



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0953/83

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 501/46

(22) Indleveringsdag: 25 feb 1983

(41) Alm. tilgængelig: 30 sep 1983

(44) Fremlagt: 21 maj 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 29 mar 1982 US 363313

(71) Ansøger: *BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; 345 Park Avenue; New York, N.Y. 10154, US

(72) Opfinder: Hajime *Kamachi; JP, Jun *Okumura; JP, Takayuki *Naito; JP

(74) Fuldmægtig: Th. Ostenfeld Patentbureau A/S

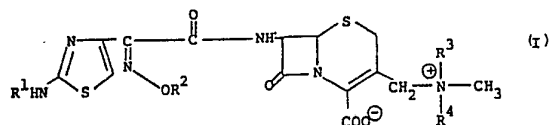
(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af cephalosporinderivater

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

953-83

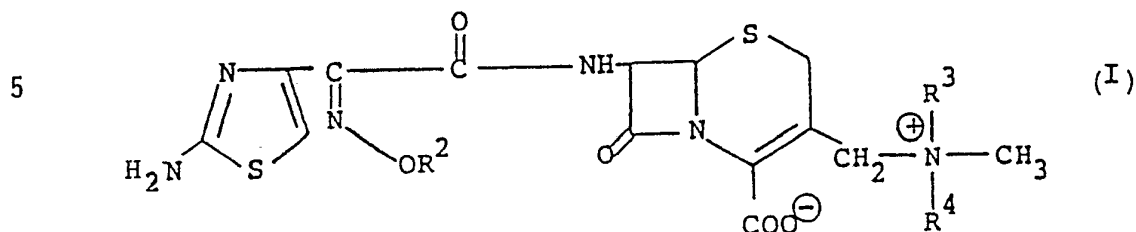
Cephalosporin-derivater med den almene formel



hvor R^1 betegner hydrogen eller en konventionel aminobeskyttende gruppe, R^2 og R^3 , som kan være ens eller forskellige, betegner methyl eller ethyl, og R^4 betegner methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, allyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-(dimethylamino)ethyl, pyridylmethyl, pyridylethyl, benzyl eller phenethyl, samt non-toxiske, farmaceutisk acceptable salte og solvater deraf, fremstilles ved hjælp af forskellige fremgangsmåder.

Forbindelserne, hvori R^1 betegner hydrogen, er kraftige antibakterielle midler.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte cephalosporinderivater med formlen



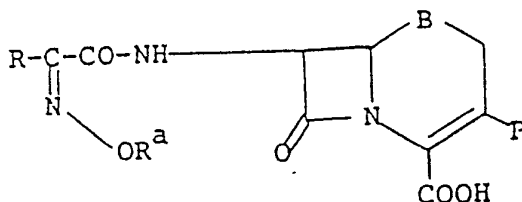
10

hvor R^2 og R^3 , som kan være ens eller forskellige, betegner methyl eller ethyl, og R^4 betegner methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, allyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-(dimethylamino)ethyl, pyridylmethyl, pyridylethyl, benzyl eller phenethyl, samt non-toxiske, farmaceutisk acceptable salte eller solvater deraf. Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er karakteriseret ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

20

GB patentbeskrivelse nr. 1.399.086 indeholder en almen beskrivelse omfattende et stort antal cephalosporiner med formlen

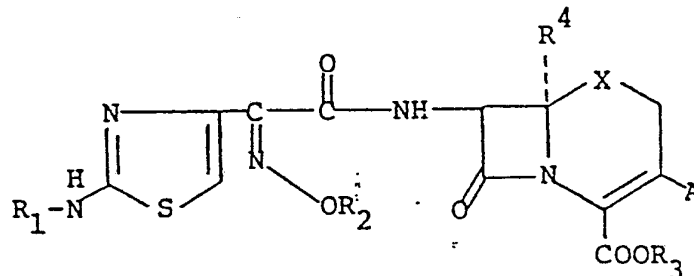
25



hvor R er hydrogen eller en organisk gruppe, R^a er en etherificerende monovalent organisk gruppe bundet til oxygenet gennem et carbonatom, B er >S eller >S=O , og P er en organisk gruppe. 2-aminothiazol-4-yl-gruppen er imidlertid ikke identificeret som en R -substituent, og der er ingen eksempler, hvor P er en kvaternær ammoniummethylgruppe af den type, som er indeholdt og beskrevet heri i forbindelserne med formel (I). US patentskrift nr. 3.971.778 og deraf ved deling fremkomne patenter nr. 4.024.133, 4.024.137, 4.064.346, 4.033.950, 4.079.178, 4.091.209, 4.092.477 og 4.093.803 har tilsvarende indhold.

US patentskrift nr. 4.278.793 indeholder en almen beskrivelse omfattende et stort antal cephalosporinderivater med formlen

5

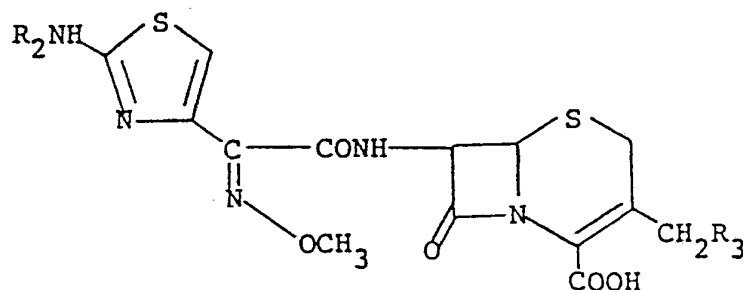


10

hvori variablerne R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X og A inkluderer almene definitioner af de tilsvarende substituentter på de her omhandlede forbindelser med formel (I). I de 20 spalter med definitioner på de forskellige substituentgrupper, i den 78 sider lange tabel med
15 strukturformler og de 225 eksempler, findes der imidlertid ingen omtale af, at A kan være en kvaternær ammoniummethyl-gruppe af den type, som er indeholdt og beskrevet heri i forbindelserne med formel (I). GB patentbeskrivelse nr. 1.604.971 svarer dertil og har et i det væsentlige identisk indhold. Bekendtgjort GB patentansøgning nr. 2.028.305 A indeholder, selv om den tilsyneladende ikke er
20 formelt beslægtet, den samme brede, almene beskrivelse, men eksemplificerer kun A som hydrogen.

US patentskrift nr. 4.278.671 omhandler 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]cephalosporinderivater med
25 formlen

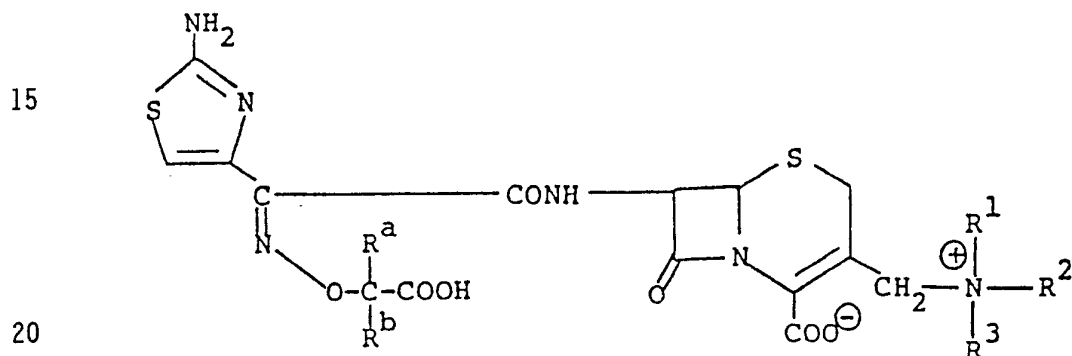
30



hvori R_2NH er en eventuelt beskyttet aminogruppe, og R_3 er
35 hydrogen eller "resten af en nucleofil forbindelse". Udtrykket "resten af en nucleofil forbindelse" er defineret bredt, og det er dernæst anført, at R_3 "alternativt kan være en kvaternær ammoniumgruppe". Pyridinium, forskelligt substitueret pyridinium, quino-

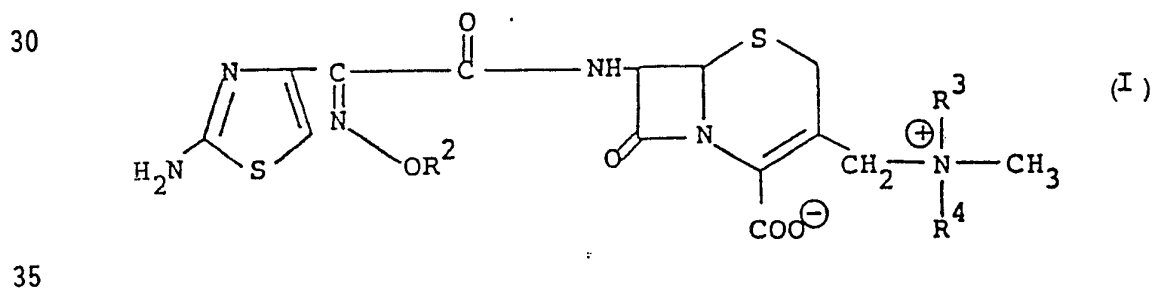
linium, picolinium og lutidinium er omhandlet som mulige kvaternære ammoniumgrupper. Der er ingen antydning af, at den kvaternære ammoniumgruppe kan være af den type, som er omhandlet og beskrevet heri i forbindelserne med formel (I). GB patentbeskrivelse nr. 1.581.854 svarer dertil og har i det væsentlige identisk indhold. Andre patentskrifter tilhørende samme patenthaver, som ikke er formelt beslægtede, men som har lignende indhold, omfatter US patentskrift nr. 4.098.888 og ved deling fremkomne US patenter nr. 4.203.899, 4.205.180 og 4.298.606, samt GB patentskrift nr. 1.536.281.

Offentliggjort GB patentansøgning nr. 2.040.921 omhandler cephalosporinderivater med formelen



hvor R^a og R^b er C_{1-4} -alkyl eller, sammen med det carbonatom, hvortil de er bundne, danner en C_{3-7} -cykloalkylidenring, og R^1 , R^2 og R^3 betegner alle en C_{1-4} -alkylgruppe.

Mere specielt omhandler den forliggende opfindelse cephalosporinderivater med formelen



hvor R^2 og R^3 , som kan være ens eller forskellige, betegner

methyl eller ethyl, og R⁴ betegner methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, allyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-(dimethylamino)ethyl, pyridylmethyl, pyridylethyl, benzyl eller phenethyl, samt non-toxiske, farmaceutisk acceptable salte deraf, samt fremgangsmåder til fremstilling deraf. Inden
5 for opfindelsens rammer falder også solvaterne (herunder hydrater) af forbindelserne med formel (I), samt de tautomere former af forbindelserne med formel (I), f.eks. 2-aminothiazolin-4-yl-formen af 2-aminothiazol-4-yl-delen.

10 Som vist i strukturformlen har forbindelserne med formel (I) syn- eller Z-konfiguration med hensyn til alkoxyimino-gruppen. Fordi forbindelserne er geometriske isomere, kan noget af anti-isomeren også være til stede. Den foreliggende opfindelse omfatter forbindelser med formel (I) indeholdende mindst 90% af syn-isome-
15 ren. Fortrinsvis er forbindelserne med formel (I) syn-isomere, som er i det væsentlige uden de tilsvarende anti-isomere.

De non-toxiske, farmaceutisk acceptable syreadditionssalte af forbindelserne med formel (I) omfatter saltene med saltsyre, hydro-
20 genbromidsyre, myresyre, salpetersyre, svovlsyre, methansulfonsyre, phosphorsyre, eddikesyre og trifluoreddikesyre, samt andre syrer, som har været anvendt inden for penicillin- og cephalosporinområdet.

Forbindelserne med formel (I), udviser høj antibakteriel aktivitet over for forskellige gram-positive og gram-negative bakterier, og de er
25 værdifulde i behandlingen af bakterielle infektioner i dyr og mennesker. Forbindelserne med formel (I) kan formuleres til parenteral brug på konventionel måde under anvendelse af kendte farmaceutiske bærere og excipienter, og de kan foreligge på enhedsdosisform eller i multi-dosis beholdere. Præparaterne kan være i form af opløsninger, suspensioner
30 eller emulsioner i olieagtige eller vandige vehikler, og kan indeholde konventionelle dispergerings-, suspenderings- eller stabiliseringsmidler. Præparaterne kan også være i form af et tørt pulver til rekonstituering før brug, f.eks. med sterilt, pyrogenfrit vand. Forbindelserne med formel (I) kan også formuleres som suppositorier under anvendelse af
35 konventionelle suppositoriegrundlag, såsom cacaoemør eller andre glycerider. De omhandlede forbindelser kan, om ønsket, administreres i kombination med andre antibiotika, såsom penicilliner eller andre cephalosporiner.

Når præparaterne tilvejebringes på enhedsdosisformer, vil de fortrinsvis indeholde fra ca. 50 til ca. 1500 mg af den aktive bestanddel med formel (I). Dosis af forbindelserne med formel (I) er afhængig af faktorer, såsom patientens vægt og alder samt af sygdommens art og alvorlighed, og bestemmelsen heraf er en lægelig opgave. Dosis for behandling af et voksent menneske vil imidlertid fortrinsvis være i området fra ca. 500 til ca. 5000 mg pr. dag, afhængigt af frekvensen og administreringsvejen. Ved intramuskulær eller intravenøs administrering til en voksen person vil en total 10 dosis på fra ca. 750 til ca. 3000 mg pr. dag i opdeltede doser normalt være tilstrækkelig, selv om højere daglige doser af nogle af forbindelserne kan være ønskelige i tilfælde af *Pseudomonas* infektioner.

De foretrukne forbindelser med formel (I) er sådanne, hvori R^2 er methyl, R^3 er methyl eller ethyl, og R^4 er methyl, ethyl, 2-hydroxyethyl, 2-(dimethylamino)ethyl, allyl eller pyridylmethyl. Særligt 15 foretrukne forbindelser er sådanne, hvori R^2 og R^3 er methyl, og R^4 er methyl, 2-hydroxyethyl eller allyl. Den mest foretrukne forbindelse er den, hvori R^2 , R^3 og R^4 er methyl. I den primære vurdering af de omhandlede forbindelser blev de minimale inhibitoriske koncentrationer (MIC-værdier) af forbindelserne bestemt ved hjælp af dobbelt-serie-agar fortyndingsmetoden i Mueller-Hinton agar over for 20 stammer af testorganismer i seks grupper. De geometriske middelværdier for MIC, som blev bestemt ved denne test, er vist i tabel (I).

Tabel J

| Forbindelse ifølge eksempel | Geometrisk middelværdi af MIC (µg/ml) | | | | | |
|--------------------------------|---------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| | (G+)-Ia (5 stammer) | (G+)-Ib (5) | (G-)-Ia (5) | (G-)-Ib (6) | (G-)-II (5) | (G-)-III (6) |
| 1 (a) | 1,1;1,6 | 3,6;3,6 | 0,033;0,029 | 0,25;0,20 | 0,69;0,69 | 3,2;4,0 |
| 2 | 1,6 | 4,7 | 0,038 | 0,18 | 0,60 | 3,5 |
| 3 | 1,4 | 3,6 | 0,044 | 0,22 | 0,69 | 5,6 |
| 4 | 2,1 | 4,7 | 0,057 | 0,22 | 0,69 | 7,1 |
| 8 | 2,1 | 5,5 | 0,087 | 0,50 | 1,4 | 7,9 |

(G+)-Ia : Penicillin-sensitiv *S. aureus* (5 stammer)

(G+)-Ib : Penicillin-resistent *S. aureus* (5 stammer)

(G-)-Ia : Cephalothin-sensitiv *E. coli* (2 stammer), *Kl. pneumoniae* (1 stamme) og

Pr. mirabilis (2 stammer)

(G-)-Ib : Cephalothin-resistent *E. coli* (3 stammer) og *Kl. pneumoniae* (3 stammer)

(G-)-II : *Pr. morganii* (1 stamme), *Ent. cloacae* (2 stammer) og *Ser. marcescens* (2 stammer)

(G-)-III : *Ps. aeruginosa* (6 stammer)

(a) To forskellige mængder af forbindelse (Ia)

Absorptionen af den mest foretrukne forbindelse (Ia) (fremstillet i eksempel 1) bestemtes i mus efter en enkelt intramuskulær injektion af testforbindelsen (opløst i 0.1M phosphatpuffer, pH 7) i en dosis på 20 mg/kg. Blodprøver opsamledes fra de orbitale sinus i hepariniserede kapillærrør og undersøgtes i Mueller-Hinton medium under anvendelse af *Morganella Morganii* A9695 som testorganisme. Blodkoncentrationerne ved forskellige tidsintervaller, halveringstiderne ($t_{1/2}$) og arealerne under kurven (AUC) er vist i tabel (II).

10

Tabel II
Muse-blodspejlsværdier af forbindelse (Ia)

| | | | |
|----|---|-----|------|
| 15 | Blodkoncentrationer | 10 | 14 |
| | ($\mu\text{g/ml}$) | 20 | 12 |
| | til minutter | 30 | 8,8 |
| | efter | 40 | 7,5 |
| | administrering | 50 | 4,7 |
| | | 60 | 4,4 |
| | | 90 | 1,5 |
| | | 120 | 0,74 |
| 20 | $t_{1/2}$ (minutter) | | 24 |
| | AUC $\mu\text{g}\cdot\text{time/ml}$ | | 10 |

25

30

In vitro aktiviteten af den mest foretrukne forbindelse (Ia) over for 31 stammer af "kredsende" bakterier bestemtes i agar, og resultaterne er vist i tabel (III).

35

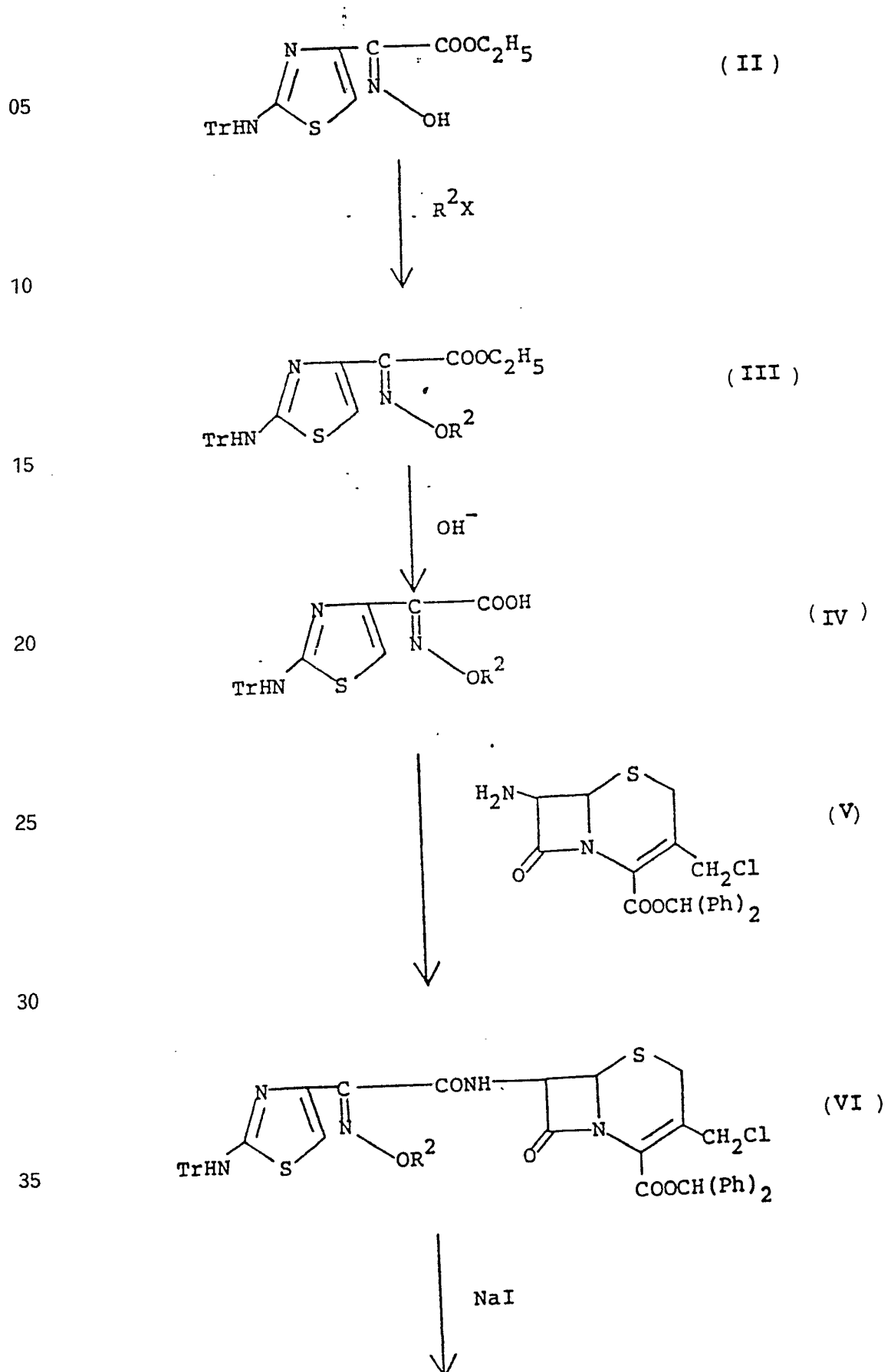
Tabel III

In vitro aktivitet af forbindelse (Ia) over for "kredsende" bakterier

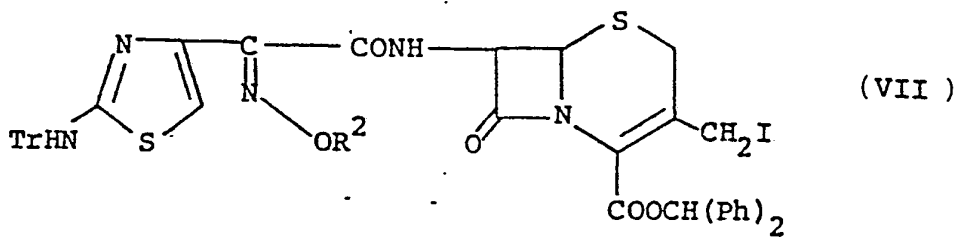
| 05 | Testorganisme | Geometrisk middelværdi af MIC (µg/ml) |
|----|---|--|
| | S. pyogenes (6 stammer) | 0,013 |
| | S. pneumoniae (6) | 0,013 |
| | N. gonorrhoeae (4) | 0,013 |
| 10 | N. meningitidis (5) | 0,016 |
| | H. influenzae (7) (ampicillin-sensitiv) | 0,013 |
| | H. influenzae (3) (ampicillin-resistent) | 0,20 |
| 15 | | |

Opfindelsen angår analogifremgangsmåder til fremstilling af forbindelserne med formel (I). Der er to basale fremgangsmåder til omdannelse af en let tilgængelig udgangs-cephaloporin til en anden cephalosporin med andre substituenten på 7- og 3-stillingen. Man kan først fjerne 7-substituenten og erstatte den af den ønskede 7-substituent, og dernæst indføre den ønskede 3-substituent. Alternativt kan man først indføre den ønskede 3-substituent og derefter ændre 7-substituenten. Forbindelserne med formel (I) kan fremstilles ved hjælp af begge fremgangsmåder, og begge falder inden for opfindelsens rammer, idet det dog foretrækkes at indføre den ønskede 7-substituent først, og dernæst indføre den ønskede 3-substituent. Den foretrukne fremgangsmåde er vist nedenfor i reaktionsskema 1, mens den alternative fremgangsmåde er vist i reaktionsskema 2. Forkortelsen "Tr" betyder tritylgruppen (triphenylmethyl), som er en foretrukken aminobeskyttende gruppe. Forkortelsen "Ph" betyder phenylgruppen. -CH(Ph)₂-delen er derfor benzhydrylgruppen, som er en foretrukken carboxylbeskyttende gruppe.

35

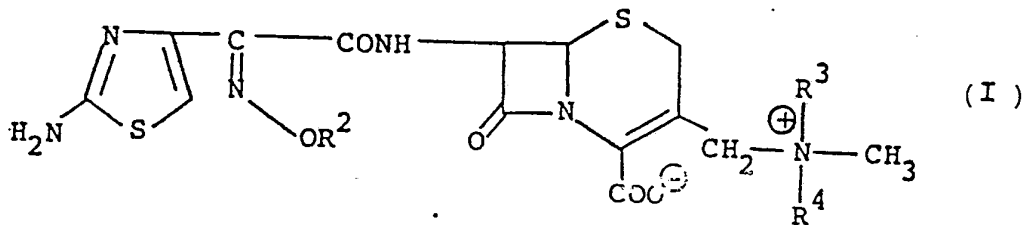
Reaktionsskema 1

10

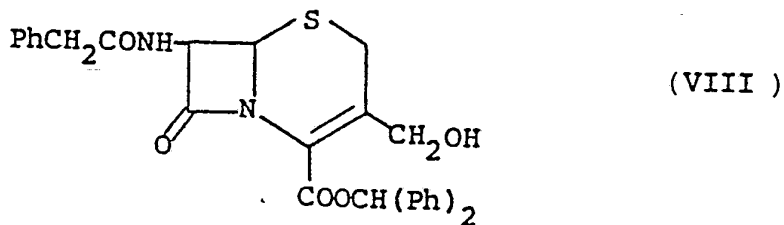


- 10
1. $\text{CH}_3\text{-N} \begin{matrix} \text{R}^3 \\ \text{R}^4 \end{matrix}$
 2. Afblokering

15



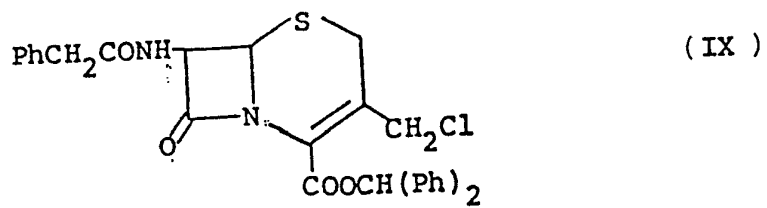
25

Reaktionsskema 2

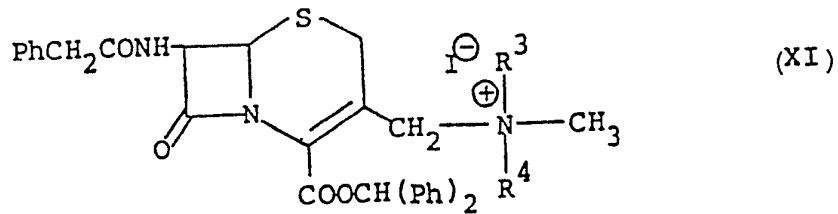
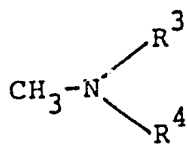
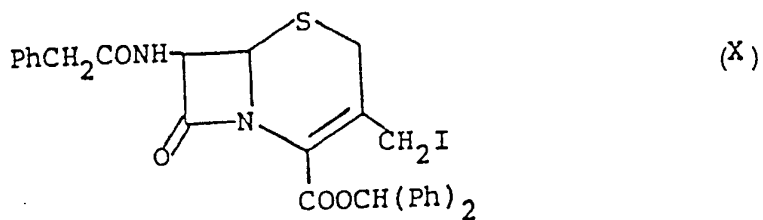
35

PCl_5
pyridin

11



NaI

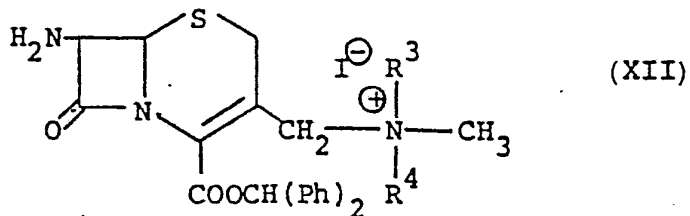


Deacylating

35

12

05

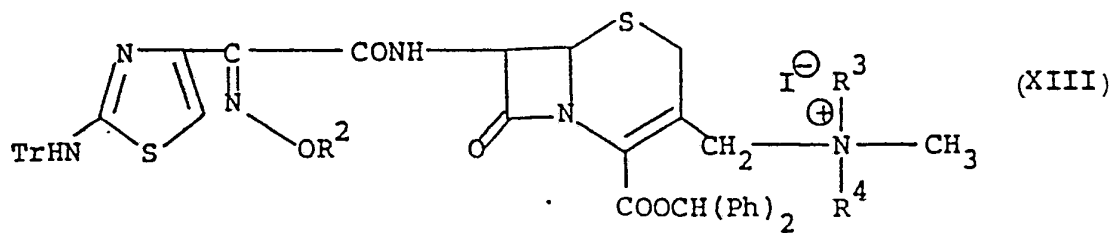


10

IV

15

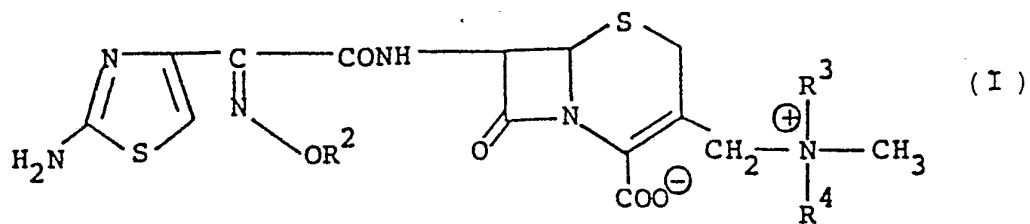
20



25

Afblokering

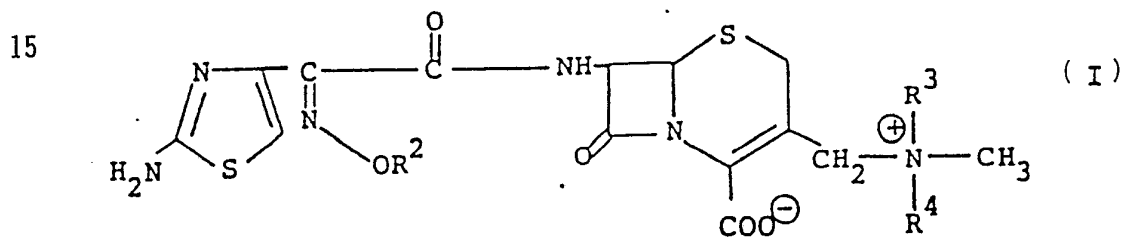
30



35

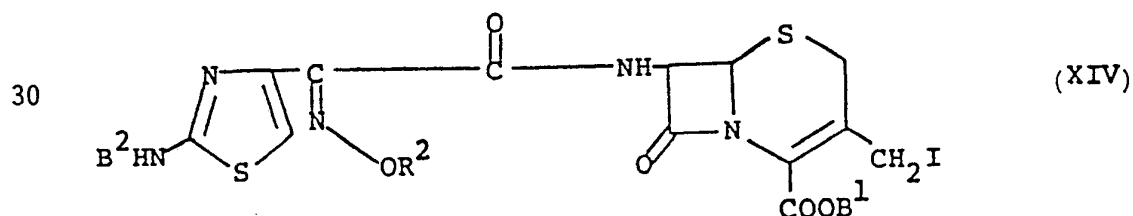
Selv om de ovenstående reaktionsskemaer viser foretrukne flertrinsfremgangsmåder til fremstilling af forbindelserne med formel (I), vil det kunne indses, at andre udgangsmaterialer og fremgangsmåder kan anvendes til fremstilling af mellemprodukterne, som anvendes i nøgletrinnet for hvert reaktionsskema. Nøgletrinnet i reaktionsskema 1 er således omsætningen af forbindelse (VII) med den tertiære amin. Forbindelse (VII) kan i sig selv fremstilles ved hjælp af andre fremgangsmåder. Tilsvarende er nøgletrinnet i reaktionsskema 2 acyleringen af forbindelse (XII) med forbindelse (IV). Både forbindelse (XII) og (IV) kan fremstilles ved hjælp af andre fremgangsmåder.

Fremgangsmåde a) ifølge opfindelsen til fremstilling af forbindelser med formlen

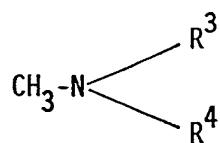


20 hvori R^2 og R^3 , som kan være ens eller forskellige, betegner methyl eller ethyl, og R^4 betegner methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, allyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-(dimethylamino)ethyl, pyridylmethyl, pyridylethyl, benzyl eller phenethyl, samt non-toxiske, farmaceutisk acceptable salte og solvater deraf, omfatter, at man omsætter en forbindelse med formlen

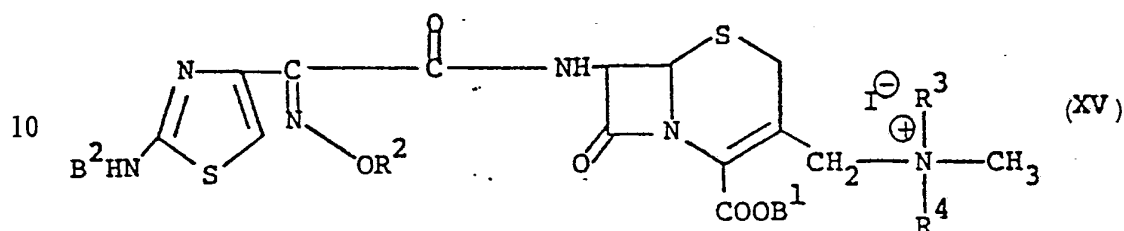
25



35 hvori R^2 har den ovenfor anførte betydning, B^1 betegner en konventionel carboxylbeskyttende gruppe, og B^2 betegner en konventionel aminobeskyttende gruppe, med en tertiær amin med formlen



- 5 hvori R^3 og R^4 har de ovenfor anførte betydninger, til fremstilling af en forbindelse med formlen



- 15 hvorefter man fjerner alle beskyttende grupper ved hjælp af konventionelle midler.

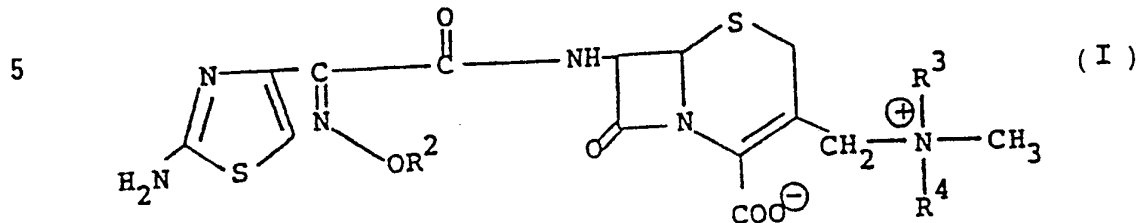
Omsætningen udføres i et ikke-vandigt organisk opløsningsmiddel, såsom methylenchlorid, chloroform, ethylether, hexan, ethylacetat, tetrahydrofuran, acetonitril og lignende, eller blanding af sådanne opløsningsmidler. Omsætningen udføres hensigtsmæssigt ved en temperatur fra ca. -10°C til ca. $+50^{\circ}\text{C}$, idet det normalt foretrækkes at udføre omsætningen ved stuetemperatur. Mindst ét mol af den tertiære amin bør anvendes pr. mol forbindelse (XIV), og det foretrækkes normalt at anvende fra ca. 50% til ca. 100% overskud af den tertiære amin.

25 Carboxylbeskyttende grupper, der er egnede til anvendelse som B^1 ved ovennævnte omsætning, er velkendte for fagmanden og omfatter aralkylgrupper, såsom benzyl, p-methoxybenzyl, p-nitrobenzyl og diphenylmethyl (benzhydryl), alkylgrupper, såsom t-butyl, halogenalkylgrupper, såsom 2,2,2-trichlorethyl, og andre carboxylbeskyttende grupper, som er beskrevet i litteraturen, f.eks. i GB patentskrift nr. 1.399.086. Det foretrækkes at anvende carboxylbeskyttende grupper, der let fjernes ved behandling med syre. Særligt foretrukne carboxylbeskyttende grupper er benzhydryl- og t-butyl-delene.

35 Aminobeskyttende grupper, der er egnede til anvendelse som B^2 , er også velkendte i teknikken og medtager tritylgruppen og acylgrupper, såsom chloracetyl. Aminobeskyttende grupper, der let fjernes ved behandling med syre, f.eks. tritylgruppen, foretrak-

kes.

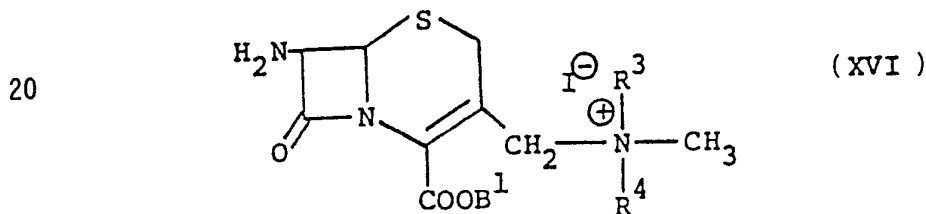
Fremgangsmåde b) ifølge opfindelsen til fremstilling af forbindelser med formlen



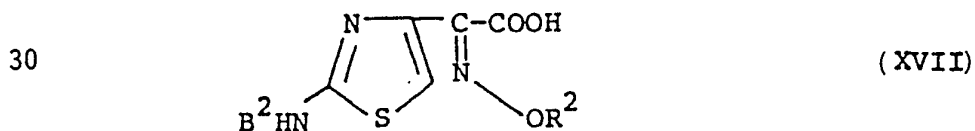
10

hvor R^2 og R^3 , som kan være ens eller forskellige, betegner methyl eller ethyl, og R^4 betegner methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, allyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-(dimethylamino)ethyl, pyridylmethyl, pyridylethyl, benzyl eller phenethyl, samt non-toxiske, farmaceutisk acceptable salte og solvater deraf, omfatter, at man acylerer en forbindelse med formlen

15

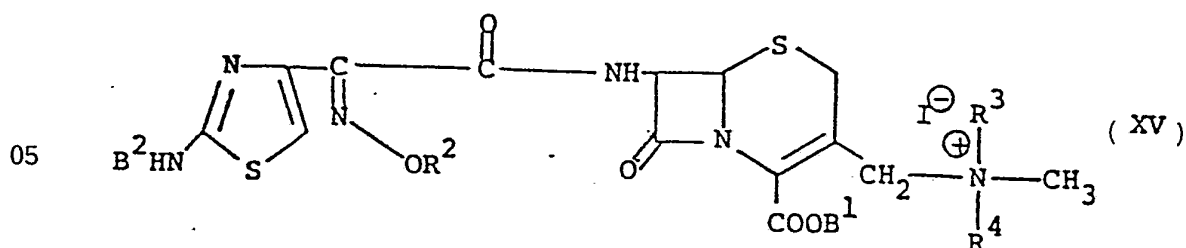


25 eller et N-silyl-derivat deraf, hvor B^1 er hydrogen eller en konventionel carboxylbeskyttende gruppe, og R^3 og R^4 har de ovenfor anførte betydninger, med et acylerende derivat af en syre med formlen



hvor B^2 er en konventionel aminobeskyttende gruppe, og R^2 har den ovenfor anførte betydning, til fremstilling af en forbindelse med formlen

35



hvorefter man fjerner alle beskyttende grupper.

10 De acylerende derivater af syren med formel (XVII) inkluderer syrehalogeniderne (og især syrechloridet), blandede syreanhydrider (såsom syreanhydriderne dannet med pivalinsyre eller et halogenformiat, såsom ethylchlorformiat), samt aktiverede estere (såsom kan dannes med N-hydroxybenztriazol i nærværelsen af et kondensationsmiddel, såsom dicyklohexylcarbodiimid). Acyleringen kan også ud-

15 føres ved anvendelse af den frie syre af forbindelsen med formel (XVII) i nærværelsen af et kondensationsmiddel, såsom dicyklohexylcarbodiimid, carbonyldiimidazol eller et isoxazoliums salt. Som her anvendt omfatter udtrykket "acylerende derivat" af syren med formel (XVII) selve den frie syre i nærværelse af et kondensations-

20 middel, såsom ovenfor beskrevet. Det foretrukne acylerende derivat af syren med formel (XVII) er syrechloridet, **fortrinsvis anvendt i** nærværelsen af et syrebindende middel (og især et tertiær amin syrebindende middel, såsom triethylamin, dimethylanilin eller pyridin).

25 Når acyleringen udføres med et syrehalogenid, er det muligt at anvende et vandigt reaktionsmedium, men et ikke-vandigt medium foretrækkes. Når syreanhydrider, aktiverede estere eller den frie syre i nærværelsen af et kondensationsmiddel anvendes til acyleringen, bør reaktionsmediet være ikke-vandigt. Særligt foretrukne opløsningsmidler til acyleringsreaktionen er halogenerede carbon-

30 hydrider, såsom methylenchlorid og chloroform, men tertiære amider, såsom dimethylacetamid eller dimethylformamid, kan anvendes, lige som andre konventionelle opløsningsmidler, såsom tetrahydrofuran, acetonitril og lignende.

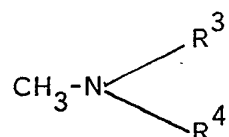
35 Acyleringsreaktionen kan udføres ved en temperatur fra ca. -50°C til ca. $+50^{\circ}\text{C}$. Den udføres dog fortrinsvis ved eller under stuetemperatur og mest foretrukket fra ca. -30°C til ca. 0°C . Det

foretrækkes sædvanligvis at acylere forbindelsen med formel (XVI) med cirka en støkiometrisk mængde af acyleringsmidlet med formel (XVII), selv om et lille overskud (f.eks. 5-25%) af acyleringsmidlet kan anvendes.

05 Det foretrækkes, at forbindelsen med formel (XVI) acyleres i form af dens N-silyl-derivat (når der anvendes et ikke-vandigt reaktionsmedium). Dette foretages hensigtsmæssigt in situ ved blot at tilsætte et passende silyleringsmiddel (f.eks. N,O-bistrimethylsilylacetamid) til opløsningen af forbindelse (XVI) før tilsætningen
10 af acyleringsmidlet med formel (XVII). Det foretrækkes at anvende cirka 3 mol silyleringsmiddel pr. mol forbindelse (XVI), selv om dette dog ikke er kritisk. Silylforbindelsen fjernes let efter acylering ved tilsætning af vand.

De tertiære aminer med formlen

15

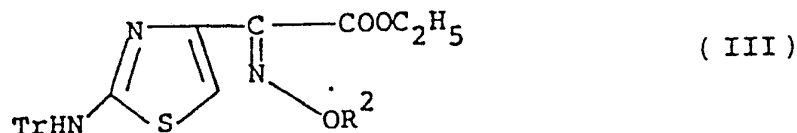


20

som anvendes til fremstillingen af forbindelserne med formel (I), er kommercielt tilgængelige eller fremstilles let ved hjælp af i og for sig kendte fremgangsmåder.

Præparationseksempel 1

25



30

Ethyl-(Z)-2-methoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetat (IIIa)

En blanding af ethyl-(Z)-2-hydroxyimino-2-(2-tritylamino-thiazol-4-yl)acetat (II) (5,00 g, 10,9 mmol), CH₃I (2,04 ml, 32,8 mmol) og K₂CO₃ (4,54 g, 32,8 mmol) i tør dimethylsulfoxid (DMSO) (100 ml) omrørtes ved stuetemperatur natten over og hældtes dernæst i
35 vand (250 ml). Det dannede bundfald opsamledes ved filtrering, vaskedes med vand og tørredes til dannelse af titelforbindelsen (5,15 g, kvantitativt udbytte). Smp. 115^oC (dek.).

NMR: δ^{CDCl_3} ppm 1,32 (3H, t), 3,98, (3H, s), 4,30 (2H, q), 6,42 (1H, s), 7,2 (1H, m), 7,25 (15H, s).

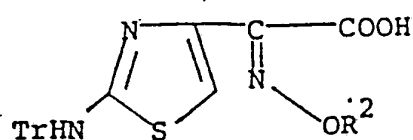
Forbindelse (IIIb) fremstillede ved hjælp af den ovenfor beskrevne almene fremgangsmåde, men under erstatning af methylodid med ethyliodid.

| Forbindelse | R ² | Udbytte (%) | Smp. (°C) | Litteratur (1) |
|-------------|----------------|-------------|----------------------------|--------------------------------|
| | | | | Smp. (°C) |
| (IIIa) | methyl | 100 | 115 ^o (dek.) | ca. 120 ^o (dek.) |
| (IIIb) | ethyl | 67 | 97-98 ^o | * |

* Esteren hydrolyseredes uden isolering

(1) Tetrahedron, 34, 2233 (1978)

Præparationseksempel 2



(IV)

(Z)-2-methoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)eddikesyre (IVa)

Den i præparationseksempel 1 fremstillede ethylester (IIIa) (6,00 g, 12,7 mmol) i ethanol (120 ml) behandlede med 2N NaOH (12,7 ml) ved stuetemperatur natten over. Reaktionsblandingen indstilledes på pH-værdi 8 ved tilsætning af pulveriseret tørre, og opløsningsmidlet afdampedes under reduceret tryk. Remanensen opløstes i vand (100 ml), og opløsningen gjordes sur med 1N HCl til pH-værdi 2 og ekstraheredes dernæst med ethylacetat (3 x 50 ml). De forenede ekstrakter vaskedes med en mættet vandig NaCl-opløsning, tørredes og indampedes. Remanensen krystalliseredes fra ethylacetat-hexan til dannelse af 5,56 g (udbytte 98%) af titelforbindingen. Smp. 138-143^oC (dek.).

NMR: δ^{CDCl_3} ppm 3,89 (3H, s), 6,52 (1H, s), 7,2 (15H, s).

Forbindelser (IVb) fremstilledes ved hjælp af den ovenfor anførte almene fremgangsmåde.

| 05 Forbindelse | R^2 | Udbytte (%) | Smp. | Litteratur (1) |
|-------------------|--------|-------------|------------------------------|---------------------------------|
| | | | ($^{\circ}\text{C}$, dek.) | Smp. ($^{\circ}\text{C}$ dek.) |
| (IVa) | methyl | 98 | 138-143 | ca. 140 |
| (IVb) | ethyl | 85 | 140-145 | ikke rapporteret |

10

(1) Tetrahedron, 34, 2233 (1978)

Præparationseksempel 3

Benzhydryl-3-hydroxymethyl-7-phenylacetamido-3-cephem-4-carboxylat (VIII)

15

Til en omrørt suspension af fosfatpuffer (pH 7, 162,5 ml) og hvedeklid (20 g, tør) ved stuetemperatur sættes 7-phenylacetamidocephalosporansyre, natriumsalt (5 g, 12,1 mmol) i én portion. Reaktionsforløbet måltet ved HPLC, indtil hydrolysen var komplet (5 timer). Suspensionen filtreredes til fjernelse af hvedekliiddet, og filtratet afkøledes til 5-10 $^{\circ}\text{C}$ til ekstraktionsesterificering. Methylenchlorid (32 ml) sættes til den afkølede opløsning, efterfulgt af en 0,5 M opløsning af diphenyldiazomethan i methylenchlorid (24 ml). pH-værdien indstilledes til 3,0 med 28% phosphorsyre. Efter 1 time hævedes reaktionsblandingsens temperatur til 20 $^{\circ}\text{C}$. Heptan (56 ml) tilsættes langsomt, og den resulterende krystallinske titelforbindelse genvandtes ved filtrering. Udbyttet af titelforbindelsen var 3,0 g (50%).

20

25

30

Præparationseksempel 4

Benzhydryl-7-amino-3-chlormethyl-3-cephem-4-carboxylat (V)

Til en opløsning af PCl_5 (8,3 g, 40 mmol) i CH_2Cl_2 (100 ml) sættes pyridin (3,2 g, 40 mmol), og blandingen omrørtes i 20 minutter ved 20 $^{\circ}\text{C}$. Til blandingen sættes benzhydryl-3-hydroxymethyl-7-phenylacetamido-3-cephem-4-carboxylat som fremstillet i præparationseksempel 3 (5,1 g, 10 mmol) under omrøring ved -40 $^{\circ}\text{C}$, i én portion. Blandingens omrørtes ved -10 $^{\circ}\text{C}$ i 15 minutter og henstod

35

ved -10°C til -15°C i 7 timer. Til den afkølede opløsning (-20°C)
sattes propan-1,3-diol (10 ml), og blandingen henstod ved -20°C i
16 timer og dernæst ved stuetemperatur i 20 minutter under omrør-
ring. Den resulterende opløsning vaskedes med isvand (2 x 20 ml)
05 og mættet vandig NaCl (10 ml), tørredes over MgSO_4 og koncentre-
redes i vakuum. Den gummiagtige remanens (12 g) opløstes i en
blanding af CHCl_3 og n-hexan (2:1), og underkastedes kromatografi
under anvendelse af en silicagelsøjle (200 g) og det samme opløs-
ningsmiddel som elueringsmiddel. Fraktioner indeholdende titelfor-
bindelsen afdampedes i vakuum, og remanensen tritureredes med
10 n-hexan, hvilket gav titelforbindelsen (2,1 g, 51%), der smeltede
ved $>110^{\circ}\text{C}$ (dek.).

IR: ν_{KBr} 3400, 2800, 1785, 1725 cm^{-1} .

UV: λ_{max} EtOH 265 nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 160).

NMR: δ ppm DMSO-d₆ + CDCl_3 3,69 (2H, s), 4,43 (2H, s), 5,09
(1H, d, J = 4,5 Hz), 5,24 (1H, d, J
= 4,5 Hz), 6,87 (1H, s), 7,3 (10H,
20 m).

Præparationseksempel 5

Benzhydryl-3-chlormethyl-7-[(Z)-2-methoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carboxylat (VIa)

25 Benzhydryl-7-amino-3-chlormethyl-3-cephem-4-carboxylat som
fremstillet i præparationseksempel 4 (2,29 g, 5,52 mmol) i CH_3CN
(57 ml) behandlede med bis(trimethylsilyl)acetamid (BSA, 4,09 ml,
16,6 mmol) ved stuetemperatur i 50 minutter til dannelse af en klar
opløsning. Til opløsningen sattes en syrechloridopløsning, der var
30 fremstillet ud fra (Z)-2-methoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-
eddikesyre (IVa) (2,04 g, 4,60 mmol) og PCl_5 (1,15 g, 5,52 mmol) i
metylenchlorid (20 ml). Blandingen omrørtes ved stuetemperatur i
30 minutter, hældtes i koldt vand (200 ml) og ekstraheredes med
ethylacetat (3 x 100 ml). De kombinerede ekstrakter vaskedes med
35 vandig NaCl, tørredes og inddampedes. Den tiloversblevne sirup (4
g) kromatograferedes successivt på en silicagelsøjle (150 g) ved

eluering med 10:1 og 3:1 blandinger af toluen og ethylacetat. Fraktionerne indeholdende den ønskede forbindelse kombineredes og afdampedes, hvilket gav 2,61 g (68%) af (VIa) som et amorft pulver.

05 NMR : δ^{CDCl_3} ppm 3,50 (2H, s), 4,02 (3H, s), 4,33 (2H, s),
4,98 (1H, d), 5,87 (1H, q), 6,65 (1H, s),
6,90 (1H, s), 7,3 (25 H, m).

Præparationseksempel 6

10 Benzhydryl-3-iodmethyl-7-[(Z)-2-methoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carboxylat (VIIa)

En blanding af 3-chlormethyl-derivatet som fremstillet i præparationseksempel 5 (VIa) (1,50 g, 1,79 mmol) og NaI (1,34 g, 8,93 mmol) i methylethylketon (30 ml) omrørtes ved stuetemperatur i 1 time. Efter afdampning af opløsningsmidlet opløstes remanensen i ethylacetat (100 ml) og vaskedes med vand, vandig $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ og vandig NaCl, tørredes og inddampedes, hvilket gav titelforbindelsen (VIIa) (1,47 g, 89%) som et amorft pulver.

15 NMR : δ^{CDCl_3} ppm 3,55 (2H, ABq), 4,00 (3H, s), 4,25 (2H, s), 4,97 (1H, d), 5,80 (1H, q), 6,65 (1H, s),
20 6,90 (1H, s), 7,3 (25H, m).

Præparationseksempel 7

25 Benzhydryl-3-chlormethyl-7-[(Z)-2-ethoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carboxylat (VIb)

Til en opløsning af (Z)-2-ethoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)eddikesyre (IVb) (1,095 g, 2,4 mmol) i dichlormethan (20 ml) sættes phosphor-pentachlorid (500 mg). Efter omrøring i 1 time ved stuetemperatur sættes blandingen i én portion til en isafkølet opløsning af forbindelse (V) (1,083 g, 2,4 mmol) og BSA (1 ml) i dichlormethan (20 ml). Efter omrøring i 0,5 time hældtes reaktionsblandingen i 10% vandig NaHCO_3 (200 ml) og ekstraheredes med CHCl_3 (100 ml). Ekstrakten vaskedes med vand, tørredes over MgSO_4 og inddampedes under reduceret tryk. Remanensen kromatograferedes på en silikagelsøjle. Eluering med CHCl_3 gav (VIb) som et amorft pulver, 1,76 g (86%).

35 NMR : δ^{CDCl_3} ppm 1,40 (3H, t, CH_2CH_3), 3,53 (2H, ABq, 2-CH_2), 4,37 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{Cl}$), 4,60 (2H,

q, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,90 (1H, d, 6-H), 5,89 (1H, d, 7-H), 6,88 (1H, s, thiazol-H), 6,91 (1H, s, benzhydryl-CH).

05 Præparationseksempel 8

Diphenylmethyl-7-[(Z)-2-ethoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-iodmethyl-3-cephem-4-carboxylat (VIIb)

En blanding af (VIb) som fremstillet i præparationseksempel 7 (1,07 g, 1,25 mmol) og NaI (562 mg, 2,75 mmol) i acetone (20 ml) omrørtes i 1 time. Blandingen filtreredes og filtratet hældtes i vand og ekstraheredes med ethylacetat. Det organiske lag vaskedes successivt med 5% vandig $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, vand og mættet vandig NaCl, tørredes over MgSO_4 og inddampedes, hvilket gav 1,04 g (89%) af forbindelse (VIIb).

15. NMR : δ^{CDCl_3} ppm 3,55 (2H, q, 2- CH_2), 4,27 (2H, s, CH_2I), 5,02 (1H, d, 6-H), 5,87 (1H, d, 7-H), 6,68 (1H, s, thiazolring H), 6,93 (1H, s, benzhydryl-CH).

20 Eksempel 1

7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(trimethylammonium)methyl-3-cephem-4-carboxylat (Ia)

En 1 M opløsning af trimethylamin i diethylether (1 ml, 1 mmol) sættes til en omrørt suspension af benzhydryl-3-iodmethyl-7-[(Z)-2-methoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carboxylat (VIIa) (468 mg, 0,5 mmol) i diethylether (30 ml), og blandingen omrørtes i 1,5 time. Det udfældede kvaternære salt (XVa) opsamledes ved filtrering (410 mg, 82% udbytte), og trifluoreddikesyre (TFE) (3 ml) tilsattes. Denne blanding omrørtes i 1,5 time ved stuetemperatur og inddampedes dernæst til tørhed under reduceret tryk under 20°C . Remanensen tritureredes med ether, og det udfældede TFE-salt opsamledes ved filtrering (udbytte 365 mg), opløstes i en lille smule methanol og kromatograferedes på en kolonne af HP-20 harpiks (1,8 x 20 cm). Kolonnen elueredes med vand (ca. 1 liter) og dernæst med 30% vandig methanol (0,5 l). Det methanoliske eluat indampedes under reduceret tryk under 40°C , og remanensen frysetørredes til dannelse af den rå titelforbindelse

(udbytte 129 mg). Forholdet af Δ^2/Δ^3 -isomere i det rå produkt var 1:2, bestemt ved HPLC. Produktet rensedes ved HPLC ("Lichrosorb RP-18", 8 x 300 mm) elueret med 1/100M $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ (pH 7,2): CH_3OH = 85:15. HPLC-eluatet kromatograferedes på en kolonne af HP-20
 05 (1,8 x 15 cm) til fjernelse af det uorganiske salt. Kolonnen eluere-
 des med vand (0,5 l) og dernæst med 30% vandig methanol (0,5 l).
 Det methanoliske eluat indampedes under reduceret tryk under
 40°C, og remanensen frysetørredes til dannelse af titelforbindelsen
 (Ia) som et amorft pulver. Udbytte 75 mg (33%, baseret på (VIIa)).
 10 Produktet dekomponerede gradvist over 160°C. Skønnet renhed 80%.

KBr
 IR: ν cm^{-1} 3600-3000, 1775, 1660, 1610, 1540, 1350, 1030.
 max

phosphatpuffer (1/15M, pH 7)
 15 UV: λ nm(ϵ) 235 (15.700), 257
 max (15.400).

NMR: $\delta^{\text{D}_2\text{O}}$ ppm 3,25 (9H, s, $\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$), 4,10 (3H, s,
 OCH_3), 5,47 (1H, d, 4Hz, 6-H), 5,96 (1H,
 20 d, 4Hz, 7-H), 7,10 (1H, s, thiazol-H).

Eksempel 2

7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[N,N-di-
methyl-N-(2-hydroxyethyl)ammonium]methyl-3-cephem-4-carboxylat
 (Ib)

25 Den almene fremgangsmåde i eksempel 1 gentoges, bortset fra
 at den dér anvendte trimethylamin erstattedes af en ækvimolær
 mængde N,N-dimethylethanolamin. Det rå produkt havde et $\Delta^2:\Delta^3$ -
 -forhold på 1:2. Efter rensning opnåedes titelforbindelsen i 17%
 30 udbytte og dekomponerede over 160°C. Skønnet renhed 90%.

Eksempel 3

7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(N,N-di-
methyl-N-allylammonium)methyl-3-cephem-4-carboxylat (Ic)

35 Den almene fremgangsmåde i eksempel 1 gentoges, bortset fra
 at den dér anvendte trimethylamin erstattedes af en ækvimolær
 mængde N,N-dimethylallylamin. Det rå produkt havde et $\Delta^2:\Delta^3$ -for-

hold på 1:4:5. Efter rensning opnåedes titelforbindelsen i 14% udbytte og dekomponerede over 150°C. Skønnet renhed 80%.

Eksempel 4

05 7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[N,N-dimethyl-N-(3-pyridylmethyl)ammonium]methyl-3-cephem-4-carboxylat (Id)

Den almene fremgangsmåde i eksempel 1 gentoges, bortset fra at den dér anvendte trimethylamin erstattedes af en ækvimolær
10 mængde 3-(dimethylaminomethyl)pyridin. Det rå produkt havde et $\Delta^2:\Delta^3$ -forhold på 1:4:3. Efter rensning opnåedes titelforbindelsen i 17% udbytte og dekomponerede over 170°C. Skønnet renhed 75%.

Eksempel 5

15 7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[N,N-dimethyl-N-(2-dimethylaminoethyl)ammonium]methyl-3-cephem-4-carboxylat (Ie)

Den almene fremgangsmåde i eksempel 1 gentoges, bortset fra at den dér anvendte trimethylamin erstattedes af en ækvimolær
20 mængde 1,2-bis(dimethylamino)ethan. Det rå produkt havde et $\Delta^2:\Delta^3$ -forhold på 1:1. Efter rensning opnåedes titelforbindelsen i 14% udbytte og dekomponerede over 150°C. Skønnet renhed 65%.

Eksempel 6

25 7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(N,N-dimethyl-N-ethylammonium)methyl-3-cephem-4-carboxylat (If)

Den almene fremgangsmåde i eksempel 1 gentoges, bortset fra at den dér anvendte trimethylamin erstattedes af en ækvimolær
30 mængde N,N-dimethylethylamin. Det rå produkt havde et $\Delta^2:\Delta^3$ -forhold på 1:1. Efter rensning opnåedes titelforbindelsen i 15% udbytte og dekomponerede over 150°C. Skønnet renhed 77%.

Eksempel 7

35 7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(N,N-diethyl-N-methylammonium)methyl-3-cephem-4-carboxylat (Ig)

Den almene fremgangsmåde i eksempel 1 gentoges, bortset fra at den dér anvendte trimethylamin erstattedes af en ækvimolær

mængde diethylamin. Det rå produkt havde et $\Delta^2:\Delta^3$ -forhold på 1:1. Efter rensning opnåedes titelforbindelsen i 10% udbytte og dekomponerede over 150°C . Skønnet renhed 65%.

05 Eksempel 8

7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-ethoxyiminoacetamido]-3-(trimethylammonium)methyl-3-cephem-4-carboxylat (Ih)

Den almene fremgangsmåde i eksempel 1 gentoges, bortset fra at benzhydryl-3-iodmethyl-7-[(Z)-2-methoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)acetamido]-3-cephem-4-carboxylatet (VIIa) erstattedes af en ækvimolær mængde af den tilsvarende ethoxyimino-forbindelse (VIIb) (fremstillet i præparationseksempel 8). Det rå produkt havde et $\Delta^2:\Delta^3$ -forhold på 3:1. Efter rensning opnåedes titelforbindelsen i 3% udbytte og dekomponerede over 150°C . Skønnet renhed 70%.

15

Spektraldata for forbindelserne fra eksempel 2-8

(a) Intrarøde spektre (KBr)

Alle produkterne gav lignende infrarøde spektre: $1770\text{-}1775\text{ cm}^{-1}$ (β -lactam C = O), 1660 cm^{-1} (CONH), 1610 cm^{-1} (COO^-).

20

(b) Ultraviolette spektre (1/15 M fosfatpuffer; pH 7)

Alle produkterne, bortset fra produktet fra eksempel 4, udviste lignende spektre: 235 nM (ϵ 15.700-16.400), 257 nM (ϵ 15.400-16.000). Forbindelsen fra eksempel 4 udviste: 235 nM (ϵ 17.600), 255 nM (ϵ 18.600, sh), 260 nM (ϵ 19.000), 266 nM (ϵ 17.900, sh).

25

(c) NMR-spektre (D_2O)

30

35

| | For- bindel- se ifølge eksempel | Kemiske skifteverdier (dpm) | | | | | Andre |
|----|--|--|------------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------|--|
| | | N ⁺ -CH ₃ (s) | O-CH ₃ (3H, s) | 6-H (1H, d, 4-5 Hz) | 7-H (1H, d, 4-5 Hz) | thiazol-H (1H, s) | |
| 05 | 2 | 3,20 (3H) 3,25 (3H) | 4,10 | 5,46 | 5,90 | 7,10 | |
| 10 | 3 | 3,08 (3H) 3,15 (3H) | 4,10 | 5,46 | | 7,10 | 5,6-6,4 (4H, m, 7-H, CH = CH ₂) |
| 15 | 4 | 3,04 (3H) 3,21 (3H) | 4,09 | 5,45 | 5,94 | 7,06 | 4,75 (2H, s, PyrCH ₂) 7,66 (1H, d-d, 8&4 Hz, Pyr-H) 8,12 (1H, d, 8 Hz, Pyr-H) 8,74 (2H, s, Pyr-H) |
| 20 | 5 | 3,18 (3H) 3,25 (3H) | 4,10 | 5,45 | 5,90 | 7,10 | 2,50 (6H, s, N(CH ₃) ₂) |
| 25 | 6 | 3,10 (3H) 3,15 (3H) | 4,10 | 5,45 | 5,90 | 7,10 | 1,48 (3H, t 7 Hz, CH ₂ CH ₃) |
| 30 | 7 | 3,05 (3H) | 4,10 | 5,44 | 5,95 | 7,10 | 1,45 (6H, t, 7 Hz, CH ₂ CH ₃) |
| 35 | 8 | 3,25 (9H) | -- | 5,50 | 5,97 | 7,10 | 1,45 (3H, t 7 Hz, CH ₂ CH ₃) |

Det har vist sig, at både $\Delta^2:\Delta^3$ -forholdet og udbyttet af produktet kan forbedres, såfremt filtratet fra det oprindeligt udfældede kvaternære salt (XV) får lov at henstå i et kort tidsrum og genfiltreres gennem lejet af oprindeligt udvundet forbindelse (XV), især såfremt dette genfiltreringstrin gentages adskillige gange. Udbyttet kan også forøges noget, såfremt en lille smule af den oprindelige tertiære amin-reaktant sættes til dette filtrat. Dette er vist i det følgende eksempel, som er en variation af eksempel 1.

10 Eksempel 9

7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(trimethylammonium)methyl-3-cephem-4-carboxylat (Ia)

En opløsning af trimethylamin (1 M opløsning i ether, 10 ml) sættes i én portion til en omrørt opløsning af iodid-forbindelsen (VIIa) (4,68 g, 5 mmol) i ether (500 ml). Blandingen omrørtes i 10 minutter, og det udfældede kvaternære salt (XVa) opsamledes ved filtrering og vaskedes med en lille smule ether. Filtratet og vaskevæskerne forenedes og henstod ved stuetemperatur i yderligere 10 minutter, og det andet bundfald, som udskilte, opsamledes ved filtrering på samme tragt, hvorpå det første bundfald holdtes som et leje. Filtratet filtreredes tre gange på samme måde med 10 minutters intervaller til frembringelse af det kvaternære salt (XVa) (3,58 g, 72% fra VIIa). Til det endelige filtrat sættes en opløsning af trimethylamin (1M opløsning i ether, 2 ml), og den samme genfiltreringsoperation gentoges tre yderligere gange med 10 minutters intervaller til dannelse af yderligere XVa (0,56 g, 11%). Til det resulterende filtrat sættes yderligere 1 M trimethylaminopløsning (1 ml), og genfiltreringsoperationen gentoges yderligere to gange med 10 minutters intervaller til dannelse af et tredje udbytte af (XVa) (0,134 g, 2,7%). Det totale udbytte af (XVa) var 4,27 g (86%).

En blanding af (XVa) (4,20 g, 4,22 mmol), anisol (1 ml) og TFE (40 ml) omrørtes i 1,5 timer ved stuetemperatur. Blandingen indampedes under reduceret tryk under 20°C, og den mørke re-manens tritureredes med isopropylether (300 ml) til fældning af TFE-saltet (3,50 g), der opsamledes ved filtrering og tørredes under reduceret tryk. TFE-saltet opløstes i methanol (50 ml), behandledes med en lille smule trækul og filtreredes. Filtratet kon-

centreredes under reduceret tryk, og natrium-2-ethylhexanoat (1 M opløsning i ethylacetat, 15 ml) sættes til koncentratet. Blandingen fortyndedes med ethylacetat (300 ml) til fældning af den rå titelforbindelse (2,36 g, skønnet renhed 50%), der opsamledes ved filtrering, vaskedes med en lille smule ethylacetat og tørredes. Forholdet af Δ^2 -isomer til Δ^3 -isomer i det rå produkt var 1:4 (HPLC, "Lichrosorb RP-18; mobil fase, 1/100 M ammoniumphosphatpuffer, pH 7 - CH₃OH, 90:10; retentionstid, Δ^2 -isomer 6' 54", Δ^3 -isomer 8' 29").

Det rå produkt (2,36 g) opløstes i en lille smule vand og rensedes under anvendelse af HPLC (Waters Associates, System 500, PrepPAK 500/C₁₈; mobil fase, 7% methanol). HPLC-eluatet indeholdende produktet koncentreredes under reduceret tryk under 35°C, og koncentratet frysetørredes til dannelse af titelforbindelsen. Udbytte 959 mg (42%, baseret på iodidet (VIIa)). Amorft pulver. Skønnet renhed 80% (ved HPLC). Forholdet af Δ^2 -isomer til Δ^3 -isomer var 1:17. Produktet dekomponerede gradvist over 160°C.

20

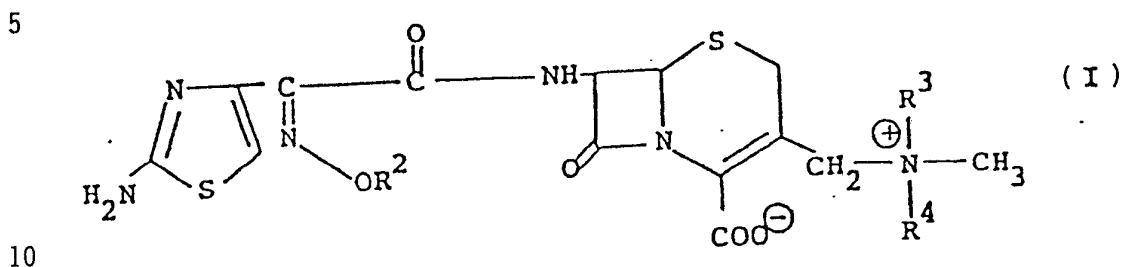
25

30

35

PATENTKRAV

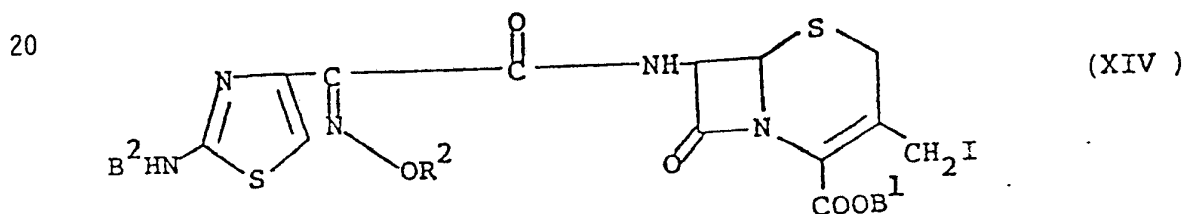
1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af cephalosporinderivater med den almene formel



hvor R^2 og R^3 , som kan være ens eller forskellige, betegner methyl eller ethyl, og R^4 betegner methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, allyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-(dimethylamino)ethyl, pyridylmethyl, pyridylethyl, benzyl eller phenethyl, samt non-toxiske, farmaceutisk acceptable salte og solvater deraf, KENDETEGNET ved, AT man

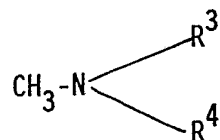
15

a) omsætter en forbindelse med formlen



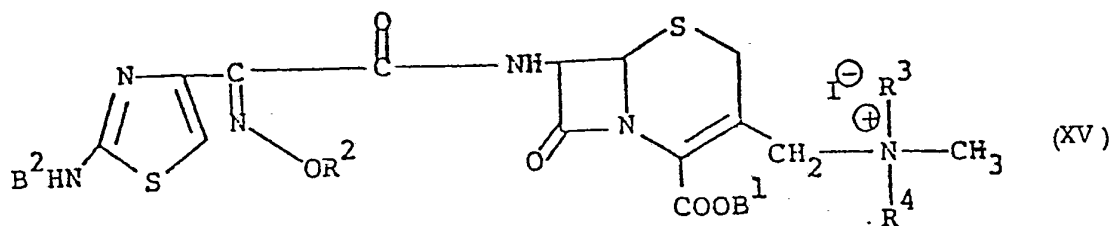
hvor R^2 har den ovenfor angivne betydning, B^1 betegner en konventionel carboxylbeskyttende gruppe, og B^2 betegner en konventionel aminobeskyttende gruppe, med en tertiær amin med den almene formel

30



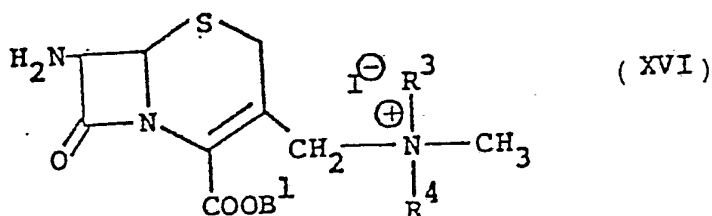
35 hvor R^3 og R^4 har de ovenfor angivne betydninger, til fremstilling af en forbindelse med formlen

30



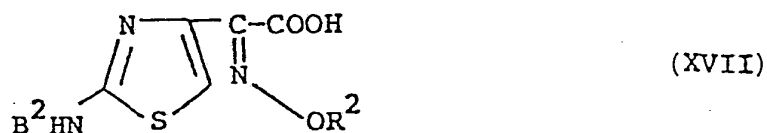
hvorefter man fjerner alle beskyttende grupper ved hjælp af konventionelle midler, og/eller om ønsket omdanner forbindelsen med formel (I) til et non-toxisk, farmaceutisk acceptabelt salt eller solvat deraf, eller b) acylerer en forbindelse med formlen

10



eller et N-silyl-derivat deraf, hvori B¹ betegner hydrogen eller en konventionel carboxylbeskyttende gruppe, og R³ og R⁴ har de ovenfor angivne betydninger, med et acylerende derivat af en syre med formlen

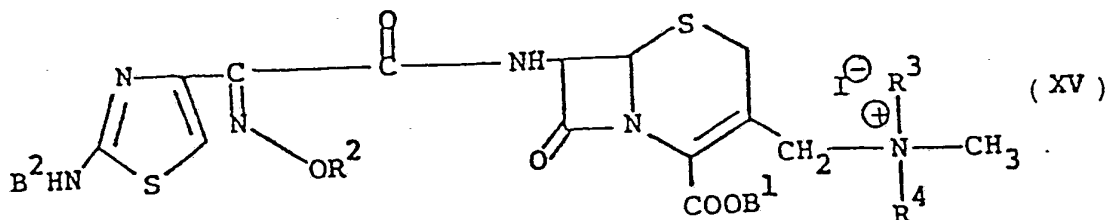
20



30

35

hvori B² er en konventionel aminobeskyttende gruppe, og R² har den ovenfor angivne betydning, til fremstilling af en forbindelse med formlen

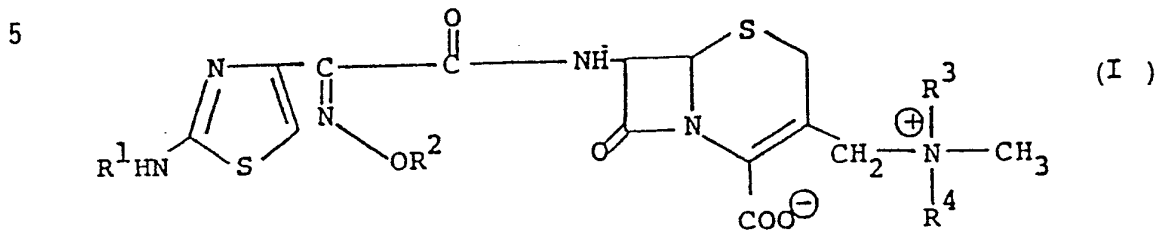


35

hvorefter man fjerner alle beskyttende grupper ved hjælp af konventionelle midler, og/eller om ønsket omdanner en forbindelse med formel (I) til et non-toxisk, farmaceutisk acceptabelt salt eller

solvat deraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af forbindelser med formlen



10

hvor R^1 betegner hydrogen, R^2 betegner methyl, R^3 betegner methyl eller ethyl, og R^4 betegner methyl, ethyl, 2-hydroxyethyl, 2-(dimethylamino)ethyl, allyl eller pyridylmethyl, eller et non-toxisk, farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt eller solvat

15 deraf, KENDETEGNET ved, AT man omsætter en blanding af benzhydryl-7-amino-3-chlormethyl-3-cephem-4-carboxylat og bis-(trimethylsilyl)acetamid, med et syrechlorid af (Z)-2-methoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-eddikesyre i et organisk opløsningsmiddel til dannelselse af det tilsvarende 3-chlormethyl-3-cephem-derivat,

20 hvorefter man omsætter dette 3-chlormethyl-3-cephem-derivat med et alkalimetalioididsalt i et organisk opløsningsmiddel til dannelselse af det tilsvarende 3-iodmethyl-3-cephem-derivat, yderligere omsætter dette 3-iodmethyl-3-cephem-derivat i et organisk opløsningsmiddel med trimethylamin eller N,N-dimethylethanolamin eller N,N-dimethylallyl-

25 amin eller 3-(dimethylamino-methyl)pyridin eller 1,2-bis(dimethylamino)ethan eller N,N-dimethylethylamin eller diethylmethylamin, til dannelselse af det tilsvarende kvaternære salt, og endelig afblokerer det kvaternære salt til dannelselse af

30 7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(trimethylammonium)methyl-3-cephem-4-carboxylat (Ia)

eller

7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[N,N-dimethyl-N-(2-hydroxyethyl)ammonium]methyl-3-cephem-4-carboxylat (Ib)

35 eller

7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[N,N-dimethyl-N-allylammonium]methyl-3-cephem-4-carboxylat (Ic)

eller

7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[N,N-dimethyl-N-(3-pyridylmethyl)ammonium]methyl-3-cephem-4-carboxylat (Id)

eller

5 7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[N,N-dimethyl-N-(2-dimethylaminoethyl)ammonium]methyl-3-cephem-4-carboxylat (Ie)

eller

10 7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[N,N-dimethyl-N-ethylammonium]methyl-3-cephem-4-carboxylat (If)

eller

7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[N,N-diethyl-N-methylammonium]methyl-3-cephem-4-carboxylat (Ig)

15 og/eller om ønsket omdanner forbindelserne (Ia) til (Ig) til et non-toxisk, farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt eller solvat deraf.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af forbindelsen 7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-ethoxyiminoacetamido]-3-(trimethylammonium)methyl-3-cephem-4-carboxylat (Ih), KENDETEG-
20 NET ved, AT man omsætter en blanding af benzhydryl-7-amino-3-chlormethyl-3-cephem-4-carboxylat og bis(trimethylsilyl)acetamid med et syrechlorid af (Z)-2-ethoxyimino-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-eddikesyre i et organisk opløsningsmiddel til dannelse af det tilsvarende 3-chlormethyl-3-cephem-derivat, dernæst omsætter dette
25 3-chlormethyl-3-cephem-derivat med et alkalimetalioidsalt til dannelse af det tilsvarende 3-iodmethyl-3-cephem-derivat, dernæst yderligere omsætter dette 3-iodmethyl-3-cephem-derivat med trimethylamin i et organisk opløsningsmiddel til dannelse af det tilsvarende kvaternære salt, og endelig afblokerer dette kvaternære salt til dannelse af
30 titelforbindelsen (Ih).