 cm^{-1}

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 1,20 (3H, t, J=7Hz), 4,09 (2H, q, J=7Hz) 6,82 (1H, s), 7,24 (2H, bred s).

4) 100 g 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-ethoxyiminoeddikesyre (syn-isomer), 85,5 g myresyre og 190,1 g eddikesyreanhydrid behandles på
20 analog måde som i eksempel F-(5) til dannelse af 99,1 g 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-ethoxyiminoeddikesyre (syn-isomer).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3200, 3140, 3050 og 1700 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 1,18 (3H, t, J=6Hz), 4,22 (2H, q, J=6Hz), 7,56 (1H, s), 8,56 (1H, s), 12,62 (1H, bred s).

25 EKSEMPEL D.

1) Til en suspension af 15 g ethyl-2-hydroxyimino-3-oxobutytrat (syn-isomer) og 19,8 g kaliumcarbonat i 75 ml acetone sættes dråbevis 16,2 g propyliodid under omrøring, og blandingen omrøres ved stuetempera-

tur i 1 1/2 time. Det uopløselige stof frafiltreres og vaskes med acetone. Vaskevaskerne og filtratet forenes og inddampes til tørhed under reduceret tryk. Der tilsættes vand til remanensen, og den vandige opløsning ekstraheres to gange med chloroform. Ekstrakten vaskes med en vandig natriumchloridopløsning, tørres over magnesiumsulfat og inddampes derpå til tørhed under reduceret tryk, hvorved fås 15,4 g ethyl-3-oxo-2-propoxyiminobutytrat (syn-isomer) i form af en olie.

2) 15,4 g ethyl-3-oxo-2-propoxyiminobutytrat (syn-isomer) og 10,6 g sulfurylchlorid opløses i 15,4 ml eddikesyre, opvarmes til 35-40°C i 10 minutter under omrøring og omrøres derpå ved stuetemperatur i yderligere 6 timer. Reaktionsblandingen hældes ud i 200 ml isvand, og den resulterende blanding ekstraheres to gange med chloroform. Ekstrakten vaskes med en vandig natriumchloridopløsning, to gange med en mættet vandig natriumbicarbonatopløsning og én gang med vand/ i den nævnte rækkefølge, tørres over magnesiumsulfat og inddampes derpå til tørhed under reduceret tryk, hvorved fås 15,4 g ethyl-4-chlor-3-oxo-2-propoxyiminobutytrat (syn-isomer) i form af en olie.

IR-Spektrum (film): $\nu_{\max} = 1740, 1710, 1695 \text{ og } 1455 \text{ cm}^{-1}$.

3) 15,4 g ethyl-4-chlor-3-oxo-2-propoxyiminobutytrat (syn-isomer), 4,97 g thiourinstof og 8,89 g natriumacetathydrat opløses i en blanding af 40 ml vand og 50 ml ethanol og omrøres ved 40°C i 1 time.

Reaktionsblandingen indstilles til pH-værdi 6,5 med en mættet vandig kaliumcarbonatopløsning under afkøling og omrøres ved samme temperatur i 1/2 time. De udfældede krystaller frafiltreres, vaskes med vand og diisopropylether og tørres derpå, hvorved fås 10,55 g ethyl-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-propoxyiminoacetat (syn-isomer) i form af krystaller, smeltepunkt 142 - 144°C.

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 3460, 3260, 3120, 1720, 1620 \text{ og } 1540 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta \text{ ppm} = 0,88 \text{ (3H, t, } J=7\text{Hz)}, 1,27 \text{ (3H, t, } J=7\text{Hz)}$

J=6Hz), 1,60 (2H, sextet, J=7Hz), 4,04 (2H, t, J=7Hz), 4,28 (2H, q, J=6Hz), 6,86 (1H, s), 7,23 (2H, s).

4) En opløsning af 10 g ethyl-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-propoxyiminoacetat (syn-isomer) i en blanding af 39 ml tetrahydrofuran, 39 ml
5 methanol og 75,8 ml 1N natriumhydroxid omrøres ved 35 - 40°C i 5 timer.

Efter inddampning af den resulterende opløsning under reduceret tryk indstilles den vandige remanens til pH-værdi 2,5 med 10%'s saltsyre. Det udfældede materiale frafiltreres og tørres, hvorved fås 6,2 g 2-
10 (2-amino-4-thiazolyl)-2-propoxyiminoeddikesyre (syn-isomer) med smeltepunkt 161°C (sønderdeling).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3380, 3120 (bred), 1630, 1610 og 1460 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 0,89 (3H, t, J=7Hz), 1,63 (2H, sextet, J=7Hz), 4,05 (2H, t, J=7Hz), 6,83 (1H, s), 6,9 - 8,8 (3H, bred).
15

5) 21,8 g 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-propoxyiminoeddikesyre (syn-isomer), 38,8 g eddikesyreanhydrid og 17,15 g myresyre behandles på analog måde som i eksempel F-(5), og den således vundne olie tritureres med diisopropylether, hvorved fås 19,2 g 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-n-propoxyiminoeddikesyre (syn-isomer), smeltepunkt 164°C
20 (sønderdeling).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3200, 3120, 3050, 1700 og 1550 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 0,92 (3H, t, J=7Hz), 1,67 (2H, sextet, J=7Hz), 4,12 (2H, t, J=7Hz), 7,53 (1H, s), 8,54 (1H, s).

25 EKSEMPEL E.

1) 30 g ethyl-2-hydroxyimino-3-oxobutytrat (syn-isomer), 32,5 g isopropyljodid, 39,5 g kaliumcarbohat og 150 ml acetone behandles på analog måde som i eksempel D-(1), hvorved fås 35,4 g ethyl-2-isopropoxyimino-3-oxobutytrat (syn-isomer) i form af en olie.

IR-Spektrum (film): $\nu_{\max} = 1745, 1690 \text{ og } 1600 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-Spektrum (CC14): $\delta \text{ ppm} = 1,33 \text{ (3H, t, J=7Hz)}, 1,35 \text{ (6H, d, J=6Hz)}, 2,32 \text{ (3H, s)}, 4,1-4,7 \text{ (3H, m)}$.

2) 35,4 g ethyl-2-isopropoxyimino-3-oxobutytrat (syn-isomer), 24,5 g
5 sulfurylchlorid og 35,4 g eddikesyre behandles på analog måde som i
eksempel D-(2), hvorved fås 41,5 g ethyl-4-chlor-3-oxo-2-isopropoxy-
iminobutytrat (syn-isomer) i form af en olie.

IR-Spektrum (film): $\nu_{\max} = 1745, 1715 \text{ og } 1375 \text{ cm}^{-1}$.

3) 41,5 g ethyl-4-chlor-3-oxo-2-isopropoxyiminobutytrat (syn-isomer),
10 13,4 g thiourinstof, 14,4 g natriumacetat, 110 ml vand og 110 ml
ethanol behandles på analog måde som i eksempel D-(3), hvorved fås
27,3 g ethyl-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-isopropoxyiminoacetat (syn-
isomer), smeltepunkt $162 - 164^{\circ}\text{C}$.

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 3460, 3430, 3260, 3150, 1725, 1615 \text{ og}$
15 1540 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta \text{ ppm} = 1,17 \text{ (6H, d, J=6Hz)}, 1,24 \text{ (3H, t, J=7Hz)}, 4-4,7 \text{ (3H, m)}, 6,86 \text{ (1H, s)}, 7,24 \text{ (2H, s)}$.

4) 26,8 g ethyl-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-isopropoxyiminoacetat (syn-
isomer), 156 ml 1N vandig natriumhydroxidopløsning, 156 ml methanol
20 og 100 ml tetrahydrofuran behandles på analog måde som i eksempel
D-(4), hvorved fås 15,3 g 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-isopropoxyimino-
eddikesyre (syn-isomer), smeltepunkt 151°C (sønderdeling).

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 3610, 3580, 3080, 1650 \text{ og } 1610 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta \text{ ppm} = 1,22 \text{ (6H, d, J=6Hz)}, 4,33 \text{ (1H, kvin-}$
25 $\text{tet, J=6Hz)}, 6,80 \text{ (1H, s)}, 7,22 \text{ (2H, bred s)}$.

5) 4 g 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-isopropoxyiminoeddikesyre (syn-
isomer), 7,6 g eddikesyreanhydrid og 3,4 g myresyre behandles på

analog måde som i eksempel F-(5), hvorved fås 3,75 g 2-(2-formamido-thiazol-4-yl)-2-isopropoxyiminoeddikesyre (syn-isomer), smeltepunkt 168 - 169°C (sønderdeling).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3200, 3130, 1710, 1600 og 1560 cm^{-1} .

5 NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 1,26 (6H, d), 4,4 (1H, m), 7,54 (1H, s), 8,52 (1H, s), 12,56 (1H, bred s).

EKSEMPEL F.

1) 46,9 g n-butyliodid tilsættes i løbet af 5 minutter dråbevis til en omrørt suspension af 40 g ethyl-2-hydroxyimino-3-oxobutyrat (syn-isomer), 52,7 g kaliumcarbonat og 200 ml acetone under isafkøling, og
10 der omrøres ved stuetemperatur i 4 timer. Den resulterende opløsning filtreres og vaskes med acetone. Filtratet og vaskeopløsningen forenes, og inddampes i vakuum. Til remanensen sættes 300 ml vand, og opløsningen ekstraheres tre gange med methylenchlorid. Opløsningen
15 vaskes med en mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres over magnesiumsulfat og inddampes i vakuum, hvorved fås 48,8 g ethyl-2-n-butoxyimino-3-oxobutyrat (syn-isomer) i form af en olie.

IR-Spektrum (film): ν_{\max} = 1750, 1700, 1470, 1370 og 1320 cm^{-1} .

2) En opløsning af 48,8 g ethyl-2-n-butoxyimino-3-oxobutyrat (syn-isomer), 31,5 g sulfurylchlorid og 48,8 ml eddikesyre omrøres i 10
20 minutter ved 40°C og derpå ved stuetemperatur i 5 1/2 time. Til den resulterende opløsning sættes 300 ml vand under isafkøling, og opløsningen ekstraheres tre gange med methylenchlorid. Ekstrakterne vaskes med vand, vandig natriumbicarbonatopløsning og en mættet
25 vandig natriumchloridopløsning i den nævnte rækkefølge og tørres over magnesiumsulfat. Opløsningen inddampes i vakuum, hvorved fås 52,1 g ethyl-2-n-butoxyimino-4-chlor-3-oxobutyrat (syn-isomer) i form af en olie.

IR-Spektrum (film): ν_{\max} = 1740, 1710, 1470 og 1370 cm^{-1} .

- 3) En opløsning af 52,1 g ethyl-2-n-butoxyimino-4-chlor-3-oxobutyrat (syn-isomer), 15,9 g thiourinstof, 28,4 g natriumacetat trihydrat, 130 ml vand og 180 ml ethanol omrøres ved 40°C i 1 1/4 time. Den resulterende opløsning indstilles til pH-værdi 6,5 med en vandig natriumcarbonatopløsning under isafkøling og omrøres i 20 minutter under isafkøling. Det udfældede materiale frafiltreres og vaskes med vand og derpå med diisopropylether, hvorved fås 36,1 g ethyl-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-butoxyiminoacetat (syn-isomer), smeltepunkt 126 - 128°C.
- 5
- 10 IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 3460, 3370, 3230, 1720, 1620$ og 1550 cm^{-1} .
- NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 0,6 - 2,0 (6H, m), 1,28 (3H, t, J=7Hz), 4,12 (3H, t, J=6Hz), 4,31 (2H, q, J=7Hz), 6,89 (1H, s), 7,24 (2H, s).
- 15 4) En opløsning af 36 g ethyl-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-butoxyiminoacetat (syn-isomer), 133 ml methanol, 133 ml tetrahydrofuran og 133 ml vandig 2N natriumhydroxidopløsning omrøres ved 30°C i 5 timer. Derefter inddampes den resulterende opløsning i vakuum, og reanensen opløses i vand. Opløsningen indstilles til pH-værdi 7 med 10%'s
- 20 saltsyre og behandles med aktivkul. Opløsningen indstilles til pH-værdi 2,0 med 10%'s saltsyre og omrøres i 20 minutter under isafkøling. Det udfældede materiale frafiltreres, vaskes med vand og acetone i den nævnte rækkefølge og tørres, hvorved fås 25,4 g 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-butoxyiminoeddikesyre (syn-isomer).
- 25 IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 3325, 3190, 1660$ og 1620 cm^{-1} .
- NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 0,88 (3H, t, J=7Hz), 1,0-1,9 (4H, m), 4,06 (2H, t, J=7Hz), 6,81 (1H, s), 7,21 (2H, bred s).
- 5) 18,95 g myresyre sættes i løbet af 5 minutter dråbevis under omrøring til 42,0 g eddikesyreanhydrid ved stuetemperatur, og der omrøres ved 50°C i 1 time. Til opløsningen sættes under isafkøling 25 g 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-butoxyiminoeddikesyre (syn-isomer), og der omrøres ved stuetemperatur i 3 timer og ved 30°C i yderligere
- 30

1 time. Den resulterende opløsning inddampes i vakuum, og remanensen opløses i diethylether. Opløsningen vaskes med vand og mættet vandig natriumchloridopløsning i nævnte rækkefølge, tørres over magnesiumsulfat og inddampes i vakuum. Den vundne olie tritureres med en
5 opløsning af n-hexan (1 del) og diisopropylether (1 del), og der filtreres, hvorved fås 20,1 g 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-n-butoxyiminoeddikesyre (syn-isomer).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3350, 3160, 3050, 1700, 1680 og 1570 cm^{-1} .

10 NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 0,91 (3H, t, J=6Hz), 1,0 - 2,2 (4H, m), 4,18 (2H, t, J=6Hz), 7,57 (1H, s), 8,59 (1H, s), 12,66 (1H, bred s).

EKSEMPEL G.

1) 40 g ethyl-2-hydroxyimino-3-oxobutytrat (syn-isomer), 200 ml N,N-dimethylformamid, 52,7 g kaliumcarbonat og 34,94 g isobutylbromid
15 behandles på analog måde som i eksempel F-(1), hvorved fås 42 g ethyl-2-isobutoxyimino-3-oxobutytrat (syn-isomer).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 1740 og 1670 (bred) cm^{-1} .

2) 42 g ethyl-2-isobutoxyimino-3-oxobutytrat (syn-isomer), 42 ml
20 eddikesyre og 27,1 g sulfurylchlorid behandles på analog måde som i eksempel F-(2), hvorved fås 31,9 g ethyl-2-isobutoxyimino-4-chlor-3-oxobutytrat (syn-isomer).

IR-Spektrum (film): ν_{\max} = 1750, 1720 og 1680 cm^{-1} .

3) 31,9 g ethyl-2-isobutoxyimino-4-chlor-3-oxobutytrat (syn-isomer),
25 9,72 g thiourinstof, 17,4 g natriumacetattrihydrat, 120 ml ethanol og 80 ml vand behandles på analog måde som i eksempel F-(3), hvorved fås 17,6 g ethyl-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-isobutoxyiminoacetat (syn-isomer), smeltepunkt 122 - 124°C.

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3470, 3260, 3120, 1730, 1620 og 1545 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 0,86 (6H, d, J=7Hz), 1,28 (3H, t, J=7Hz), 1,6-2,2 (1H, m), 3,86 (2H, d, J=7Hz), 4,28 (2H, q, J=7Hz),
5 6,86 (1H, s), 7,22 (2H, s).

4) 19,6 g ethyl-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-isobutoxyiminoacetat,
72,2 ml vandig 2N natriumhydroxidopløsning, 72,2 ml methanol og
72,2 ml tetrahydrofuran behandles på analog måde som i eksempel
F-(4), hvorved fås 16,1 g 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-isobutoxyiminoed-
10 dikesyre (syn-isomer), smeltepunkt 180°C (sønderdeling).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3375, 3300, 3130, 3050 og 1640 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 0,91 (6H, d, J=7Hz), 1,5-2,3 (1H,
m), 3,90 (2H, d, J=7Hz), 6,87 (1H, s), 7,26 (2H, bred s).

5) 11,5 g 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-isobutoxyiminoeddikesyre (syn-
15 isomer), 19,3 g eddikesyreanhydrid og 8,7 g myresyre behandles på
analog måde som i eksempel F-(5), hvorved fås 11,15 g 2-(2-forma-
midothiazol-4-yl)-2-isobutoxyiminoeddikesyre (syn-isomer), smelte-
punkt 163°C (sønderdeling).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3175, 3110, 3050, 1695 og 1550 cm^{-1} .

20 NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 0,91 (6H, d, J=7Hz), 1,7-2,3 (1H,
m), 3,92 (2H, d, J=7Hz), 7,52 (1H, s), 8,52 (1H, s), 12,58 (1H, bred
s).

EKSEMPEL H.

1) 30 g ethyl-2-hydroxyimino-3-oxobutytrat (syn-isomer), 100 ml N,N-
25 dimethylformamid, 39,5 g kaliumcarbonat og 31,1 g cyclohexylbromid
behandles på analog måde som i eksempel F-(1), hvorved fås 41,8 g
ethyl-2-cyclohexyloxyimino-3-oxobutytrat (syn-isomer) i form af en
olie.

IR-Spektrum (film): $\nu_{\max} = 1740$ og 1680 cm^{-1} .

2) 41,3 g ethyl-2-cyclohexyloxyimino-3-oxobutyrat (syn-isomer),
41,3 ml eddikesyre og 23,8 g sulfurylchlorid behandles på analog måde
som i eksempel F-(2), hvorved fås 27,8 g ethyl-4-chlor-2-cyclohex-
5 yloxyimino-3-oxobutyrat (syn-isomer) i form af en olie.

IR-Spektrum (film): $\nu_{\max} = 1745$, 1715 og 1680 cm^{-1} .

3) 27,8 g ethyl-4-chlor-2-cyclohexyloxyimino-3-oxobutyrat (syn-iso-
mer), 7,7 g thiourinstof, 13,7 g natriumacetattrihydrat, 70 ml vand
og 140 ml ethanol behandles på analog måde som i eksempel F-(3),
10 hvorved fås 3,6 g ethyl-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-cyclohexyloxyimino-
acetat (syn-isomer), smeltepunkt $125 - 126^\circ\text{C}$.

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 3430$, 3250 , 3160 , 3130 , 1715 og 1635
 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 1,28 (3H, t, J=7Hz), 1,0-2,2 (10H,
15 m), 4,22 (1H, m), 4,32 (2H, q, J=7Hz), 6,88 (1H, s), 7,24 (2H, bred
s).

4) 3,5 g ethyl-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-cyclohexyloxyiminoacetat
(syn-isomer), 11,8 ml vandig 2N natriumhydroxidopløsning, 11,8 ml
methanol og 11,8 ml tetrahydrofuran behandles på analog måde som i
20 eksempel F-(4), hvorved fås 2,1 g 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-cyclo-
hexyloxyiminoeddikesyre (syn-isomer), smeltepunkt 148°C (sønderde-
ling).

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 3110$, 1630 og 1450 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 0,8-2,3 (10H, m), 4,14 (1H, m), 6,86
25 (1H, s), 7,5 (2H, bred s).

5) 1,5 g 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-cyclohexyloxyiminoeddikesyre (syn-
isomer), 2,27 g eddikesyreanhydrid og 1,03 g myresyre behandles på
analog måde som i eksempel F-(5), og den vundne olie suspenderes i en
vandig natriumbicarbonatopløsning. Suspensionen indstilles til pH-

værdi 3,5 med 10% 's saltsyre. Det udfældede materiale opsamles ved filtrering, vaskes med vand og tørres, hvorved fås 1,0 g 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-cyclohexyloxyiminoeddikesyre (syn-isomer), smeltepunkt over 230°C.

5 IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 3175, 3100, 3060$ og 1680 cm^{-1} .

EKSEMPEL I.

1) 56,7 g ethyl-2-hydroxyimino-3-oxobutyrat (syn-isomer), 280 ml N,N-dimethylformamid, 72,3 g kaliumcarbonat og 43 g propargylbromid behandles på analog måde som i eksempel F-(1), hvorved fås 71,2 g
10 ethyl-2-propargyloxyimino-3-oxobutyrat (syn-isomer).

IR-Spektrum (film): $\nu_{\max} = 3280, 3220, 2120, 1735$ og 1670 cm^{-1} .

2) 71,2 g ethyl-2-propargyloxyimino-3-oxobutyrat (syn-isomer), 81 ml eddikesyre og 50,2 g sulfurylchlorid behandles på analog måde som i eksempel F-(2), hvorved fås 61,6 g ethyl-4-chlor-3-oxo-2-propargyloxyiminobutyrat (syn-isomer) i form af en olie.
15

IR-Spektrum (film): $\nu_{\max} = 3300, 2130, 1745, 1720$ og 1675 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (CCl₄): δ ppm = 1,39 (3H, t, J=7Hz), 2,57 (1H, t, J=2Hz), 4,36 (2H, q, J=7Hz), 4,56 (2H, s), 4,86 (2H, d, J=2Hz).

3) 61 g ethyl-4-chlor-3-oxo-2-propargyloxyiminobutyrat (syn-isomer),
20 g thiourinstof, 35,8 g natriumacetattrihydrat, 150 ml vand og 180 ml ethanol behandles på analog måde som i eksempel F-(3), hvorved fås 35,6 g ethyl-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacetat (syn-isomer).

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 3290, 2220$ og 1729 cm^{-1} .

25 NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ ppm = 1,28 (3H, t, J=7Hz), 3,49 (1H, t, J=3Hz), 4,31 (2H, q, J=7Hz), 4,76 (2H, d, J=3Hz), 6,95 (1H, s), 7,29 (2H, s).

- 4) 2,8 g ethyl-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacetat (syn-isomer), 23 ml methanol, 20 ml tetrahydrofuran og 22,17 ml vandig 1N natriumhydroxidopløsning behandles på analog måde som i eksempel F-(4), hvorved fås 1,924 g 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoeddikesyre (syn-isomer).

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 2190$ og 1740 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 3,47 (1H, t, $J=1,5\text{Hz}$), 4,74 (2H, d, $J=1,5\text{Hz}$), 6,90 (1H, s).

EKSEMPEL J.

- 10 1) 40 g ethyl-2-hydroxyimino-3-oxobutytrat (syn-isomer), 200 ml N,N-dimethylformamid, 52 g kaliumcarbonat og 41,4 g n-hexylbromid behandles på analog måde som i eksempel F-(1), hvorved fås 60,7 g ethyl-2-n-hexyloxyimino-3-oxobutytrat (syn-isomer) i form af en olie.

IR-Spektrum (film): $\nu_{\max} = 1740, 1705$ og 1700 cm^{-1} .

- 15 NMR-Spektrum (CCl_4): δ ppm = 0,6-2,1 (14H, m), 2,37 (3H, s), 4,1-4,6 (4H, m).

- 20 2) 60,7 g ethyl-2-n-hexyloxyimino-3-oxobutytrat (syn-isomer), 61 ml eddikesyre og 34,7 g sulfurylchlorid behandles på analog måde som i eksempel F-(2), hvorved fås 55,6 g ethyl-2-n-hexyloxyimino-4-chlor-3-oxobutytrat (syn-isomer).

IR-Spektrum (film): $\nu_{\max} = 1740, 1720$ og 1470 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (CCl_4): δ ppm = 0,6-2,2 (14H, m), 4,1-4,6 (4H, m), 4,47 (2H, s).

- 25 3) 55,6 g ethyl-2-n-hexyloxyimino-4-chlor-3-oxobutytrat (syn-isomer), 15,2 g thiourinstof, 27,2 g natriumacetattrihydrat, 280 ml ethanol og 140 ml vand behandles på analog måde som i eksempel F-(3), hvorved

fås 29,3 g ethyl-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-hexyloxyiminoacetat (syn-isomer), smeltepunkt 77 - 78°C.

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3460, 3250, 3140, 1720 og 1535 cm^{-1} .

5 NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 0,85 (3H, t, J=6Hz), 1,0-1,9 (11H, m), 2,07 (2H, t, J=6Hz), 2,26 (2H, q, J=7Hz), 6,85 (1H, s), 7,22 (2H, s).

4) 29,1 g ethyl-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-hexyloxyiminoacetat (syn-isomer), 97,2 ml methanol, 97,2 ml vandig 2N natriumhydroxidopløsning og 50 ml tetrahydrofuran behandles på analog måde som i eksempel 10 F-(4), hvorved fås 24,0 g 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-hexyloxyimino-eddikesyre (syn-isomer), smeltepunkt 174°C (sønderdeling).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 1660, 1625 og 1425 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 0,6-2,1 (11H, m), 4,07 (2H, t, J=6Hz), 6,83 (1H, s), 7,19 (2H, s).

15 EKSEMPEL K.

1) 40 g ethyl-2-hydroxyimino-3-oxobutytrat (syn-isomer), 200 ml N,N-dimethylformamid, 52 g kaliumcarbonat og 37,9 g pentylbromid behandles på analog måde som i eksempel F-(1), hvorved fås 57,5 g ethyl-2-pentyloxyimino-3-oxobutytrat (syn-isomer) i form af en olie.

20 IR-Spektrum (film): ν_{\max} = 1745, 1680 og 1470 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (CCl_4): δ ppm = 0,7 - 2,2 (12H, m), 2,36 (3H, s), 4,1 - 4,6 (4H, m).

2) 57,5 g ethyl-2-pentyloxyimino-3-oxobutytrat (syn-isomer), 58,5 ml eddikesyre og 20,9 ml sulfurylchlorid behandles på analog måde som i eksempel F-(2), hvorved fås 51,1 g ethyl-2-pentyloxyimino-4-chlor-3-oxobutytrat (syn-isomer) i form af en olie.

IR-Spektrum (film): $\nu_{\max} = 1750, 1715 \text{ og } 1470 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-Spektrum (CC14): $\delta \text{ ppm} = 0,7 - 2,1 \text{ (11H, m)}, 4,1 - 4,6 \text{ (4H, m)}, 4,48 \text{ (2H, s)}$.

- 3) 51,1 g ethyl-2-pentyloxyimino-4-chlor-3-oxobutyrat (syn-isomer),
 5 14,7 g thiourinstof, 26,4 g natriumacetattrihydrat, 175 ml ethanol og
 125 ml vand behandles på analog måde som i eksempel F-(3), hvorved
 fås 28,7 g ethyl-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-pentyloxyiminoacetat (syn-
 isomer), smeltepunkt $86 - 88^\circ\text{C}$.

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 3450, 3250, 3130, 1715 \text{ og } 1535 \text{ cm}^{-1}$.

- 10 NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta \text{ ppm} = 0,6 - 2,0 \text{ (12H, m)}, 4,11 \text{ (2H, t, } J=6\text{Hz)}, 4,32 \text{ (2H, q, } J=7\text{Hz)}, 6,90 \text{ (1H, s)}, 7,25 \text{ (2H, s)}$.

- 4) 28,6 g ethyl-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-pentyloxyiminoacetat (syn-
 isomer), 100,2 ml vandig 2N natriumhydroxidopløsning, 100 ml methanol
 og 100 ml tetrahydrofuran behandles analogt som i eksempel F-(4),
 15 hvorved fås 22,4 g 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-pentyloxyiminoeddikesyre
 (syn-isomer), smeltepunkt 176°C (sønderdeling).

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 3160, 1655, 1620 \text{ og } 1460 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta \text{ ppm} = 0,6 - 2,2 \text{ (9H, m)}, 4,07 \text{ (2H, t, } J=6\text{Hz)}, 6,82 \text{ (1H, s)}, 7,20 \text{ (2H, s)}$.

- 20 5) 15 g 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-pentyloxyiminoeddikesyre (syn-
 isomer), 23,8 g eddikesyreanhydrid og 10,7 g myresyre behandles på
 analog måde som i eksempel F-(5), hvorved fås 14,7 g 2-(2-formamido-
 thiazol-4-yl)-2-pentyloxyiminoeddikesyre (syn-isomer), smeltepunkt
 125°C (sønderdeling).

- 25 IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 3200, 3140, 1700 \text{ og } 1565 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): $\delta \text{ ppm} = 0,6 - 2,0 \text{ (9H, m)}, 4,13 \text{ (2H, t, } J=6\text{Hz)}, 7,53 \text{ (1H, s)}, 7,54 \text{ (1H, s)}, 12,66 \text{ (1H, s)}$.

Eksempel L.

1) 2,91 g allylbromid sættes dråbevis under isafkøling i løbet af 5 minutter til en omrørt suspension af 10 g ethyl-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetat (syn-isomer), 100 ml N,N-dimethylformamid og 4,54 g kaliumcarbonat, og der omrøres ved denne 5 temperatur i 4 timer. Til den resulterende opløsning sættes 200 ml vand, og opløsningen ekstraheres to gange med diethylether. Ekstrakten vaskes med mættet vandig natriumchloridopløsning og tørres over magnesiumsulfat. Opløsningen inddampes i vakuum, og remanensen tritureres med en opløsning af n-hexan og diethylether. Det udfældede 10 materiale frafiltreres, hvorved fås 9,4 g ethyl-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-allyloxyiminoacetat (syn-isomer), smeltepunkt 130 - 132°C.

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 3380, 1735, 1520$ og 1500 cm^{-1} .

15 NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 1,08 (3H, t, J=7Hz), 3,96 (2H, q, J=7Hz), 4,54 (2H, bred d, J=5Hz), 5,0-5,5 (2H, m), 5,6-6,3 (1H, m), 6,90 (15H, bred s), 7,74 (1H, s).

2) En opløsning af 8,7 g ethyl-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-allyloxyiminoacetat (syn-isomer), 42,5 ml 50%'s myresyre og 42,5 ml tetrahydrofuran omrøres ved 60°C i 40 minutter. Efter inddampning af den 20 resulterende opløsning i vakuum opløses remanensen i ethylacetat, vaskes med en vandig natriumbicarbonatopløsning og en mættet vandig natriumchloridopløsning i den nævnte rækkefølge og tørres over magnesiumsulfat. Efter inddampning af den resulterende opløsning i vakuum 25 søjlechromatograferes remanensen på silicagel med benzen og ethylacetat i den nævnte rækkefølge, hvorved fås 3,7 g ethyl-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-allyloxyiminoacetat (syn-isomer), smeltepunkt 102 - 104°C.

30 IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 3460, 3260, 3130, 1725, 1620, 1540$ og 1460 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 1,25 (3H, t, J=7Hz), 4,30 (2H, q, J=7Hz), 4,61 (2H, dd, J=5Hz, 1Hz), 5,0-5,5 (2H, m), 5,6-6,5 (1H, m), 6,95 (1H, s), 7,28 (2H, s).

3) En opløsning af 3,6 g ethyl-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-allyloxyiminoacetat (syn-isomer), 14,1 ml vandig 2N natriumhydroxidopløsning, 14,1 ml tetrahydrofuran og 15 ml methanol omrøres ved 40°C i 1 1/2 time. Den resulterende opløsning inddampes i vakuum, og remanensen opløses i vand. Opløsningen indstilles til pH-værdi 2,8 med 10%'s saltsyre under isafkøling, og det udfældede materiale frafiltreres, vaskes med vand og acetone i den nævnte rækkefølge og tørres, hvorved fås 1,91 g 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-allyloxyiminoeddikesyre (syn-isomer), smeltepunkt 187°C (sønderdeling).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3350, 1630, 1580 og 1460 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 4,61 (2H, d, J=6Hz), 5,1-5,5 (2H, m), 5,7-6,2 (1H, m), 6,84 (1H, s), 7,25 (2H, bred s).

EKSEMPEL M.

4,16 g propargylbromid sættes til en suspension af 10 g ethyl-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetat (syn-isomer), 4,84 g kaliumcarbonat og 22 ml N,N-dimethylformamid under en nitrogengasatmosfære, og der omrøres ved stuetemperatur i 100 minutter. De uopløselige stoffer frafiltreres og vaskes med lidt N,N-dimethylformamid. Filtratet og vaskevasken forenes, og der sættes 400 ml vand til opløsningen. Suspensionen ekstraheres med 400 ml ethylacetat, og ekstrakten vaskes med mættet vandig natriumchloridopløsning og tørres over magnesiumsulfat. Opløsningen behandles med aktivkul, og opløsningen inddampes i vakuum. Remanensen tritureres med diisopropylether. Det udfældede materiale frafiltreres og vaskes med diisopropylether, hvorved fås 8,34 g ethyl-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacetat (syn-isomer).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3290, 2225 og 1735 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 1,12 (3H, t, J=7Hz), 3,47 (1H, t, J=3Hz), 3,97 (2H, q, J=7Hz), 4,67 (2H, d, J=3Hz), 6,95 (1H, s), 7,26 (15H, s), 8,77 (1H, s).

2) Til en opløsning af 8,2 g ethyl-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacetat (syn-isomer) og 41 ml tetrahydrofuran sættes 41 ml 50% 's myresyre, og der omrøres i 1 time ved 60°C. Den resulterende opløsning inddampes til halvdelen af det oprindelige volumen under reduceret tryk, og bundfaldet frafiltreres og vaskes med diisopropylether. Filtratet og vaskevæskens forenes og inddampes i vakuum. Til remanensen sættes under omrøring 200 ml ethylacetat. Det uopløselige stof frafiltreres og vaskes med diethylether, hvorved fås 0,3 g ethyl-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacetat (syn-isomer). Filtratet og ethylacetatvaskevæskens forenes, vaskes to gange med mættet vandig natriumbicarbonatopløsning og mættet vandig natriumchloridopløsning i den nævnte rækkefølge og tørres over magnesiumsulfat. Opløsningen behandles med aktivkul og inddampes i vakuum. Remanensen tørres i vakuum efter tilsætning af benzen. Remanensen søjlechromatograferes på silicagel med benzen og ethylacetat i den nævnte rækkefølge. Eluatet inddampes i vakuum, og remanensen tritureres med diisopropylether. Det udfældede stof frafiltreres og vaskes med diisopropylether, hvorved fås 2,658 g af den ovenfor nævnte forbindelse (syn-isomer).

IR-Spektret og NMR-spektret er de samme som for den i eksempel I-(3) vundne forbindelse.

25 EKSEMPEL N.

0,84 g natriumbicarbonat sættes til en suspension af 2 g 2-(2-formamidothiazol-4-yl)oxalsyre i 120 ml vand til fremstilling af en opløsning. Til opløsningen sættes 4,56 g ethyl-2-aminoxycetat-hydrochlorid, og der omrøres ved stuetemperatur i 3 timer, medens pH-værdien indstilles til 6 med natriumbicarbonat. Den resulterende opløsning indstilles til pH-værdi 1,5 med saltsyre, udsaltes og ekstraheres tre gange med ethylacetat. Ekstrakten tørres over magnesiumsulfat og inddampes i vakuum. Remanensen pulveriseres med diet-

hylether, og det udfældede materiale frafiltreres og tørres, hvorved fås 1,44 g 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-ethoxycarbonylmethoxyimino-eddikesyre (syn-isomer), smeltepunkt 112°C (sønderdeling).

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 3150, 1740, 1670$ og 1550 cm^{-1} .

- 5 NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 1,23 (3H, t, J=7Hz), 4,16 (2H, q, J=7Hz), 4,77 (2H, s), 7,56 (1H, s), 8,54 (1H, s).

EKSEMPEL O.

- 1) 60 g ethyl-2-hydroxyimino-3-oxobutytrat (syn-isomer), 54,1 g 1-brom-2-chlorethan, 78 g kaliumcarbonat og 200 ml N,N-dimethylformamid behandles på analog måde som i eksempel F-(1), hvorved fås 83,6 g ethyl-2-(2-chlorethoxyimino)-3-oxobutytrat (syn-isomer) i form af en olie.
- 10

IR-Spektrum (film): $\nu_{\max} = 1740, 1680$ og 1430 cm^{-1} .

- 15 NMR-Spektrum (CCl₄): δ ppm = 1,34 (3H, t, J=7Hz), 2,34 (3H, s), 3,72 (2H, t, J=6Hz), 4,28 (2H, q, J=7Hz), 4,46 (2H, t, J=6Hz).

- 2) 83,6 g ethyl-2-(2-chlorethoxyimino)-3-oxobutytrat (syn-isomer), 52,4 g sulfurylchlorid og 83,6 ml eddikesyre behandles på analog måde som i eksempel F-(2), hvorved fås 68 g ethyl-2-(2-chlorethoxyimino)-3-oxo-4-chlorbutytrat (syn-isomer) i form af en olie.

- 20 IR-Spektrum (film): $\nu_{\max} = 1740$ og 1720 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (CCl₄): δ ppm = 1,32 (3H, t, J=7Hz), 3,70 (2H, t, J=6Hz), 4,29 (2H, q, J=7Hz), 4,47 (2H, s), 4,48 (2H, t, J=6Hz).

- 3) 68 g ethyl-2-(2-chlorethoxyimino)-3-oxo-4-chlorbutytrat (syn-isomer), 20,2 g thiourinstof, 36,2 g natriumacetat trihydrat, 270 ml ethanol og 170 ml vand behandles på analog måde som i eksempel F-(3), hvorved fås 33,7 g ethyl-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2-chlorethoxyimino)acetat (syn-isomer), smeltepunkt 126 - 128°C.
- 25

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3440, 3260, 3140, 1725, 1620 og 1540 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 1,30 (3H, t, J=7Hz), 3,78 (2H, t, J=6Hz), 4,1-4,6 (4H, m), 6,96 (1H, s), 7,27 (2H, s).

- 5 4) 30,5 g ethyl-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2-chlorethoxyimino)acetat (syn-isomer), 220 ml vandig 1N natriumhydroxidopløsning, 110 ml methanol og 140 ml tetrahydrofuran behandles på analog måde som i eksempel F-(4), hvorved fås 23,4 g 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2-chlorethoxyimino)eddikesyre (syn-isomer), smeltepunkt 201°C (sønderdeling).
- 10

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3210, 3100, 1640, 1620 og 1580 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 3,83 (2H, t, J=6Hz), 4,36 (2H, t, J=6Hz), 6,92 (1H, s), 7,30 (2H, s).

- 5) 15 g 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2-chlorethoxyimino)eddikesyre (syn-isomer), 24,5 g eddikesyreanhydrid, 11,0 g myresyre og 50 ml tetrahydrofuran behandles på analog måde som i eksempel F-(5), hvorved fås 13,4 g 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2-chlorethoxyimino)eddikesyre (syn-isomer), smeltepunkt 155°C (sønderdeling).
- 15

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3100, 1740, 1690 og 1660 cm^{-1} .

- 20 NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 3,87 (2H, t, J=6Hz), 4,40 (2H, t, J=6Hz), 7,60 (1H, s), 8,56 (1H, s), 12,62 (1H, bred s).

EKSEMPEL P.

- En suspension af 3,0 g 2-(2-formamidothiazol-4-yl)oxalsyre i 60 ml methanol og 60 ml vand indstilles under omrøring til pH-værdi 8 med en vandig 1N natriumhydroxidopløsning. Til opløsningen sættes 2,24 g 2,2,2-trifluorethoxyaminhydrochlorid, og opløsningen indstilles til pH-værdi 2,5 - 3 med en vandig 1N natriumhydroxidopløsning. Opløsningen omrøres ved stuetemperatur i 1,5 time, og methanolet afdampes
- 25

fra den resulterende opløsning under reduceret tryk. Den koncentrerede vandige opløsning indstilles til pH-værdi 7 med vandig 1N natriumhydroxidopløsning og vaskes med ethylacetat. Der sættes ethylacetat til den vandige opløsning, og pH-værdien indstilles til 1,5 med 10%
5 saltsyre, og derpå ekstraheres med ethylacetat. Den vandige fase ekstraheres atter med ethylacetat. Ekstrakterne forenes og vaskes med en mættet vandig natriumchloridopløsning og tørres over magnesiumsulfat. Opløsningen inddampes i vakuum, hvorved fås 2,4 g 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2,2,2-trifluorethoxyimino)eddikesyre (syn-
10 isomer), smeltepunkt 162 - 163°C (sønderdeling).

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 3200, 1700, 1600$ og 1560 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 4,83 (2H, q, J=8,5Hz), 7,65 (1H, s), 8,58 (1H, s), 12,60 (1H, bred s).

EKSEMPEL Q.

15 10 g 2-(2-formamidothiazol-4-yl)oxalsyre, 4,2 g natriumbicarbonat og 8,1 g tert.butyl-2-aminoxyacetat behandles på analog måde som i eksempel N, hvorved fås en olie. Olien tritureres med n-hexan, og det udfældede materiale frafiltreres og tørres, hvorved fås 11,3 g 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-tert.butoxycarbonylmethoxyiminoeddikesyre
20 (syn-isomer), smeltepunkt 117°C (sønderdeling).

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 3180, 3140, 1750, 1690$ og 1630 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 1,46 (9H, s), 4,66 (2H, s), 7,56 (1H, s), 8,56 (1H, s), 12,67 (1H, bred s).

EKSEMPEL R.

25 1) 100 g ethyl-2-hydroxyimino-3-oxobutytrat (syn-isomer), 300 ml N,N-dimethylformamid, 130 g kaliumcarbonat og 121 g bromoctan behandles på analog måde som i eksempel F-(1), hvorved fås 165,5 g ethyl-2-n-octyloxyimino-3-oxobutytrat (syn-isomer) i form af en olie.

IR-Spektrum (film): ν_{\max} = 1745, 1695 og 1470 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (CCl_4): δ ppm = 0,6-2,1 (18H, m), 2,35 (3H, s), 4,0-4,6 (4H, m).

2) 165,5 g ethyl-2-n-octyloxyimino-3-oxobutytrat (syn-isomer), 84,7 g sulfurylchlorid og 165 ml eddikesyre behandles på analog måde som i eksempel F-(2), hvorved fås 169,6 g ethyl-2-n-octyloxyimino-4-chlor-3-oxobutytrat (syn-isomer) i form af en olie.

IR-Spektrum (film): ν_{\max} = 1745, 1710 og 1465 cm^{-1} .

10 NMR-Spektrum (CCl_4): δ ppm = 0,6-2,1 (18H, m), 4,0-4,6 (4H, m), 4,48 (2H, s).

3) 169,6 g ethyl-2-n-octyloxyimino-4-chlor-3-oxobutytrat (syn-isomer), 42,3 g thiourinstof, 75,5 g natriumacetat trihydrat, 420 ml vand og 1020 ml ethanol behandles på analog måde som i eksempel F-(3), hvorved fås 65 g ethyl-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-octyloxyiminoacetat (syn-isomer), smeltepunkt 77 - 78°C.

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3470, 3250, 3125, 1735, 1545 og 1465 cm^{-1} .

20 NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 0,81 (3H, t, J=6Hz), 0,6-1,9 (15H, m), 4,07 (2H, t, J=6Hz), 4,28 (2H, q, J=7Hz), 6,86 (1H, s), 7,02 (2H, bred s).

4) 64 g ethyl-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-octyloxyiminoacetat (syn-isomer), 196 ml 2N vandig natriumhydroxidopløsning, 196 ml methanol og 300 ml tetrahydrofuran behandles på analog måde som i eksempel F-(4), hvorved fås 52,5 g 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-octyloxyiminoeddikesyre (syn-isomer), smeltepunkt 146°C (sønderdeling).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3170, 1635, 1565 og 1460 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 0,86 (3H, t, J=6Hz), 0,6-1,9 (12H, m), 4,06 (2H, t, J=6Hz), 6,81 (1H, s), 7,22 (2H, s).

5) 20 g 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-octyloxyiminoeddikesyre (syn-isomer), 27,3 g eddikesyreanhydrid og 12,3 g myresyre behandles på analog måde som i eksempel F-(5), hvorved fås 21,3 g 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-n-octyloxyiminoeddikesyre (syn-isomer), smeltepunkt 122°C (sønderdeling).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3350, 3150, 3050, 1700, 1675 og 1560 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 0,6-2,0 (15H, m), 4,16 (2H, t, J=6Hz), 7,56 (1H, s), 8,57 (1H, s), 12,67 (1H, s).

10 EKSEMPEL 1.

1) 0,65 g 2-[2-(2,2,2-trifluoracetamido)-4-thiazolyl]-2-methoxyiminoeddikesyre (syn-isomer) sættes ved 0°C til et Vilsmeier-reagens, som er fremstillet ud fra dimethylformamid og phosphoroxychlorid i 10 ml ethylacetat, og blandingen omrøres ved denne temperatur i 40 minutter til fremstilling af en aktiveret syreopløsning. Den aktiverede syreopløsning sættes dråbevis ved -20°C til en opløsning af 0,5 g 7-amino-2,3-dimethyl-3-cephem-4-carboxylsyre og 1,73 g trimethylsilylacetamid i 30 ml ethylacetat, og blandingen omrøres ved denne temperatur i 40 minutter. Til den resulterende blanding sættes 10 ml vand, og ethylacetatfasen skilles fra blandingen og vaskes med vand. Der sættes 30 ml vand til opløsningen, og blandingen indstilles til pH-værdi 7,5 med natriumbicarbonat under isafkøling. Blandingens omrystes, og den vandige fase fraskilles. Til den vandige opløsning sættes 50 ml ethylacetat, og blandingen indstilles til pH-værdi 2 med fortyndet saltsyre under omrøring, og ethylacetatfasen fraskilles, vaskes med vand og mættet vandig natriumchloridopløsning i den nævnte rækkefølge, behandles med aktivkul, tørres over magnesiumsulfat og inddampes derpå under reduceret tryk. Remanensen pulveriseres med diisopropylether, hvorved fås 0,9 g 7-(2-[2-(2,2,2-trifluoracetamido)-4-thiazolyl]-2-methoxyiminoacetamido)-2,3-dimethyl-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3250, 1780, 1725, 1680 og 1650 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 1,43 (3H, d, J=8Hz), 1,92 (1H, s), 3,82 (3H, s), 3,98 (1H, q, J=8Hz), 5,18 (1H, d, J=6Hz), 5,73 (1H, AB-q, J=6Hz), 7,43 (1H, s), 9,63 (1H, d, J=8Hz).

2) 0,86 g 7-(2-[2-(2,2,2-trifluoracetamido)-4-thiazolyl]-2-methoxy-
5 iminoacetamido)-2,3-dimethyl-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer)
opløses i 9 ml vandig opløsning indeholdende 2,3 g natriumacetat-
trihydrat, og opløsningen omrøres ved stuetemperatur i 19 timer.
Uopløseligt materiale frafiltreres fra den resulterende blanding, og
filtratet indstilles til en pH-værdi på ca. 2,5 med 10%'s saltsyre
10 under isafkøling. Det udfældede materiale frafiltreres, vaskes med
vand og tørres, hvorved fås 0,16 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-
methoxyiminoacetamido]-2,3-dimethyl-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-
isomer).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3320, 3200, 1770 (skulder), 1670 og
15 1630 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 1,44 (3H, d, J=7Hz), 1,98 (3H, s), 3,57 (1H, q, J=7Hz), 3,82 (3H, s), 5,18 (1H, d, J=5Hz), 5,73 (1H, dd, J=5, 8Hz), 6,75 (1H, s), 9,63 (1H, d, J=8Hz).

EKSEMPEL 2.

20 1) Til en suspension af 10,50 g p-nitrobenzyl-7-phenylacetamido-3-
cephem-4-carboxylat i 100 ml tørt dichlormethan sættes 2,14 g tør
pyridin. Til opløsningen sættes ved -10°C 5,50 g phosphorpenta-
chlorid, og blandingen omrøres ved -5°C i 45 minutter, og derpå ved
10 10°C i 1 time. Til den resulterende blanding sættes 520 g methanol,
25 og blandingen omrøres derpå i 1,5 timer ved -20°C . Det udfældede
materiale frafiltreres, vaskes med 120 ml dichlormethan og 130 ml
diethylether i den nævnte rækkefølge og tørres derpå, hvorved fås
7,90 g p-nitrobenzyl-7-amino-3-cephem-4-carboxylat, smeltepunkt 182°C
(sønderdeling).

30 IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 1790, 1730, 1638 og 1600 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 3,78 (2H, d, J=4Hz), 5,27 (2H, dd, J=5Hz), 5,44 (2H, s), 6,78 (1H, t, J=4Hz), 7,72 (2H, d, J=9Hz), 8,26 (2H, d, J=9Hz).

2) Et Vilsmeier-reagens fremstillet ud fra 0,43 g dimethylformamid og
5 0,92 g phosphoroxchlorid suspenderes i 10 ml tørt ethylacetat. Til
suspensionen sættes under isafkøling og omrøring 1,15 g 2-(2-for-
mamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoeddikesyre (syn-isomer), og blan-
dingen omrøres ved denne temperatur i 30 minutter til fremstilling af
den aktiverede syreopløsning. 1,79 g p-nitrobenzyl-7-amino-3-cephem-
10 4-carboxylat-hydrochlorid og 5,0 g trimethylsilylacetamid opløses i
40 ml ethylacetat. Til denne opløsning sættes den aktiverede syreop-
løsning på én gang ved -20°C , og blandingen omrøres ved denne tem-
peratur i 2 1/2 time. Til den resulterende opløsning sættes 60 ml
vand og 200 ml ethylacetat, og ethylacetatfasen fraskilles, vaskes
15 med 60 ml 10%'s saltsyre, 60 ml mættet vandig natriumbicarbonatopløs-
ning og 50 ml vandig natriumchloridopløsning i den nævnte rækkefølge,
tørres over magnesiumsulfat, behandles med aktivkul og inddampes
derpå under reduceret tryk. Til remanensen sættes diethylether, og
det udfældede materiale frafiltreres, hvorved fås 1,30 g p-nitroben-
20 zyl-7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-
cephem-4-carboxylat (syn-isomer), smeltepunkt $210 - 212^\circ\text{C}$ (sønderde-
ling).

IR-Spektrum (nujol): ν_{max} = 3240, 1780, 1730, 1690, 1655, 1605,
1550 og 1520 cm^{-1} .

25 NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 3,65 (2H, bred s), 3,90 (3H, s),
5,20 (1H, d, J=5Hz), 5,43 (2H, s), 5,95 (1H, q, J=5,8Hz), 6,68 (1H,
t, J=4Hz), 7,42 (1H, s), 7,72 (2H, d, J=9Hz), 8,28 (2H, d, J=9Hz),
8,46 (1H, s), 9,72 (1H, d, J=8Hz).

3) Til en opløsning af 1,25 g p-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamido-4-
30 thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-iso-
mer) i 40 ml methanol og 50 ml tetrahydrofuran sættes 0,65 g 10%'s
palladium/kul, og blandingen underkastes katalytisk reduktion ved
stuetemperatur under atmosfæretryk i 3 1/2 time. Katalysatoren fjer-
nes fra reaktionsblandingen, og filtratet inddampes under reduceret

tryk. Til remanensen sættes 80 ml vand, og blandingen indstilles til pH-værdi 7,5 med en vandig natriumbicarbonatopløsning, og derpå frafiltreres uopløseligt stof. Filtratet vaskes med 50 ml ethylacetat, og derpå sættes 100 ml ethylacetat til opløsningen. Efter indstilling af pH-værdien til 1,5 med 10%'s saltsyre fraskilles ethylacetatfasen. Den som remanens vundne vandige fase ekstraheres to gange med 80 ml ethylacetat, og ekstrakterne forenes med den ovenfor vundne ethylacetatfase, vaskes med en vandig natriumchloridopløsning, tørres over magnesiumsulfat og inddampes derpå under reduceret tryk, hvorved fås 0,60 g 7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer), smeltepunkt 176 - 183°C (sønderdeling).

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 3250, 1780, 1690, 1660$ og 1550 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 3,63 (2H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,93 (3H, s), 5,10 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,90 (1H, q, $J=5,8\text{Hz}$), 6,53 (1H, t, $J=4\text{Hz}$), 7,47 (1H, s), 8,57 (1H, s), 9,70 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 12,63 (1H, s).

4) 95 mg 7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer) suspenderes i 4 ml methanol. Til suspensionen sættes 110 mg koncentreret saltsyre, og opløsningen omrøres ved stuetemperatur i 4 timer. Methanolet afdestilleres under reduceret tryk, og derpå opløses remanensen i 30 ml vand, og den vandige opløsning vaskes med 10 ml ethylacetat og 15 ml dichlormethan i den nævnte rækkefølge. Der ledes nitrogengas ned i den vandige opløsning for at uddrive det resterende organiske opløsningsmiddel, og den vandige opløsning lyofiliseres, hvorved fås 83 mg 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre-hydrochlorid (syn-isomer), smeltepunkt 180 - 190°C (sønderdeling).

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 3300, 1770, 1710, 1660$ og 1630 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 3,64 (2H, bred s), 3,95 (3H, s), 5,14 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,82 (1H, t, $J=4\text{Hz}$), 6,95 (1H, s), 9,80 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

fraskilles, vaskes med mættet vandig natriumbicarbonatopløsning og mættet vandig natriumchloridopløsning i den nævnte rækkefølge, tørres over magnesiumsulfat og behandles derpå med aktivkul. Ethylacetatet afdampes fra opløsningen, og remanensen tritureres med diethylether, hvorved fås 750 mg n-hexanoyloxymethyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3170, 1780, 1750 (skulder), 1670, 1630 og 1530 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ ppm = 0,68 - 1,84 (9H, m), 2,20 - 2,48 (2H, t), 3,20 - 3,80 (2H, m), 4,02 (3H, s), 5,04 (1H, d), 5,60 - 6,20 (3H, m), 6,62 (1H, q), 6,80 (1H, s), 7,72 (1H, d).

8) 1,1 g p-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer) suspenderes i en blanding af 10 ml ethanol og 15 ml vand. Til suspensionen sættes dråbevis ved 5-7°C i løbet af 10 minutter 6 ml 1N vandig kaliumhydroxidopløsning, og der omrøres i 10 minutter. Den resulterende opløsning indstilles til pH-værdi 7,5 med 10%'s saltsyre, vaskes med ethylacetat og indstilles til pH-værdi 2,5 med 10%'s saltsyre. De udfældede krystaller frafiltreres, hvorved fås en blanding af 0,32 g 7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer) og 0,035 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

9) 5 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer) sættes langsomt til en opløsning af 1,04 g natriumbicarbonat i 30 ml vand ved 35 - 40°C, og der omrøres ved 50 - 53°C i 30 minutter. Uopløseligt materiale filtreres fra den resulterende opløsning, og filtratet behandles med 0,3 g aktivkul og filtreres. Filtratet lyofiliseres, hvorved fås 4,2 g natrium-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3300 - 3100, 1760, 1670, 1595 og 1530 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 3,50 (2H, bred s), 3,83 (3H, s), 5,00 (1H, d, J=5Hz), 5,68 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,13 (1H, bred s), 6,73 (1H, s), 7,3 (2H, bred s), 9,60 (1H, d, J=8Hz).

10) 1,15 g 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-
5 cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer) sættes til en vandig opløsning af 0,111 g calciumhydroxid i 100 ml vand, og opløsningen omrøres ved stuetemperatur i 10 minutter. Derefter filtreres opløsningen, og filtratet lyofiliseres, hvorved fås 1,2 g calcium-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).
10 mer).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3350, 1760, 1670, 1590, 1535 og 1465 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (D2O): δ ppm = 3,51 (1H, d, J=5Hz), 3,59 (1H, d, J=3Hz), 3,97 (3H, s), 5,15 (1H, d, J=5Hz), 5,82 (1H, d, J=5Hz), 6,33 (1H, dd, J=5Hz, 3Hz), 6,95 (1H, s).
15

11) 1,15 g 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-
cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer) sættes til en suspension af 0,088 g magnesiumhydroxid i 100 ml vand, og blandingen omrøres ved 70°C i 30 minutter til dannelse af en opløsning. Den resulterende opløsning
20 filtreres, og filtratet lyofiliseres, hvorved fås 1,1 g magnesium-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3350, 1760, 1660, 1610, 1530 og 1460 cm^{-1} .

25 NMR-Spektrum (D2O): δ ppm = 3,53 (1H, d, J=5Hz), 3,59 (1H, d, J=3Hz), 3,96 (3H, s), 5,16 (1H, d, J=5Hz), 5,84 (1H, d, J=5Hz), 6,32 (1H, dd, J=5Hz, 3Hz), 7,98 (1H, s).

12) 1,15 g 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-
cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer) sættes til en opløsning af 0,523 g
30 arginin i 50 ml vand, og opløsningen omrøres ved stuetemperatur i 10 minutter. Den resulterende blanding filtreres, og filtratet lyofili-

seres, hvorved fås 1,35 g argininsalt af 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3350, 3150, 1770, 1650 (bred), 1580, 1530 og 1460 cm^{-1} .

5 NMR-Spektrum (D₂O): δ ppm = 1,4 - 2,1 (4H, m), 3,22 (2H, t, J=6Hz), 3,55 (1H, d, J=6Hz), 3,65 (1H, d, J=3Hz), 3,82 (1H, d, J=6Hz), 3,97 (3H, s), 5,18 (1H, d, J=5Hz), 5,85 (1H, d, J=5Hz), 6,33 (1H, dd, J=6Hz, 3Hz), 7,00 (1H, s).

13) 1,21 g natrium-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer) sættes til en opløsning af
10 0,55 g lysinhydrochlorid i 12 ml vand. Opløsningen lyofiliseres, hvorved fås 1,6 g lysinsalt af 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

15 IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3350, 3150, 1770, 1600 (bred), 1530 og 1460 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (D₂O): δ ppm = 1,3 - 2,1 (6H, m), 3,03 (2H, t, J=7Hz), 3,54 (1H, d, J=5Hz), 3,64 (1H, d, J=3Hz), 3,80 (1H, d, J=6Hz), 3,97 (3H, s), 5,17 (1H, d, J=5Hz), 5,84 (1H, d, J=5Hz), 6,32 (1H, dd, J=5Hz, 3Hz), 6,99 (1H, s).

20 14) Til en suspension af 15 g 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer) i en blanding af 8 ml ethanol og 8 ml vand sættes ved stuetemperatur 20%'s vandig natriumhydroxidopløsning, til der fås en opløsning med pH-værdi 7,5. Den filtreres og vaskes, og filtratet og vaskevæskerne forenes (i alt
25 18,3 ml vand) og sættes dråbevis til 46 ml ethanol ved 20 - 25°C under omrøring, og der omrøres ved denne temperatur i 30 minutter. Til blandingen sættes dråbevis 28 ml ethanol i løbet af 30 minutter, og der omrøres ved samme temperatur i 2 timer. Det udfældede materiale frafiltreres, vaskes med 20 ml ethanol og tørres i vakuum ved
30 stuetemperatur, hvorved fås 13,5 g plader af natrium-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat-dihydrat (syn-isomer), smeltepunkt 260°C (sønderdeling).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3430, 3250, 1760 (skulder), 1745, 1650, 1630 (skulder), 1590 og 1540 cm^{-1} .

15) 15 g natrium-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer) opløses i 13 ml vand under omrøring ved 35 - 45°C. 52 ml ethanol opvarmet til 30°C sættes dråbevis til den omrørte opløsning, og der omrøres ved denne temperatur i 5 minutter, og derpå ved stuetemperatur i 2 timer. Det udfældede materiale frafiltreres, vaskes med ethanol og tørres under reduceret tryk, hvorved fås 13,45 g plader af natrium-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamidö]-3-cephem-4-carboxylat-dihydrat (syn-isomer).

16) Til en omrørt suspension af 52 g 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer) i 100 ml vand sættes forsigtigt ved en temperatur under 5°C dråbevis 4N vandig natriumhydroxidopløsning, til der fås en opløsning med pH-værdi 7,0 - 7,5. Der filtreres og vaskes, og filtratet og vaskevæskerne (200 ml) forenes og sættes dråbevis under omrøring i løbet af 30 minutter til 2 liter ethanol, og der omrøres ved stuetemperatur i 15 minutter og derpå ved 5 - 10°C i 1 time. Det udfældede materiale frafiltreres, vaskes med 200 ml ethanol og tørres i vakuum ved 30°C, hvorved fås 46,3 g amorft natrium-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3400, 3300, 3170, 1750, 1650 og 1580 cm^{-1} .

25) 17) En suspension af 10 g natrium-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer) i 250 ml methanol behandles i et ultralydsapparat til dannelse af en klar opløsning. Opløsningen lades henstå ved stuetemperatur og omrøres derpå ved samme temperatur i 3 timer. Det udfældede materiale frafiltreres og vaskes med methanol, hvorved fås amorft natrium-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).

EKSEMPEL 3.

1) På sædvanlig måde fremstilles en opløsning af et Vilsmeier-reagens ud fra 0,39 g tørt dimethylformamid, 1,2 ml tørt ethylacetat og 0,84 g phosphoroxchlorid. Opløsningen sættes ved -15°C til en opløsning af 0,93 g 2-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)-2-methoxyiminoeddikesyre (syn-isomer) i 10 ml ethylacetat til fremstilling af en aktiveret syreopløsning. 1,5 g p-nitrobenzyl-7-amino-3-cephem-4-carboxylat, 4,6 g trimethylsilylacetamid, 1 ml bis(trimethylsilyl)acetamid og 50 ml tørt ethylacetat omrøres ved 45°C i 5 timer til dannelse af en opløsning. Til opløsningen sættes på én gang ved -10°C og under omrøring den ovenfor vundne aktiverede syreopløsning, og den blandede opløsning omrøres ved -5°C i 1,5 timer. Til reaktionsblandingen sættes vand, og det uopløselige produkt frafiltreres, vaskes med ethylacetat og vand i den nævnte rækkefølge og tørres derpå, hvorved fås 1,9 g p-nitrobenzyl-7-[2-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer) i form af et bleggult pulver, smeltepunkt 243 - 245°C (sønderdeling).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3250, 1782, 1725, 1655, 1630, 1600, 1520 og 1345 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 3,69 (2H, AB-q, J=14Hz), 4,00 (3H, s), 5,24 (1H, d, J=5Hz), 5,46 (2H, s), 6,00 (1H, dd, J=5,8Hz), 6,68 (1H, t, J=4Hz), 7,7 - 8,4 (4H, m), 9,44 (1H, s), 9,88 (1H, d, J=8Hz).

2) 0,85 g 10%'s palladium/kul sættes til en opløsning af 1,65 g p-nitrobenzyl-7-[2-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer) i 70 ml methanol og 90 ml tetrahydrofuran, og blandingen underkastes katalytisk reduktion ved stuetemperatur og under atmosfæretryk i 3,5 timer. Katalysatoren filtreres fra reaktionsblandingen, og filtratet inddampes under reduceret tryk. Til reanensen sættes vand, og blandingen indstilles til pH-værdi 7 - 8 med natriumbicarbonat og vaskes med ethylacetat, indstilles til pH-værdi 1,5 med 10%'s saltsyre og ekstraheres derpå med ethylacetat. Ekstrakten vaskes med en mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres over magnesiumsulfat og filtreres derpå. Filtratet inddampes under reduceret tryk, og reanensen pulveriseres med diethylether.

Det udfældede stof frafiltreres og tørres, hvorved fås 0,3 g 7-[2-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer) i form af et gult pulver, smeltepunkt 200 - 210°C (sønderdeling).

5 IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3250, 2550 - 2600, 1785, 1715, 1655, 1630 og 1600 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 3,58 (2H, AB-q, J=14Hz), 4,00 (3H, s), 5,15 (1H, d, J=5Hz), 5,90 (1H, dd, J=5,8Hz), 6,52 (1H, t, J=5Hz), 9,38 (1H, s), 9,84 (1H, d, J=8Hz).

10 EKSEMPEL 4.

1,7 g 7-amino-3-cephem-4-carboxylsyre og 2,84 g natriumbicarbonat opløses i en blanding af 35 ml vand og 35 ml acetone. 1,95 ml phosphoroxchlorid sættes dråbevis i løbet af 10 minutter ved 0 - 6°C til en suspension af 3,42 g 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoeddikesyre (syn-isomer) i 34 ml tør ethylacetat, og blandingen omrøres ved 15 samme temperatur i 30 minutter. Til opløsningen sættes dråbevis ved 0 - 6°C i løbet af 20 minutter en opløsning af 2,39 g trimethylsilylacetamid i 5 ml ethylacetat, og blandingen omrøres i 20 minutter. Til blandingen sættes dråbevis i løbet af 10 minutter og ved den 20 ovenfor angivne temperatur 1,95 ml phosphoroxchlorid, og den vundne blanding omrøres i 30 minutter. Derpå tilsættes 1,29 ml dimethylformamid dråbevis til blandingen i løbet af 10 minutter ved samme temperatur, og der omrøres i 1 time, hvorved fås en klar opløsning. Opløsningen sættes dråbevis ved -5 - +5°C i løbet af 30 minutter til 25 en opløsning af 7-amino-3-cephem-4-carboxylsyre ved en pH-værdi i området 6,5 - 7,5, og reaktionsblandingen omrøres i 1 time ved samme temperatur. Til den resulterende opløsning sættes 200 ml ethylacetat, og den vandige fase fraskilles og vaskes med methylenchlorid, der gennembløbes nitrogen, og der indstilles til pH-værdi 4 med eddi- 30 kesyre. Opløsningen søjlechromatograferes på en makroporøs, ikke-ionisk adsorptionsharpiks "Diaion"® (varemærke, fremstillet af Mitsubishi Chemical Industries Ltd.), og der elueres med 20%'s vandig isopropylalkoholopløsning. Eluatet indampes under reduceret tryk og

lyofiliseres, hvorved fås 2,0 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer). Produktet identificeres med den autentiske prøve ved IR- og NMR-spektrum.

EKSEMPEL 5.

5 1) 1,2 g phosphoroxchlorid sættes på én gang ved 5°C til en suspension af 1,23 g 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoeddikesyre (syn-isomer) i 12 ml ethylacetat, og der omrøres ved 4 - 6°C i 30 minutter. Til opløsningen sættes 1,0 g trimethylsilylacetamid, og der omrøres ved 4 - 6°C i 30 minutter. Til opløsningen tilsættes atter
10 1,2 g phosphoroxchlorid, og der omrøres i 15 minutter. Til opløsningen sættes der på én gang ved 4 - 6°C 0,5 g dimethylformamid, og der omrøres i 40 minutter, hvorved fås en klar opløsning. 1,9 g p-nitrobenzyl-7-amino-3-cephem-4-carboxylat-hydrochlorid sættes til en blanding af 30 ml tetrahydrofuran og 10 ml acetone, og til blandingen sættes 20 ml vandig opløsning af 0,6 g natriumbicarbonat. Til
15 denne opløsning sættes den ovenfor vundne opløsning dråbevis ved 0 - 5°C, pH-værdi 8,0. Blandingen omrøres ved -2 - +2°C og ved pH-værdi 8,0 i 30 minutter, og derpå frafiltreres uopløseligt materiale. Filtratet ekstraheres med ethylacetat, og ekstrakten vaskes med en
20 mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres over magnesiumsulfat og indampes derpå under reduceret tryk. Remanensen pulveriseres med diisopropylether, hvorved fås 1,6 g p-nitrobenzyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).

25 IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 3300, 1780, 1730, 1670$ og 1520 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 3,60 (2H, m), 3,81 (3H, s), 5,12 (1H, d, J=5Hz), 5,85 (1H, dd, J=5Hz, 10Hz), 6,64 (1H, m), 6,70 (1H, s), 7,20 (2H, s), 7,65 (2H, d, J=10Hz), 8,19 (2H, d, J=10Hz), 9,60 (1H, d, J=10Hz).

30 2) 7,8 g p-nitrobenzyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer) suspenderes i en blanding af 60 ml ethanol og 60 ml vand. Til den omrørte suspension sættes

dråbevis i løbet af 10 minutter under isafkøling 45 ml 1N vandig kaliumhydroxidopløsning, og der omrøres ved 5°C i 15 minutter. Den resulterende opløsning indstilles til pH-værdi 7,0 med koncentreret saltsyre, der vaskes med ethylacetat og inddampes under reduceret tryk til halvdelen af det oprindelige volumen. Den inddampede opløsning indstilles til pH-værdi 5,0 og søjlechromatograferes på 80 ml makroporøs ikke-ionisk adsorptionsharpiks "Diaion"® HP-20 (varemærke, fremstillet af Mitsubishi Chemical Industries Ltd.), og der elueres med 5%'s vandig isopropylalkoholopløsning. De fraktioner, som indeholder den fremstillede forbindelse, samles og indstilles til pH-værdi 3,2 med 10%'s saltsyre. De udfældede krystaller frafiltreres og tørres, hvorved fås 2,3 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

EKSEMPEL 6.

3,4 g p-nitrobenzyl-7-amino-3-cephem-4-carboxylat suspenderes i 60 ml tetrahydrofuran, og til suspensionen sættes 20 ml vandig opløsning af 1,2 g natriumbicarbonat. Til opløsningen sættes dråbevis ved 3 - 4°C 30 ml 1N vandig natriumhydroxidopløsning, og der omrøres i 20 minutter. Den resulterende opløsning indstilles til pH-værdi 7,0 med 10%'s saltsyre og inddampes under reduceret tryk. Det uopløselige materiale frafiltreres, og filtratet vaskes med ethylacetat. Til filtratet sættes 30 ml acetone, og der afkøles til -5°C. Til den ovenfor vundne opløsning sættes ved -5 - 0°C og en pH-værdi i området 7,5 - 8,5 en opløsning af phosphoroxchlorid, dimethylformamid, trimethylsilylacetamid og 2,2 g 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoeddikesyre (syn-isomer), som er fremstillet på analog måde som i eksempel 7. Blandingen omrøres ved 3 - 7°C og en pH-værdi i området 7,5 - 8,5 i 2 timer, og det uopløselige materiale frafiltreres. Den vandige fase skilles fra filtratet, vaskes med ethylacetat og indstilles til pH-værdi 3,0, hvorved fås 1,1 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

EKSEMPEL 7.

1) 1,764 g phosphorylchlorid sættes til en suspension af 1,0 g 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoeddikesyre (syn-isomer) i 10 ml tetrahydrofuran ved en temperatur under 5°C, og der omrøres ved samme
5 temperatur i 20 minutter. Til opløsningen sættes 0,4 g trimethylsilylacetamid og 0,4 g N,N-dimethylformamid, og opløsningen omrøres ved en temperatur under 5°C i 40 minutter (opløsning A). 3,5 g trimethylsilylacetamid sættes til en suspension af 1,5 g 4-nitrobenzyl-7-amino-3-cephem-4-carboxylat i 15 ml tetrahydrofuran, og der omrøres
10 ved stuetemperatur i 1,5 timer. Til denne opløsning sættes hele opløsning A på én gang ved -20°C, og opløsningen omrøres ved -5 - 0°C i 1 time. Der tilsættes 20 ml vand til den resulterende opløsning ved -20°C, og opløsningen indstilles til pH-værdi 7,5 med en vandig natriumbicarbonatopløsning.

15 Til opløsningen sættes 70 ml tetrahydrofuran og 50 ml mættet vandig natriumchloridopløsning, og opløsningen omrystes tilstrækkeligt. Den vandige fase fraskilles og ekstraheres med tetrahydrofuran. Tetrahydrofuranfasen og ekstrakten forenes og vaskes med mættet vandig natriumchloridopløsning. Opløsningen tørres over magnesiumsulfat og
20 inddampes over reduceret tryk. Remanensen tritureres med diisopropylether, hvorved fås 2,5 g 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3330, 1780, 1730, 1680, 1640 og 1610 cm^{-1} .

25 NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 1,17 (3H, t, J=7Hz), 3,50 (2H, m), 4,05 (2H, q, J=7Hz), 5,10 (1H, d, J=5Hz), 5,85 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,67 (1H, s), 7,17 (2H, m), 7,63 (2H, d, J=8Hz), 8,18 (2H, d, J=8Hz), 10,13 (1H, d, J=8Hz).

2) 1,0 g palladium/kul befugtet med 3 ml vand sættes til en opløsning
30 af 2,3 g 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer) i en blanding af 30 ml tetrahydrofuran, 15 ml methanol og 0,3 ml eddikesyre, og suspensionen underkastes katalytisk reduktion ved stuetemperatur under atmosfære-

tryk i 2 timer. Katalysatoren filtreres fra den resulterende blanding, og filtratet inddampes under reduceret tryk. Til remanensen sættes ethylacetat, og opløsningen indstilles til pH-værdi 7,5 med en vandig natriumbicarbonatopløsning. Uopløseligt materiale frafiltreres, og derpå fraskilles den vandige fase, der vaskes med ethylacetat, indstilles til pH-værdi 5,5 og behandles derpå med aktivt kul. Den vandige opløsning indstilles til pH-værdi 3,2, og det udfældede materiale frafiltreres og tørres, hvorved fås 0,6 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-ethoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-
5 isomer).
10

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3500, 3300, 3200, 1785, 1625 og 1600 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 1,20 (3H, t, J=7Hz), 3,57 (2H, m), 4,08 (2H, q, J=7Hz), 5,08 (1H, d, J=5Hz), 5,83 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz),
15 6,47 (1H, m), 6,73 (1H, s), 7,20 (2H, m), 9,58 (1H, d, J=8Hz).

EKSEMPEL 8.

1) 4,6 g phosphorylchlorid, 0,95 g trimethylsilylacetamid og 1,2 g N,N-dimethylformamid sættes ved en temperatur under 5°C i løbet af 30 minutter til en omrørt suspension af 2,8 g 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-
20 isopropoxyiminoeddikesyre (syn-isomer) i 25 ml tetrahydrofuran (opløsning A). 10,5 g trimethylsilylacetamid sættes til en suspension af 3,9 g 4-nitrobenzyl-7-amino-3-cephem-4-carboxylat i 50 ml tetrahydrofuran, og der omrøres ved stuetemperatur i 1,5 timer. Til denne opløsning sættes den ovenfor vundne opløsning A ved -20°C på én gang,
25 og opløsningen omrøres ved -5 - 0°C i 40 minutter. Til den resulterende opløsning sættes ved -20°C 70 ml vand og 100 ml tetrahydrofuran. Opløsningen indstilles til pH-værdi 7,5 med en vandig natriumbicarbonatopløsning og omrøres i 1 time. Derpå tilsættes 200 ml mættet vandig natriumchloridopløsning, og den organiske fase fra-
30 skilles. Den som remanens vundne vandige fase ekstraheres med tetrahydrofuran, og ekstrakten og den ovenfor vundne organiske fase forenes, vaskes med mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres over magnesiumsulfat og inddampes derpå under reduceret tryk. Remanensen

tritureres med diisopropylether, og det udfældede stof frafiltreres, hvorved fås 6,0 g 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-isopropoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).

5 IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3320, 3270, 1775, 1730, 1670 og 1630 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 1,17 (6H, d, J=6Hz), 3,63 (2H, m), 4,33 (1H, q, J=6Hz), 5,17 (1H, d, J=5Hz), 5,42 (2H, s), 5,92 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,67 (1H, m), 6,70 (1H, s), 7,22 (2H, m), 7,70 (2H, d, J=8Hz), 8,25 (2H, d, J=8Hz), 10,13 (1H, d, J=8Hz).

10 2) 1 ml eddikesyre og en suspension af 2,0 g 10%'s palladium/kul i 8 ml vand sættes til en opløsning af 5,0 g 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-isopropoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer) i 150 ml tetrahydrofuran, og suspensionen underkastes katalytisk reduktion ved stuetemperatur og atmosfæretryk. Katalysatoren
15 frafiltreres, og filtratet inddampes derpå under reduceret tryk. Til remanensen sættes 80 ml ethylacetat, og der indstilles til pH-værdi 7,5 med en vandig natriumbicarbonatopløsning. Den organiske fase fraskilles og ekstraheres med en vandig natriumbicarbonatopløsning. Ekstrakten og den ovenfor vundne vandige fase forenes, indstilles til
20 pH-værdi 3,0 med koncentreret saltsyre og ekstraheres med tetrahydrofuran. Ekstrakten vaskes med mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres over magnesiumsulfat og inddampes under reduceret tryk. De udfældede krystaller frafiltreres og tørres, hvorved fås 0,8 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-isopropoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-car-
25 boxylsyre (syn-isomer).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3320, 1780, 1670 og 1635 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 1,20 (6H, d, J=6Hz), 3,55 (2H, m), 4,30 (1H, q, J=6Hz), 5,08 (1H, d, J=5Hz), 5,82 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,45 (1H, m), 6,68 (1H, s), 7,10 (2H, m), 10,08 (1H, d, J=8Hz).

EKSEMPEL 9.

1) 4,6 g phosphorylchlorid, 0,95 g trimethylsilylacetamid og 1,2 g N,N-dimethylformamid sættes ved en temperatur under 5°C til en omrørt suspension af 2,8 g 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-propoxyiminoeddikesyre (syn-isomer) i 25 ml tetrahydrofuran, og der omrøres i 20 minutter. Opløsningen sættes ved -5 - +5°C dråbevis til en suspension af 3,9 g 4-nitrobenzyl-7-amino-3-cephem-4-carboxylat i en blanding af 20 ml tetrahydrofuran, 20 ml vand og 20 ml acetone, idet pH-værdien holdes i området 6,9 - 7,1 med 20%'s vandig natriumbicarbonatopløsning. Opløsningen omrøres ved -5 - +5°C i 30 minutter og derpå ved 10°C i 1 time og indstilles til pH-værdi 7,5. Til den resulterende opløsning sættes 100 ml tetrahydrofuran og 200 ml mættet vandig natriumchloridopløsning, og det uopløselige stof frafiltreres. Den organiske fase skilles fra filtratet, vaskes med mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres over magnesiumsulfat og inddampes derpå under reduceret tryk. Remanensen tritureres med diisopropylether, og det udfældede stof frafiltreres, hvorved fås 5,8 g 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-propoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).

20 IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 3300, 1780, 1730, 1670$ og 1640 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 0,93 (3H, t, J=6Hz), 1,70 (2H, m), 3,70 (2H, m), 4,08 (2H, t, J=6Hz), 4,5 (2H, m), 5,23 (1H, d, J=5Hz), 5,50 (2H, s), 5,97 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,73 (1H, m), 6,80 (1H, s), 7,75 (2H, d, J=9Hz), 8,30 (2H, d, J=9Hz), 9,65 (1H, d, J=8Hz).

25 2) 5,0 g 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-propoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer) behandles på analog måde som i eksempel 13-(2), hvorved fås 0,9 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-propoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 3250, 1770, 1650, 1660$ og 1620 cm^{-1} .

30 NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 0,93 (3H, t, J=7Hz), 1,67 (2H, sextet, J=7Hz), 3,60 (2H, m), 4,03 (2H, t, J=7Hz), 5,13 (1H, d, J=5Hz),

5,83 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,48 (2H, t, J=4Hz), 6,70 (1H, s), 7,18 (2H, m), 9,53 (1H, d, J=8Hz).

EKSEMPEL 10.

1) 13,2 g phosphorylchlorid sættes dråbevis ved -5°C til en omrørt
5 opløsning af 6,3 g N,N-dimethylformamid og 24,7 ml tetrahydrofuran,
og der omrøres ved samme temperatur i 30 minutter. Til opløsningen
sættes ved -5°C 120 ml tetrahydrofuran og 19,5 g 2-(2-formamidothia-
zol-4-yl)-2-n-butoxyiminoeddikesyre (syn-isomer), og der omrøres ved
samme temperatur i 30 minutter. Denne opløsning sættes dråbevis ved
10 en temperatur mellem -5 og +5°C i løbet af 15 minutter til en omrørt
suspension af 24,7 g 4-nitrobenzyl-7-amino-3-cephem-4-carboxylat, 120
ml tetrahydrofuran, 60 ml acetone og 60 ml vand, idet pH-værdien
indstilles til 7 - 7,5 med 20%'s vandig natriumcarbonatopløsning, og
derpå omrøres opløsningen i 30 minutter. Det uopløselige stof fra-
15 filtreres, og til filtratet sættes en mættet vandig natriumchloridop-
løsning. Opløsningen ekstraheres to gange med tetrahydrofuran. Eks-
trakten vaskes med mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres over
magnesiumsulfat og inddampes i vakuum. Remanensen tritureres med
diisopropylether, hvorved fås 34,6 g 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formami-
20 dothiazol-4-yl)-2-n-butoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-
isomer).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3240, 3050, 1780, 1730, 1695 og 1660
cm⁻¹.

NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ ppm = 0,92 (3H, t, J=7Hz), 0,8-2,2 (4H, m),
25 3,67 (2H, d, J=4Hz), 4,16 (2H, t, J=7Hz), 5,23 (1H, d, J=5Hz), 5,46
(2H, s), 5,99 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,71 (1H, t, J=5Hz), 7,43 (1H,
s), 7,76 (2H, d, J=9Hz), 8,30 (2H, d, J=9Hz), 8,58 (1H, s), 9,72
(1H, d, J=8Hz), 12,66 (1H, s).

2) En blanding af 34,5 g 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-
30 yl)-2-n-butoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer), 345
ml tetrahydrofuran, 14 g 10%'s palladium/kul, 140 ml methanol, 2,5 ml
eddikesyre og 50 ml vand underkastes katalytisk reduktion ved at-

mosfæretryk og ved stuetemperatur i 3 timer. Den resulterende blanding filtreres og vaskes med tetrahydrofuran. Filtratet inddampes i vakuum, og remanensen opløses i en blanding af ethylacetat og vandig natriumbicarbonatopløsning. Det uopløselige stof frafiltreres. Ethylacetatfasen fraskilles og ekstraheres med en vandig natriumbicarbonatopløsning, den vandige fase og den vandige ekstrakt forenes. Den vandige opløsning vaskes med ethylacetat og diethylether i den nævnte rækkefølge, og opløsningen indstilles til pH-værdi 2,0 med 10%'s saltsyre og omrøres i 30 minutter. Det udfældede stof frafiltreres, vaskes med vand og tørres over magnesiumsulfat, hvorved fås 18,3 g 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-butoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3330, 3040, 1780, 1725, 1695 og 1655 cm^{-1} .

15 NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 0,90 (3H, t, J=7Hz), 1,1-1,9 (4H, m), 3,58 (2H, d, J=5Hz), 4,12 (2H, t, J=7Hz), 5,13 (1H, d, J=5Hz), 5,86 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,46 (1H, t, J=4Hz), 7,40 (1H, s), 8,50 (1H, s), 9,63 (1H, d, J=8Hz), 12,57 (1H, bred s).

3) En blanding af 12,7 g 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-n-butoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer), 9,6 ml koncentreret saltsyre, 9,5 ml methanol og 9,5 ml tetrahydrofuran omrøres ved stuetemperatur i 3 timer. Den resulterende opløsning inddampes i vakuum, og remanensen suspenderes i vand. Suspensionen indstilles til pH-værdi 3,5 med natriumbicarbonat under isafkøling og omrøres ved samme temperatur i 30 minutter. Det udfældede stof frafiltreres og tørres over magnesiumsulfat, hvorved fås 10 g af et pulver. Pulveret suspenderes i 300 ml vand, og pH-værdien indstilles til 7,0 med natriumbicarbonat. Opløsningen indstilles til pH-værdi 6,0 med 10%'s saltsyre og søjlchromatograferes på 300 ml ikke-ionisk adsorptions-harpiks ("Diaion"® HP-20: varemærke, fremstillet af Mitsubishi Chemical Industries Ltd.) med 10%' vandig isopropylalkoholopløsning. Eluatet indstilles til pH-værdi 3,5 med 10%'s saltsyre under isafkøling, og det udfældede stof frafiltreres, vaskes med vand og tørres, hvorved fås 7,2 g 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-butoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3320, 1775 og 1660 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 0,88 (3H, t, J=7Hz), 1,1-1,9 (4H, m),
 3,58 (2H, bred s), 4,05 (2H, t, J=7Hz), 5,08 (1H, d, J=5Hz), 5,80
 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,44 (1H, bred s), 7,18 (2H, s), 9,51 (1H, d,
 5 J=8Hz).

EKSEMPEL 11.

1) 6,48 g 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-isobutoxyiminoeddikesyre
 (syn-isomer), 2,10 g N,N-dimethylformamid, 4,40 g phosphorylchlorid,
 110 ml tetrahydrofuran, 8,23 g 4-nitrobenzyl-7-amino-3-cephem-4-
 10 carboxylat, 16 ml acetone og 16 ml vand behandles på analog måde som
 i eksempel 10-(1), hvorved fås 12,8 g 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formami-
 dothiazol-4-yl)-2-isobutoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat
 (syn-isomer).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3240, 3050, 1780, 1720, 1700 og 1655
 15 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 0,92 (6H, d, J=7Hz), 1,7-2,2 (1H, m),
 3,67 (2H, bred s), 3,91 (2H, d, J=7Hz), 5,21 (1H, d, J=5Hz), 5,95
 (1H, dd, J=5Hz, 9Hz), 6,67 (1H, t, J=4Hz), 7,37 (1H, s), 7,72 (2H, d,
 J=8Hz), 8,24 (2H, d, J=8Hz), 8,52 (1H, s), 9,68 (1H, d, J=9Hz), 12,58
 20 (1H, bred s).

2) 14,2 g 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-isobutoxy-
 iminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer), 5,7 g 10%'s
 palladium/kul, 57 ml methanol, 142 ml tetrahydrofuran, 1 ml eddi-
 kesyre og 10 ml vand behandles på analog måde som i eksempel 10-(2),
 25 hvorved fås 4,25 g 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-isobutoxyiminoac-
 etamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3260, 1790, 1725 og 1670 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 0,92 (6H, d, J=6Hz), 1,6-2,3 (1H, m), 3,61 (2H, d, J=4Hz), 3,91 (2H, d, J=6Hz), 5,14 (1H, d, J=5Hz), 5,88 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,50 (1H, t, J=5Hz), 7,40 (1H, s), 8,56 (1H, s), 9,64 (1H, d, J=8Hz).

- 5 3) 4,1 g 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-isobutoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer), 3,65 g koncentreret saltsyre og 61,5 ml methanol behandles på analog måde som i eksempel 10-(3), hvorved fås 2,4 g 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-isobutoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

- 10 IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3330, 1780, 1665, 1630 og 1545 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 0,89 (6H, d, J=7Hz), 1,6-2,2 (1H, m), 3,58 (2H, bred s), 3,84 (2H, d, J=7Hz), 5,10 (1H, d, J=5Hz), 5,82 (1H, dd, J=5Hz, 9Hz), 6,46 (1H, bred s), 6,68 (1H, s), 7,20 (2H, s), 9,53 (1H, d, J=9Hz).

- 15 EKSEMPEL 12.

- 1) 0,9 g 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-cyclohexyloxyiminoeddikesyre (syn-isomer), 266 mg N,N-dimethylformamid, 557 mg phosphorylchlorid, 20 ml tetrahydrofuran, 1,05 g 4-nitrobenzyl-7-amino-3-cephem-4-carboxylat, 3 ml acetone og 3 ml vand behandles på analog måde som i eksempel 10-(1), hvorved fås 1,69 g 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-cyclohexyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3260, 3170, 3070, 1785, 1725, 1700 og 1655 cm^{-1} .

- 25 NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 0,8-2,2 (10H, m), 3,66 (2H, bred s), 4,10 (1H, m), 5,16 (1H, d, J=5Hz), 5,42 (2H, s), 5,95 (1H, dd, J=5Hz, 9Hz), 6,66 (1H, bred s), 7,37 (1H, s), 7,70 (2H, d, J=8Hz), 8,22 (2H, d, J=8Hz), 8,50 (1H, s), 9,63 (1H, d, J=9Hz), 12,60 (1H, bred s).

- 2) 2,0 g 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-cyclohexyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer), 0,8 g 10%'s palladium/kul, 8 ml methanol, 20 ml tetrahydrofuran, 0,14 ml eddikesyre og 1,4 ml vand behandles på analog måde som i eksempel
- 5 10-(2), hvorved fås 0,77 g 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-cyclohexyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3275, 3070, 1780 og 1675 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 0,8-2,2 (10H, m), 3,62 (2H, bred s), 4,12 (1H, m), 5,13 (1H, d, J=5Hz), 5,87 (1H, dd, J=5Hz, 9Hz), 6,47

10 (1H, bred s), 7,37 (1H, s), 8,50 (1H, s), 9,58 (1H, d, J=9Hz), 12,61 (1H, bred s).

- 3) 0,72 g 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-cyclohexyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer), 10,8 ml methanol og 0,61 g koncentreret saltsyre behandles på analog måde som i eksempel
- 15 10-(3), hvorved fås 0,28 g 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-cyclohexyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3350, 1775, 1665, 1620 og 1540 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 0,8-2,2 (10H, m), 3,60 (2H, bred s), 4,04 (1H, m), 5,09 (1H, d, J=5Hz), 5,83 (1H, dd, J=5Hz, 9Hz), 6,45

20 (1H, t, J=4Hz), 6,67 (1H, s), 7,19 (2H, s), 9,48 (1H, d, J=9Hz).

EKSEMPEL 13.

- 0,84 g phosphorylchlorid sættes ved 5°C dråbevis til en omrørt suspension af 1,0 g 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-allyloxyiminoeddikesyre (syn-isomer), 10 ml tetrahydrofuran og 0,05 ml vand, og der omrøres
- 25 ved samme temperatur i 20 minutter. Til opløsningen sættes 0,66 g trimethylsilylacetamid, 0,84 g phosphorylchlorid og 0,45 g N,N-dimethylformamid, og der omrøres ved 5°C i 1 time til fremstilling af en aktiveret syreopløsning. 4,0 g trimethylsilylacetamid sættes ved
- 30 40°C til en suspension af 0,88 g 7-amino-3-cephem-4-carboxylsyre i 10 ml tetrahydrofuran, og der omrøres i 30 minutter. Til denne opløsning

sættes på én gang ved -20°C den ovenfor fremstillede aktiverede syreopløsning, og der omrøres ved 0°C i 1 time. Til den resulterende opløsning sættes ved -20°C 20 ml vand, og opløsningen indstilles til pH-værdi 7,5 med en vandig natriumbicarbonatopløsning. Til opløsningen sættes ethylacetat, og den vandige fase fraskilles. Opløsningen vaskes med ethylacetat og diisopropylether i den nævnte rækkefølge, pH-værdien indstilles til 5,0, og der behandles med aktivt kul. pH-værdien indstilles til 3,0, og det udfældede materiale frafiltreres, vaskes med vand og tørres over phosphorpentoxid, hvorved 10 fås 0,8 g 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-allyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\text{max}} = 3300, 1780, 1660 \text{ og } 1630 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 3,67 (2H, d, $J=4\text{Hz}$), 4,67 (2H, m), 5,17 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,25 (1H, m), 5,50 (1H, m), 5,90 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 15 8Hz), 6,03 (1H, m), 6,55 (1H, m), 6,80 (1H, s), 7,50 (2H, m), 9,68 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

EKSEMPEL 14.

1,4 g phosphorylchlorid sættes ved en temperatur under 7°C dråbevis til en suspension af 1,7 g 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoeddikesyre (syn-isomer) i 15 ml tetrahydrofuran, og der omrøres ved samme temperatur i 10 minutter. Til opløsningen sættes 1,4 g phosphorylchlorid, 1,3 g trimethylsilylacetamid og 0,76 g N,N-dimethylformamid, og der omrøres i 20 minutter til fremstilling af en aktiveret syreopløsning. 7,8 g trimethylsilylacetamid sættes til en 25 suspension af 1,5 g 7-amino-3-cephem-4-carboxylsyre i 20 ml tetrahydrofuran, og der omrøres ved 40°C i 30 minutter. Til denne opløsning sættes på én gang ved -20°C den ovenfor vundne aktiverede syreopløsning, og der omrøres i 30 minutter ved 0°C . Til den resulterende opløsning sættes ved -20°C 20 ml vand, og opløsningen indstilles til 30 pH-værdi 7,5 med en vandig natriumbicarbonatopløsning. Den vandige fase fraskilles, vaskes med ethylacetat og diisopropylether i den nævnte rækkefølge og behandles med aktivkul ved pH-værdi 5,5. Opløsningen indstilles til pH-værdi 3,0, og det udfældede stof fra-

filtreres og tørres over phosphorpentoxid under reduceret tryk, hvorved fås 1,47 g 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

5 IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3500, 3300, 1780, 1720, 1660 og 1630 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 3,48 (1H, m), 3,67 (2H, m), 4,80 (2H, d, J=2Hz), 5,17 (1H, d, J=5Hz), 5,88 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,55 (1H, m), 6,85 (1H, s), 7,33 (2H, m), 9,73 (1H, d, J=8Hz).

EKSEMPEL 15.

10 3 g 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-hexyloxyiminoeddikesyre (syn-isomer),
0,15 g vand, 3,8 g phosphorylchlorid, 10,7 g trimethylsilylacetamid,
1,0 g N,N-dimethylformamid, 50 ml tetrahydrofuran og 2,0 g 7-amino-3-
15 cephem-4-carboxylsyre behandles på analog måde som i eksempel 13,
hvorved fås 1,1 g 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-hexyloxyiminoaceta-
mido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3250, 1760, 1640 og 1600 cm^{-1} .

20 NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 1,88 (3H, m), 1,1-1,9 (8H, m), 3,60
(2H, m), 4,06 (2H, t, J=6Hz), 5,10 (1H, d, J=5Hz), 5,82 (1H, dd,
J=5Hz, 8Hz), 6,46 (1H, m), 6,70 (1H, s), 7,26 (2H, m), 9,56 (1H, d,
J=8Hz).

EKSEMPEL 16.

1) 4,14 g 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-pentyloxyiminoeddikesyre
(syn-isomer), 4,5 g 4-nitrobenzyl-7-amino-3-cephem-4-carboxylat,
1,41 g N,N-dimethylformamid, 2,96 g phosphorylchlorid, 72 ml tetrahy-
25 drofuran, 15 ml acetone og 15 ml vand behandles på analog måde som i
eksempel 10-(1), hvorved fås 8,1 g 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamido-
thiazol-4-yl)-2-pentyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-
isomer).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3240, 3050, 1780, 1730 og 1655 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 0,6 - 2,0 (9H, m), 3,66 (2H, s), 4,10 (2H, t, J=6Hz), 5,19 (1H, d, J=5Hz), 5,42 (2H, s), 5,95 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,16 (1H, bred s), 7,38 (1H, s), 7,72 (2H, d, J=9Hz), 8,26 (2H, d, J=9Hz), 8,54 (1H, s), 9,69 (1H, d, J=8Hz), 12,69 (1H, bred s).

2) 8 g 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-pentyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer), 3,6 g 10% 's palladium/kul, 36 ml methanol, 90 ml tetrahydrofuran, 0,63 g eddikesyre og 6,3 ml vand behandles på analog måde som i eksempel 10-(2), hvorved fås 3,4 g 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-pentyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3275, 3075, 1795, 1700, 1660 og 1630 cm^{-1} .

15 NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 0,6 - 2,0 (9H, m), 3,60 (2H, d, J=4Hz), 4,12 (2H, t, J=6Hz), 5,14 (1H, d, J=5Hz), 5,87 (1H, dd, J=5Hz, 9Hz), 6,49 (1H, t, J=3Hz), 7,40 (1H, s), 8,53 (1H, s), 9,64 (1H, d, J=9Hz), 12,68 (1H, s).

3) 3,3 g 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-pentyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer), 2,80 g koncentreret saltsyre, 20 ml tetrahydrofuran og 50 ml methanol behandles på analog måde som i eksempel 10-(3), hvorved fås 2,3 g 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-pentyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3300, 1775, 1650 og 1540 cm^{-1} .

25 NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 0,6 - 2,0 (9H, m), 3,56 (2H, d, J=2Hz), 4,03 (2H, t, J=6Hz), 5,08 (1H, d, J=5Hz), 5,81 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,46 (1H, t, J=4Hz), 6,69 (1H, s), 7,20 (2H, s), 9,15 (1H, d, J=8Hz).

EKSEMPEL 17.

1) 1,35 g 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-ethoxycarbonylmethoxyiminoed-
dikesyre (syn-isomer), 1,54 g 4-nitrobenzyl-7-amino-3-cephem-4-car-
boxylat, 393 mg N,N-dimethylformamid, 825 mg phosphorylchlorid, 21,2
5 ml tetrahydrofuran, 3,9 ml acetone og 3,9 ml vand behandles på analog
måde som i eksempel 10-(1), hvorved fås 2,52 g 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-
formamidothiazol-4-yl)-2-ethoxycarbonylmethoxyiminoacetamido]-3-
cephem-4-carboxylat (syn-isomer).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3250, 1790, 1730, 1690 og 1640 cm^{-1} .

10 NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 1,23 (3H, t, J=7Hz), 3,66 (2H, s),
4,13 (2H, q, J=7Hz), 4,74 (2H, s), 5,22 (1H, d, J=5Hz), 5,42 (2H, s),
5,98 (1H, dd, J=5Hz, 9Hz), 6,49 (1H, bred s), 7,43 (1H, s), 7,71 (2H,
d, J=9Hz), 8,23 (2H, d, J=9Hz), 8,52 (1H, s), 9,68 (1H, d, J=9Hz),
12,66 (1H, s).

15 2) 2,52 g 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-ethoxycarbo-
nylmethoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer), 1,3 g
10%'s palladium/kul, 13 ml ethanol, 25 ml tetrahydrofuran, 0,22 ml
eddikesyre og 2,2 ml vand behandles på analog måde som i eksempel
10-(2), hvorved fås 0,4 g 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-ethoxycar-
20 bonylmethoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3250, 3060, 1780, 1750, 1690 og 1660
 cm^{-1} .

25 NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 1,23 (3H, t, J=7Hz), 3,61 (2H, bred
s), 4,15 (2H, q, J=7Hz), 4,73 (2H, s), 5,13 (1H, d, J=5Hz), 5,87 (1H,
dd, J=5Hz, 9Hz), 6,48 (1H, bred s), 7,43 (1H, s), 8,50 (1H, s), 9,62
(1H, d, J=9Hz), 12,58 (1H, s).

3) En opløsning af 0,35 g 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-ethoxy-
carbonylmethoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer),
0,39 g koncentreret saltsyre, 5,3 ml ethanol og 8 ml tetrahydrofuran
30 omrøres ved stuetemperatur i 4,5 timer. Den resulterende opløsning
inddampes i vakuum, og derpå opløses remanensen i en vandig opløsning

af natriumbicarbonat, behandles med aktivt kul og filtreres. Filtratet indstilles til pH-værdi 3,5 med 10%’s saltsyre under isafkøling. Det udfældede materiale frafiltreres, vaskes med vand og tørres, hvorved fås 0,1 g 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-ethoxycarbonylmet-
5 hoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3250, 3050, 1775, 1720, 1660, 1630 og 1550 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 1,21 (3H, t, J=7Hz), 3,59 (2H, s), 4,14 (2H, q, J=7Hz), 4,66 (2H, s), 5,10 (1H, d, J=5Hz), 5,83 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,47 (1H, bred s), 6,78 (1H, s), 7,23 (2H, s), 9,52 (1H, d, J=8Hz).
10

EKSEMPEL 18.

1) Et Vilsmeier-reagens fremstilles ud fra 0,32 g N,N-dimethylformamid og 0,67 g phosphorylchlorid på sædvanlig måde. Reagenset suspenderes i 10 ml ethylacetat, og derpå tilsættes til den omrørte suspension under isafkøling 1,2 g 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2,2,2-trifluorethoxyiminoeddikesyre (syn-isomer), og der omrøres ved samme temperatur i 30 minutter. Opløsningen sættes ved -25°C til en opløsning af 0,8 g 7-amino-3-cephem-4-carboxylsyre og 4,2 g trimethylsilylacetamid i 20 ml ethylacetat, og der omrøres ved -20 - -10°C i 1 time. Til den resulterende opløsning sættes vand og ethylacetat, og ethylacetatfasen fraskilles. Den vandige fase ekstraheres med ethylacetat. Til de forenede ekstrakter sættes vand, og pH-værdien indstilles til 7,5 med en mættet vandig natriumbicarbonatopløsning, og derpå fraskilles den vandige fase. Til den vandige fase sættes ethylacetat, pH-værdien indstilles til 1,5 med saltsyre, og ethylacetatfasen fraskilles. Den vandige fase ekstraheres atter med ethylacetat. Ekstrakterne forenes, vaskes med mættet vandig natriumchloridopløsning og tørres over magnesiumsulfat. Opløsningen inddampes i
30 vakuum, og remanensen tritureres derpå med diethylether, og det udfældede materiale frafiltreres og tørres, hvorved fås 1,55 g 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2,2,2-trifluorethoxyimino)acetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3250, 1790, 1690, 1660, 1630, 1605, 1580 og 1550 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 3,67 (2H, bred s), 4,78 (2H, q, $J=8,5\text{Hz}$), 5,17 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,92 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,53 (1H, t, $J=4\text{Hz}$), 7,52 (1H, s), 8,57 (1H, s), 9,83 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 12,67 (1H, bred s).

2) En suspension af 1,5 g 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2,2,2-trifluorethoxyimino)acetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer), 1,3 ml koncentreret saltsyre, 10 ml tetrahydrofuran og 30 ml methanol omrøres ved stuetemperatur i 1,5 timer. Methanolet afdampes fra den resulterende opløsning i vakuum, og der tilsættes 30 ml vand til remanensen. Opløsningen indstilles til pH-værdi 7,5 med en mættet vandig natriumbicarbonatopløsning, og det uopløselige stof frafiltreres. Filtratet indstilles til pH-værdi 3 med 10%'s saltsyre. Det udfældede stof frafiltreres og tørres over phosphorpentoxid, hvorved fås 1,1 g 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2,2,2-trifluorethoxyimino)-acetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3450, 3300, 1780, 1660, 1625, 1590 og 1550 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 3,60 (2H, bred s), 4,70 (2H, q, $J=8,5\text{Hz}$), 5,13 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,87 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,52 (1H, t, $J=4\text{Hz}$), 6,87 (1H, s), 9,80 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

EKSEMPEL 19.

1) En opløsning af 3,47 g 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2-chlorethoxyimino)eddikesyre (syn-isomer), 1,1 g N,N-dimethylformamid og 2,3 g phosphorylchlorid i 35 ml ethylacetat og en opløsning af 2,5 g 7-amino-3-cephem-4-carboxylsyre og 12,7 g bis(trimethylsilyl)acetamid i 25 ml ethylacetat behandles på analog måde som i eksempel 10-(1), hvorved fås 1,85 g 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2-chlorethoxyimino)acetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3250, 3050, 1780, 1695, 1685, 1655 og 1625 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 3,62 (2H, d, J=4Hz), 3,86 (2H, t, J=6Hz), 4,37 (2H, t, J=6Hz), 5,16 (1H, d, J=5Hz), 5,90 (1H, dd, J=5Hz
5 9Hz), 6,52 (1H, t, J=4Hz), 7,50 (1H, s), 8,53 (1H, s), 9,68 (1H, d, J=9Hz), 12,72 (1H, bred s).

2) 1,8 g 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2-chlorethoxyimino)acetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer), 1,6 g koncentreret salt-
syre, 27 ml methanol og 40 ml tetrahydrofuran behandles på analog
10 måde som i eksempel 10-(3), hvorved fås 1,4 g 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2-chlorethoxyimino)acetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3440, 3300, 3070, 1780, 1660, 1625 og 1555 cm^{-1} .

15 NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 3,60 (2H, s), 3,80 (2H, t, J=6Hz), 4,30 (2H, t, J=6Hz), 5,10 (1H, d, J=5Hz), 5,83 (1H, dd, J=5Hz, 9Hz), 6,47 (1H, s), 6,78 (1H, s), 7,24 (2H, s), 9,58 (1H, d, J=9Hz).

EKSEMPEL 20.

1) En opløsning af 3,2 g 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)eddikesyre (syn-isomer), 0,852 g N,N-dimethyl-
20 formamid og 1,79 g phosphorylchlorid i 34 ml ethylacetat og en opløsning af 1,95 g 7-amino-3-cephem-4-carboxylsyre og 9,9 g bis(trimethylsilyl)acetamid i 19,5 ml ethylacetat behandles på analog måde
25 som i eksempel 10-(1), hvorved fås 2,9 g 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)acetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3260, 3180, 3060, 1785, 1730, 1690 og 1640 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 1,44 (9H, s), 3,63 (2H, s), 4,62 (2H, s), 5,12 (1H, d, J=5Hz), 5,87 (1H, dd, J=5Hz, 9Hz), 6,48 (1H, bred s), 7,42 (1H, s), 8,50 (1H, s), 9,57 (1H, d, J=9Hz), 12,62 (1H, bred s).

- 5 2) En blanding af 2,8 g 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)acetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer), 2,8 ml anisol og 11,2 ml trifluoreddikesyre omrøres ved stuetemperatur i 1 time. Til den resulterende opløsning sættes ethylacetat og vand, og der indstilles til pH-værdi 7,0 med natriumbicarbonat. Den vandige fase fraskilles, og ethylacetatfasen ekstraheres med vand. De vandige ekstrakter forenes, der vaskes med ethylacetat og diethylether i den nævnte rækkefølge, og derpå indstilles pH-værdien til 2,0 med 10%'s saltsyre under isafkøling: Det udfældede materiale frafiltreres, vaskes med vand og tørres, hvorved fås 1,43 g
- 10 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-carboxymethoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).
- 15

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3270, 3120, 3070, 1760, 1720, 1690, 1660 og 1620 cm^{-1} .

- NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 3,60 (2H, s), 4,63 (2H, s), 5,11 (1H, d, J=5Hz), 5,88 (1H, dd, J=5Hz, 9Hz), 6,48 (1H, t, J=4Hz), 7,44 (1H, s), 8,52 (1H, s), 9,59 (1H, d, J=9Hz), 12,64 (1H, bred s).
- 20

- 3) En blanding af 1,35 g 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-carboxymethoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer), 3,926 g koncentreret saltsyre, 20 ml methanol, 10 ml vand og 40 ml tetrahydrofuran omrøres ved 30°C i 6 timer. Den resulterende opløsning inddampes i vakuum for at afdampe methanolet, og den vundne vandige opløsning indstilles til pH-værdi 4,2 med 10%'s vandig natriumhydroxidopløsning. Opløsningen indstilles til pH-værdi 3,0 med 10%'s saltsyre. Det udfældede materiale frafiltreres og tørres, hvorved fås
- 25 0,8 g 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-carboxymethoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).
- 30

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3300 (bred), 3200 (bred), 1775, 1670 og 1635 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 3,64 (2H, s), 4,64 (2H, s), 5,13 (1H, d, J=5Hz), 5,86 (1H, dd, J=5Hz, 7Hz), 6,49 (1H, t, J=4Hz), 6,82 (1H, s), 7,33 (2H, s), 9,57 (1H, d, J=9Hz).

EKSEMPEL 21.

- 5 1) 5 g 4-nitrobenzyl-7-amino-3-cephem-4-carboxylat opløses i en opløsning af 13,8 g trimethylsilylacetamid og 10 ml bis(trimethylsilyl)acetamid i 50 ml tørt ethylacetat, og der omrøres ved 45°C i 1 1/2 time. Til en opløsning af 1,5 g diketen i 7 ml methylenchlorid sættes ved -40°C i løbet af 20 minutter dråbevis en opløsning af 2,88
10 g brom i 7 ml methylenchlorid, og der omrøres ved -30°C i 1 time. Den således vundne opløsning sættes dråbevis under afkøling til -15°C til den ovenfor vundne opløsning af 4-nitrobenzyl-7-amino-3-cephem-4-carboxylat, og der omrøres ved samme temperatur i 30 minutter. Til
15 den resulterende opløsning sættes 50 ml vand, og der ekstraheres med ethylacetat. Ethylacetatekstrakten vaskes med vand, tørres over magnesiumsulfat og indampes under reduceret tryk, hvorved fås 6,15 g 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-bromacetyl)acetamido]-3-cephem-4-carboxylat i form af en olie.

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 1780, 1740 og 1630 cm^{-1} .

- 20 NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 3,62 (2H, bred s), 4,37 (2H, s), 5,08 (1H, d, J=5Hz), 5,40 (2H, s), 5,77 - 6,05 (m), 6,67 (1H, t, J=5Hz), 7,68, 8,04 (4H, m, J=9Hz), 9,07 (1H, d, J=8Hz).
- 25 2) 8,40 g 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-bromacetyl)acetamido]-3-cephem-4-carboxylat suspenderes i en blanding af 150 ml tetrahydrofuran og 30 ml vand. Til suspensionen sættes 50 ml eddikesyre og en opløsning af 1,20 g natriumnitrit i 15 ml vand under isafkøling, og der omrøres ved 20 - 22°C i 1,5 timer. Den resulterende opløsning hældes ud i 300 ml isvand og omrøres i 20 minutter. Det udfældede materiale frafiltrereres, vaskes med vand, tørres og omkrystalliseres derpå af ethylacetat, hvorved fås 3,1 g 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-bromacetyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer), smeltepunkt
30

153 - 162°C.

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3250, 1780, 1720, 1705, 1650, 1610, 1600 (skulder), 1550 og 1520 cm^{-1} .

5 NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 3,67 (2H, d, J=4Hz), 4,63 (1,5H, s), 4,88 (0,5H, s), 5,18 (1H, d, J=5Hz), 5,45 (2H, s), 5,93 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,72 (1H, t, J=4Hz), 7,73 (2H, d, J=9Hz), 8,28 (2H, d, J=9Hz), 9,38 (1H, d, J=8Hz), 11,27 (1H, s),

3) En opløsning af diazomethan i diethylether sættes i små portioner til en opløsning af 0,9 g 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-bromacetyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat i 30 ml tetrahydrofuran under isafkøling, indtil reaktionen er afsluttet, og derpå sættes eddikesyre til den resulterende opløsning for at sønderdele overskydende diazomethan. Den resulterende opløsning inddampes under reduceret tryk, hvorved fås 0,9 g 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-bromacetyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer) i form af et skum.

4) 0,14 g thiourinstof sættes til en opløsning af 0,8 g 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-bromacetyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer) i 20 ml ethanol og 5 ml vand, og der omrøres ved stuetemperatur i 3,5 timer. Den resulterende opløsning inddampes under reduceret tryk, og til remanensen sættes vand og ethylacetat. Ethylacetatfasen fraskilles, vaskes med vand, tørres over magnesiumsulfat og inddampes under reduceret tryk, hvorved fås 0,6 g råt produkt. Dette produkt renses ved søjlechromatografi på silicagel (eluent: benzen og ethylacetat 8:2), hvorved fås 0,21 g 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer), smeltepunkt 165 - 170°C (sønderdeling).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3350-3200, 1770, 1720, 1665, 1615 og 1515 cm^{-1} .

30 NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 3,60 (2H, bred s), 3,81 (3H, s), 5,12 (1H, d, J=5Hz), 5,36 (2H, s), 5,83 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,64

(1H, t, J=4Hz), 6,70 (1H, s), 7,20 (2H, s), 7,65 (2H, d, J=9Hz), 8,19 (2H, d, J=9Hz), 9,60 (1H, d, J=8Hz).

EKSEMPEL 22.

1) En opløsning af 43,0 g brom i 30 ml methylenchlorid sættes dråbevis ved -30°C i løbet af 35 minutter til en opløsning af 22,6 g diketeten i 30 ml methylenchlorid, og der omrøres ved samme temperatur i 30 minutter. Opløsningen sættes dråbevis ved -15°C i løbet af 10 minutter til en omrørt opløsning af 75,1 g 4-nitrobenzyl-7-amino-3-cephem-4-carboxylat og 68,4 g bis(trimethylsilyl)acetamid i 1,5 liter tetrahydrofuran, og opløsningen omrøres ved samme temperatur i 50 minutter. Til den resulterende opløsning sættes 35 ml vand og 35 ml vandig opløsning af 18,6 g natriumnitrit, medens pH-værdien holdes på 2,0, og opløsningen omrøres ved 10 - 15°C i 15 minutter. Opløsningens pH-værdi indstilles til 4,5 med mættet vandig natriumbicarbonatopløsning, og derpå tilsættes 150 ml vandig opløsning af 17,1 g thiourinstof, pH-værdien indstilles til 6,0 med mættet vandig natriumbicarbonatopløsning, og der omrøres i 20 minutter. Den organiske fase fra-skilles og inddampes under reduceret tryk. Remanensen opløses i 1,5 liter ethylacetat, og der vaskes med vand tre gange. Opløsningen tørres over magnesiumsulfat, behandles med aktivkul og inddampes under reduceret tryk. Remanensen tritureres med 200 ml diethylether, og det udfældede materiale opsamles ved dekantering, vaskes med 300 ml ethylacetat, en blanding af 500 ml tetrahydrofuran og 1 liter ethylacetat ved 60°C og derpå med 100 ml ethylacetat tre gange og tørres, hvorved fås 55,5 g 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 1760, 1710, 1660 og 1630 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 3,60 (2H, d, J=5Hz), 5,12 (1H, d, J=5Hz), 5,39 (2H, s), 5,88 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 6,63 (1H, s), 6,53 - 6,77 (1H, m), 7,08 (2H, bred s), 7,68 (2H, d, J=9Hz), 8,22 (2H, d, J=9Hz), 9,47 (1H, d, J=8Hz), 11,33 (1H, s).

2) Til en opløsning af 0,7 g 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer) i 70 ml methanol sættes 0,35 g 10%'s palladium/kul, og blandingen underkastes katalytisk reduktion ved stuetemperatur og atmosfæretryk i 1,5
5 timer. Den resulterende blanding filtreres, og filtratet inddampes under reduceret tryk. Til remanensen sættes en vandig opløsning af natriumbicarbonat, og det uopløselige stof frafiltreres. Filtratet vaskes med ethylacetat og methylenchlorid i den nævnte rækkefølge, der bobles nitrogengas igennem og derpå lyofiliseres. Remanensen
10 opløses i 30 ml vand, og der indstilles til pH-værdi 3,8 med 10%'s saltsyre. Opløsningen søjlechromatograferes på 20 ml makroporøs ikke-ionisk adsorptionsharpiks "Diaion"® HP-20 (varemærke, fremstillet af Mitsubishi Chemical Industries Ltd.), der vaskes med vand og elueres
15 derpå med 40%'s vandig acetone. Acetonen afdampes fra eluatet under reduceret tryk, og derpå lyofiliseres remanensen, hvorved fås 0,25 g 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3350 til 3200, 1770, 1670 og 1630 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 3,60 (2H, bred s), 5,10 (1H, d, J=5Hz), 5,83 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,47 (1H, t, J=4Hz), 6,67 (1H, s), 9,47 (1H, d, J=8Hz).

EKSEMPEL 23.

1) 0,18 g thiourinstof sættes til en suspension af 1,05 g 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-bromacetyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer) i 25 ml ethanol, 25 ml tetrahydrofuran og 5 ml
25 vand, og der omrøres ved stuetemperatur i 4 timer. Den resulterende opløsning inddampes under reduceret tryk og afkøles. Remanensen udkrystalliseres ved at behandle med en blanding af tetrahydrofuran og ethylacetat og isoleres ved filtrering, hvorved fås 0,95 g 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer) i form af farveløse krystaller,
30 smeltepunkt 172 - 175°C (sønderdeling).

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3350 - 3200, 1770, 1725, 1670, 1625 og 1520 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 3,68 (2H, d, J=4Hz), 5,20 (1H, d, J=5Hz), 5,43 (2H, s), 5,90 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 6,70 (1H, t, J=4Hz),
5 6,88 (1H, s), 7,70 (2H, d, J=9Hz), 8,23 (2H, d, J=9Hz), 9,68 (1H, d, J=8Hz).

2) En opløsning af diazomethan i diethylether sættes i små portioner til en opløsning af 0,3 g 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer) i 30 ml
10 methanol, indtil reaktionen afsluttes. Den resulterende opløsning inddampes under reduceret tryk, og reamanensen pulveriseres med diethylether, og ved filtrering og tørring fås 0,26 g 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer). Dette produkt er identisk med en autentisk prøve.

15 EKSEMPEL 24.

2,54 g 7-amino-3-cephem-4-carboxylsyre opløses i en opløsning af 11,7 g trimethylsilylacetamid og 15 ml bis(trimethylsilyl)acetamid i 50 ml tørt ethylacetat. En opløsning af 2,43 g brom i 10 ml tørt methylenchlorid sættes dråbevis ved -30°C i løbet af 10 minutter til
20 en opløsning af 1,28 g diketen i 25 ml tørt methylenchlorid, og der omrøres ved samme temperatur i 1,5 timer. Opløsningen sættes ved -15°C i løbet af 10 minutter til den ovenfor fremstillede opløsning indeholdende 7-amino-3-cephem-4-carboxylsyre, og der omrøres ved -15 -10°C i 1,5 timer. Til den resulterende opløsning sættes 50 ml
25 vand. Ethylacetatfasen fraskilles, og ekstraheres med en vandig natriumbicarbonatopløsning. Den vandige ekstrakt indstilles til pH-værdi 2,0 med 10%'s saltsyre og ekstraheres med ethylacetat. Ethylacetatekstrakten vaskes med vand, tørres over magnesiumsulfat og inddampes under reduceret tryk, hvorved fås 2,82 g 7-[2-(2-bromacetyl)acetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre.
30

IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 1760 og 1660 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 3,58 (2H, d, J=4Hz), 3,65 (2H, s), 4,40 (2H, s), 5,06 (1H, d, J=5Hz), 5,73 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 6,50 (1H, t, J=4Hz), 9,08 (1H, d, J=8Hz).

EKSEMPEL 25.

5 Nedenstående forbindelser fremstilles på analog måde som i eksempel 21:

- 1) 4-Nitrobenzyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-ethoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer)
- 2) 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-propoxyiminoacetamido]-
10 -3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer)
- 3) 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-isopropoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).

EKSEMPEL 26.

15 Nedenstående forbindelser fremstilles på analog måde som i eksempel 23-(2):

- 1) 4-Nitrobenzyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-ethoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer)
- 2) 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-propoxyiminoacetamido]-
-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer)
- 20 3) 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-isopropoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).

EKSEMPEL 27.

- 1) 160 mg natriumborhydrid sættes ved 0°C i løbet af 10 minutter til
en suspension af 1 g 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-
25 methoxyiminoacetamido]-3-hydroxy-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer) i
10 ml tetrahydrofuran, 3 ml eddikesyre og 1 ml vand, og der omrøres
ved 0 - 3°C i 55 minutter. Der sættes vand til den resulterende

opløsning, og derpå ekstraheres opløsningen med ethylacetat. Ekstrakten vaskes med en mættet vandig natriumchloridopløsning, en mættet vandig natriumbicarbonatopløsning og en mættet vandig natriumchloridopløsning i den nævnte rækkefølge og tørres over magnesiumsulfat. Opløsningen inddampes under reduceret tryk, og remanensen pulveriseres med diethylether, hvorved fås 0,77 g 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-hydroxycepham-4-carboxylat (syn-isomer), smeltepunkt 172-175°C (sønderdeling).

IR-Spektrum (nujol): $\nu_{\max} = 3250, 1775, 1745$ og 1660 cm^{-1} .

10 NMR-Spektrum (d_6 -DMSSO): δ ppm = 2,76 (1H, dd, J=14Hz, 3Hz), 3,17 (1H, dd, J=14Hz, 13Hz), 3,92 (3H, s), 4,03 (1H, m), 4,72 (1H, d, J=6Hz), 5,24 (1H, d, J=4Hz), 5,37 (2H, s), 5,56 (1H, dd, J=9Hz, 4Hz), 6,07 (1H, d, J=4Hz), 7,44 (1H, s), 7,72 (2H, d, J=8Hz), 8,27 (2H, d, J=8Hz), 8,54 (1H, s), 9,67 (1H, d, J=9Hz).

15 2) 0,406 g mesylchlorid sættes dråbevis ved 0 - 5°C i løbet af 2 minutter til en omrørt blanding af 1 g 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-hydroxycepham-4-carboxylat (syn-isomer), 10 ml N,N-dimethylformamid og 0,732 g kaliumcarbonat, og opløsningen omrøres ved stuetemperatur i 2,5 timer. Til
20 den resulterende opløsning sættes ethylacetat og vand, og opløsningen ekstraheres med ethylacetat. Den tilbageværende vandige fase ekstraheres atter med ethylacetat. Ethylacetatekstraktopløsningen vaskes med mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres over magnesiumsulfat og inddampes under reduceret tryk. Remanensen søjlechromato-
25 graferes på 30 g silicagel, og der elueres med en blanding af chloroform og ethylacetat. Eluatet inddampes under reduceret tryk, hvorved fås 0,12 g 4-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer), smeltepunkt 224°C (sønderdeling).

EKSEMPEL 28.

Fermentation:

Forkulturmedium: Trypticase-soja-medium (BBL)

Hovedkulturmedium:

5	Glycerol	3	g
	Pepton	1	g
	Majsstøbevand	1	g
	Tørgær	2	g
	Natriumcarbonat	0,1	g
10	KH ₂ PO ₄	0,55	g
	Na ₂ HPO ₄ ·12H ₂ O	2,15	g

(De ovenfor anførte bestanddele opløses i vand i et totalvolumen på 100 ml, og mediet indstilles til pH-værdi 7,2).

- En 100 ml's portion af hovedkulturmediet anbringes i en 500 ml's
 15 Sakaguchi-kolbe og steriliseres ved 120°C i 20 minutter. Dette medium
 inokuleres med 1 ml's portioner kulturmedium af hver af de nedenfor
 angivne mikroorganis, som dyrkes ved 30°C i 18 timer i et forkultur-
 medium, og derpå dyrkes i rystekultur ved 30°C i 48 timer.

Reaktion:

- 20 Til 1 ml af dyrkningsmediet ovenfor sættes 0,1 g af det nedenfor
 angivne substrat suspenderet i 1 ml 0,1M phosphatpuffer (pH-værdi 7,2),
 og derpå rystes blandingen ved 30°C i 48 timer.

Identifikation og forsøg:

- Efter reaktionen chromatograferes den ovenfor vundne reaktionsblan-
 25 ding på en Eastman chromatogram 6065 cellulose ved stuetemperatur for
 at identificere det dannede produkt. Som fremkaldelsesmiddel anvendes
 A) den øvre fase af en blanding af n-butanol, ethanol og vand [4:1:5
 (v/v/v)] og B) en blanding af n-propanol og vand [7:3 (v/v)]. Rf-
 Værdien bestemmes ved antimikrobiel aktivitetsindeks mod en sensitiv
 30 stamme af *Escherichia coli* ES 111, og som resultat ses kun én plet

for hvert produkt I og II på Eastman chromatogram 6065 cellulose, og der er ikke nogen plet for nogen af substraterne I og II. Rf-Værdierne er anført i nedenstående tabel.

Fremkaldelsesopløsningsmiddel		
	A	B
5	<hr/>	
	A	B
	<hr/>	
	Reaktionsblanding	
	(produkt I)	0,85 0,90
10	Kontrol	
	(substrat I)	0,39 0,60
	<hr/>	
	Reaktionsblanding	
	(produkt II)	0,90 0,92
15	Kontrol	
	(substrat II)	0,36 0,54
	<hr/>	

Note:

- 20 Substrat I : 4-Nitrobenzyl-7-[2-(2-formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).
- Produkt I 7-[2-(2-Formamido-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).
- 25 Substrat II: 4-Nitrobenzyl-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).
- Produkt II : 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

30 Det i den ovenfor vundne reaktionsblanding fremstillede produkt undersøges ved papirskive-plade-metode under anvendelse af en følsom stamme af Escherichia coli ES 111 (kultur: 37°C, 16 timer), og udbyttet deraf beregnes. Resultaterne er anført nedenfor.

	Mikroorganisme anvendt for enzymatisk hydrolyse	Udbytte, %	
		Produkt I	Produkt II
	Bacillus subtilis IAM 1069	75	60
5	Bacillus sphaericus IAM 1286	75	20
	Bacillus subtilis IAM 1107	75	95
	Bacillus subtilis IAM 1214	85	20
	Corynebacterium equi IAM 1038	95	95
	Micrococcus varians IAM 1314	70	20
10	Flavobacterium rigens IAM 1238	85	90
	Salmonella typhimurium IAM 1406	90	20
	Staphylococcus epidermidis IAM 1296	90	95
	Microbacterium flavum IAM 1642	90	95

- 15 I de nedenstående eksempler betegnes fremstillingen af farmaceutiske præparater, der som aktiv bestanddel indeholder 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer, forbindelse A).

EKSEMPEL 29.

- 20 11 mg thiourinstof og en opløsning af 30 mg 7-[2-(2-bromacetyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer) i 2 ml ethanol behandles på analog måde som i eksempel 21-(4), hvorved fås
- 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer). Produktet findes ved tyndtlagschromatografi
- 25 at være identisk med en autentisk prøve.

EKSEMPEL 30.

- 1) En opløsning af 7,52 g 2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-n-octyloxyiminoeddikesyre (syn-isomer), 5,4 g phosphorylchlorid og 2,58 g N,N-dimethylformamid i 16 ml tetrahydrofuran, som fremstilles på analog
- 30 måde som i eksempel 30-(1), og en opløsning af 4 g 7-amino-3-cephem-4-carboxylsyre i en blanding af 20 ml acetone, 20 ml vand og 20 ml

tetrahydrofuran behandles på analog måde som i eksempel 18-(1), hvorved fås 8,1 g 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-n-octyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

5 IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3280, 3200, 3060, 1795, 1705, 1660 og 1630 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 0,6-2,1 (15H, m), 3,62 (2H, d, J=4Hz), 4,14 (2H, t, J=6Hz), 5,16 (1H, d, J=5Hz), 5,88 (1H, d,d, J=5Hz, 8Hz), 6,51 (1H, t, J=4Hz), 7,42 (1H, s), 8,54 (1H, s), 9,63 (1H, d, J=8Hz), 12,66 (1H, s).

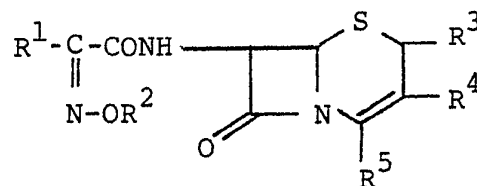
10 2) 8,0 g 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-4-n-octyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer), 6,23 g koncentreret saltsyre, 15 ml tetrahydrofuran og 120 ml methanol behandles på analog måde som i eksempel 21-(3), hvorved fås 6,95 g 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-n-octyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

15 IR-Spektrum (nujol): ν_{\max} = 3320 (skulder), 1785, 1660, 1630 og 1535 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ ppm = 0,6-2,0 (15H, m), 3,62 (2H, bred s), 4,07 (2H, t, J=6Hz), 5,12 (1H, d, J=5Hz), 5,83 (1H, d,d, J=5Hz, 9Hz), 6,48 (1H, bred s), 6,72 (1H, s), 7,22 (2H, s), 9,53 (1H, d, J=9Hz).

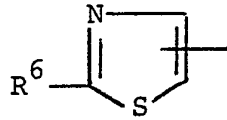
20 PATENTKRAV

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af syn-7-substituerede 3-cephem-4-carboxylsyrederivater med den almene formel I



I

hvor R^1 betegner thiadiazolyl, thiazolyl med den almene formel



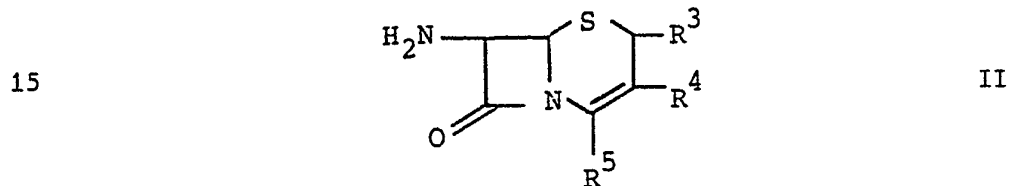
- hvor R^6 betegner amino, C_{1-2} -alkanamido, halo(C_{1-6})alkanamido,
 5 hvor R^2 betegner hydrogen, C_{1-8} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, C_{2-6} -alkynyl, C_{3-8} -cycloalkyl, halo(C_{1-6})alkyl, carboxy(C_{1-6})alkyl eller alkoxy-carbonyl(C_{1-6})alkyl, R^3 betegner hydrogen eller methyl, R^4 betegner hydrogen eller methyl, og R^5 betegner carboxy eller farmaceutisk acceptabel esterificeret carboxy, forudsat at

10 i) R^4 betegner hydrogen, når R^3 betegner hydrogen,

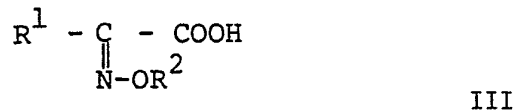
ii) R^4 betegner methyl, når R^3 betegner methyl, eller farmaceutisk acceptable salte deraf,

k e n d e t e g n e t ved, at

1) en 7-amino-3-cephem-forbindelse med den almene formel II

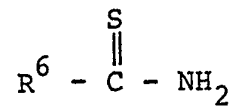


hvor R^3 , R^4 og R^5 har den ovenfor angivne betydning, eller et reaktivt aminoderivat eller et salt deraf omsættes med en carboxylsyre med den almene formel III



20 hvor R^1 og R^2 har den ovenfor angivne betydning, et reaktivt derivat ved carboxy eller et salt deraf til dannelse af en forbindelse med den almene formel I,

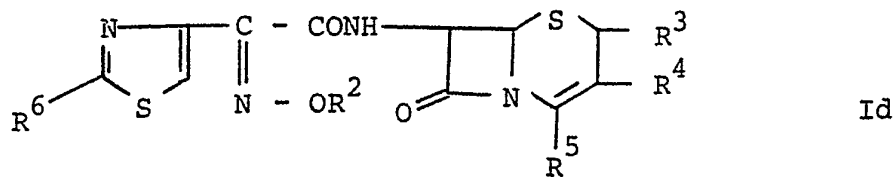
2) en forbindelse med den almene formel V



VII

hvor R^6 har den ovenfor angivne betydning, til dannelse af en forbindelse med den almene formel Id

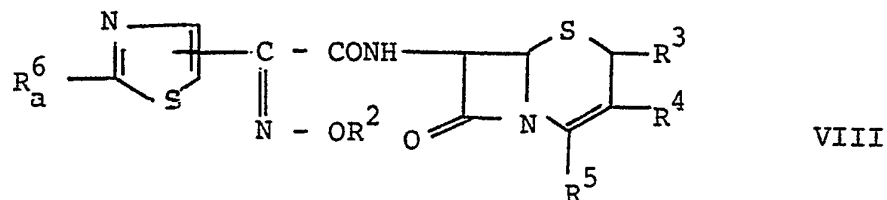
5



hvor R^2 , R^3 , R^4 , R^5 og R^6 har den ovenfor angivne betydning, eller et salt deraf,

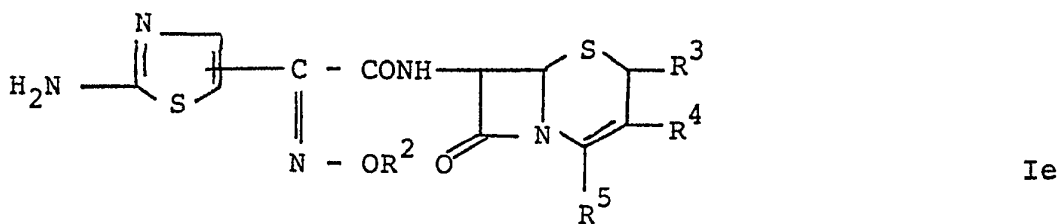
4) i en forbindelse med den almene formel VIII

10



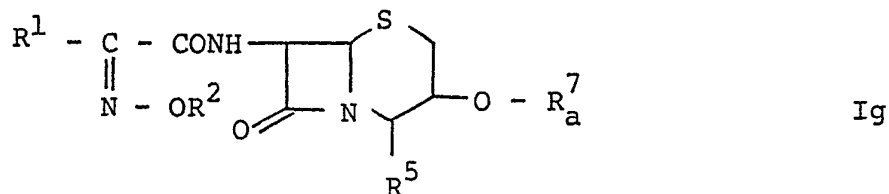
hvor R^2 , R^3 , R^4 og R^5 har den ovenfor angivne betydning, og R^{6a} betegner beskyttet amino, eller et salt deraf elimineres beskyttelsesgruppen i den beskyttede aminogruppe R^{6a} til dannelse af en forbindelse med den almene formel Ie

15



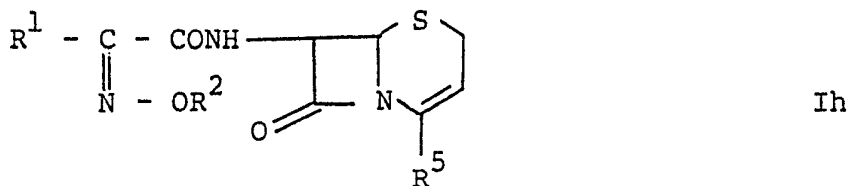
hvor R₂, R₃, R₄ og R₅ har den ovenfor angivne betydning, eller et salt deraf,

- 5) en forbindelse med den almene formel Ig



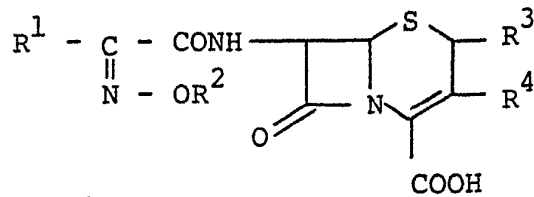
hvor R⁷_a er C₁₋₆-alkansulfonyl og R¹_a, R² og R₅ har den ovenfor angivne betydning, eller et salt deraf, behandles med en base til

- 10) dannelse af en forbindelse med den almene formel Ih



hvor R¹, R² og R⁵ har den ovenfor angivne betydning, eller et salt deraf,

- 15) 6) en fri carboxylforbindelse med den almene formel XII



Ik

hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^4 har den ovenfor angivne betydning, eller et salt deraf.

- 5 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at R^2 er C_{1-6} -alkyl, eller farmaceutisk acceptable salte deraf.
3. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 7-[2-[1,2,3-dithiazol-
10 4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).
4. Fremgangsmåde ifølge krav 57,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles p-nitrobenzyl-7-[2-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).
- 15 5. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).
6. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 7-[2-(2-aminothiazol-4-
20 yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).
7. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-ethoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre (syn-isomer).

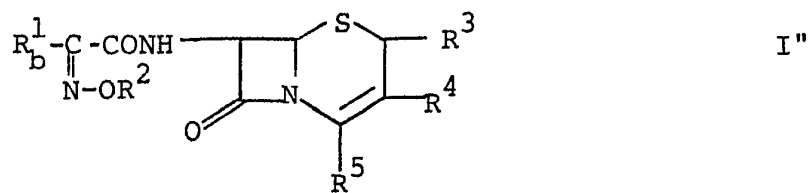
8. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-propoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre.
9. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
5 k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-isopropoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre.
10. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-butoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre.
- 10 11. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-isobutoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre.
12. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-pentyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre.
15
13. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hexyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre.
14. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
20 k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-octyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre.
15. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles natrium-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat.
- 25 16. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre-hydrochlorid.

17. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles p-nitrobenzyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-hydroxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat.
18. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
5 k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles p-nitrobenzyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat.
19. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles p-nitrobenzyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-ethoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat.
- 10 20. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles p-nitrobenzyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-propoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat.
21. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles p-nitrobenzyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-isopropoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat.
15
22. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles hexanoyloxymethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat.
23. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
20 k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre.
24. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-butoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre.
- 25 25. Fremgangsmåde ifølge krav 89,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-isobutoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre.

26. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-pentyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre.
27. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
5 k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles p-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat (syn-isomer).
28. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles p-nitrobenzyl-7-[2-(2-
10 formamidothiazol-4-yl)-2-butoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat.
29. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles p-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-isobutoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat.
- 15 30. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles p-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-pentyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat.
31. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
20 k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-cyclohexyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre.
32. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-cyclohexyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre.
- 25 33. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles p-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-cyclohexyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat.

34. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-allyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre.
35. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
5 k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles p-nitrobenzyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-allyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat.
36. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre.
- 10 37. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-propargyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre.
38. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2-chlorethoxy)iminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre.
15
39. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2-chlorethoxy)iminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre.
40. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
20 k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2,2,2-trifluorethoxy)iminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre.
41. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(2,2,2-trifluorethoxy)iminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre.
25
42. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-carboxymethoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre.

43. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(carboxymethoxyiminoacetamido)]-3-cephem-4-carboxylsyre.
44. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
5 k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-ethoxycarbonylmethoxyacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre.
45. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-ethoxycarbonylmethoxyacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre.
- 10 46. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-tert.butoxycarbonylmethoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre.
47. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
15 k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles p-nitrobenzyl-7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-ethoxycarbonylmethoxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylat.
48. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-2,3-dimethyl-3-cephem-4-carboxylsyre.
20
49. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 7-[2-(2-trifluoroacetamidothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-2,3-dimethyl-3-cephem-4-carboxylsyre.
- 25 50. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-octyloxyiminoacetamido]-3-cephem-4-carboxylsyre.
51. 7-Haloacetyl-substituerede-3-cephem-4-carboxylforbindelser med den almene formel I"



hvor R^{1b} er haloacetyl, og R^2 , R^3 , R^4 og R^5 er angivet som i krav 1, eller et salt deraf,

til anvendelse som udgangsmateriale ved fremstilling af 7-substituerede-3-cephem-4-carboxylforbindelser med formelen I ifølge krav 1.