



⑩ A Terinzagelegging ⑪ 8303955

Nederland

⑲ NL

⑤④ Nieuwe cefalosporines, werkwijzen ter bereiding ervan, antibacteriële middelen die hen bevatten, tussenprodukten ervan en werkwijze ter bereiding van de tussenprodukten.

⑤① Int.Cl³: C07D 501/46, A61K31/545.

⑦① Aanvrager: Toyama Chemical Co., Ltd. te Tokio.

⑦④ Gem.: Ir. L.W. Kooy c.s.
Octroobureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

②① Aanvraag Nr. 8303955.

②② Ingediend 17 november 1983.

③② Voorrang vanaf 17 november 1982, 19 april 1983, 27 oktober 1983.

③③ Land van voorrang: Japan (JP).

③① Nummers van de voorrangsaanvragen: 200382/82, 67871/83, , 199945/83.

⑥② --

④③ Ter inzage gelegd 18 juni 1984.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Reg.No.120.030/Bnt/JvdB

Nieuwe cefalosporines, werkwijzen ter bereiding ervan, anti-bacteriële middelen die hen bevatten, tussenprodukten ervan en werkwijze ter bereiding van de tussenprodukten.

5 De uitvinding heeft betrekking op nieuwe cefalosporines, werkwijzen ter bereiding van genoemde cefalosporines, een antibacterieel middel dat genoemde cefalosporines bevat, tussenprodukten ter bereiding van genoemde cefalosporines en een werkwijze ter bereiding van genoemde tussenprodukten.

10 De onderhavige uitvinders hebben onderzoeken gedaan met het doel verbindingen te vinden met een breed anti-bacterieel spectrum, die een uitstekende anti-bacteriële activiteit vertonen ten opzichte van gram-positieve en gram-negatieve bacteriën, die stabiel zijn tegen β -lactamase geproduceerd door bacteriën, een lage giftigheid hebben, en tegelijkertijd goed absorbeerbaar zijn langs orale of parenterale toedieningsweg en die een uitstekend therapeutisch effect hebben op de ziektes van mensen en dieren. Als resultaat werd gevonden dat nieuwe cefalosporines gekenmerkt door dat een al of niet gesubstitueerde 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl, 2-oxo 1,2-dihydropyrazinyl, 3,6-dioxo 1,2,3,6-tetrahydropyridazinyl of 6-oxo 1,6-dihydropyridazinyl 20 verbonden is met de exomethyleengroep op de 3-plaats van de cefem-ring door een koolstof-stikstofbinding en de groep van de formule 20, waarin A, R₄ en R₅ de hieronder genoemde betekenis hebben, verbonden aan de aminogroep op de 7-plaats, de bovengenoemde uitstekende eigenschappen hebben.

25 Het is een doel van de uitvinding te voorzien in nieuwe cefalosporines met de bovengenoemde chemische structurele kenmerken en met een breed antibacterieel spectrum, die stabiel zijn tegen β -lactamase geproduceerd door bacteriën, een lage giftigheid hebben, en goed ge- 30 absorbeerd worden bij orale of parenterale toediening, en die een uitstekend therapeutisch effect hebben op de ziektes

8303955

BAD ORIGINAL

van mens en dier.

Het is een ander doel van de uitvinding te voorzien in een werkwijze ter bereiding van genoemde nieuwe cefalosporines.

5 Het is een verder doel van de uitvinding te voorzien in een antibacterieel middel, dat genoemde cefalosporines bevat.

Het is nog een verder doel van de uitvinding te voorzien in tussenprodukten ter bereiding van genoemde nieuwe cefalosporines en te voorzien in een werkwijze ter bereiding van genoemde tussenprodukten.

10 Andere doeleinden en voordelen van de uitvinding zullen duidelijk worden uit de volgende beschrijving.

15 Volgens de uitvinding voorziet men in een nieuw cefalosporine, in het bijzonder een cefalosporine voorgesteld door de formule 1 of een zout ervan, waarin R_1 een waterstofatoom voorstelt of een carboxylbeschermende groep en R_2 een groep voorstelt van de formules 23-26 waarin

20 R_6 een waterstofatoom, een hydroxylgroep, een nitrogroep, een carbamylgroep, een thiocarbamylgroep, een sulfamylgroep of een al of niet gesubstitueerde alkyl, alkenyl, alkynyl, alka-

25 dienyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkadienyl, aryl, aralkyl, acyl, alkoxy, alkylthio, acyloxy, cycloalkyloxy, aryloxy, alkoxy-carbonyl, cycloalkyloxy-carbonyl, acyloxy-carbonyl, aralkyloxy-carbonyl, alkylsulfonyl, cycloalkylsulfonyl, arylsulfonyl, heterocyclische sulfonyl, alkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl, alkylthiocarbamoyl, dialkylthiocarbamoyl, acylcarbamoyl, acylthiocarbamoyl, alkylsulfonylcarbamoyl, arylsulfonylcarbamoyl, alkylsulfonylthiocarbamoyl, arylsulfonylthiocarbamoyl, alkylsulfamoyl, dialkylsulfamoyl, alkoxythiocarbonyl, alkylideenamino, cycloalkylmethyleenamino, arylmethyleenamino, heterocyclische methyleenamino of heterocyclische groep, of een groep van de formule 27 (waarin R_{16}

30 en R_{17} , die gelijk of verschillend kunnen zijn, een waterstofatoom of een alkylgroep voorstellen of samen met hun aangren-

35

8303955

zende stikstofatoom een ring kunnen vormen) en elk van de groepen R_{7-12} , R_{14} en R_{15} , die gelijk of verschillend kunnen zijn, een waterstofatoom, een halogeenatoom of een al of niet gesubstitueerde alkyl, aralkyl of arylgroep; R_{13} een waterstofatoom, halogeenatoom, een carboxyl, sulfo, carbamyl of thiocarbamylgroep, of een al of niet gesubstitueerde alkyl, aralkyl, aryl, alkoxy, alkylthio, acyl, alkokycarbonyl, cycloalkyloxycarbonyl, acyloxycarbonyl, aralkyloxycarbonyl, alkylsulfonyl, cycloalkylsulfonyl, arylsulfonyl, heterocyclische sulfonyl, alkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl, alkylthiocarbamoyl, dialkylthiocarbamoyl, acylcarbamoyl, acylthiocarbamoyl, alkylsulfonylcarbamoyl, arylsulfonylcarbamoyl, alkylsulfonylthiocarbamoyl of arylsulfonylthiocarbamoylgroep; R_3 een waterstofatoom of een alkoxygroep; R_4 een waterstofatoom of een halogeenatoom; R_5 een waterstofatoom of een al of niet beschermde aminogroep; en A een groep voorstelt van de formule $-CH_2-$ of een groep van de formule 21, waarin R_{18} waterstof, een al of niet gesubstitueerde alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aralkyl, aryl, heterocyclische groep of een hydroxylbeschermende groep; of een groep van de formule 22 (waarin R_{19} en R_{20} , die gelijk of verschillend kunnen zijn, een hydroxy, alkyl, aralkyl, aryl, alkoxy, aralkyloxy of aryl-oxygroep voorstellen) en de binding $\sim\sim\sim$ betekent dat de verbinding een syn-isomeer of een anti-isomeer of een mengsel ervan kan zijn.

De uitvinding voorziet ook in een werkwijze ter bereiding van genoemde cefalosporines of zouten ervan, een antibacterieel middel dat genoemde cefalosporines bevat, tussenprodukten ter bereiding van genoemde cefalosporines en een werkwijze ter bereiding van genoemde tussenprodukten.

De uitvinding zal hieronder verder in detail worden geïllustreerd.

Tenzij anders aangegeven wordt onder de term "alkyl" verstaan een rechte of vertakte C_{1-14} alkylgroep waaronder bijvoorbeeld methyl, ethyl, n-propyl,

8303955

iso-propyl, n-butyl, isobutyl, secundair butyl, tertiair butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, dodecyl, lauryl en dergelijke; onder de term "alkoxy" de -O-alkylgroep, waarin de alkyl is als hierboven gedefinieerd; de term "lager alkyl" een rechte of vertakte C₁₋₅ alkylketen is waaronder bijvoorbeeld methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, secundair butyl, tertiair butyl, pentyl en dergelijke; onder de term "lager alkoxy" de -O-lager alkylgroep, waarin het lager alkyl is als boven gedefinieerd, de term "acyl" een formylgroep, een C₂₋₅ alkanoylgroep waaronder bijvoorbeeld acetyl, propionyl, isovaleryl, pivaloyl, pentaancarbonyl en dergelijke; een C₅₋₈ cycloalkaancarbonylgroep waaronder bijvoorbeeld cyclopentylcarbonyl, cyclohexylcarbonyl en dergelijke; een aroylgroep waaronder bijvoorbeeld benzoyl, toluyl, 2-naftyl en dergelijke; en een heterocyclische carbonylgroep waaronder bijvoorbeeld thenyl, 3-furoyl, nicotinyl en dergelijke, de term "acyloxy" de -O-acylgroep, waarin het acyl de eerder gegeven betekenis heeft; de term "alkylthio" de -S-alkylgroep, waarin het alkyl de eerder gegeven betekenis heeft; de term "alkenyl" een C₂₋₁₀ alkenyl waaronder bijvoorbeeld vinyl, allyl, isopropenyl, 2-pentenyl, butenyl en dergelijke; de term "alkynyl" de C₂₋₁₀ alkynylgroep waaronder bijvoorbeeld ethynyl, 2-propynyl en dergelijke; de term "cycloalkyl" een C₃₋₇ cycloalkyl waaronder bijvoorbeeld cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl en dergelijke; de term "alkadienyl" een C₄₋₁₀ alkadienyl waaronder bijvoorbeeld 1,3-butadienyl, 1,4-hexadienyl en dergelijke; de term "cycloalkenyl" een C₅₋₇ cycloalkenylgroep waaronder bijvoorbeeld cyclopentenyl, cyclohexenyl en dergelijke; de term "cycloalkadienyl" een C₅₋₇ cycloalkadienyl waaronder bijvoorbeeld cyclopentadienyl, cyclohexadienyl en dergelijke; de term "aryl" bijvoorbeeld fenyl, naftyl, indanyl en dergelijke; de term "aralkyl" bijvoorbeeld benzyl, fenethyl, 4-methylbenzyl, naftylmethyl en dergelijke; de term "heterocyclische groep" een heterocyclische met ten minste één heteroatoom gekozen uit zuurstof, stikstof en zwavel waaronder bij-

8303955

voorbeeld furyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, thiatriazolyl, oxatriazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, 5-(5-methyl-2-pyrrolinyl), 4-(2-pyrrolinyl),
5 N-methylpiperidiny, chinolyl, fenaziny, 1,3-benzodioxalanyl, benzofuryl, benzothieryl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, ftalidyl, cumariny en dergelijke; de term "heterocyclisch alkyl" een groep bestaande uit de bovengenoemde heterocyclische groep en de boven gedefinieerde alkylgroep; en de term "halo-geen-
10 atoom" bijvoorbeeld fluor, chloor, broom of jodium verstaan.

Het symbool R_1 in de formules in deze beschrijving stelt een waterstofatoom of een carboxyl-beschermdende groep voor, waaronder die welke gewoonlijk worden gebruikt op het gebied van de penicillines en cefalosporines, bijvoorbeeld een estervormende groep, die verwijderd kan worden door een katalytische hydrogenering, een chemische reductie, of een behandeling onder andere milde omstandigheden; een estervormende groep die gemakkelijk verwijderd kan worden in het levend lichaam; of een organische silyl bevattende
15 groep, een organische fosforbevattende groep, of een organische tin bevattende groep en dergelijke, die gemakkelijk kan worden verwijderd bij behandeling met water of een alcohol; en andere verschillende welbekende estervormende groepen.

Onder deze beschermende groepen vallen bij voorkeur groepen als volgt:
25

(a) alkylgroepen bijvoorbeeld

C_{1-4} alkyl,

(b) gesubstitueerde lagere alkylgroepen, waarin ten minste één van de substituenten gekozen is uit een halo-geenatoom of een nitro, acyl, alkoxy, oxo, cyaan, hydroxyl, cycloalkyl, aryl, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkoxy-carbonyl, 5-alkyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl, 1-indanyl, 2-indanyl, furyl, pyridyl, 4-imidazolyl, ftalimido, succinimido, azethidino, aziridino, pyrrolidino, piperidino, morfolino, thiomorfolino, N-lager-alkylpiperazino, pyrrolyl,
35 pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl,

8303955

thiadiazolyl, oxadiazolyl, thiatriazolyl, oxatriazolyl,
triazolyl, tetrazolyl, chinolyl, fenazinyl, benzofuryl,
benzothienyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, cumarinyll,
2,5-dimethylpyrrolidino, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidinyl,
5 4-methylpiperidino, 2,6-dimethylpiperidino, 4-(5-methyl-2-
pyrrolinyl), 4-(2-pyrrolinyl), N-methylpiperidinyl, 1,3-ben-
zodioxolanyl, alkylamino, dialkylamino, acyloxy, acylthio,
acylamino, dialkylaminocarbonyl, alkoxy-carbonylamino,
alkenyloxy, aryloxy, aralkyloxy, cycloalkyloxy, cycloalkenyl-
10 oxy, heterocyclische oxy, alkoxy-carbonyloxy, alkenyloxy-car-
bonyloxy, aryloxy-carbonyloxy, aralkyloxy-carbonyl, hetero-
cyclische oxy-carbonyloxy, alkenyloxy-carbonyl, aryloxy-carbonyl,
aralkyloxy-carbonyl, cycloalkyloxy-carbonyl, cycloalkenyloxy-
carbonyl, heterocyclische oxy-carbonyl of alkylanilinogroep
15 of een alkylanilinogroep gesubstitueerd door een halogeen-
atoom, een lagere alkyl of lagere alkoxygroep,

(c) cycloalkylgroep; lager alkyl
gesubstitueerde cycloalkylgroep of (2,2-di-lager alkyl
1,3-dioxol-4-yl)methylgroepen,

20 (d) alkenylgroepen;

(e) alkynylgroepen;

(f) fenylgroep; gesubstitueerde
fenylgroepen waarin ten minste één van de substituenten ge-
kozen is uit de substituenten die specifiek onder (b) zijn
25 genoemd; of arylgroepen zoals groepen voorgesteld door de
formule 28, waarin $-Y_1-$ is $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$,
 $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$ of $-\text{CO}-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$,
of een gesubstitueerd derivaat ervan, waarin de substituenten
gekozen zijn uit die welke specifiek genoemd zijn onder (b)
30 of groepen voorgesteld door de formule 29, waarin $-Y_2-$ een
lagere alkyleengroep is zoals $-(\text{CH}_2)_3-$ of $-(\text{CH}_2)_4-$ of een ge-
substitueerd derivaat ervan, waarin de substituenten gekozen
zijn uit die welke specifiek genoemd zijn onder (b),

(g) aralkylgroepen zoals benzyl
35 of gesubstitueerde benzylgroepen waarin ten minste één van de
substituenten gekozen zijn uit die welke specifiek genoemd

8303955

zijn onder (b) hierboven,

(h) heterocyclische groep of gesubstitueerde heterocyclische groepen, waarin ten minste één van de substituenten gekozen is uit die welke specifiek genoemd zijn onder (b) hierboven,

5

(i) indanyl of ftalidylgroepen of gesubstitueerde derivaten ervan, waarin de substituenten methyl zijn of halogeen; tetrahydronaftyldgroepen of gesubstitueerde derivaten ervan, waarin de substituenten methylgroepen zijn of halogenen; trityl, cholesteryl, bicyclo[4,4,0]decyl en dergelijke,

10

(j) ftalidylideen-lager alkylgroepen of gesubstitueerde derivaten ervan, waarin de substituenten halogenen zijn of lagere alkylgroepen.

15

De bovengenoemde carboxylbeschermende groepen zijn typische voorbeelden, en de carboxylbeschermende groep kan ook gekozen zijn uit de andere beschermende groepen beschreven in de volgende literatuur: Amerikaanse octrooischriften 3.499.909, 3.573.296 en 3.641.018; Duitse octrooischriften 2,301.014, 2.253.287 en 2.337.105.

20

Onder deze carboxylbeschermende groepen vallen bij voorkeur difenylmethyl, 5-lager alkyl 2-oxo 1,3-dioxol-4-yl lager alkylgroepen, acyloxyalkylgroepen, acylthioalkylgroepen, ftalidylgroep, de indanylgroep, fenylgroep, al of niet gesubstitueerde ftalidylideen lager alkylgroepen of die groepen, die gemakkelijk kunnen worden verwijderd in een levend lichaam, zoals groepen voorgesteld door de formules 30, 31 en 32, waarin R_{21} een bekende al of niet gesubstitueerde alkyl, alkenyl, aryl, aralkyl, alicyclische of heterocyclische groep voorstelt; R_{22} een waterstofatoom is of een bekende al of niet gesubstitueerde alkyl, alkenyl, aryl, aralkyl, alicyclische of heterocyclische groep; R_{23} een waterstofatoom, een halogeenatoom of een bekende al of niet gesubstitueerde alkyl, cycloalkyl, aryl of heterocyclische groep, of $-(CH_2)_n COOR_{22}$ (waarin R_{22} dezelfde betekenis heeft als eerder gegeven, en n voorstelt 0, 1 of 2) en m 0, 1 of 2

35

8303955

voorstelt.

Meer specifiek kan men gebruiken
5-lagere alkyl 2-oxo 1,3-dioxol-4-yl-methylgroepen zoals
5-methyl 2-oxo 1,3-dioxol-4-yl-methyl, 5-ethyl 2-oxo 1,3-di-
5 oxol-4-yl-methyl, 5-propyl 2-oxo 1,3-dioxol-4-yl-methyl en
dergelijke; acyloxyalkylgroepen zoals acetoxymethyl, pivaloyl-
oxymethyl, propionyloxymethyl, butyryloxymethyl, isobutyryl-
oxymethyl, valeryloxymethyl, 1-acetoxyethyl, 1-acetoxy n-propyl,
1-pivaloyloxyethyl, 1-pivaloyloxy n-propyl en dergelijke;
10 acylthioalkylgroepen zoals acetylthiomethyl, pivaloylthio-
methyl, benzoylthiomethyl, p-chloorbenzoylthiomethyl, 1-ace-
tylthioethyl, 1-pivaloylthioethyl, 1-benzoylthioethyl, 1-(p-
chloorbenzoylthio)ethyl en dergelijke; alkoxy-methylgroepen
zoals methoxymethyl, ethoxymethyl, propoxymethyl, isopropoxy-
15 methyl, n-butyloxymethyl en dergelijke; alkoxy-carbonyloxy-
alkylgroepen zoals methoxycarbonyloxymethyl, ethoxycarbonyl-
oxymethyl, propoxycarbonyloxymethyl, isopropoxycarbonyloxy-
methyl, n-butoxycarbonyloxymethyl, tert.-butoxycarbonyloxy-
methyl, 1-methoxycarbonyloxyethyl, 1-ethoxycarbonyloxyloxy-
20 ethyl, 1-propoxycarbonyloxyethyl, 1-isopropoxycarbonyloxy-
ethyl, 1-tert.-butoxycarbonyloxyethyl, 1-n-butoxycarbonyloxy-
ethyl en dergelijke; alkoxy-carbonylmethylgroepen zoals
methoxycarbonylmethyl, ethoxycarbonylmethyl en dergelijke;
ftalidylgroep; indanylgroep; fenylgroep; ftalidylideen-
25 alkylgroepen zoals 2-(ftalidylideen)ethyl, 2-(5-fluorftalidyl-
ideen)ethyl, 2-(6-chloorftalidylideen)ethyl, 2-(6-methoxy-
ftalidylideen)ethyl en dergelijke, enz.

R_2 stelt een groep voor van de
formules 23-26, waarin R_6 voorstelt een waterstofatoom, een
30 hydroxylgroep, nitrogroep, carbamoylgroep, thiocarbamyl-
groep, sulfamylgroep, of een al of niet gesubstitueerde alkyl,
alkenyl, alkynyl, alkadienyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cyclo-
alkadienyl, aryl, aralkyl, acyl, alkoxy, alkylthio, acyloxy,
cycloalkyloxy, aryloxy, alkoxy-carbonyl, cycloalkyloxy-carbonyl,
35 acyloxy-carbonyl, aralkyloxy-carbonyl, alkylsulfonyl, cyclo-
alkylsulfonyl, arylsulfonyl, heterocyclische sulfonyl, alkyl-

8303955

carbanyl, dialkylcarbanyl, alkylthiocarbanyl, dialkylthio-
carbanyl, acylcarbanyl, acylthiocarbanyl, alkylsulfonyl-
carbanyl, arylsulfonylcarbanyl, alkylsulfonylthiocarbanyl,
arylsulfonylthiocarbanyl, alkylsulfamyl, dialkylsulfamyl,
5 alkoxythiocarbonyl, alkylideenamino, cycloalkylmethyleenamino,
arylmethyleenamino, heterocyclische methyleenamino of hetero-
cyclische groep; een groep van de formule 27 (waarin elk van
de groepen R_{16} en R_{17} , die gelijk of verschillend kunnen
zijn, een waterstofatoom of een alkylgroep voorstellen, of
10 R_{16} en R_{17} samen met hun aangrenzende stikstofatoom een ring
vormen), elk van de groepen R_{7-12} , 14 en 15 , die gelijk of
verschillend kunnen zijn, een waterstofatoom, een halogeen-
atoom, of een al of niet gesubstitueerde alkyl, aralkyl of
arylgroep; R_{13} een waterstofatoom, een halogeenatoom, een
15 carboxylgroep, een sulfogroep, een carbamylgroep, een thio-
carbamylgroep, of een al of niet gesubstitueerde alkyl,
aralkyl, aryl, alkoxy, alkylthio, acyl, alkoxycarbonyl, cyclo-
alkylcarbonyl, acyloxycarbonyl, aralkyloxycarbonyl, alkyl-
sulfonyl, cycloalkylsulfonyl, arylsulfonyl, heterocyclische
20 sulfonyl, alkylcarbanyl, dialkylcarbanyl, alkylthiocarbanyl,
dialkylthiocarbanyl, acylcarbanyl, acylthiocarbanyl, alkyl-
sulfonylcarbanyl, arylsulfonylcarbanyl, alkylsulfonylthiocar-
banyl of arylsulfonylthiocarbanylgroep. In elk van de groepen
voor R_6 en R_{13} die hierboven zijn genoemd, betekent de term
25 "cycloalkyloxy" de groep -O-cycloalkyl, de term "aryloxy" be-
tekent -O-aryl, de term "alkoxycarbonyl" heeft de formule 33,
de term "cycloalkyloxycarbonyl" heeft de formule 34, de term
"acyloxycarbonyl" heeft de formule 35, de term "aralkyloxy-
carbonyl" heeft de formule 36, de term "alkylsulfonyl" bete-
30 kent $-SO_2$ -alkyl, de term "cycloalkylsulfonyl" betekent
 $-SO_2$ -cycloalkyl, de term "arylsulfonyl" betekent $-SO_2$ -aryl,
de term "heterocyclisch sulfonyl" betekent $-SO_2$ -heterocycli-
sche ring, de term "alkylcarbanyl" heeft de formule 37, de
term "dialkylcarbanyl" heeft de formule 38, de term "alkylthio-
35 carbanyl" heeft de formule 39, de term "dialkylthiocarbanyl"
heeft de formule 40, de term "acylcarbanyl" heeft de formule

8303955

41, de term "acylthiocarbamyl" heeft de formule 42, de term
"alkylsulfonylcarbamyl" heeft de formule 43, de term "aryl-
sulfonylcarbamyl" heeft de formule 44, de term "alkylsulfonyl-
thiocarbamyl" heeft de formule 45, de term "arylsulfonylthio-
5 carbamyl" heeft de formule 46, de term "alkylsulfamyl" heeft
de formule $-SO_2-NH-alkyl$, de term "dialkylsulfamyl" heeft de
formule 47, de term "alkoxythiocarbonyl" heeft de formule 48,
de term "alkylideenamino" betekent $-N=CH-alkyl$, de term
"cycloalkylmethyleenamino" betekent $-N=CH-cycloalkyl$, de term
10 "arylmethyleenamino" betekent $-N=CH-aryl$, en de term "hetero-
cyclische methyleenamino" betekent $-N=CH-heterocyclische$
ring.

De groepen van de formule 27,
waarin R_{16} en R_{17} de eerder gegeven betekenissen hebben,
15 omvatten de aminogroep, alkylaminogroepen voorgesteld door
 $-NH-alkyl$, dialkylaminogroepen voorgesteld door de formule
49, en groepen voorgesteld door de formules 50-63.

De substituenten voor de verschil-
lende bovengenoemde groepen omvatten halogeenatomen, alkyl-
20 groepen, aralkylgroepen, arylgroepen, alkenylgroepen, hydroxyl-
groepen, oxogroepen, alkoxygroepen, alkylthiogroepen, de
nitrogroep, cyaangroep, aminogroep, acylgroepen, acyloxy-
groepen, de carboxylgroep, carbamylgroep, sulfogroep, sulfa-
mylgroep, alkylaminogroepen voorgesteld door $-NH-alkyl$,
25 dialkylaminogroepen voorgesteld door de formule 49, acyl-
aminogroepen voorgesteld door $-NH-acyl$, alkoxycarbonylgroepen
voorgesteld door de formule 33, acylalkylgroepen zoals
acetylmethyl, propionylmethyl en dergelijke, aminoalkylgroe-
pen, zoals aminomethyl, aminoethyl en dergelijke, N-alkyl-
30 aminoalkylgroepen zoals N-methylaminomethyl, N-methylamino-
ethyl en dergelijke, N,N-dialkylaminoalkylgroepen zoals N,N-
dimethylaminomethyl, N,N-dimethylaminoethyl en dergelijke,
hydroxyalkylgroepen, zoals hydroxymethyl, hydroxyethyl en
dergelijke, hydroxyiminoalkylgroepen zoals hydroxyiminomethyl,
35 hydroxyiminoethyl en dergelijke, alkoxyalkylgroepen zoals
methoxymethyl, methoxyethyl, ethoxymethyl, ethoxyethyl en der-
gelijke, carboxyalkylgroepen zoals carboxymethyl, carboxyethyl

8303955

en dergelijke, alkoxy-carbonylalkylgroepen zoals methoxy-carbonylmethyl, methoxycarbonylethyl, ethoxycarbonylmethyl, ethoxycarbonylethyl en dergelijke, aralkyloxycarbonylalkylgroepen zoals benzyloxycarbonylmethyl, benzyloxycarbonyl-ethyl en dergelijke, sulfoalkylgroepen, zoals sulfomethyl, sulfoethyl en dergelijke, sulfamylalkylgroepen zoals sulfamylmethyl, sulfamylethyl en dergelijke, carbamylalkylgroepen zoals carbamylmethyl, carbamylethyl en dergelijke, carbamylalkenylgroepen zoals carbamylallyl en dergelijke, N-hydroxycarbamylalkylgroepen zoals N-hydroxycarbamylmethyl, N-hydroxycarbamylethyl en dergelijke, een groep van de formule 64, waarin R_{24} een lagere alkylrest etc. voorstelt. De bovengenoemde verschillende groepen R_{6-15} kunnen gesubstitueerd zijn door ten minste één van de bovengenoemde substituenten. Onder de bovengenoemde substituenten kunnen de hydroxylgroep, de aminogroep en de carbonylgroep beschermd zijn door een geschikte beschermende groep, die gewoonlijk beschikbaar is in de techniek. Onder de hydroxylbeschermdende groepen vallen alle hydroxylbeschermdende groepen, die gewoonlijk gebruikt kunnen worden, zoals gemakkelijk verwijderbare acylgroepen, bijvoorbeeld benzyloxycarbonyl, 4-nitrobenzyloxycarbonyl, 4-broombenzyloxycarbonyl, 4-methoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-(fenylazo)benzyloxycarbonyl, 4-(4-methoxyfenylazo)benzyloxycarbonyl, tert.-butoxycarbonyl, 1,1-dimethylpropoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, difenylmethoxycarbonyl, 2,2,2-trichloorethoxycarbonyl, 2,2,2-tribroomethoxycarbonyl, 2-furfuryloxycarbonyl, 1-adamantylloxycarbonyl, 1-cyclopropylethoxycarbonyl, 8-chinolyloxycarbonyl, formyl, acetyl, chlooracetyl, benzoyl, trifluoracetyl en dergelijke; alkylsulfonylgroepen, bijvoorbeeld methaansulfonyl, ethaansulfonyl en dergelijke; arylsulfonylgroepen, bijvoorbeeld fenylsulfonyl, toluensulfonyl en dergelijke; benzylgroep; difenylmethylgroep; tritylgroep; methoxymethylgroep; tetrahydropyranylgroep; tetrahydrofuranylgroep; 2-nitrofenylthiogroep; 2,4-dinitrofenylthiogroep; en dergelijke.

Bovendien vallen onder de amino-

8303955

BAD ORIGINAL

beschermdende groepen alle gewoonlijk gebruikte aminobescher-
mende groepen zoals gemakkelijk verwijderbare acylgroepen bij-
voorbeeld 2,2,2-trichloorethoxycarbonyl, 2,2,2-tribroomethoxy-
carbonyl, benzyloxycarbonyl, p-tolueensulfonyl, 4-nitro-
5 benzyloxycarbonyl, 2-broombenzyloxycarbonyl, acetyl, (mono-,
di-, tri)-chlooracetyl, trifluoracetyl, formyl, tert.-amyloxy-
carbonyl, tert.-butoxycarbonyl, 4-methoxybenzyloxycarbonyl,
3,4-dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-(fenylazo)-benzyloxycarbo-
nyl, 4-(4-methoxyfenylazo)benzyloxycarbonyl, pyridine-1-oxyde-
10 2-yl-methoxycarbonyl, 2-furyloxycarbonyl, difenylmethoxy-
carbonyl, 1,1-dimethylpropoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl,
1-cyclopropylethoxycarbonyl, ftaloyl, succinyl, 1-adamantyl-
oxycarbonyl, 8-chinolyloxycarbonyl en dergelijke; verder
gemakkelijk verwijderbare groepen bijvoorbeeld trityl,
15 o-nitrofenylsulfonyl, 2,4-dinitrofenylthio, 2-hydroxybenzyl-
ideen, 2-hydroxy-5-chloorbenzylideen, 2-hydroxy 1-naftyl-
methyleen, 3-hydroxy 4-pyridylmethyleen, 1-methoxycarbonyl
2-propylideen, 1-ethoxycarbonyl 2-propylideen, 3-ethoxycarbonyl-
2-butylideen, 1-acetyl 2-propylideen, 1-benzoyl 2-propylideen,
20 1- \bar{N} -(2-methoxyfenyl)carbonyl-2-propylideen, 1- \bar{N} -(4-
methoxyfenyl)carbonyl-2-propylideen, 2-ethoxycarbonylcyclo-
hexylideen, 2-ethoxycarbonylcyclopentylideen, 2-acetylcyclo-
hexylideen, 3,3-dimethyl 5-oxocyclohexylideen, 4-nitrofurfury-
lideen en dergelijke; di- of tri-alkylsilylgroep; en derge-
25 lijke. Dan vallen onder de carboxylbeschermdende groepen alle
gewoonlijk gebruikte carbonylbeschermdende groepen en er zijn
gevallen, waarin de carboxylgroep beschermd wordt door een
dergelijke groep, zoals methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl,
tert.-butyl, n-butyl, benzyl, difenylmethyl, trilyl, 4-nitro-
30 benzyl, 4-methoxybenzyl, benzoylmethyl, acetylmethyl, 4-nitro-
benzoylmethyl, p-broombenzoylmethyl, 4-methaansulfonylbenzoyl-
methyl, ftalimidomethyl, 2,2,2-trichloorethyl, 1,1-dimethyl-
2-propenyl, 1,1-dimethylpropyl, acetoxymethyl, propionyloxy-
methyl, pivaloyloxymethyl, 3-methyl 3-butynyl, succinimido-
35 methyl, 1-cyclopropylethyl, methylthiomethyl, fenylthiomethyl,
dimethylaminomethyl, chinoline-1-oxyde-2-ylmethyl, pyridine-1-
oxyde-2-ylmethyl, bis(p-methoxyfenyl)methyl en dergelijke,

8303955

BAD ORIGINAL

waarin de carboxylgroep beschermd is door een niet-metaal-
verbinding, zoals titaantetrachloride, en waarin de carboxyl-
groep beschermd is door een silylgroep zoals dimethylchlor-
silan zoals beschreven in de Japanse octrooiaanvraag no.

5 7073/71 en de Nederlandse octrooiaanvraag 71.05259.

R_5 stelt een waterstofatoom voor
of een al of niet beschermde aminogroep, en dergelijke amino-
beschermende groepen omvatten vele groepen, die men gewoon-
lijk gebruikt op het gebied van de penicillines en cefalo-
10 sporines, specifiek al de aminobeschermende groepen, die
hierboven genoemd zijn voor R_2 .

A stelt een groep voor van de
formule $-CH_2-$ of een groep van de formule 21, waarin R_{18} een
waterstofatoom, een al of niet gesubstitueerd alkyl, alkenyl,
15 alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aralkyl, aryl, hetero-
cyclische groep of een hydroxylbeschermende groep, of een
groep van de formule 22 (waarin elk van de groepen R_{19} en R_{20} ,
die gelijk of verschillend kunnen zijn, een hydroxyl, alkyl,
aralkyl, aryl, alkoxy, aralkyloxy of aryloxygroep is) en de
20 binding \sim betekent dat de verbinding een syn-isomeer of
een anti-isomeer of een mengsel ervan kan zijn. De genoemde
hydroxylbeschermende groep omvat de hydroxylbeschermende groe-
pen genoemd voor R_2 . Bovendien kunnen de bovengenoemde ver-
schillende groepen voor R_{18} gesubstitueerd zijn door ten min-
25 ste één substituent gekozen uit halogeenatomen, de oxogroep,
cyaangroep, hydroxylgroep, alkoxygroepen, aminogroep, alkyl-
aminogroepen, dialkylaminogroepen, heterocyclische groepen
en groepen van de formules 65-67 waarin R_1 dezelfde betekenis
heeft als hierboven gedefinieerd en elk van de groepen R_{25-27} ,
30 die gelijk of verschillend kunnen zijn, een waterstofatoom,
een alkylgroep, een aralkylgroep of een arylgroep voorstel-
len. Onder deze substituenten kunnen de hydroxylgroep, de
aminogroep, en de carboxylgroep beschermd zijn respectievelijk
door de carboxylbeschermende groep en de aminobeschermende
35 groep genoemd voor R_2 en de carboxylbeschermende groep ge-
noemd voor R_1 .

8303955

De oximmen van de formule 21 zijn onder andere syn- en anti-isomeren en mengsels ervan.

5 Onder de formule 68 vallen tautomeren, zoals weergegeven in schema A, waarin R_5 een al of niet beschermde aminogroep is, en dergelijke tautomeren worden mede door deze uitvinding omvat, waarbij R_4 en R_5 dezelfde betekenissen hebben als hierboven gedefinieerd en R_{5a} een al of niet beschermde iminogroep voorstelt. In deze formules omvat de
10 iminobeschermende groep voor R_{5a} die groepen, die gebruikt worden op het gebied van de penicillines en cefalosporines, en specifiek dezelfde groepen als de monovalente groepen onder de aminobeschermende groepen die hierboven genoemd zijn voor R_2 .

15 Wanneer de $-CH_2R_2$ -groep in de formule 1 een groep is van de formule 69 of 70, waarin R_6 , R_{10} , R_{11} en R_{12} de eerder gegeven betekenissen hebben, zijn er tautomeren zoals aangegeven in schema B en C, waarin R_6 en R_{10} waterstofatomen zijn, en deze tautomeren vallen ook onder de uitvinding.

20 De zouten van de formule 1 omvatten zouten aan de basische groep en de zuurgroep, die welbekend zijn op het gebied van de penicillines en cefalosporines. De zouten aan de basische groep omvatten zouten met minerale zuren zoals zoutzuur, salpeterzuur, zwavelzuur en dergelijke;
25 zouten met organische carbonzuren, zoals oxaalzuur, barnsteen-
 zuur, mierenzuur, trichloorazijnzuur, trifluorazijnzuur en dergelijke; en zouten met zwavelzuren zoals methaansulfonzuur, ethaansulfonzuur, benzeensulfonzuur, toluen 2-sulfonzuur, toluen 4-sulfonzuur, mesityleensulfonzuur (2,4,6-trimethyl-
30 benzeensulfonzuur), naftaleen 1-sulfonzuur, naftaleen 2-sulfonzuur, fenylmethaansulfonzuur, benzeen 1,3-disulfonzuur, toluen 3,5-disulfonzuur, naftaleen 1,5-disulfonzuur, naftaleen 2,6-disulfonzuur, naftaleen 2,7-disulfonzuur, benzeen-
1,3,5-trisulfonzuur, benzeen 1,2,4-trisulfonzuur, naftaleen
35 1,3,5-trisulfonzuur en dergelijke. De zouten aan de zuurgroep omvatten zouten met alkalimetalen, zoals met natrium,

8303955

kalium en dergelijke; zouten met aardalkalimetalen, zoals calcium, magnesium en dergelijke; ammoniumzouten; en zouten met stikstofbevattende organische basen, zoals procaïne, dibenzylamine, N-benzyl β -fenethylamine, 1-efenamine, N,N-dibenzylethyleendiamine, triethylamine, trimethylamine, tributylamine, pyridine, N,N-dimethylaminiline, N-methylpiperidine, N-methylmorfoline, diethylamine, dicyclohexylamine en dergelijke.

Deze uitvinding omvat ook alle optische isomeren en de racemische verbindingen van cefalosporines van de formule 1 en hun zouten en ook alle kristalvormen en hydraten van de genoemde verbindingen. Meer specifiek zijn voorkeursvoorbeelden van de verbindingen voorgesteld door de formule 1 oximmen, waarin A een groep is van de formule 21, in het bijzonder syn-isomeren ervan, waarin R_{18} bij voorkeur een alkylgroep is, in het bijzonder methyl, ethyl of een gesubstitueerde alkylgroep, in het bijzonder $-\text{CH}_2\text{COOR}_1$ of van de formule 71 (waarin R_1 dezelfde betekenis heeft als hierboven gedefinieerd).

Voorkeursvoorbeelden van R_2 zijn groepen van de formule 23, waarin R_6 een waterstofatoom, een al of niet gesubstitueerde alkylgroep of een groep van de formule 27 (waarin R_{16} en R_{17} dezelfde betekenissen hebben als eerder gegeven); groepen van de formule 24, waarin elk van de groepen R_{7-9} , die gelijk of verschillend kunnen zijn, een waterstofatoom voorstellen of een alkylgroep; groepen van de formule 25, waarin elk van de groepen R_{10-12} , die gelijk of verschillend kunnen zijn, een waterstofatoom, een halogeenatoom of een alkylgroep voorstellen; en groepen van de formule 26, waarin elk van de substituenten R_{13-15} , die gelijk of verschillend kunnen zijn, een waterstofatoom of een alkylgroep voorstellen.

Vervolgens zullen farmacologische effecten worden getoond van sommige typische verbindingen voorgesteld door de formule 1.

1) Antibacteriële activiteit (Tabel A)

8303955

Volgens de standaardmethode van Japan Society of Chemotherapy ["Chemotherapy", deel 23, blz. 1-2 (1975)] ent men een bacteriële oplossing, verkregen door cultiveren in hartinfusiebouillon (vervaardigd door Eiken Kagaku) bij 37°C gedurende 20 uur op een hartinfusie-agar, dat een geneesmiddel bevat en gecultiveerd bij 37°C gedurende 20 uur, waarna men de groei van de bacteriën waarneemt, om de minimale concentratie te bepalen, waarbij de groei van de bacteriën wordt geïnhibeerd als MIC ($\mu\text{g/ml}$). De hoeveelheid van de geënte bacteriën is 10^4 cellen per plaat (10^6 cellen per ml). De MIC waarden van de volgende proefverbindingen zijn als getoond in tabel A:

- (A) trifluorazijnzuurzout van 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl) 2-(syn)-methoxyiminoacetamido] 3-{1-(2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) methyl} Δ^3 -cefem-4-carbonzuur,
- (B) trifluorazijnzuurzout van 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl) 2-(syn)-methoxyiminoacetamido] 3-{1-(4-methyl 2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) methyl} Δ^3 -cefem 4-carbonzuur,
- (C) trifluorazijnzuurzout van 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl) 2-(syn)-methoxyiminoacetamido] 3-{1-(4-ethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) methyl} Δ^3 -cefem 4-carbonzuur,
- (D) trifluorazijnzuurzout van 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl) 2-(syn)-methoxyiminoacetamido] 3-{1-(4-isopropyl 2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) methyl}- Δ^3 -cefem 4-carbonzuur,
- (E) trifluorazijnzuurzout van 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl) 2-(syn)-methoxyiminoacetamido] 3-{1-(4-dimethylamino 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) methyl}- Δ^3 -cefem 4-carbonzuur,
- (F) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl) 2-(syn)-carboxymethoxyiminoacetamido] 3-{1-(2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) methyl} Δ^3 -cefem 4-carbonzuur,
- (G) trifluorazijnzuurzout van 7-[2-(2-

8303955

aminothiazol-4-yl) 2-(syn)-carboxymethoxyiminoacetamido_7 3-
{_1-(4-methyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)_7-
methyl} Δ³-cefem 4-carbonzuur,

(H) trifluorazijnzuurzout van 7-_2-(2-ami-
5 nothiazol-4-yl) 2-(syn)-carboxymethoxyiminoacetamido_7 3-
{_1-(4-ethyl 2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)_7-
methyl} Δ³-cefem 4-carbonzuur,

(I) trifluorazijnzuurzout van 7-_2-
(2-aminothiazol-4-yl) 2-(syn)-carboxymethoxyiminoacetamido_7-
10 3-{_1-(4-dimethylamino 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyra-
zinyll)_7methyl} Δ³-cefem 4-carbonzuur,

(J) trifluorazijnzuurzout van 7-_2-
(2-aminothiazol-4-yl) 2-(syn)-methoxyiminoacetamido_7 3-{_1-
(2-oxo-1,2-dihydropyrazinyl)_7methyl} Δ³-cefem 4-carbonzuur,

(K) trifluorazijnzuurzout van 7-_2-(2-
15 aminothiazol-4-yl) 2-(syn)-methoxyiminoacetamido_7 3-{_1-
(3,6-dioxo 1,2,3,6-tetrahydropyridazinyl)_7methyl} Δ³-cefem-
4-carbonzuur,

(L) Mierenzuurzout van 7-_2-(2-amino-
20 thiazol-4-yl) 2-(syn)-carboxymethoxyiminoacetamido_7 3-{_1-
(3,6-dioxo 1,2,3,6-tetrahydropyridazinyl)_7methyl} Δ³-cefem 4-
carbonzuur,

(M) trifluorazijnzuurzout van 7-_2-(2-
aminothiazol-4-yl) 2-(syn)-methoxyiminoacetamido_7-3-{_1-
25 (3-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazinyl)_7methyl} Δ³-cefem
4-carbonzuur en

(N) Mierenzuurzout van 7-_2-(2-aminothia-
zol-4-yl) 2-(syn)-carboxymethoxyiminoacetamido_7 3-{_1-(3-
30 methyl 6-oxo 1,6-dihydropyridazinyl)_7methyl} Δ³-cefem 4-car-
bonzuur.

8303955

Tabel A

Antibacteriële activiteit

MIC (µg/ml)

Organisme	Verbinding	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
E. coli NIHJ		≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1
E. coli TK-3*		≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	0,2	≤0,1	≤0,1	0,2
Kl. pneumoniae Y-50		≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	0,2	0,2	0,2	≤0,1
Kl. pneumoniae Y-41		≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	0,39	≤0,1	≤0,1	0,2	-
Kl. pneumoniae Y-4*		≤0,1	0,2	≤0,1	0,39	≤0,1	0,2	0,2	0,2	0,39	-
Ser. marcescens W-134		≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	0,39
Ser. marcescens IID620		≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1
Pro. morgani T-216		≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1
Pro. mirabilis T-111		≤0,1	≤0,1	≤0,1	0,2	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	0,2
Pro. vulgaris GN76**		≤0,1	0,2	1,56	0,39	1,56	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	0,78
Cit. freundii N-7		0,39	1,56	0,78	1,56	0,78	0,78	1,56	1,56	1,56	0,78
Ps. aeruginosa GN918**		12,5	25	6,25	-	-	-	-	6,25	12,5	-

* Penicillinase-producerende stam

** Cefalosporinase-producerende stam.

8303955

Tabel A (vervolg)

K	L	M	N
≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1
0,2	0,78	0,2	0,2
≤0,1	0,78	0,2	0,39
-	-	-	-
-	-	-	-
≤0,1	≤0,1	0,78	≤0,1
≤0,1	1,56	0,2	≤0,1
≤0,1	≤0,1	0,2	≤0,1
≤0,1	≤0,1	0,2	≤0,1
≤0,1	≤0,1	0,2	≤0,1
0,78	3,13	0,78	0,78
-	-	-	-

8303955

2) Terugwinning uit de urine.

Men dient een proefverbinding
oraal toe aan muizen (ICR, mannelijk, 4 weken oud) in een
hoeveelheid van 1 mg per muis en bepaalt hetgeen terugge-
5 vonden wordt in de urine. De verkregen resultaten worden ge-
toond in tabel B.

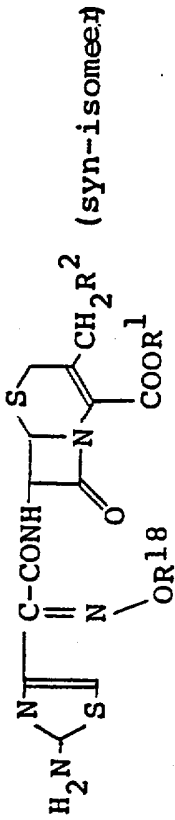
Bij de proefverbindingen no. 1 en
no. 2 wordt de estergroep gemakkelijk verwijderd in het
levend lichaam, waardoor de verbindingen worden omgezet in
10 de overeenkomstige vrije carbonzuren. Daarom wordt hetgeen
in de urine wordt teruggevonden bepaald door de vrije carbon-
zuren kwantitatief te meten, die uitgescheiden worden met de
urine.

Toedieningsmethode: Een proefver-
15 binding gesuspendeerd in 0,5 % CMC (carboxymethylcellulose)
wordt oraal toegediend.

Kwantitatieve meetmethode: De hoe-
veelheid vrij carbonzuur wordt gemeten door een bioproef
(een papierschijfmethode) onder toepassing van het proeforga-
20 nisme genoemd in tabel B.

8303955

Tabel B



No.	Verbinding		Test organisme	Teruggevonden in urine* (%)
	R1	R2		
1	-CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃		Kl. pneumoniae ATCC 10031	15,9 ± 1,6
2	-CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃		"	20,4 ± 3,7
3	-H		"	10,4 ± 1,1

* 0 - 6 uur, een groep; 5 muizen (gemiddelde ±S.E.)

3) Acute giftigheid.

De LD₅₀ waarden van de volgende proefverbindingen waren 3 g per kg of meer wanneer de verbindingen intraveneus werden toegediend aan muizen (ICR, mannelijk, lichaamsgewicht 20-24 g).

Proefverbindingen:

Natrium 7- $\overline{\overline{2-(2\text{-aminothiazol-4-yl}) 2-(\text{syn})\text{-methoxyimino-acetamido}}}$ 3-{ $\overline{\overline{1-(2,3\text{-dioxo } 1,2,3,4\text{-tetrahydropyrazinyl})}}$ methyl } Δ^3 -cefem 4-carboxylaate,

10 Natrium 7- $\overline{\overline{2-(2\text{-aminothiazol-4-yl}) 2-(\text{syn})\text{-methoxyimino-acetamido}}}$ 3-{ $\overline{\overline{1-(4\text{-methyl } 2,3\text{-dioxo } 1,2,3,4\text{-tetrahydropyrazinyl})}}$ methyl } Δ^3 -cefem 4-carboxylaate,

15 Natrium 7- $\overline{\overline{2-(2\text{-aminothiazol-4-yl}) 2-(\text{syn})\text{-methoxyimino-acetamido}}}$ 3-{ $\overline{\overline{1-(3,6\text{-dioxo } 1,2,3,6\text{-tetrahydropyridazinyl})}}$ methyl } Δ^3 -cefem 4-carboxylaate en

Natrium 7- $\overline{\overline{2-(2\text{-aminothiazol-4-yl}) 2-(\text{syn})\text{-methoxyimino-acetamido}}}$ 3-{ $\overline{\overline{1-(3\text{-methyl } 6\text{-oxo } 1,6\text{-dihydropyridazinyl})}}$ methyl } Δ^3 -cefem 4-carboxylaate.

20 Vervolgens zal een uitleg worden gegeven hieronder van de produktieprocessen.

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen worden bereid volgens de produktieroutes I en II van het formuleblad.

25 In de bovengenoemde formules hebben R₁₋₁₈, A en de binding \sim dezelfde betekenissen als hierboven gedefinieerd; R_{18a} stelt de groep voor R₁₈ voor behalve een waterstofatoom; R₂₈ stelt een aminogroep voor, of een groep van de formule 72, waarin elke R₃₁₋₃₃, die gelijk of verschillend kunnen zijn, een waterstofatoom voorstellen of
30 een organische rest die niet deel neemt aan de reactie, of een groep van de formule 73, waarin elk van de R₃₄ en R₃₅, die gelijk of verschillend kunnen zijn, een waterstofatoom voorstellen of een organische rest die niet deel neemt aan de reactie; R₂₉ een al of niet gesubstitueerde acyloxy- of
35 carbamyloxygroep voorstelt; R₃₀ benzyl, fenoxymethyl of een groep van de formule 100, waarin R₄, R₅ en A de eerder gegeven

83 03 955

BAD ORIGINAL

betekenis hebben, X een halogeenatoom, >Z voorstelt >S of >S>O; en de gestippelde lijn in de ring een dubbele binding voorstelt tussen de 2- en 3-plaats of de 3- en 4-plaats.

5 Een verder gedetailleerde uitleg zal hieronder worden gegeven. R_{28} stelt een aminogroep voor, een groep van de formule 72 of een groep van de formule 73 en de groep van de formule 72 omvat de groep van de formule 74, wat het isomeer ervan is. De organische residuen die niet deelnemen aan de reactie voor R_{31-35} omvatten die welke welbekend
10 zijn in de techniek, in het bijzonder al of niet gesubstitueerde alifatische resten, alicyclische resten, aromatische resten, aromatisch-alifatische resten, heterocyclische resten, acylgroepen en dergelijke. Meer specifiek worden de volgende groepen omvat:

- 15 1) alifatische resten: alkylgroepen; alkenylgroepen;
- 2) alicyclische resten: cycloalkylgroepen; cycloalkenylgroepen;
- 3) aromatische resten: arylgroepen;
- 20 4) aromatische-alifatische resten: aralkylgroepen;
- 5) heterocyclische resten: heterocyclische groepen;
- 6) acylgroepen: acylgroepen die kunnen zijn afgeleid van organische carbonzuren, die alifatische
25 carbonzuren, alicyclische carbonzuren en alicycloalifatische carbonzuren omvatten en hieronder vallen ook aromatisch alifatische carbonzuren, aromatisch-oxyalifatische carbonzuren, aromatisch-thioalifatische carbonzuren, heterocyclische alifatische carbonzuren, heterocyclische oxyalifatische carbonzu-
30 ren en heterocyclische thioalifatische carbonzuren, waarin een aromatische rest of een heterocyclische groep direct of via een zuurstof of zwavelatoom is verbonden aan een alifatisch carbonzuur; organische carbonzuren, waarin een aromatische
35 rest, een alifatische groep of een alicyclische groep verbonden is met de carbonylgroep via een zuurstof, stikstof of

8303955

zwavelatoom; aromatische carbonzuren; heterocyclische carbonzuren en dergelijke.

Onder de bovengenoemde alifatische carbonzuren vallen mierenzuur, azijnzuur, propionzuur, boterzuur, isoboterzuur, pentaanzuur, methoxyazijnzuur, methylthioazijnzuur, acrylzuur, crotonzuur en dergelijke, onder de bovengenoemde alicyclische carbonzuren vallen cyclohexaanzuur en dergelijke en de bovengenoemde alicycloalifatische carbonzuren omvatten cyclopentaanazijnzuur, cyclohexaanazijnzuur, cyclohexaanpropionzuur, cyclohexadieenazijnzuur en dergelijke.

Onder de aromatische resten in de bovengenoemde organische carbonzuren vallen fenyl, naftyl en dergelijke.

Elk van de groepen die deze organische carbonzuren vormen kan verder gesubstitueerd zijn door een substituent zoals een halogeenatoom, een hydroxylgroep, een beschermde hydroxylgroep, een alkylgroep, een alkoxygroep, acylgroep, nitrogroep, aminogroep, een beschermde aminogroep, een carboxylgroep of een beschermde carboxylgroep.

Onder de al of niet gesubstitueerde acyloxy- en carbamyloxygroepen voor R_{29} vallen ook alkanoyloxygroepen, zoals acetoxy, propionyloxy, butyryloxy en dergelijke; alkenoyloxygroepen zoals acryloyloxy en dergelijke; aryloxygroepen zoals benzoyloxy, naftoyloxy en dergelijke en carbamoyloxygroep. Deze groepen kunnen gesubstitueerd zijn door één of meer substituenten, zoals halogeen, nitro, amino, alkyl, alkoxy, alkylthio, acyloxy, acylamino, hydroxyl, carboxyl, sulfamyl, carbamyl, alkoxy-carbonyl-carbamylgroepen, aryl-carbamylgroepen, alkoxy-carbonyl-sulfamylgroepen, arylgroepen, carbamyloxygroep en dergelijke.

In de bovengenoemde substituenten voor R_{29} kan de hydroxylgroep, aminogroep, carboxylgroep en dergelijke beschermd worden met beschermende groepen, die men gewoonlijk gebruikt, en hieronder vallen specifiek de hydroxyl-beschermende, aminobeschermende en carboxylbeschermende groepen, die hierboven vermeld zijn voor R_2 .

8303955

a) Omzettingsreactie op de 3-plaats.

7- al of niet gesubstitueerd amino
3-gesubstitueerd methyl cefemcarbonzuur van de formule 4 of
een zout ervan kan worden verkregen in een hoge opbrengst met
5 een hoge zuiverheid onder toepassing van een industrieel
gemakkelijke procedure door een 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydro-
pyrazine van de formule 3a, een 2-oxo 1,2-dihydropyrazine
van de formule 3b, een 3,6-dioxo 1,2,3,6-tetrahydropyridazine
van de formule 3c of een 6-oxo 1,6-dihydropyridazine van de
10 formule 3d of een zout ervan te laten reageren met een cefalo-
sporaanzuur van de formule 2 of een zout ervan, in aanwezig-
heid van een zuur of een complexe verbinding van een zuur,
waarna men desgewenst de beschermende groep verwijdert, de
carboxylgroep beschermt of de verkregen verbinding omzet in
15 een zout ervan. Verder kan men het bovengenoemde 2,3-dioxo
1,2,3,4-tetrahydropyrazine bereiden volgens de werkwijze be-
schreven in Journal of Chemical Society, Perkin I, blz.
1888-1890 (1975).

Verder kan men zonodig de substitu-
20 ent van de aminogroep op de 7-plaats verwijderen op een con-
ventionele wijze om een 7-ongesubstitueerd aminoverbinding
te verkrijgen. Volgens deze procedure kan men niet slechts
 Δ^3 -cefemverbindingen maar ook Δ^2 -cefemverbindingen gebruiken
als uitgangsverbindingen, en wanneer men de Δ^2 -cefemverbin-
25 dingen gebruikt als de uitgangsverbindingen, kan men het re-
actieproduct de Δ^2 -cefemverbindingen verder omzetten in Δ^3 -cefem-
verbindingen.

Ook kan men niet slechts verbin-
dingen waarin $>Z$ is $>S$ maar ook verbindingen waarin $>Z$ is
30 $>S \rightarrow O$ gebruiken als de uitgangsmaterialen, en in het laatste ge-
val kan $>S \rightarrow O$ worden omgezet in $>S$ gedurende de reactie of in
de nabehandelingstrap.

Wanneer het 2,3-dioxo 1,2,3,4-
tetrahydropyrazine van de formule 3a, het 2-oxo 1,2-dihydro-
35 pyrazine van de formule 3b, het 3,6-dioxo 1,2,3,6-tetrahydro-
pyridazine van de formule 3c en het 6-oxo-1,6-dihydropyrida-

8303955

zine van de formule 3d, die gebruikt worden als reagentia bij de reactie, basische of zure groepen als substituenten hebben, kunnen deze verbindingen zonedig worden toegepast in de vorm van het overeenkomstige zout bij de reactie. In dit geval vallen onder de zouten aan de basische groepen en de zouten aan de zure groepen die, welke genoemd zijn als de zouten van de verbindingen van de formule 1.

Ook onder de zouten van de verbindingen van de formules 2 en 4 vallen de zouten aan de basische groepen en aan de zure groepen, en deze zouten omvatten die welke hierboven genoemd zijn als de zouten van de verbindingen van de formule 1. De zouten van de verbindingen van de formule 2 kunnen te voren worden geïsoleerd en daarna gebruikt, of kunnen in situ worden bereid.

Als de zuren of de complexe verbindingen van zuren gebruikt bij de reactie, kunnen genoemd worden, bijvoorbeeld protonische zuren, Lewiszuren of complexe verbindingen van Lewis-zuren. De protonische zuren omvatten zwavelzuren, sulfonzuren en superzuren. (superzuren betekent zuren sterker dan 100 % zwavelzuur en hieronder vallen enkele van de bovengenoemde zwavelzuren en sulfonzuren). Meer specifiek vallen onder de protonische zuren zwavelzuren zoals zwavelzuur, chloorzwavelzuur, fluorzwavelzuur, en dergelijke, sulfonzuren, bijvoorbeeld alkyl (mono- of di)-sulfonzuren zoals methaansulfonzuur, trifluormethaansulfonzuur en dergelijke, aryl (mono-, di- of tri)sulfonzuren zoals p-tolueen-sulfonzuur en dergelijke, superzuren, zoals perchloorzuur, magisch zuur ($\text{FSO}_3\text{H-SbF}_5$), $\text{FSO}_3\text{H-AsF}_5$, $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H-SbF}_5$, HF-BF_3 , $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-SO}_3$ en dergelijke.

De Lewis-zuren omvatten bijvoorbeeld boriumtrifluoride, en de complexverbindingen van Lewis-zuren omvatten complexverbindingen van boriumtrifluoride met dialkylethers, zoals diethylether, di-n-propylether, di-n-butylether en dergelijke; met amines zoals ethylamine, n-propylamine, n-butylamine, triethanolamine en dergelijke, met carboxylaten zoals ethylformiaat, ethylacetaat en derge-

8303955

lijke; met alifatische zuren zoals azijnzuur, propionzuur en dergelijke; en met nitrillen zoals acetonitril, propionitril en dergelijke.

5 De reactie wordt bij voorkeur uit-
gevoerd in aanwezigheid van een organisch oplosmiddel. Onder
de gebruikte organische oplosmiddelen vallen alle organische
oplosmiddelen, die inert zijn voor de reactie, bijvoorbeeld
nitroalkenen zoals nitromethaan, nitroethaan, nitropropan
en dergelijke; organische carbonzuren zoals mierenzuur,
10 azijnzuur, trifluorazijnzuur, dichloorazijnzuur, propionzuur
en dergelijke; ketonen zoals aceton, methylethylketon,
methyilisobutylketon en dergelijke; ethers zoals diethylether;
diisopropylether, dioxan, tetrahydrofuran, ethyleenglycoldi-
methylether, anisool, dimethylcellosolve en dergelijke; es-
15 ters zoals ethylformiaat, diethylcarbonaat, methylacetaat,
ethylacetaat, ethylchloracetaat, butylacetaat en dergelijke;
nitrillen zoals acetonitril, butyronitril en dergelijke; en
sulfolanen zoals sulfolan en dergelijke. Deze oplosmiddelen
kunnen worden gebruikt gemengd met twee of meer. Bovendien kan
20 men complexverbindingen gevormd uit deze organische oplos-
middelen en Lewiszuren gebruiken als het oplosmiddel. Het
is voldoende dat de hoeveelheid van het zuur of de complex-
verbinding van het zuur ten minste equimolair is aan de hoe-
veelheid van de verbinding voorgesteld door de formule 2 of
25 een zout ervan, en de hoeveelheid kan variëren afhankelijk
van de respectievelijke gevallen. In het bijzonder wordt er
de voorkeur aangegeven een hoeveelheid te gebruiken van 2-10
molen per mol van de verbinding van formule 2 of een zout
ervan. Wanneer men de complexverbinding van het zuur gebruikt,
30 kan men dit gebruiken als zodanig als een oplosmiddel, en men
kan twee of meer van de complexverbindingen gemengd gebruiken.

Het is voldoende dat de hoeveelheid
van het 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazine van de formule
3a, het 2-oxo 1,2-dihydropyrazine van de formule 3b, het
35 3,6-dioxo 1,2,3,6-tetrahydropyridazine van de formule 3c of
het 6-oxo 1,6-dihydropyridazine van de formule 3d of een zout

8303955

ervan ten minste equimolair is aan de hoeveelheid van de verbinding voorgesteld door de formule 2 of een zout ervan, en in het bijzonder verdient het gebruik in een hoeveelheid van 1,0-5,0 molen per mol de voorkeur.

5 Men voert deze reactie gewoonlijk uit bij 0-80°C en voltooit haar in 10 minuten tot 30 uur. De aanwezigheid van water in het reactiesysteem kan ongewenste nevenreacties veroorzaken zoals lactonisering van het uitgangsmateriaal of produkten en splitsing van de β -lactamring, 10 zodat het gewenst is het systeem onder water vrije omstandigheden te houden. Om aan dit vereiste te voldoen, is het voldoende aan het reactiesysteem een geschikt dehydrateringsmiddel toe te voegen, bijvoorbeeld een fosforverbinding zoals fosforpentoxyde, polyfosforzuur, fosforpentachloride, fosfortrichloride, fosforoxychloride en dergelijke; een organisch 15 silyleringsmiddel, zoals N,O-bis(trimethylsilyl)acetamide, trimethylsilylacetamide, trimethylchloorsilan, dimethyldichloorsilan en dergelijke; een organisch zuurchloride zoals acetylchloride, p-tolueensulfonylchloride en dergelijke; een 20 zuur anhydride zoals azijnzuuranhydride, trifluorazijnzuuranhydride en dergelijke; een anorganisch dehydrateringsmiddel, zoals water vrij magnesiumsulfaat, water vrij calciumchloride, een moleculaire zeef, calciumcarbide en dergelijke.

25 Wanneer men een verbinding voorgesteld door de formule 2, waarin R_1 een carboxylbeschermende groep voorstelt, gebruikt als uitgangsmateriaal, kan men direct een verbinding voorgesteld door de formule 4, waarin R_1 een waterstofatoom is, in sommige gevallen verkrijgen door de reactie, of door verwijdering van de beschermende groep op een 30 conventionele wijze.

Nu zal de omzettingsreactie op de 3-plaats, die beschreven wordt in produktieroute II, worden uitgelegd.

35 De gehalogeneerde verbinding voorgesteld door de formule 16 kan worden bereid volgens de methode beschreven in Tetrahedron Letters, No. 46, blz. 3991-3994 (1974) en Tetrahedron Letters No. 40, blz. 3915-3918 (1981).

8303955

De verbinding voorgesteld door de formule 27, of een zout ervan, kan worden bereid door reactie van een gehalogeneerde verbinding voorgesteld door de formule 16 of een zout ervan, met een 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydro-
5 pyrazine van de formule 3a of een zout ervan in aanwezigheid van een base. Onder de base vallen alkalicarbonaten (bijvoorbeeld natriumcarbonaat en dergelijke), alkalihydrogeencarbonaten (bijvoorbeeld natriumhydrogeencarbonaat, kaliumhydrogeencarbonaat en dergelijke), alkalihydroxydes (bijvoorbeeld natriumhydroxyde, kaliumhydroxyde en dergelijke), stikstof bevattende organische basen, bijvoorbeeld triethylamine, pyridine, N,N-dimethylaniline en dergelijke.

De omzetting op de 3-plaats wordt in het algemeen uitgevoerd in een geschikt oplosmiddel. Onder
15 het oplosmiddel vallen gehalogeneerde koolwaterstoffen zoals chloroform, methyleenchloride en dergelijke; ethers zoals tetrahydrofuran, dioxan en dergelijke; N,N-dimethylformamide; N,N-dimethylaceetamide; aceton; water en mengsels ervan.

In dit geval wordt de verbinding voorgesteld door de formule 3a of een zout ervan bij voorkeur
20 gebruikt in een hoeveelheid van ongeveer 1,0-2,0 molen per mol van de verbinding voorgesteld door de formule 16 of een zout ervan. De reactie wordt in het algemeen uitgevoerd bij een temperatuur van 0-50°C gedurende 30 minuten tot 10 uur.

Het mengsel van een Δ^2 - en Δ^3 -cefemverbinding dat men aldus verkrijgt, dat wil zeggen een verbinding voorgesteld door de formule 17 of een zout ervan, kan gemakkelijk worden omgezet in de Δ^3 -cefemverbinding om
25 de verbinding van de formule 18 of een zout ervan te verkrijgen, die men dan omzet in de verbinding van de formule 19
30 of een zout ervan door de deacylering. Dergelijke omzettingsreactie en deacylering zijn bekend op het gebied van penicillines en cefalosporines en worden specifiek beschreven in Journal of Organic Chemistry, deel 35, No. 7, blz. 2430-2433
35 (1970) en "Cephalosporins and Penicillins" (by Flynn, Academic Press), blz. 56-64.

8303955

5 Wanneer de substituenten van het 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazine van de formule 3a, het 2-oxo 1,2-dihydropyrazine van de formule 3b, het 3,6-dioxo 1,2,3,6-tetrahydropyridazine van de formule 3c of het 6-oxo 1,6-dihydropyridazine van de formule 3d of het zout ervan, die gebruikt worden als de reagentia bij de reactie, worden gesubstitueerd door een hydroxylgroep, een aminogroep, een carboxylgroep en dergelijke, kunnen deze groepen worden beschermd door de bovengenoemde beschermingsgroepen alvorens in reactie te treden en worden onderworpen aan een conventionele verwijderingsreactie na voltooiing van de reactie om een gewenste verbinding te verkrijgen.

10 Ook kan men de verbinding voorgesteld door de formule 4 of 19 zonodig beschermen aan de carboxylgroep of omzetten in het zout volgens een conventionele methode om de beoogde verbinding te verkrijgen. Ook kan men de verbinding van de formule 4, waarin R_{28} een aminogroep voorstelt, omzetten in een reactief derivaat aan de aminogroep of de verbinding voorgesteld door de formule 19, zoals hierna vermeld, op een conventionele methode.

20 b) Acylering.

25 Wanneer men de verbinding voorgesteld door de formule 5, 6, 7, 8 of 13, of een zout ervan of een reactief derivaat daarvan laat reageren met een verbinding voorgesteld door de formule 4 of een zout ervan of een reactief derivaat aan de aminogroep, verkrijgt men een verbinding van de formule 1, 9, 10, 11 resp. 14 of een zout ervan.

30 De zouten van de verbinding voorgesteld door de formules 5, 6, 7, 8 of 13 omvatten zouten aan de basische groep of de zuurgroep, die specifiek omvatten die, welke genoemd zijn als de zouten van de verbinding voorgesteld door de formule 1.

35 De reactieve derivaten aan de aminogroep van de verbinding voorgesteld door de formule 4 omvatten alle derivaten, die vaak gebruikt worden bij acylering, bijvoorbeeld een isocyanaat, een Schiff-base geproduceerd door de

8303955

reactie van de verbinding voorgesteld door de formule 4 of een zout ervan, met een carbonylverbinding zoals een aldehyde, een keton en dergelijke (ketimine-type of het isomeer ervan, namelijk enamine-type); een silylderivaat, een fosforderivaat of een tinderivaat, geproduceerd door de reactie van een verbinding voorgesteld door de formule 4 of een zout ervan met een silylverbinding, zoals bis(trimethylsilyl)acetamine, trimethylsilylaceetamine, trimethylsilylchloride en dergelijke, een fosforverbinding zoals fosfortrichloride, of van de formule 75, 76 of 77, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{PCl}$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{PCl}$ en dergelijke, of een tinverbinding zoals $(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{SnCl}$ en dergelijke.

De reactieve derivaten van de verbindingen voorgesteld door de formules 5, 6, 7, 8 en 13 omvatten specifiek zuur halogenies, zuuranhydrides, gemengde zuuranhydrides, actieve zuuramides, actieve esters, reactieve derivaten verkregen door reactie van de verbindingen voorgesteld door de formules 5, 6, 7, 8 en 13 met een Vilsmeier-reagens. De gemengde zuuranhydrides omvatten een gemengd zuuranhydride met een monoalkylcarbonaat, zoals monoethylcarbonaat, monoisobutylcarbonaat en dergelijke, een gemengd zuuranhydride met een lager alkaanzuur, dat gesubstitueerd kan zijn door een halogeen, zoals pivalinezuur, trichloorazijnzuur en dergelijke. Het actieve zuuramide omvat N-acylsaccharine, N-acylimidazool, N-acylbenzoylamide, N,N'-dicyclohexyl N-acylureum, N-acylsulfonamide en dergelijke. De actieve ester omvat cyaanmethylester, gesubstitueerde fenylesters, gesubstitueerde benzylesters, gesubstitueerde thienylesters en dergelijke.

De reactieve derivaten verkregen door reactie met een Vilsmeier-reagens omvatten die verkregen door reactie met een Vilsmeier-reagens verkregen door reactie van een zuuramide, zoals N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide en dergelijke met een halogeneringsmiddel, zoals fosgeen, thionylchloride, fosfortrichloride, fosfortribromide, fosforoxychloride, fosforpentachloride, trichloormethylchlorformiaat, oxalylchloride en dergelijke.

8303955

Indien elk van de verbindingen voorgesteld door de formules 5, 6, 7, 8 en 13 gebruikt wordt in de vorm van een vrij zuur of een zout, past men een geschikt condenseringsmiddel toe. Het condenseringsmiddel omvat

5 N,N'-digesubstitueerde carbodiïmides, zoals N,N'-dicyclohexylcarbodiïmide; azolideverbindingen, zoals N,N'-thionyl-diimidazool; dehydrateringsmiddelen zoals N-ethoxycarbonyl 2-ethoxy 1,2-dihydrochinoline, fosforoxychloride, alkoxyacetylenen en dergelijke; 2-halogeencyridiniumzouten, zoals

10 2-chloorpyridiniummethyljodide en 2-fluorpyridiniummethyljodide en dergelijke.

Deze acyleringsreactie wordt gewoonlijk uitgevoerd in een geschikt oplosmiddel in aanwezigheid van een base. Als oplosmiddel kan gebruikt worden

15 een oplosmiddel dat inert is voor de reactie, bijvoorbeeld een gehalogeneerde koolwaterstof zoals chloroform, methyleenchloride en dergelijke; een ether zoals tetrahydrofuran, dioxan en dergelijke; N,N-dimethylformamide; N,N-dimethylacetamide; aceton, water of een mengsel ervan. Als base kan

20 men een anorganische base gebruiken, zoals een alkalihydroxyde, een alkalihydrogeencarbonaat, een alkalicarbonaat, een alkaliacetaat en dergelijke; een tertiair amine zoals trimethylamine, triethylamine, tributylamine, pyridine, N-methylpiperidine, N-methylmorfoline, lutidine, collidine en dergelijke of een

25 secundair amine, zoals dicyclohexylamine, diethylamine en dergelijke.

De verbinding voorgesteld door de formule 9 en een zout ervan, dat kan worden omgezet in de verbindingen voorgesteld door de formules 1a en 1b en zouten ervan kan worden geproduceerd door de volgende procedure:

30

Om de verbinding voorgesteld door de formule 9 of een zout ervan te verkrijgen onder gebruikmaking van de verbinding voorgesteld door de formule 4 of een zout daarvan, kan men een 4-halogeen 3-oxo butyrylhalogenide, dat verkregen is door de reactie van een diketeen met

35 een halogeen, zoals chloor of broom / Journal of the Chemical

8303955

Society, 97, 1987 (1910) 7 laten reageren met de verbinding voorgesteld door de formule 4 of een zout ervan volgens een gebruikelijke methode. De reactie-omstandigheden en procedures, die bekend zijn in de techniek, kunnen worden toegepast op deze reactie. Het zout van de verbinding voorgesteld door de formule 9 kan gemakkelijk worden bereid volgens een gebruikelijke methode, en het zout omvat dezelfde zouten als vermeld voor de zouten van de verbindingen voorgesteld door de formule 1. Hoewel de verbinding voorgesteld door de formule 9 of een zout ervan kan worden geïsoleerd en gezuiverd, kan zij worden gebruikt voor de hierop volgende reactie zonder isolering.

Bovendien kan men de verbindingen voorgesteld door de formules 5, 6, 7, 8 of 13 of een zout ervan of een reactief derivaat ervan bij voorkeur gebruiken in een hoeveelheid van ongeveer 1 mol tot verscheidene molen per mol van de verbinding voorgesteld door de formule 4 of een zout ervan of een reactief derivaat daarvan aan de aminogroep. De reactie wordt gewoonlijk uitgevoerd bij een temperatuur van -50°C tot 40°C . De reactieduur is gewoonlijk 10 minuten tot 48 uur.

Verder kan men de verbindingen voorgesteld door de formules 1, 9, 10, 11 en 14, waarin R_1 een carboxylbeschermende groep is, omzetten in de verbindingen voorgesteld door de formules 1, 9, 10, 11 en 14, waarin R_1 een waterstofatoom is, of hun zouten volgens de gebruikelijke methode; en evenzo kan men de verbindingen voorgesteld door de algemene formules 1, 9, 10, 11 en 14, waarin R_1 een waterstofatoom is, omzetten in de verbindingen voorgesteld door de formules 1, 9, 10, 11 en 14, waarin R_1 een carboxylbeschermende groep is of zouten ervan; en de zouten van de verbindingen voorgesteld door de formules 1, 9, 10, 11 en 14 kunnen worden omgezet in de respectievelijke overeenkomstige vrije zuurvormen.

Indien R_1 , R_2 en R_5 groepen bevatten die actief zijn voor de reactie, kunnen deze groepen ook bij deze acyleringsreactie geschikt worden beschermd met con-

8303955

ventionele beschermingsgroepen alvorens te reageren, en de beschermingsgroepen kunnen ook worden verwijderd door een gebruikelijke methode na de reactie.

5 De verbinding voorgesteld door de formule 1 en een zout ervan volgens deze uitvinding verkregen op de boven vermelde methode kan worden geïsoleerd op een gebruikelijke wijze.

c) Nitrosering.

10 Om de verbinding voorgesteld door de formule 10 of een zout ervan te verkrijgen uit de verbinding voorgesteld door de formule 9 of een zout ervan kan men vervolgens een nitroseringsmiddel laten reageren met de verbinding voorgesteld door de formule 9 of een zout daarvan. De reactie wordt gewoonlijk uitgevoerd in een oplosmiddel, en als oplosmiddel kan men een oplosmiddel gebruiken, dat
15 inert is voor de reactie zoals water, azijnzuur, benzeen, methanol, ethanol, tetrahydrofuran en dergelijke. Voorkeursvoorbeelden van het nitroseringsmiddel omvatten salpeterzuur en derivaten ervan, bijvoorbeeld nitrosylhalogenides, zoals
20 nitrosylchloride, nitrosylbromide en dergelijke, alkalinitrieten zoals natriumnitriet, kaliumnitriet en dergelijke, alkylnitrieten, zoals butylnitriet, pentylnitriet en dergelijke. Wanneer men een salpeterigzuurzout gebruikt als het nitroseringsmiddel, verdient het de voorkeur de reactie uit
25 te voeren in aanwezigheid van een anorganisch of organisch zuur, zoals zoutzuur, zwavelzuur, mierenzuur, azijnzuur en dergelijke. Wanneer men een alkylnitriet gebruikt als nitroseringsmiddel, verdient het de voorkeur de reactie uit te voeren in aanwezigheid van een sterke base, zoals een alkalimetaal-
30 alkoxyde en dergelijke. De reactie wordt gewoonlijk uitgevoerd bij een temperatuur van -15°C tot 30°C en de reactieduur is gewoonlijk 10 minuten tot 10 uur. Het zout van de verbinding voorgesteld door de formule 10 kan gemakkelijk worden bereid volgens een gebruikelijke methode, en het zout omvat dezelfde
35 zouten als boven vermeld voor de zouten van de verbinding voorgesteld door de formule 1. Hoewel de verbinding voorgesteld

83 03 955

door de formule 10 of een zout ervan, dat aldus is verkregen, kan worden geïsoleerd en gezuiverd op een welbekende methode, kan zij worden gebruikt voor de hierop volgende reactie zonder isolering.

5 d) Verethering en fosforylering.

Om de verbinding voorgesteld door de formule 11 of een zout ervan te verkrijgen uit de verbinding voorgesteld door de formule 10 of een zout ervan, onderwerpt men de verbinding voorgesteld door de formule 10 of een zout ervan aan een veretherings- of fosforyleringsreactie.

De veretheringsreactie en de fosforyleringsreactie kan worden uitgevoerd op een gebruikelijke wijze zoals beschreven in de Japanse octrooiaanvragen 137,988/78, 105,689/80, 149,295/80 en dergelijke.

15 Alkylering kan bijvoorbeeld worden uitgevoerd op een gebruikelijke wijze. De reactie wordt gewoonlijk uitgevoerd bij een temperatuur van -20°C tot 60°C en wordt voltooid in 5 minuten tot 10 uur.

Als oplosmiddel kan men een oplosmiddel gebruiken, dat inert is voor de reactie, bijvoorbeeld tetrahydrofuran, dioxan, methanol, ethanol, chloroform, methyleenchloride, ethylacetaat, butylacetaat, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, water of een mengsel ervan.

25 Als alkyleringsmiddel kan men bijvoorbeeld gebruiken een lager alkylhalogenide zoals methyljodide, methylbromide, ethyljodide, ethylbromide en dergelijke, dimethylsulfaat, diethylsulfaat, diazomethaan, diazoethaan, methyl p-tolueensulfonaat en dergelijke. Wanneer men een alkyleringsmiddel anders dan diazomethaan en diazoethaan gebruikt, voert men de reactie uit in aanwezigheid van een alkali-metaalcarbonaat zoals natriumcarbonaat, kaliumcarbonaat en dergelijke; een alkalimetaalhydroxyde, zoals natriumhydroxyde, kaliumhydroxyde en dergelijke; of een organische base zoals triethylamine, pyridine, N,N-dimethylaniline en dergelijke.

35 Ook kan men het zout van de verbinding voorgesteld door de formule 11 gemakkelijk verkrijgen op

8303955

een gebruikelijke wijze, en hieronder vallen dezelfde zouten als hierboven vermeld als de zouten van de verbinding voorgesteld door de formule 1.

5 Bovendien kan men een beschermende groep inbrengen en verwijderen op een gebruikelijke wijze, waardoor een verbinding kan worden veranderd in een overeenkomstige beoogde verbinding.

10 Hoewel de verbinding voorgesteld door de formule 11 of een zout ervan, die aldus is verkregen, kan worden geïsoleerd en gezuiverd op een gebruikelijke wijze, kunnen zij worden gebruikt voor de hieropvolgende reactie zonder isolering.

e) Ringsluitingsreactie.

15 De verbinding voorgesteld door de formule 1a of 1b of een zout ervan volgens deze uitvinding kan worden verkregen door de reactie van de verbinding voorgesteld door de formule 9, 10 of 11 of een zout ervan met het thioformamide of thioureum voorgesteld door de formule 12. Deze
20 reactie wordt gewoonlijk uitgevoerd in een oplosmiddel. Als oplosmiddel kan men een oplosmiddel gebruiken, dat inert is voor de reactie, bijvoorbeeld water, methanol, ethanol, aceton, tetrahydrofuran, dioxan, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyridon, alleen of als een mengsel van twee of meer ervan. Hoewel het niet essentieel is een
25 zuurverwijderingsmiddel toe te voegen, verloopt de reactie soms vlotter door een zuurverwijderingsmiddel toe te voegen in een zodanige hoeveelheid, dat het cefalosporineskelet niet wordt beïnvloed. Het voor de reactie gebruikte zuurverwijderingsmiddel omvat anorganische en organische basen, zoals
30 alkalihydroxydes, alkalihydrogeencarbonaten, triethylamine, pyridine, N,N-dimethylaniline en dergelijke. Men voert de reactie gewoonlijk uit bij een temperatuur van 0-100°C. Thioformamide of thioureum wordt gewoonlijk gebruikt in een hoeveelheid van ongeveer 1 mol tot verscheidene molen per mol van
35 de verbinding voorgesteld door de formule 9, 10 of 11 of een zout ervan. De reactieduur is 1-48 uur, bij voorkeur 1-10 uur.

8303955

Verder kan men bij de verbinding voorgesteld door de formule 1a of 1b de bescherming en verwijdering van de carboxylgroep of de omzetting van een produkt in een zout ervan uitvoeren volgens een gebruikelijke wijze om de verbinding om te zetten in de overeenkomstige beoogde verbinding. Indien R_1 , R_2 en R_5 in de formule 1a of 1b groepen bevatten die actief zijn voor de reactie, kunnen deze groepen geschikt worden beschermd door een conventionele beschermingsgroep alvorens te reageren en de beschermende groep kan worden verwijderd op een gebruikelijke wijze na de reactie. De beoogde verbinding voorgesteld door de formule 1a of 1b of het zout ervan, die men aldus verkrijgt, kan worden geïsoleerd op een gebruikelijke wijze.

f) Oximering.

De verbinding voorgesteld door de formule 1b of een zout ervan wordt verkregen door reactie van de verbinding voorgesteld door de formule 14 of een zout ervan met de verbinding voorgesteld door de formule 15 of een zout ervan. Het zout van de verbinding voorgesteld door de formule 15 omvat hydrochlorides, hydrobromides, sulfaten en dergelijke. Deze reactie wordt gewoonlijk niet slechts uitgevoerd in een oplosmiddel zoals water, een alcohol, N,N-dimethylaceetamide en dergelijke, maar ook in andere oplosmiddelen die inert zijn voor de reactie of een gemengd oplosmiddel ervan. De reactie wordt uitgevoerd bij een temperatuur van 0-100°C, bij voorkeur 10-50°C. De reactieduur is gewoonlijk 10 minuten tot 48 uur. De verbinding voorgesteld door de formule 15 of een zout ervan wordt gebruikt in een hoeveelheid van ongeveer 1 mol tot verscheidene molen per mol van de verbinding voorgesteld door de formule 14 of een zout ervan. Hoewel het zout van de verbinding voorgesteld door de formule 15 op zichzelf kan worden gebruikt voor de reactie, kan men het ook laten reageren in aanwezigheid van een base, bijvoorbeeld een anorganische base zoals een alkalihydroxyde (bijvoorbeeld natriumhydroxyde, kaliumhydroxyde en dergelijke), een aardalkalihydroxyde (bijvoorbeeld magnesiumhydroxyde, calciumhydroxyde en dergelijke),

8303955

een alkalicarbonaat (bijvoorbeeld natriumcarbonaat, kaliumcarbonaat en dergelijke), een aardalkalicarbonaat (bijvoorbeeld magnesiumcarbonaat, calciumcarbonaat en dergelijke), een alkalihydrogeencarbonaat (bijvoorbeeld natriumhydrogeencarbonaat, kaliumhydrogeencarbonaat en dergelijke), een aardalkalifosfaat (bijvoorbeeld magnesiumfosfaat, calciumfosfaat en dergelijke), een alkalihydrogeenfosfaat (bijvoorbeeld dinatriumhydrogeenfosfaat, dikaliumhydrogeenfosfaat) of een alkaliacetaat (bijvoorbeeld natriumacetaat, kaliumacetaat), een organische base zoals een trialkylamine (bijvoorbeeld trimethylamine, triethylamine en dergelijke), picoline, N-methylpyrrolidine, N-methylmorfoline, 1,5-diazabicyclo[4,3,0] 5-noneen, 1,4-diazabicyclo[2,2,2] octaan, 1,5-diazabicyclo[5,4,0] 7-undeceen en dergelijke. De verbinding voorgesteld door de formule 1b of een zout ervan volgens deze uitvinding, dat aldus verkregen is, kan omzetting ondergaan van R₁ op een gebruikelijke wijze, en kan ook worden geïsoleerd op een gebruikelijke methode.

g) Alkoxylering.

De verbinding voorgesteld door de formule 4, waarin R₃ een alkoxygroep is, kan worden gesynthetiseerd uit de verbinding voorgesteld door de formule 4, waarin R₃ een waterstofatoom is op een op zichzelf bekende wijze, bijvoorbeeld volgens de methode beschreven in Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan, 35, (7), 563-574 (1977).

Verder kan men de verbindingen voorgesteld door de formules 1, 1a, 1b, 9, 10, 11 en 14, waarin R₃ een alkoxygroep is, synthetiseren uit de respectievelijke verbindingen voorgesteld door de formules 1, 1a, 1b, 9, 10, 11 en 14, waarin R₃ een waterstofatoom is op een op zichzelf bekende wijze, bijvoorbeeld volgens de werkwijze beschreven in de Japanse octrooiaanvragen 24,888/79 en 103,889/79.

De verbinding voorgesteld door de formule 1 of een zout ervan, aldus verkregen, kan worden toegediend aan mensen en dieren in de vorm van een vrij zuur of in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zout of ester

8303955

met het doel te behandelen of te beschermen tegen bacteriële infecties. Het verdient de voorkeur de verbinding parenteraal toe te dienen in de vorm van een vrij zuur of een farmaceutisch aanvaardbaar zout of de verbinding oraal toe te dienen in

5 de vorm van een farmaceutisch aanvaardbare ester. In dat geval is het voldoende dat de verbinding gevormd wordt tot een doseringsvorm, die men gewoonlijk gebruikt bij cefalosporine medicamenten, bijvoorbeeld tabletten, capsules, poeders, fijne korrels, korrels, siropen, injecties (waaronder druppels), suppositoria en dergelijke. Wanneer het bovengenoemde

10 medicijn gevormd wordt tot een doseringsvorm, kan men verdunningsmiddelen en/of toevoegsels gebruiken, bijvoorbeeld dragers, zoals zetmeel, lactose, suiker, calciumfosfaat, calciumcarbonaat en dergelijke; hechtmiddelen zoals arabische gom, zetmeel, microkristallijne cellulose, carboxymethylcellulose, hydroxypropylcellulose en dergelijke; smeermiddelen zoals talk, magnesiumstearaat en dergelijke; desintegreringsmiddelen zoals carboxymethylcalcium, talk en dergelijke.

15

Wanneer de verbinding voorgesteld door de formule 1 of een zout ervan wordt toegediend, kan men de dosering, de toedieningsduur en de toedieningswijze variëren afhankelijk van de symptomen van de patiënt, en in het algemeen is het voldoende oraal of parenteraal toe te dienen aan een volwassene in een dosis van ongeveer 50-5000 mg in 1-4

20 porties per dag.

De uitvinding zal nu hieronder worden toegelicht aan de hand van de referentievoorbeelden en voorbeelden, die louter ter illustratie zijn en op geen enkele wijze een beperking inhouden.

30 Referentievoorbeeld 1

(1) Aan een oplossing van 20,0 g ethyl N-(2,2-diethoxyethyl)oxamaat in 60 ml ethanol voegt men 6,1 ml 70 gew.-%'s ethylamine-oplossing in water toe, en onderwerpt het mengsel aan reactie bij kamertemperatuur gedurende 1 uur.

35 Na de voltooiing van de reactie verzamelt men de neergeslagen kristallen door filtratie en herkristalliseert uit ethanol ter

8303955

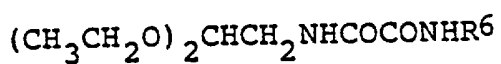
verkrijging van 17,0 g (opbrengst 85,1 %) N-ethyl N'-(2,2-diethoxyethyl)oxamide met een smeltpunt van 131-132°C.

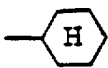

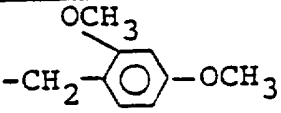
IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1650.

5 Op een dergelijke wijze worden de verbindingen getoond in de tabel C verkregen.

8303955

Tabel C



R6	Oplosmiddel voor herkristallisatie.	Smpt. (°C)	IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$
-H	Ethyl acetaat	141-142	1650, 1635
-CH ₃	Ethanol	135-136	1645
-(CH ₂) ₂ CH ₃	Aceton	84-85	1645
-CH $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	Aceton n-Hexaan	145-146	1650, 1635
-(CH ₂) ₃ CH ₃	n-Hexaan	111-112	1645
-(CH ₂) ₄ CH ₃	n-Hexaan	92-93	1650
-(CH ₂) ₅ CH ₃	n-Hexaan	87-88	1650
-(CH ₂) ₇ CH ₃	n-Hexaan	110-111	1645
-(CH ₂) ₁₁ CH ₃	n-Hexaan	83-84	1645
	Ethanol	154-155	1640
-CH ₂ - 	n-Hexaan	113-114	1655
-CH ₂ CH ₂ OH	Ethanol	118-119	-
-N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	Ethanol	157-158	1645
	-	128-129	1655

8303955

BAD ORIGINAL

(2) Aan een oplossing van 17,0 g
N-ethyl N'-(2,2-diethoxyethyl)oxamide verkregen als onder
(1) in 85 ml azijnzuur voegt men 0,05 ml geconcentreerd
5 zoutzuur toe. Men kookt het mengsel aan een terugvloeikoeler
gedurende 30 minuten. Na voltooiing van de reactie verwijdert
men het oplosmiddel door destillatie onder verminderde druk,
en voegt 70 ml aceton toe aan het residu, en verzamelt de
kristallen door filtratie. Men herkristalliseert de kristal-
len uit methanol en verkrijgt 6,8 g (opbrengst 61,8 %)
10 4-ethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazine met een smelt-
punt van 173-174°C.

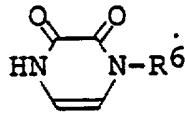
IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1680-1620

Op een dergelijke wijze verkrijgt
men de verbindingen getoond in tabel D.

15

8303955

Tabel D



R ⁶	Oplosmiddel voor herkristallisatie	Smpt. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
-H	-	>280	1680-1640
-CH ₃	Ethanol	220-231	1690-1635
-(CH ₂) ₂ CH ₃	Aceton	182-183	1680-1640
-CH $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$	Aceton	215-219	1680, 1625
-(CH ₂) ₃ CH ₃	Aceton	149-150	1680, 1640
-(CH ₂) ₄ CH ₃	Aceton	171-172	1685, 1660, 1620
-(CH ₂) ₅ CH ₃	Aceton	141-142	1685, 1660, 1620
-(CH ₂) ₇ CH ₃	Aceton	145-146	1670, 1635
-(CH ₂) ₁₁ CH ₃	Ethanol	145-146	1660, 1625
	Aceton	254-255	1670, 1635
-CH ₂ -	Azijnsuur	225	1665, 1635
-CH ₂ CH ₂ OCOCH ₃	Methanol	178-180	1720, 1675, 1625
-N $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$	Ethanol	229-230	1700-1625
	-	175-176	1740-1620

8303955

BAD ORIGINAL

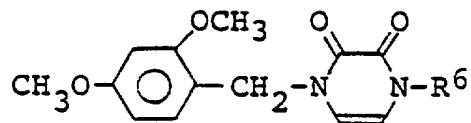
(3) Aan een suspensie van 5,2 g
4-(2,4-dimethoxybenzyl) 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazine
verkregen als onder (2) in 26 ml N,N-dimethylformamide voegt
men 4,1 g kaliumcarbonaat toe, en roert het mengsel bij ka-
5 mertemperatuur gedurende 30 minuten. Vervolgens voegt men
er 5,8 g 4-broomethyl 5-methyl 1,3-dioxol-2-on aan toe en
onderwerpt het mengsel aan reactie bij 50-60°C gedurende 3 uur.
Men brengt het reactiemengsel in een gemengd oplosmiddel van
2 ml ethylacetaat en 200 ml water, waarna men de organische
10 laag afscheidt, wast met 100 ml water en droogt boven water-
vrij magnesiumsulfaat. Men verwijdert het oplosmiddel door
destillatie onder verminderde druk en zuivert het residu door
kolomchromatografie (Wako silicagel C-200, elutiemiddel
chloroform) ter verkrijging van 4,9 g (66,0 %) 1-(2,4-dimethoxy-
15 benzyl) 4-(5-methyl 2-oxo 1,3-dioxol-4-yl) methyl 2,3-di-
oxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazine met een smeltpunt van 154-156°C.
IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1820, 1675, 1630.

Op een dergelijke wijze verkrijgt
men de verbindingen voorgesteld in de tabel E.

20

8303955

Tabel E



	Smpt. (°C)	IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$
R6		
	188-190	1775, 1700, 1650
-CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	100-101	1750, 1690, 1660, 1640
-CH ₂ COOC(CH ₃) ₃	105-106	1740, 1690, 1650

8303955

BAD ORIGINAL

(4) In een gemengd oplosmiddel van
37 ml trifluorazijnzuur en 10,8 g anisool lost men 3,7 g
1-(2,4-dimethoxybenzyl) 4-(5-methyl 2-oxo 1,3-dioxol-4-yl)-
methyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazine verkregen onder
5 (3) op en laat het mengsel reageren bij 50-60°C gedurende 2
uur. Vervolgens verwijdert men het oplosmiddel door destilla-
tie onder verminderde druk. Aan het residu voegt men 30 ml
diethylether toe en verzamelt de kristallen door filtratie en
verkrijgt 2,0 g (90,9 %) 4-(5-methyl 2-oxo 1,3-dioxol-4-yl)-
10 methyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazine met smeltpunt
225-226°C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1825, 1805, 1725, 1690, 1670.

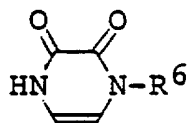
Op een dergelijke wijze verkrijgt
men de verbindingen getoond in de tabel F.

15

8303955

BAD ORIGINAL

Tabel F



R6	Smpt.: (°C)	IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$
<p>The structure shows a benzene ring fused to a five-membered ring containing an oxygen atom and a carbonyl group. A methyl group is attached to the carbon at the 3-position of the five-membered ring.</p>	>270	1790, 1775, 1730, 1690
$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$	166-167	1740, 1700, 1660
$-\text{CH}_2\text{COOH}$	282 (ontleding)	1730, 1670-1630

8303955

BAD ORIGINAL

(5) Aan een oplossing van 2,6 g 1-carboxymethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazine in 13 ml N,N-dimethylacetamide voegt men 3,9 g difenyldiazomethaan toe bij kamertemperatuur en laat het mengsel reageren gedurende 10 minuten. Men brengt het reactiemengsel in een gemengd oplosmiddel van 25 ml ethylacetaat en 25 ml water en roert het mengsel gedurende 15 minuten. Men verzamelt de neergeslagen kristallen door filtratie en wast met 10 ml ethylacetaat en 10 ml diethylether in deze volgorde om 2,9 g (80,4 %) 1-difenylnmethyloxycarbonylmethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazine te verkrijgen met een smeltpunt van 97-98°C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1750, 1675, 1645.

15 Voorbeeld I

(1) Aan een oplossing van 10 ml ethylacetaat, die 2,71 g boriumtrifluoride bevat, voegt men 2,72 g 7-aminocefalosporaan zuur (hierna aangeduid als 7-ACA) en 1,54 g 4-ethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazine toe en laat het mengsel reageren bij kamertemperatuur gedurende 16 uur. Na voltooiing van de reactie brengt men het reactiemengsel in 50 ml methanol onder koeling en voegt er dan druppelsgewijze 3,16 g pyridine aan toe. Men verzamelt de neergeslagen kristallen door filtratie, wast voldoende met 30 ml methanol, en droogt daarna ter verkrijging van 3,10 g (88,1 %) 7-amino 3-{ [1-(4-ethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)] methyl } Δ^3 -cefem 4-carbonzuur met een smeltpunt van 191-195°C (onder ontleding).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1795, 1670, 1620

30 NMR (CF_3COOD) δ waarden:

1,44 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $\text{>NCH}_2\text{CH}_3$),

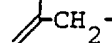
3,69 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$),

4,08 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $\text{>NCH}_2\text{CH}_3$),

5,14, 5,51 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, S

35

5,48 (2H, s, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$),



8303955

6,74, 7,00 (2H, ABq, J-6Hz, formule 78.

(2) De omzettingsreactie op de 3-plaats genoemd onder (1) hierboven wordt uitgevoerd onder de reactieomstandigheden getoond in tabel G ter verkrijging van

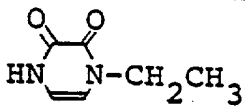
5 7-amino 3-{ \int 1-(4-ethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) \int methyl} Δ^3 -cefem 4-carbonzuur in de opbrengsten getoond in tabel G.

10

8303955

BAD ORIGINAL

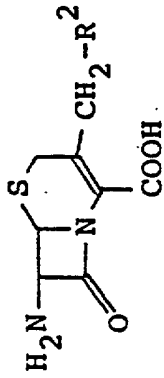
Tabel G

No.	Uitgangsmateriaal		Oplos- middel	Zuur of complex verbinding van zuur	Reactie- condities	Hoeveel- heid (op- brengst)
	7-ACA					
1	2,72 g	1,54 g	Sulfo- lan - 10 ml	Boor- tri- fluoride 2,71 g	Kamer- tempera- tuur 2 uren	2,6 g (73,9%)
2	2,72 g	1,54 g	Nitro- methaan 14 ml	Boor- tri- fluoride- diethyl ether complex 5,7 g	Kamer- tempera- tuur 16 uren	2,85 g (81,0%)

(3) Op een dergelijke wijze als onder
(1) hierboven verkrijgt men de verbindingen getoond in tabel
H. In dit geval worden de beoogde verbindingen verkregen door
het reactiemengsel na de voltooiing van de omzetting op de
5 3-plaats in ijswater te gieten en de pH in te stellen op 3,5
met 28 %'s ammonia onder ijskoeling.

8303955

Tabel H

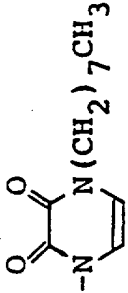
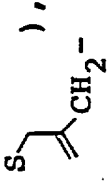

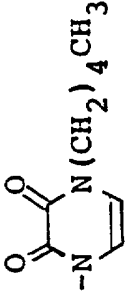
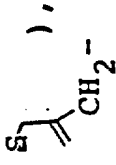


No.	R ²	Smpt. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}	NMR (d ₆ -DMSO) δ waarden
1		189,5-191,0 (ontleding)	1800, 1680 1620	0,87 (3H, t, J=6Hz, >N(CH ₂) ₅ CH ₃), 1,05-1,49 (8H, m, >NCH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃), 3,44 (2H, bs, C ₂ -H), 3,55-3,88 (2H, m, >NCH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃), 4,44, 5,05 (2H, ABq, J=15Hz,), 4,88 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,06 (1H, d, J=5Hz, C ₇ -H), 6,71 (2H, s,)

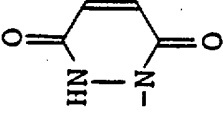
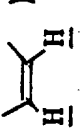
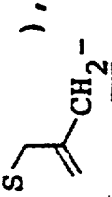

8303955

8303955

Tabel H (vervolg)

<p>2</p>		<p>191,5-192,5 (ontleding)</p>	<p>1800, 1680 1620</p>	<p>0,87 (3H, t, J=6Hz, >N(CH₂)₇CH₃), 1,03-1,50 (12H, m, >NCH₂(CH₂)₆CH₃), 3,40 (2H, bs, C₂-H), 3,52-3,86 (2H, m, >NCH₂(CH₂)₆CH₃), 4,43, 5,04 (2H, ABq, J=15Hz, ) , 4,86 (1H, d, J=6Hz, C₆-H), 5,04 (1H, d, J=6Hz, C₇-H), 6,69 (2H, s, )</p>
<p>3</p>		<p>196-199 (ontleding)</p>	<p>1800, 1678, 1630</p>	<p>0,91 (3H, t, J=7Hz, >N(CH₂)₄CH₃), 1,10-1,95 (6H, m, >NCH₂(CH₂)₃CH₃), 3,63 (2H, bs, C₂-H), 3,77 (2H, t, J=7Hz, >NCH₂(CH₂)₃CH₃), 4,34, 4,82 (2H, ABq, J=15Hz, ) , CH₂-</p>

Tabel H (vervolg)

4				<p>5,32 (2H, bs, C₆-H, C₇-H), 6,76 (2H, bs, )</p>
	<p>>200</p>	<p>1790, 1655, 1630, 1600</p>		<p>3,72 (2H, bs, C₂-H), 5,41, 5,72 (2H, ABq, J=15Hz, ) , 5,47 (2H, s, C₆-H, C₇-H), 7,58 (2H, s, ) Gemeten in CF₃COOH</p>

8303955

(4) De omzettingsreactie op de 3-plaats genoemd onder (1) hierboven wordt uitgevoerd onder de reactieomstandigheden getoond in tabel J ter verkrijging van 7-amino 3-{ [1-(3,6-dioxo 1,2,3,6-tetrahydropyridazinyl)]-7-methyl} Δ^3 -cefem 4-carbonzuur in de opbrengsten getoond in tabel I.

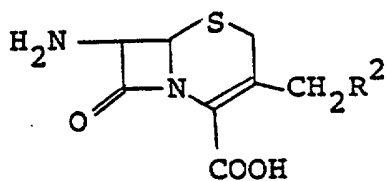
Tabel I

No.	Uitgangsmateriaal		Oplosmiddel	Zuur of complex verbinding van zuur	Reactiecondities	Hoeveelheid (opbrengst)
	7-ACA	Maleïnehydrazide				
1	2,0 g	0,91 g	Tri-fluor-azijn-zuur 10 ml	Boriumtri-fluoride-diethyl-ether-complex 4,17 g	Kamer-temperatuur 16 uur	1,72 g (72,3%)
2	2,72 g	1,23 g	Sulfo-lan 10 ml	Boriumtri-fluoride 2,71 g	Kamer-temperatuur 3 uur	2,75 g (84,9%)

(5) Op een dergelijke wijze als onder (1) hierboven, worden de ruwe kristallen getoond in tabel J verkregen.

8303955

Tabel J

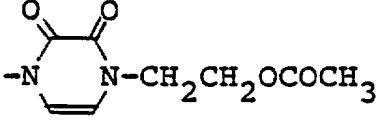
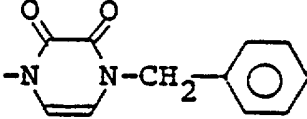
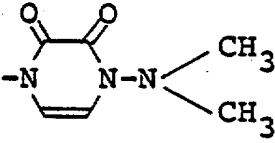
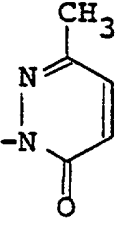
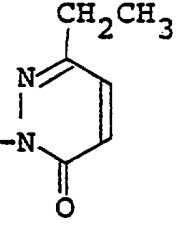
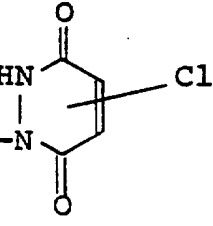


No.	R ²
1	*1
2	
3	
4	
5	
6	
7	

8303955

BAD ORIGINAL

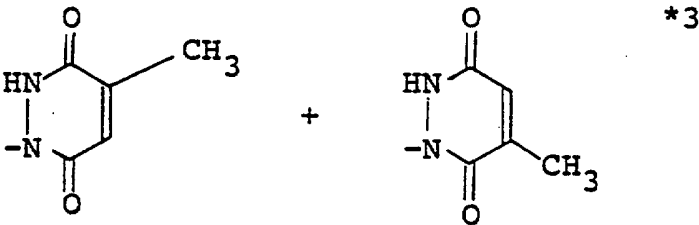
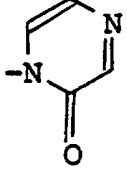
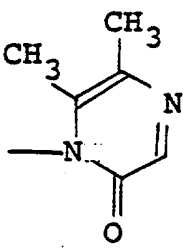
Tabel J (vervolg)

8	
9	
10	
11	
12	
13	

*2

8303955

Tabel J (vervolg)

14	 <p>*3</p>
15	
16	

9303955

Opmerking: De verbindingen in de no. 10, 11, 12, 13, 14 en 15 zijn verkregen door de reactie met sulfolan als een oplosmiddel.

- 5
- *1: Deze verbinding is verkregen door te brengen in methanol, de onoplosbare stoffen af te filtreren en pyridine toe te voegen aan het filtraat.
- 10
- *2: De voorstellen werd genomen omdat niet bevestigd is of het chlooratoom op de 4- of 5-plaats zit, en of het produkt bestaat uit een enkelvoudige verbinding of een mengsel (dergelijke voorstellingen in latere tabellen hebben dezelfde betekenis).
- 15
- *3: De voorstelling betekent dat het produkt een mengsel is van een 4-gesubstitueerde verbinding en een 5-gesubstitueerde verbinding (dergelijke voorstellingen in latere tabellen hebben dezelfde betekenis).

Voorbeeld II

Aan een suspensie van 3,0 g

20

7-amino 3-{ \int 1-(4-ethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) \int methyl} Δ^3 -cefem 4-carbonzuur verkregen volgens voorbeeld I-1) in 30 ml methanol voegt men 1,62 g p-tolueensulfonzuurmonohydraat toe om een oplossing te vormen, en daarna voegt men langzaam 5,0 g difenyldiazomethaan toe aan de oplossing, waarna men het verkregen mengsel laat reageren bij kamertemperatuur gedurende 15 minuten. Na voltooiing van de reactie

25

verwijdert men het oplosmiddel door filtratie onder verminderde druk en lost het aldus verkregen residu op in een gemengd oplosmiddel van 20 ml ethylacetaat en 20 ml water. Men stelt de oplossing in op pH 7,0 met natriumhydrogeencarbonaat. Ver-

30

volgens scheidt men de organische laag af en droogt boven water-vrij magnesiumsulfaat en verwijdert het oplosmiddel door destillatie onder verminderde druk. Men zuivert het residu door kolomchromatografie (Wako silicagel C-200, elutiemiddel ben-

35

zeen:ethylacetaat = 1:4 naar het volume) ter verkrijging van 3,1 g (70,3 %) 7-amino 3-{ \int 1-(4-ethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) \int methyl} Δ^3 -cefem 4-carboxylaat met een

3303108

smeltpunt van 183-186°C (onder ontleding).

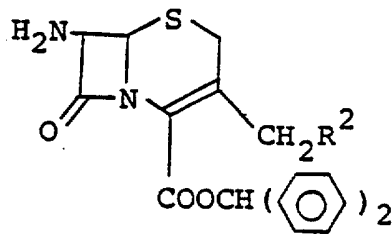
IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1765, 1730, 1680, 1630.

5 Op een dergelijke wijze worden de verbindingen getoond in tabel K verkregen.

8303955

BAD ORIGINAL

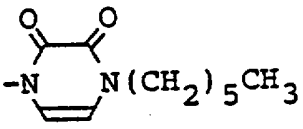
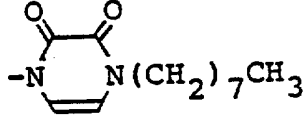
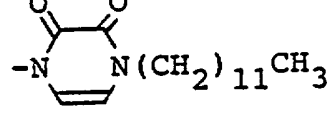
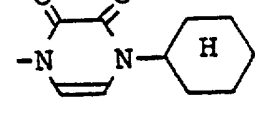
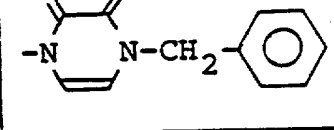
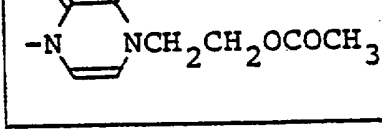
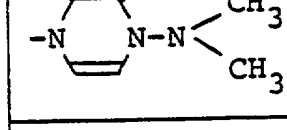
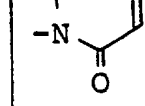
Tabel K



R ²	Smpt. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
	129-130 (ontleding)	1765, 1725, 1690, 1630
	127-128 (ontleding)	1770, 1725, 1690, 1640
	169-171 (ontleding)	1765, 1730, 1685, 1635
	179-180.5 (ontleding)	1760, 1720, 1685, 1635
	180-189 (ontleding)	1760, 1725, 1680, 1630
	185-194 (ontleding)	1765, 1730, 1685, 1630

8303955

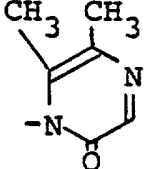
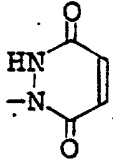
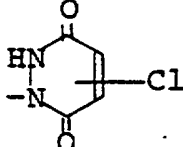
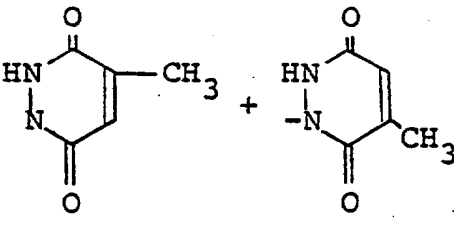
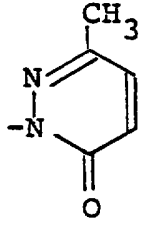
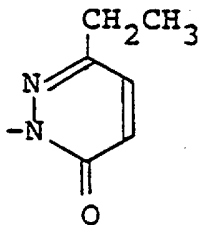
Tabel K (vervolg)

R ²	Smpt. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
	170-174 (ontleding)	1765, 1730, 1685, 1635
	186-188 (ontleding)	1765, 1730, 1685, 1635
	164-172 (ontleding)	1765, 1730, 1685, 1635
	165-168 (ontleding)	1765, 1725, 1680, 1625
	155-160 (ontleding)	1770, 1725, 1680, 1630
	146-148 (ontleding)	1770, 1725, 1678, 1623
	172-175	1760, 1720, 1680, 1630
	82-85 (ontleding)	1775, 1720, 1650

8303955

BAD ORIGINAL

Tabel K (vervolg)

R ²	Smpt. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
	108-114 (ontleding)	1765, 1725, 1650
	132-135 (ontleding)	1780, 1730, 1665
	178-181 (ontleding)	1780, 1730, 1660
	137-139 (ontleding)	1780, 1730, 1660
	90-93 (ontleding)	1770, 1720, 1660
	138-143 (ontleding)	1770, 1720, 1660

8303955

Voorbeeld III

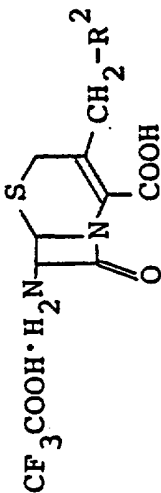
In een gemengd oplosmiddel van
25 ml trifluorazijnzuur en 10 ml anisool lost men 4,9 g
difenylmethyl 7-amino 3- $\bar{\Delta}^1$ -(2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydro-
pyrazinyl)- $\bar{\Delta}^3$ -cefem 4-carboxylaate op en laat de oplossing
5 reageren bij kamertemperatuur gedurende 2 uur. Na voltooiing
van de reactie, verwijdert men het oplosmiddel door destilla-
tie onder verminderde druk en voegt 50 ml diethylether toe
aan het residu, waarna men de kristallen verzamelt door
10 filtratie. De kristallen worden voldoende gewassen met 40 ml
diethylether en daarna gedroogd ter verkrijging van
4,25 g (97,0 %) trifluorazijnzuurzout van 7-amino 3-{ $\bar{\Delta}^1$ -(2,3-
dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)- $\bar{\Delta}^3$ -cefem 4-carbon-
zuur met smeltpunt 105-106°C (onder ontleding).
15 IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1700-1630
NMR (CF_3COOD) δ waarden:
3,72 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$),
5,14, 5,52 (2H, ABq, $H=15\text{Hz}$, formule 79),
5,44 (2H, s, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$),
20 6,78, 6,98 (2H, ABq, $H=6\text{Hz}$, formule 78).

Op een dergelijke wijze worden de
verbindingen getoond in tabel L verkregen.

25

8303955

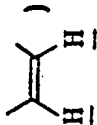

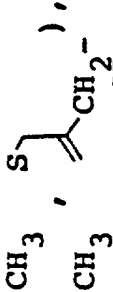
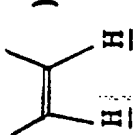
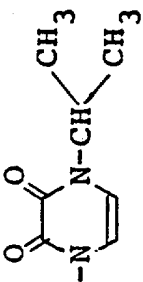
Tabel L



R ²	Smpt. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}	NMR (d ₆ -DMSO+CF ₃ COOD) *1 (CF ₃ COOD) *2 (d ₆ -DMSO+D ₂ O) *3 δ waarden
	109-110 (ontleding)	1795, 1680, 1635	3,36 (3H, s, >NCH ₃), 3,50 (2H, bs, C ₂ -H), 4,53, 5,11 (2H, ABq, J=15Hz, S), 5,06 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,17 (1H, d, J=5Hz, C ₇ -H), 6,73 (2H, bs,) *3
	152-155 (ontleding)	1780, 1675, 1635	0,91 (3H, t, J=7Hz, >N(CH ₂) ₂ CH ₃), 1,35-2,08 (2H, m, >NCH ₂ CH ₂ CH ₃), 3,52 (2H, bs, C ₂ -H), 3,77 (2H, t, J=7Hz, . >NCH ₂ CH ₂ CH ₃), 4,31, 4,86 (2H, ABq, J=15Hz, S),

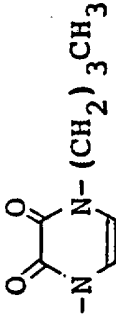
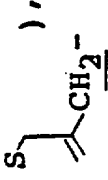
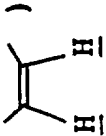
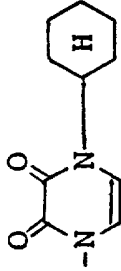
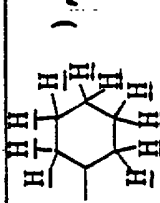
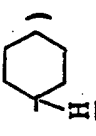
8303955

Tabel L (vervolg)

<p>5,35 (2H, bs, C₆-H, C₇-H), 6,73 (2H, bs,</p>  <p>*1</p>			
<p>1,46 (6H, d, J=7Hz, >NCH< ) ,</p> <p>3,70 (2H, bs, C₂-H),</p> <p>4,77-5,60 (3H, m, >NCH< ) ,</p> <p>5,46 (2H, bs, C₆-H, C₇-H),</p> <p>6,82, 7,04 (2H, ABq, J=6Hz, )</p> <p>*2</p>	<p>1780, 1680 1620</p>	<p>159,5-161,5 (ontleding)</p>	

8303955

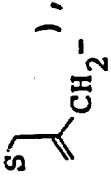
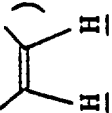
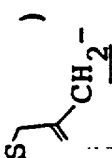
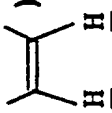
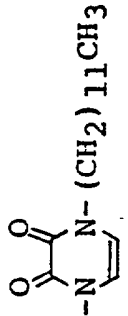
Tabel L (vervolg)

	<p>158-162 (ontleding)</p>	<p>1780, 1675, 1635</p>	<p>0,92 (3H, t, J=7Hz, >N(CH₂)₃CH₃), 1,10-1,90 (4H, m, >NCH₂(CH₂)₂CH₃), 3,62 (2H, bs, C₂-H), 3,75 (2H, t, J=7Hz, >NCH₂(CH₂)₂CH₃), 4,56, 5,18 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,29 (2H, s, C₆-H, C₇-H), 6,70 (2H, bs, )</p>
	<p>167-169 (ontleding)</p>	<p>1780, 1680, 1620</p>	<p>1,15-2,35 (10H, m, ), 3,69 (2H, bs, C₂-H), 4,47-5,07 (1H, m, )</p>

*1

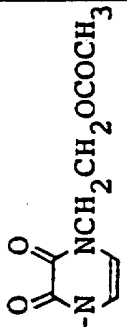
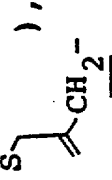
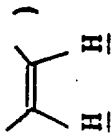
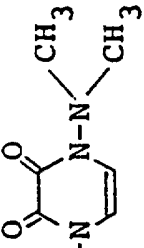
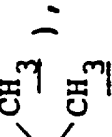
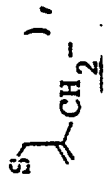
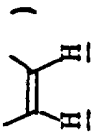
8303955

Tabel L (vervolg)

<p>5,21-5,54 (2H, m, , 5,47 (2H, s, C₆-H, C₇-H), 6,81-6,98 (2H, ABq, J=6Hz, )</p> <p>*2</p>			
<p>0,89 (3H, t, J=7Hz, >NCH₂(CH₂)₁₀CH₃), 1,02-1,85 (20H, m, >NCH₂(CH₂)₁₀CH₃), 3,63 (2H, bs, C₂-H), 3,76 (2H, t, J=7Hz, >NCH₂(CH₂)₁₀CH₃), 4,57, 5,21 (2H, ABq, J=15Hz, , 5,32 (2H, bs, C₆-H, C₇-H), 6,67 (2H, bs, )</p> <p>*1</p>	<p>1775, 1675, 1635</p>	<p>138-143 (ontleding)</p>	<p></p>

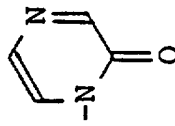



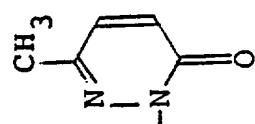


8303955

Tabel I (vervolg)

 <chem>CC(=O)N1C=CCN1COC(=O)C</chem>	<p>86-91 (ontleding)</p>	<p>1780, 1725, 1675, 1635</p>	<p>2,03 (3H, s, -OCOCH₃), 3,59 (2H, bs, C₂-H), 3,86-4,54 (4H, m, >NCH₂CH₂O-), 4,57, 5,16 (2H, ABq, J=15Hz, S ,), 5,28 (2H, bs, C₆-H, C₇-H), 6,81 (2H, bs, ) *1</p>
 <chem>CC1=CCN(C)C1C(=O)N</chem>	<p>158-160 (ontleding)</p>	<p>1780, 1680, 1630</p>	<p>3,34 (6H, s, -N ,), 3,72 (2H, bs, C₂-H), 5,12, 5,50 (2H, ABq, J=15Hz, S ,), 5,49 (2H, s, C₆-H, C₇-H), 7,15 (2H, bs, ) *2</p>

8303955

Tabel L (vervolg)

 <p>119-122 (ontleding)</p>	<p>1780, 1675 1640</p>	<p>3,89 (2H, bs, C₂-H), 5,26, 5,62 (2H, ABq, J=15Hz, S, ) , 5,52 (2H, s, C₆-H, C₇-H), 7,93, 8,69 (2H, ABq, J=5Hz, ) , 8,88 (1H, s, )</p> <p>*2</p>
<p>*</p>  <p>241-243 (ontleding)</p>	<p>1800, 1660, 1600</p>	<p>2,58 (3H, s, -CH₃), 3,73(2H, bs, C₂-H), 5,50 (2H, bs, C₂-H), 5,51, 5,93 (2H, ABq, J=15Hz, S, ) , 7,52, 7,79 (2H, ABq, J=10Hz, )</p> <p>*2</p>

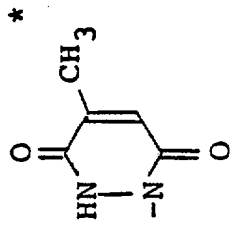
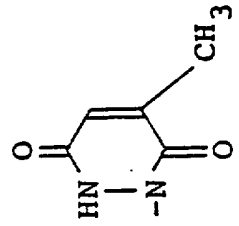
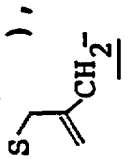


8303955

Tabel L (vervolg)

<p>* <chem>CC(C)C1=CC=C(C(=O)N1)</chem></p>	<p>219-222 (ontleding)</p>	<p>1800, 1660, 1600</p>	<p>1,36 (3H, t, J=7Hz, -CH₂CH₃), 2,90 (2H, q, J=7Hz, -CH₂CH₃), 3,69 (2H, bs, C₂-H), 5,47 (2H, bs, C₆-H, C₇-H), 5,48, 5,90 (2H, ABq, J=15Hz, S), 7,48, 7,76 (2H, ABq, J=10Hz, H₂)</p> <p>*2</p>
<p>* <chem>ClC1=CC=C(C(=O)N1)C(=O)O</chem></p>	<p>>200</p>	<p>1795, 1640, 1600</p>	<p>3,70 (2H, bs, C₂-H), 5,34, 5,79 (2H, ABq, J=16Hz, S), 5,47 (2H, s, C₆-H, C₇-H), 7,59 (1H, s, H)</p> <p>*2</p>

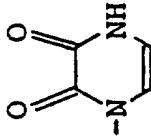
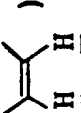
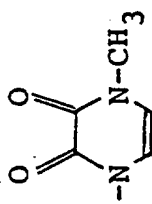
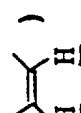
8303955

Tabel I (vervolg)

<p style="text-align: center;">*</p>  <p style="text-align: center;">+</p> 	>200	<p style="text-align: center;">1795, 1640, 1600</p>	<p>2,42 (1,5H, s, -CH₃ x 0,5), 2,50 (1,5H, s, -CH₃ x 0,5), 3,73 (2H, bs, C₂-H), 5,52 (2H, s, C₆-H, C₇-H), 5,63 (2H, bs, s, ), 7,38 (0,5H, s, -H x 0,5), 7,60 (0,5H, s, -H x 0,5)</p> <p style="text-align: center;">*2</p>
--	------	---	---

83 03 95 51

Tabel L (vervolg)

<p>**</p> 	<p>139-140 (ontleding)</p>	<p>1780, 1710, 1690 1620</p>	<p>3,46 (2H, bs, C₂-H), 4,47, 5,07 (2H, ABq, J=15Hz, S), 5,04 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,20 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 6,34, 6,59 (2H, ABq, J=6Hz, )</p> <p>*3</p>
<p>**</p> 	<p>152-155 (ontleding)</p>	<p>1780, 1690, 1660, 1620</p>	<p>3,35 (3H, s, >NCH₃), 3,48 (2H, bs, C₂-H), 4,50, 5,12 (2H, ABq, J=15Hz, S), 4,87 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,03 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 6,70 (2H, bs, )</p> <p>*3</p>

* = Vrije verbinding; de beoogde verbindingen werden verkregen door reactie in een gemengd oplosmiddel van trifluorazijnzuur en anisool, daarna verwijdering van het oplosmiddel, oplossen van het residu in water en instellen van de pH op 3,5 met 28 %'s waterige ammonia.

** = Vrije verbinding; verkregen door behandeling van het trifluorazijnzuurzout met pyridine in methanol.

830 24 0 23 5

Voorbeeld IV

Aan een suspensie van 5,0 g 7-amino
3-{ [1-(3-methyl 6-oxo 1,6-dihydropyridazinyl)] methyl }
Δ³-cefem 4-carbonzuur in 15 ml aceton voegt men 2,36 g
5 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undecen en 4,51 g pivaloyloxy-
methyljodide toe bij 10-15°C en laat het mengsel reageren ge-
durende 30 minuten. Na voltooiing van de reactie brengt men
het reactiemengsel in een gemengd oplosmiddel van 50 ml water
en 50 ml ethylacetaat, en scheidt de organische laag af, wast
10 met water en droogt daarna boven watervrij magnesiumsulfaat.
Vervolgens voegt men er 10 ml van een ethylacetaatoplossing
aan toe, die 1,40 g oxaalzuur bevat, en verzamelt de neerge-
slagen kristallen door filtratie en wast met ethylacetaat ter
verkrijging van 4,59 g (56,2 %) oxaalzuurzout van pivaloyloxy-
15 methyl 7-amino 3- { [1-(3-methyl 6-oxo 1,6-dihydropyridazinyl)] methyl }
Δ³-cefem 4-carboxylaate met een smeltpunt van 145-
157°C (onder ontleding).

IR (KBr) cm⁻¹: ν_{C=O} 1790, 1750, 1660

NMR (d₆-DMSO) δ waarden:

20 1,21 (9H, s, -CH₃x3),
2,29 (3H, s, >CH₃),
3,52 (2H, bs, C₂-H),
4,94, 5,33 (2H, ABq, J=15Hz, formule 79),
5,14 (1H, d, J=5Hz, C₆-H),
25 5,76-6,23 (3H, m, C₇-H, -OCH₂O-),
7,01, 7,53 (2H, ABq, J=10Hz, formule 78),
7,44 (3H, bs, -NH₃[⊕]).

Voorbeeld V

(1) Aan een oplossing van 2,69 g
30 1-(5-methyl 2-oxo 1,3-dioxol-4-yl)methyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-
tetrahydropyrazine in 27 ml N,N-dimethylformamide voegt men
1,52 g kaliumcarbonaat toe en roert het verkregen mengsel bij
kamertemperatuur gedurende 20 minuten. Vervolgens voegt men
er 4,67 g tert.-butyl 7-fenylacetamido 3-broommethyl Δ³-cefem
35 4-carboxylaate aan toe onder ijskoeling, en laat het mengsel
reageren bij kamertemperatuur gedurende 2 uur. Men brengt het

3303955

reactiemengsel in een gemengd oplosmiddel van 200 ml ethyl-
acetaat en 150 ml water, en scheidt de organische laag af,
wast met 150 ml water en droogt dan boven watervrij magnesium-
sulfaat. Vervolgens verwijdert men het oplosmiddel door destil-
5 latie onder verminderde druk en lost het verkregen residu op
in 100 ml chloroform. Aan de oplossing voegt men 2,45 g (70 %
zuiver) m-chloorperbenzoëzuur toe en laat het mengsel reageren
bij kamertemperatuur gedurende 1 uur. Men verwijdert het oplos-
middel door destillatie onder verminderde druk en voegt aan
10 het residu 100 ml ethylacetaat en 100 ml water toe. Men scheidt
de organische laag af, wast met 100 ml water en droogt dan
boven watervrij magnesiumsulfaat. Men verwijdert het oplos-
middel door destillatie onder verminderde druk en zuivert het
verkregen residu door kolomchromatografie (Wako silicagel
15 C-200, elutiemiddel chloroform) ter verkrijging van 2,70 g
(43,2 %) 7-fenylacetamido 3- { \int \int 1- \int 4-(5-methyl 2-oxo 1,3-di-
oxol-4-yl)methyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl \int \int
methyl} Δ^3 -cefem 4-carboxylaate 1-oxyde met smeltpunt 135-136°C
(onder ontleding).
20 IR (KBr) cm^{-1} $\nu_{\text{C=O}}$ 1820, 1790, 1720, 1685, 1650.
(2) In een gemengd oplosmiddel van
12 ml N,N-dimethylformamide en 6 ml acetonitril lost men 3,0 g
tert.-butyl 7-fenylacetamido-3- { \int \int 1- \int 4-(5-methyl 2-oxo
1,3-dioxol-4-yl)methyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl \int \int -
25 methyl} Δ^3 -cefem 4-carboxylaate-1-oxyde op. Aan de oplossing
voegt men 1,0 g stannochloride en 1,58 g acetylchloride toe
in deze volgorde onder ijskoeling, en laat het mengsel reage-
ren bij kamertemperatuur gedurende 30 minuten. Men verwijdert
het oplosmiddel door destillatie onder verminderde druk en
30 voegt aan het residu 50 ml ethylacetaat en 50 ml water toe,
waarna men het verkregen mengsel instelt op pH 6,0 met natrium-
hydrogeencarbonaat. Vervolgens scheidt men de organische laag
af, wast met 50 ml water en droogt dan boven watervrij mag-
nesiumsulfate. Men verwijdert het oplosmiddel door destillatie
35 onder verminderde druk en zuivert het residu door kolomchroma-
tografie (Wako silicagel C-200, elutiemiddel toluen/ethyl-

8303955

acetaat = 3:2 naar het volume) ter verkrijging van 2,12 g
(72,4 %) tert.-butyl 7-fenylacetamido 3-{[1-4-(5-methyl
2-oxo 1,3-dioxol-4-yl)methyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydro-
pyrazinyl]methyl} Δ^3 -cefem 4-carboxylaat met smeltpunt
5 120-122°C onder ontleding.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1820, 1775, 1715, 1685, 1645

NMR (CDCl_3) δ waarden:

- 1,58 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$),
2,28 (3H, s, $-\text{CH}_3$)
10 3,17, 3,61 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$, $\text{C}_2\text{-H}$).
3,77 (2H, s, formule 80),
4,53, 5,13 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, formule 79),
4,71 (2H, s, $>\text{NCH}_2^-$),
15 5,03 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$),
5,93 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$),
6,53, 6,89 (2H, ABq, $J=6\text{Hz}$, formule 78),
7,32-7,51 (5H, m, formule 81),
7,57 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$)

20

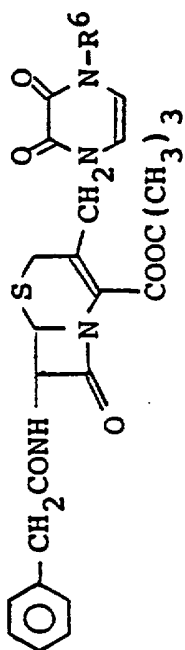
Op een dergelijke wijze als onder

(1) en (2) worden de verbindingen getoond in tabel M verkregen.

8303955

BAD ORIGINAL

Tabel M



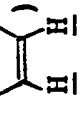



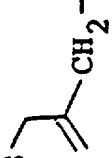


8303955

R6	Smpt. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}	NMR (CDCl ₃*) δ waarden d ₆ -DMSO*
	180-183 (ontleding)	1780, 1710, 1700, 1680, 1645	<p>1,52 (9H, s, -C(CH₃)₃), 3,57 (4H, bs, C₂-H, , 4,30, 5,12 (2H, ABq, J=15Hz, s, , 5,12 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,75 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,07, 6,54 (2H, ABq, J=6Hz, , 7,12-7,45 (5H, m, , 7,57-8,14 (5H, m, , 9,14 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>

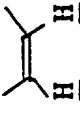

*

Tabel M (vervolg)

<p>-CH₂OCOC(CH₃)₃</p>	<p>105-108 (ontleding)</p>	<p>1780, 1740, 1730, 1660</p>	<p>1,21 (9H, s, -C(CH₃)₃), 1,56 (9H, s, -C(CH₃)₃), 3,22, 3,61 (2H, ABq, J=18Hz, C₂-H), 3,71 (2H, s, -CH₂-), 4,58, 5,11 (2H, ABq, J=15Hz, S )₂), 5,03 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,81 (2H, s, >NCH₂-), 5,93 (1H, dd, J=5Hz, J=9Hz, C₇-H), 6,55, 6,88 (2H, ABq, J=7Hz, )₂), 7,14 (1H, d, J=9Hz, -CONH-), 7,43 (5H, s, )₂)</p> <p>**</p>
<p>-CH₂COOCH()₂</p>	<p>124-129 (ontleding)</p>	<p>1770, 1730, 1685, 1650</p>	<p>1,53 (9H, s, -C(CH₃)₃), 3,27 (2H, bs, C₂-H), 3,61 (2H, s, -CH₂-), 4,54 (2H, s, >NCH₂-), 4,91 (2H, bs, S )₂),</p>

8303955

Tabel M (vervolg)

				5,18 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,86 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C ₇ -H), 6,12, 6,59 (2H, ABq, J=6Hz, ) , 6,88 (1H, s, -CH<), 6,96-7,47 (15H, m,  x 3), 7,95 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
--	--	--	--	--

**

8303955

(3) In 30 ml watervrij methyleenchloride lost men 2,0 g tert.-butyl 7-fenylacetamido 3-{ \int 1- \int 4-(5-methyl 2-oxo 1,3-dioxol-4-yl)methyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl \int \int methyl } Δ^3 -cefem 4-carboxylaat op.

5 Aan deze oplossing voegt men 1,59 g N,N-dimethylaniline en 0,57 g trimethylsilylchloride toe in deze volgorde, en roert het verkregen mengsel bij kamertemperatuur gedurende 1 uur. Men koelt het reactiemengsel tot -40°C en voegt er 0,89 g fosforpentachloride aan toe en laat het mengsel reageren bij

10 -30°C tot -20°C gedurende 2,5 uur. Vervolgens koelt men het reactiemengsel tot -40°C en voegt er 5,2 g watervrij methanol aan toe, waarna men de reactie voortzet onder ijskoeling gedurende 1 uur. Aan het reactiemengsel voegt men 20 ml water toe en zet het roeren nog 30 minuten voort. Vervolgens stelt

15 men het reactiemengsel in op pH 0,5 met 6 N zoutzuur, en scheidt de waterige laag dan af. Aan deze waterige laag voegt men 50 ml ethylacetaat toe, en stelt het mengsel in op pH 6,5 met natriumhydrogeencarbonaat. Men scheidt de organische laag af, wast met 50 ml water en droogt daarna boven watervrij magnesiumsulfaat. Men verwijdert het oplosmiddel door destillatie onder verminderde druk en voegt aan het residu 50 ml diethyl-

20 ether toe. Men verzamelt de kristallen door filtratie en verkrijgt 1,05 g (64,8 %) tert.-butyl 7-amino 3-{ \int 1- \int 4-(5-methyl 2-oxo 1,3-dioxol-4-yl)methyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetra-

25 hydropyrazinyl \int \int methyl } Δ^3 -cefem 4-carboxylaat met een smeltpunt van 185-188°C onder ontleding.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1820, 1786, 1705, 1690, 1635

NMR (CDCl_3 - d_6 -DMSO) δ waarden:

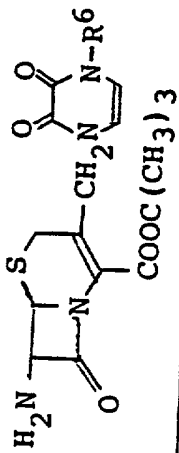
1,52 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,24 (3H, s, $-\text{CH}_3$),
30 3,46 (2H, bs, C_2 -H), 4,35, 5,08 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, formule 79),
4,76-5,09 (4H, m, $>\text{NCH}_2-$, C_6 -H, C_7 -H),
6,74 (2H, s, formule 78).

Op een dergelijke wijze verkrijgt men de verbindingen getoond in tabel N.

35

8303955

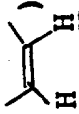

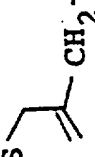
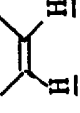

Tabel N



R ⁶	Smpt. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}	NMR (CDCl ₃) d ₆ -DMSO * **) δ waarden
	111-113 (ontleding)	1780, 1710, 1690, 1650	1,50 (9H, s, -C(CH ₃) ₃), 3,48 (2H, bs, C ₂ -H), 4,28, 5,07 (2H, ABq, J=15Hz, S), 4,82 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,03 (1H, d, J=5Hz, C ₇ -H), 6,08, 6,55 (2H, ABq, J=6Hz, , 7,58-8,12 (5H, m,)
-CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃ *** (Hydrochloride)	132-134 (ontleding)	1775, 1740, 1715, 1695, 1640	1,17 (9H, s, -C(CH ₃) ₃), 1,53 (9H, s, -C(CH ₃) ₃), 3,67 (2H, bs, C ₂ -H), 4,41, 5,13 (2H, ABq, J=15Hz, S),

8303955

Tabel N (vervolg)

			<p>5,30 (2H, s, >NCH₂-), 5,75 (2H, bs, C₆-H, C₇-H), 6,80 (2H, bs, )</p> <p>*</p>
<p>-CH₂COOCH()₂</p>	<p>160-163 (ontleding)</p>	<p>1780, 1760, 1715, 1690, 1650</p>	<p>1,54 (9H, s, -C(CH₃)₃), 1,74 (2H, bs, -NH₂), 3,05, 3,48 (2H, ABq, J=18Hz, C₂-H), 4,40, 4,99 (2H, ABq, J=15Hz, S ) , 4,55 (2H, s, >NCH₂-), 4,65 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 4,84 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 6,09, 6,62 (2H, ABq, J=6Hz, ) , 6,85 (1H, s, -CH<), 7,17-7,31 (10H, m,  x 2)</p> <p>**</p>

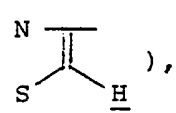
*** Iminoetherverbinding wordt uitgegoten in water en het neergeslagen hydrochloride wordt geisoleerd.

Voorbeeld VI

(1) Aan 2,29 ml N,N-dimethylacetamide
en 4,58 ml acetonitril lost men 2,29 g 2-(2-formamidothiazol-
4-yl) 2-(syn)-methoxyiminoazijnzuur op en voegt aan de ver-
5 kregen oplossing druppelsgewijs 1,62 g fosforoxychloride toe,
waarna men het mengsel laat reageren bij -5°C tot 0°C geduren-
de 1 uur. Vervolgens voegt men 5,18 g difenylmethyl 7-amino 3-
{[1-(4-ethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]methyl}
Δ³-cefem 4-carboxylaate toe aan het reactiemengsel en laat rea-
10 geren bij -5°C tot 0°C gedurende 1 uur. Na voltooiing van de
reactie giet men het reactiemengsel uit in een gemengd oplos-
middel van 80 ml water en 80 ml ethylacetaat, en stelt de pH
van de verkregen oplossing in op 6,5 met natriumhydrogeen-
carbonaat. Vervolgens scheidt men de organische laag af en
15 droogt boven waterdamp vrij magnesiumsulfaat. Men verwijdert het
oplosmiddel door destillatie onder verminderde druk en voegt
aan het residu 60 ml diethylether toe. Daarna verzamelt men
de kristallen door filtratie en verkrijgt 6,05 g (83,0 %) difenylmethyl 7-
2-(2-formamidothiazol-4-yl) 2-(syn)-methoxy-
20 iminoacetamido 3-{[1-(4-ethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetra-
hydropyrazinyl)]methyl} Δ³-cefem 4-carboxylaate met smeltpunt
165-168°C.

IR (KBr) cm⁻¹: ν_{C=O} 1780, 1720, 1680, 1640

NMR (d₆-DMSO) δ waarden:

25 1,18 (3H, t, J=7Hz, >N-CH₂CH₃),
3,59 (2H, bs, C₂-H),
3,72 (2H, q, J=7Hz, >N-CH₂CH₃),
3,97 (3H, s, -OCH₃),
4,42, 5,04 (2H, ABq, J=15Hz, formule 79),
30 5,30 (1H, d, J=5Hz, C₆-H),
6,02 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H),
6,50, 6,62 (2H, ABq, J=6Hz, formule 78)
7,04 (1H, s, -CH<),
7,17-7,82 (11H, m, x2, ) ,
35 8,63 (1H, s, HCO-),
9,89 (1H, d, J=8Hz, -CONH-),

8303955

12,68 (1H, bs, HCONH-).

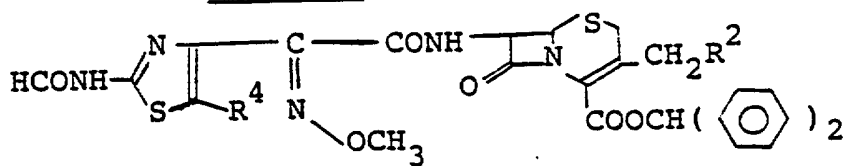
Op een dergelijke wijze verkrijgt men de verbindingen getoond in de tabellen O, P en Q.

5

8303955

BAD ORIGINAL

Tabel O.

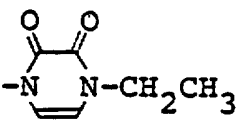
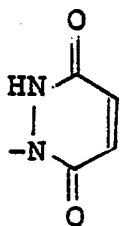
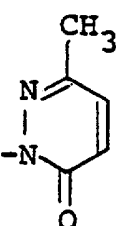
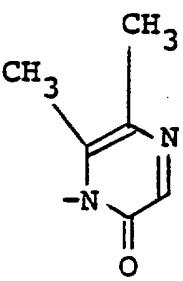


(syn-isomer)

		Smpt. (°C)	IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$
R ²	R ⁴		
	H	120-125 (ontleding)	1780, 1720, 1680-1640
	H	154-156 (ontleding)	1785, 1720, 1685, 1645
	H	131-136 (ontleding)	1783, 1725, 1680, 1645
	H	180-182 (ontleding)	1780, 1720, 1680-1640
	H	158-166 (ontleding)	1780, 1725, 1675, 1640
	H	126-138	1785, 1725, 1685, 1650

8303955

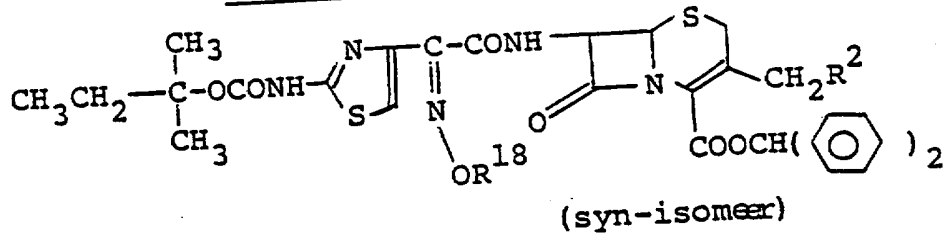
Tabel O (vervolg)

 <chem>CCN1C(=O)NC1=O</chem>	Br	142 (ontleding)	1780, 1720, 1675, 1640
 <chem>O=C1C=CC(=O)NC1</chem>	H	171-173 (ontleding)	1780, 1720, 1690-1650
 <chem>CC1=CC(=O)NC=C1</chem>	H	148-151 (ontleding)	1780, 1730, 1690, 1660
 <chem>CC1=C(C)C(=O)NC=C1</chem>	H	191-195 (ontleding)	1775, 1720, 1670

8303955

BAD ORIGINAL

Tabel P

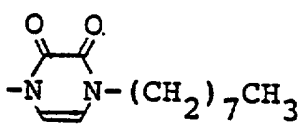
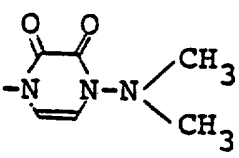
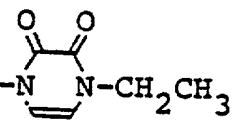
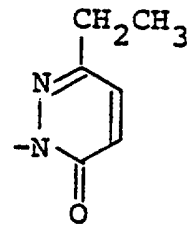
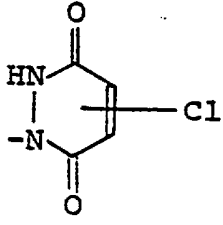


R2	R18	Smpt. (°C)	IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$
	-CH ₃	176-179 (ontleding)	1780, 1720, 1680, 1640
	-CH ₃	152-155 (ontleding)	1780, 1720, 1680, 1640
	-CH ₃	158-160 (ontleding)	1780, 1720, 1680, 1640
	-CH ₃	166-167 (ontleding)	1780, 1720, 1685, 1645
	-CH ₃	162-165 (ontleding)	1780, 1720, 1680, 1640
	-CH ₃	145-147 (ontleding)	1780, 1720, 1682, 1640

8303955

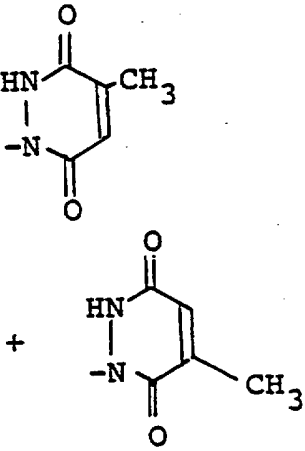
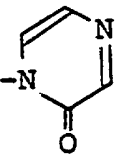
BAD ORIGINAL

Tabel P (vervolg)

	-CH ₃	138-144 (ontleding)	1780, 1715, 1690, 1620
	-CH ₃	88-90	1780, 1720, 1690-1620
	-CH ₂ CH ₃	131 (ontleding)	1786, 1723, 1684, 1645
	-CH ₃	118-120 (ontleding)	1780, 1720, 1660
	-CH ₃	190-192 (ontleding)	1780, 1720, 1665

8303955

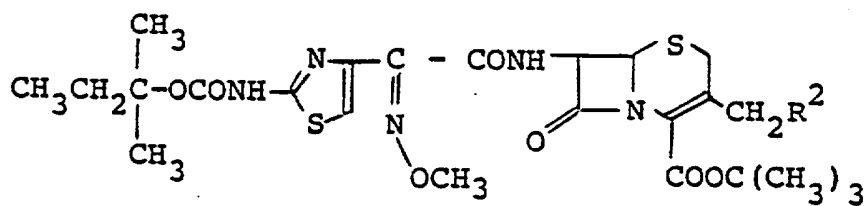
Tabël P (vervolg)

	<p>-CH₃</p>	<p>183-185 (ontleding)</p>	<p>1780, 1720, 1670</p>
	<p>-CH₃</p>	<p>128-131 (ontleding)</p>	<p>1780, 1720, 1680, 1660</p>

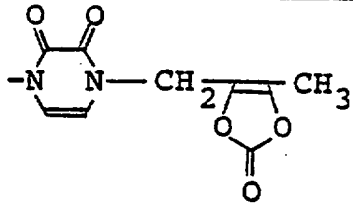
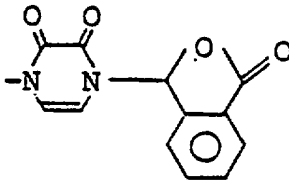
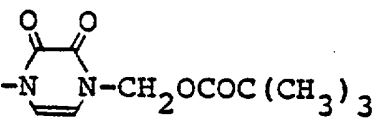
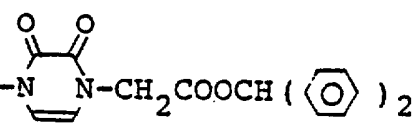
8303955

BAD ORIGINAL

Tabel Q



(syn-isomeer)

R ²	Smpt. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
	141-143 (ontleding)	1815, 1775, 1710, 1680, 1640
	154-156 (ontleding)	1775, 1710, 1700, 1680, 1650
	85-88 (ontleding)	1785, 1730, 1715, 1660
	144-146 (ontleding)	1775, 1745, 1715, 1690, 1650

8303955

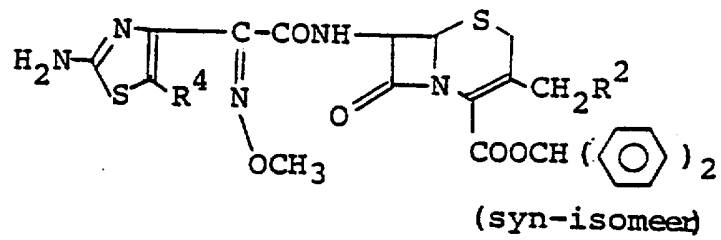
(2) Aan een oplossing van 6,05 g
difenylmethyl 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl) 2-(syn)-
methoxyiminoacetamido] 3-[1-(4-ethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-
tetrahydropyrazinyl) methyl] } Δ^3 -cefem 4-carboxylaat in 31 ml
5 methanol voegt men 0,5 ml geconcentreerd zoutzuur toe, en
laat het mengsel reageren bij 35°C gedurende 2 uur. Na vol-
tooiing van de reactie verwijdert men het oplosmiddel door
destillatie onder verminderde druk. Aan het residu voegt men
10 100 ml ethylacetaat en 100 ml water toe en stelt de pH van de
verkregen oplossing in op 6,0 met natriumhydrogeencarbonaat.
Vervolgens scheidt men de organische laag af en droogt boven
waterdrij magnesiumsulfaat. Men verwijdert het oplosmiddel
door destillatie onder verminderde druk en voegt aan het re-
15 sidu 50 ml diethylether toe. Men verzamelt de kristallen door
filtratie en verkrijgt 5,1 g (87,7 %) difenylmethyl 7-[2-(2-
aminothiazol-4-yl) 2-(syn)-methoxyiminoacetamido] 3-[1-(4-
ethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) methyl] } Δ^3 -cefem
4-carboxylaat met een smeltpunt van 165-167°C.
IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720, 1680, 1640
20 NMR (d_6 -DMSO) δ waarden:
1,18 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $>\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_3$),
3,55 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$),
3,75 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $>\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_3$),
3,90 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),
25 4,41, 5,02 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, formule 79),
5,26 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$),
6,01 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$),
6,52, 6,65 (2H, ABq, $J=6\text{Hz}$, formule 78),
6,68 (1H, s, formule 82),
30 7,07 (1H, s, $-\text{CH} <$),
7,15-7,84 (10H, m, formule 81, x2),
9,81 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$).

Op een dergelijke wijze verkrijgt
men de verbindingen getoond in tabel R.

8303955

BAD ORIGINAL

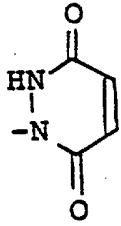
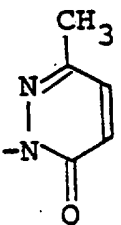
Tabel R



R ²	R ⁴	Smpt. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
	H	158-166 (ontleding)	1780, 1720, 1680, 1640
	H	151-156 (ontleding)	1780, 1720, 1680, 1640
	H	150-156 (ontleding)	1780, 1720, 1680, 1640
	H	168-175 (ontleding)	1775, 1723, 1685, 1640
	H	161-166	1780, 1720, 1680, 1640
	Br	146 (ontleding)	1780, 1720, 1680, 1640

8303955

Tabel R (vervolg)

 <p>Chemical structure of 2,6-pyridinedione (phthalimide), showing a six-membered ring with two nitrogen atoms and two carbonyl groups.</p>	H	175-178 (ontleding)	1780, 1720, 1685 - 1660
 <p>Chemical structure of 2-methyl-2,6-pyridinedione (phthalimide with a methyl group at position 2), showing a six-membered ring with two nitrogen atoms, two carbonyl groups, and a methyl group.</p>	H	146-148 (ontleding)	1780, 1720, 1660

8303955

BAD ORIGINAL

(3) In een gemengd oplosmiddel van 20,5 ml trifluorazijnzuur en 7,86 g anisool lost men 5,1 g difenylmethyl 7-2-(2-aminothiazol-4-yl) 2-(syn)-methoxyiminoacetamido 3-{ 1-(4-ethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) methyl } Δ^3 -cefem 4-carboxylaet op en laat de oplossing reageren bij kamertemperatuur gedurende 2 uur. Na voltooiing van de reactie verwijdert men het oplosmiddel door destillatie onder verminderde druk. Aan het residu voegt men 40 ml diethylether toe en verzamelt de kristallen door filtratie en verkrijgt 4,3 g (91,1 %) trifluorazijnzuurzout van 7-2-(2-aminothiazol 4-yl) 2-(syn)-methoxyiminoacetamido 3-{ 1-(4-ethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) methyl } Δ^3 -cefem 4-carbonzuur met een smeltpunt van 155-157°C onder ontleding.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1710-1630

NMR (d_6 -DMSO) δ waarden:

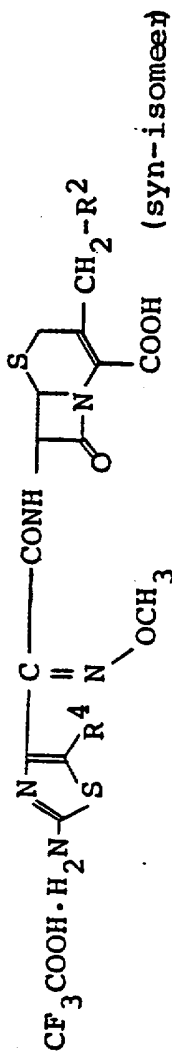
1,21 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $>\text{N-CH}_2\text{CH}_3$),
3,52 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$),
3,73 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $>\text{N-CH}_2\text{CH}_3$),
3,96 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),
4,44, 5,12 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, formule 79),
5,21 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$),
5,83 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$),
5,86 (3H, bs, $-\text{NH}_3^+$),
6,71 (2H, bs, formule 78),
6,95 (1H, s, formule 82),
9,90 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH-}$).

Op een dergelijke wijze worden de verbindingen getoond in de tabellen S en T verkregen.

30

8303955

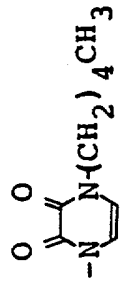
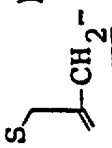
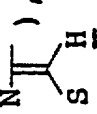
Tabel S



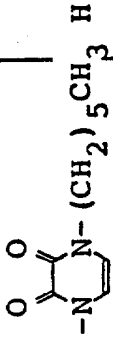
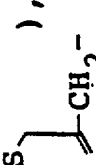


R ²		Smpt. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}	NMR (d ₆ -DMSO) δ waarden
R ⁴				
		95-102 (ontleding)	1773, 1670, 1660, 1640	3,34 (3H, s, >N-CH ₃), 3,51 (2H, bs, C ₂ -H), 4,00 (3H, s, -OCH ₃), 4,52, 4,90 (2H, ABq, J=15Hz, S-CH ₂ -), 5,25 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,90 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C ₇ -H), 6,68 (2H, bs,), 6,99 (1H, s,), 9,85 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

8303955

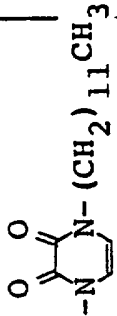
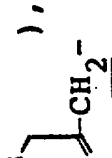

Tabel S (vervolg)

8303955		H	115-125 (ontleding)	1770, 1670, 1660, 1635	<p>0,86 (3H, t, J=7Hz, >N-(CH₂)₄CH₃), 1,05- 1,85 (6H, m, >N-CH₂(CH₂)₃CH₃), 3,53 (2H, bs, C₂-H), 3,73 (2H, t, J=7Hz, >N-CH₂(CH₂)₃CH₃), 3,93 (3H, s, -OCH₃), 4,40, 5,05 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,20 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,86 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,68 (2H, bs, ), 9,85 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
---------	---	---	------------------------	---------------------------------	---

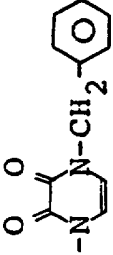
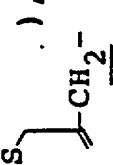

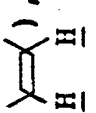


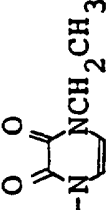
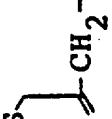
Tabel S (vervolg)

	<p>155-160 (ontleding)</p>	<p>1770, 1670, 1655, 1630</p>	<p>0,87 (3H, t, J=7Hz, >N-(CH₂)₅CH₃), 1,04- 1,85 (8H, m, >NCH₂(CH₂)₄CH₃), 3,53 (2H, bs, C₂-H), 3,77 (2H, t, J=7Hz, >NCH₂(CH₂)₄CH₃), 3,97 (3H, s, -OCH₃), 4,47, 5,13 (2H, ABq, J=15Hz, ) 5,23 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,82 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,44 (3H, bs, -NH₃⁺), 6,70 (2H, bs, ) 6,95 (1H, s, ) , 9,85 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
---	--------------------------------	---	--

Tabel S (vervolg)

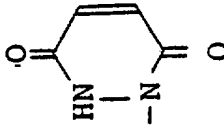


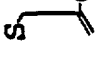
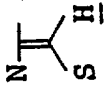

 <p>H</p>	<p>140-147 (ontleding)</p>	<p>1770, 1675 1635</p>	<p>0,87 (3H, t, J=7Hz, >N-(CH₂)₁₁CH₃), 1,04- 1,84 (20H, m, >NCH₂(CH₂)₁₀CH₃), 3,51 (2H, bs, C₂-H), 3,72 (2H, t, J=7Hz, >NCH₂(CH₂)₁₀CH₃), 3,92 (3H, s, -OCH₃), 4,45, 5,05 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,20 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,80 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,15 (3H, bs, -NH₃⁺), 6,67 (2H, bs, ), 6,88 (1H, s, N=C), 9,75 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
--	--------------------------------	--------------------------------	--

Tabel S (vervolg)

	H	130-135 (ontleding)	1770, 1670, 1635	<p>3,52 (2H, bs, C₂-H), 3,91 (3H, s, -OCH₃), 4,41, 4,98 (2H, ABq, J=15Hz, ) , 4,95 (2H, s, -CH₂-), 5,19 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,82 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,15 (3H, bs, -NH₃⁺), 6,68 (2H, bs, ) , 6,90 (1H, s, N⁺) , 7,35 (5H, bs, ), 9,75 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
	Br	147 (ontleding)	1775, 1680, 1640	<p>1,21 (3H, t, J=7Hz, >NCH₂CH₃), 3,50 (2H, bs, C₂-H), 3,81 (2H, q, J=7Hz, >NCH₂CH₃), 3,91 (3H, s, -OCH₃), 4,42, 5,10 (2H, ABq, J=15Hz, ) , 5,19 (1H, d, J=5Hz,</p>

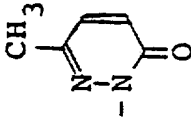
8303955

Tabel S (vervolg)

	<p>H</p>	<p>195-198 (ontleding)</p>		<p>C₆-H), 5,95 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,67 (2H, bs, ) , 9,64 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
	<p>1775, 1710, 1690 1630</p>	<p>3,34 (2H, bs, C₂-H), 3,89 (3H, s, -OCH₃), 4,99 (2H, bs, ) , 5,12 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,75 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,84 (1H, s, ) , 6,89, 7.10 (2H, ABq, J=10Hz, ) , 9,70 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>		

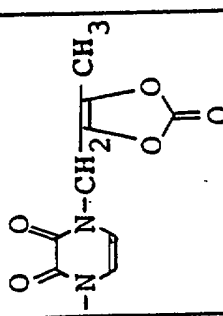
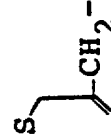
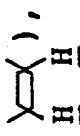
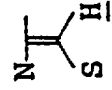
8303955

Tabel S (vervolg)

	<p>H</p>	<p>188-189 (ontleding)</p>	<p>1770, 1710, 1680 } 1630</p>	<p>2,31 (3H, s, >CH_3), 3,44 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,96 (3H, s, -OCH_3), 4,98, 5,40 (2H, ABq, $\text{J}=15\text{Hz}$, S, >CH_2^-), 5,23 (1H, d, $\text{J}=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,88 (1H, dd, $\text{J}=5\text{Hz}$, $\text{J}=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,17 (3H, bs, -NH_3^+), 6,95 (1H, s, $\text{N}=\text{C}-\text{H}$), 7,00, 7,50 (2H, ABq, $\text{J}=10\text{Hz}$, $\text{>C}=\text{C}-\text{H}$), 9,87 (1H, d, $\text{J}=8\text{Hz}$, -CONH-)</p>
---	----------	--------------------------------	--	--

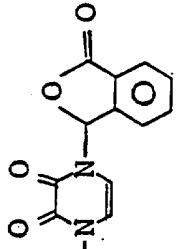
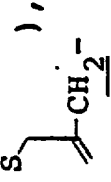
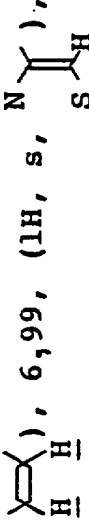
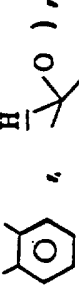
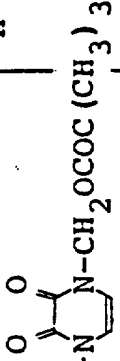
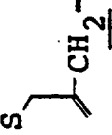
8303955

Tabel S (vervolg)

	<p>151-154 (ontleding)</p>	<p>1820, 1775, 1685, 1640</p>	<p>2,22 (3H, s, -CH₃), 3,46 (2H, bs, C₂-H), 3,90 (3H, s, -OCH₃), 4,42, 5,05 (2H, ABq, J=15Hz, S, ) , 4,78 (2H, s, >NCH₂-), 5,18 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,80 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,64 (2H, s, ) , 6,84 (1H, s, ) , 9,78 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
---	--------------------------------	---	--

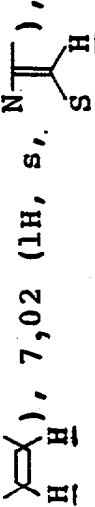
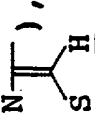
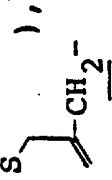

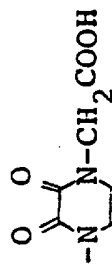
8303955

Tabel S (vervolg)

	<p>H</p>	<p>175-180 (ontleding)</p>	<p>1770, 1700 1630</p>	<p>3,59 (2H, bs, C₂-H), 3,99 (3H, s, -OCH₃), 4,48, 5,19 (2H, ABq, J=15Hz, ) , 5,27 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,94 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,15, 6,68 (2H, ABq, J=6Hz, ) , 7,66-8,19 (5H, m, ) , 9,92 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
	<p>H</p>	<p>108-110 (ontleding)</p>	<p>1780, 1730, 1690, 1650</p>	<p>1,18 (9H, s, -C(CH₃)₃), 3,54 (2H, bs, C₂-H), 3,98 (3H, s, -OCH₃), 4,49, 5,17 (2H, ABq, J=15Hz, ) , 5,29 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,77 (2H, s, >NCH₂-), 5,90 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H),</p>

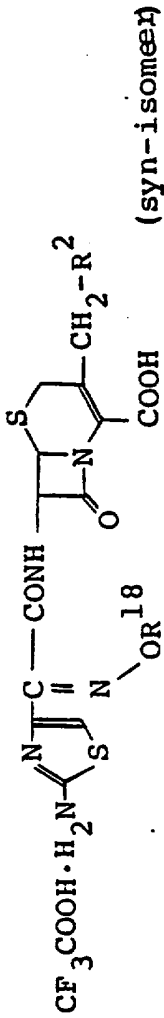
8303057

Tabel S (vervolg)

<p>6,79 (2H, bs, ) , 7,02 (1H, s, ) ,</p> <p>9,99 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>			
<p>3,51 (2H, bs, C₂-H) , 3,96 (3H, s, -OCH₃) ,</p> <p>4,52, 5,15 (2H, ABq, J=15Hz, ) ,</p> <p>4,54 (2H, s, >NCH₂-) , 5,27 (1H, d, J=5Hz, C₆-H) , 5,88 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H) ,</p> <p>6,75 (2H, s, ) ,</p> <p>9,92 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>	<p>1770, 1680, 1640</p>	<p>161-166 (ontleding)</p>	<p>H</p> <p></p>

8303955

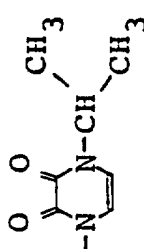
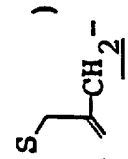

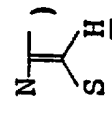
Tabel T



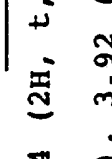



R ²	R ¹⁸	Smpt. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}	NMR (d ₆ -DMSO) δ waarden

8303955

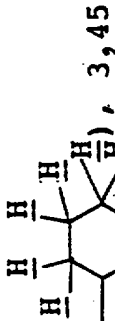
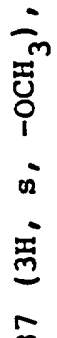
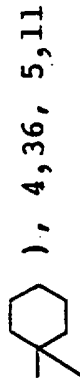
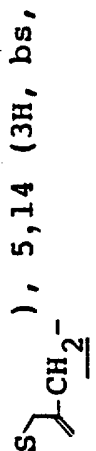
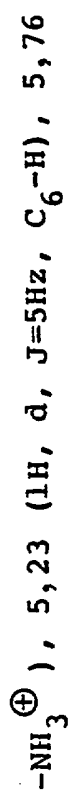

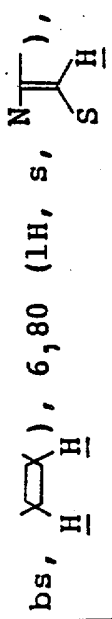

Tabel T (vervolg)

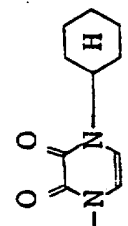
 <p>Chemical structure: N,N-dimethyl-2-pyrrolidone. The structure shows a five-membered ring with a nitrogen atom at the bottom. The nitrogen atom is bonded to two methyl groups (CH₃) and a carbonyl group (C=O). The carbonyl group is at the top of the ring, and the nitrogen atom is at the bottom. The two methyl groups are attached to the nitrogen atom.</p>	<p>-CH₃</p>	<p>160-162 (ontleding)</p>	<p>1770, 1710 1630</p>	<p>1,25 (6H, d, J=7Hz, >N-CH(CH₃)₂), 3,48 (2H, bs, C₂-H), 3,93 (3H, s, -OCH₃), 4,44, 5,08 (2H, ABq, J=15Hz, S, ) , 4,64-5,12 (1H, m, >N-CH(CH₃)₂), 5,21 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,86 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,36 (3H, bs, -NH₃[⊕]), 6,72 (2H, bs, ) , 6,91 (1H, s, ) , 9,79 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
--	------------------------	--------------------------------	--------------------------------	--

Tabel T (vervolg)

<p>8303955</p>		<p>-CH₃</p>	<p>155-157 (ontleding)</p>	<p>1775, 1710, 1680 1630</p>	<p>0,89 (3H, t, J=7Hz, >N(CH₂)₃CH₃), 1,03- 1,93 (4H, m, >N-CH₂(CH₂)₂CH₃), 3,49 (2H, bs, C₂-H), 3,74 (2H, t, J=7Hz, >NCH₂(CH₂)₂CH₃), 3,92 (3H, s, -OCH₃), 4,41, 5,11 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,21 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,81 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,65 (2H, bs, ) 6,87 (1H, s, ) 7,26 (3H, bs, -NH₃⁺), 9,81 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
----------------	---	------------------------	--------------------------------	--	--

Tabel T (vervolg)



-CH₃









175-177
(ontleding)

1770,
1710
1630

8303955

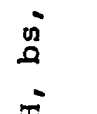
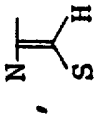
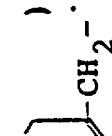
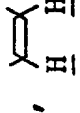
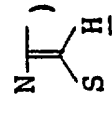
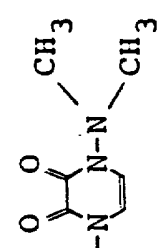
BAD ORIGINAL

Tabel T (vervolg)

<chem>CC(=O)N1C=CN(C1)C(C)C</chem>	<p>-CH₃</p>	<p>105-107 (ontleding)</p>	<p>1770, 1720, 1710 1630</p>	<p>1,97 (3H, s, -OCOCH₃), 3,44 (2H, bs, C₂-H), 3,80-4,42 (4H, m, >NCH₂CH₂O-), 3,91 (3H, s, -OCH₃), 4,41, 5,04 (2H, ABq, J=15Hz, S ) 5,15 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,79 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,59 (2H, bs, ) 6,88 (1H, s, N ) 7,38 (3H, bs, H  H  H  H).</p>
<chem>CC(=O)N1C=CN(C1)C(C)C</chem>	<p>-CH₃</p>	<p>131-135 (ontleding)</p>	<p>1775, 1670, 1660, 1640</p>	<p>0,88 (3H, t, J=7Hz, >N(CH₂)₇CH₃), 1,05- 1,85 (12H, m, >NCH₂(CH₂)₆CH₃), 3,53 (2H, bs, C₂-H), 3,73 (2H, t, J=7Hz, >NCH₂(CH₂)₆CH₃), 3,96 (3H, s, -OCH₃), 4,48, 5,13 (2H, ABq, J=15Hz, S  -CH₂- </p>

83034551

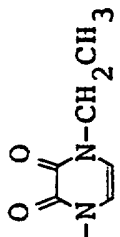
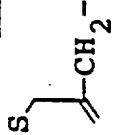
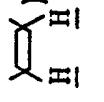
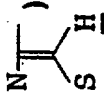
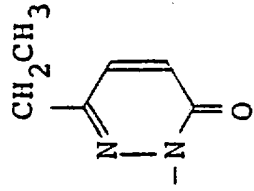
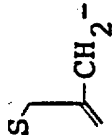
Tabel T (vervolg)

<p>5,25 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,88 (1H, dd, J=5Hz, C₇-H), 6,72 (2H, bs, ) , 6,98 (1H, s, ) , 7,21 (3H, bs, -NH₃[⊕]), 9,93 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>			
<p>2,86 (6H, s, -N₂(CH₃)₂), 3,51 (2H, bs, C₂-H), 3,93 (3H, s, -OCH₃), 4,42, 5,07 (2H, ABq, J=15Hz, ) , 5,22 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,96 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,57, 6,72 (2H, ABq, J=6Hz, ) , 6,90 (1H, s, ) , 7,44 (3H, bs, -NH₃[⊕]), 9,80 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>	<p>1770, 1710, 1680 } 1620</p>	<p>179-181 (ontleding)</p>	<p>-CH₃</p> 


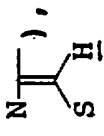
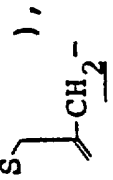

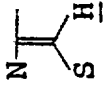
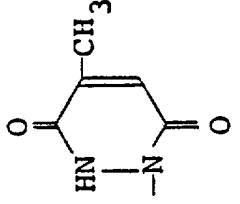
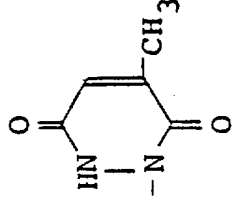
8303955

8303955

Tabel T (vervolg)

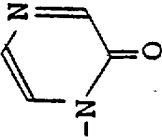
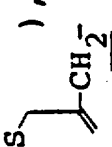
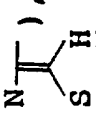
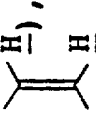

	<p>-CH₂CH₃</p>	<p>169-174 (ontleding)</p>	<p>1775, 1645</p>	<p>1,20 (3H, t, J=7Hz, >NCH₂CH₃), 1,29 (3H, t, J=7Hz, -OCH₂CH₃), 3,52 (2H, bs, C₂-H), 3,47 (2H, q, J=7Hz, >N-CH₂CH₃), 4,26 (2H, q, J=7Hz, -OCH₂CH₃), 4,45, 5,13 (2H, ABq, J=15Hz, ) , 5,26 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,90 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,70 (2H, bs, ) , 6,95 (1H, s, ) , 9,86 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
	<p>-CH₃</p>	<p>153-156 (ontleding)</p>	<p>1780, 1720, 1690 1630</p>	<p>1,17 (3H, t, J=7Hz, CH₃CH₂-), 2,64 (2H, q, J=7Hz, CH₃CH₂-), 3,46 (2H, bs, C₂-H), 3,96 (3H, s, -OCH₃), 4,96, 5,40 (2H, ABq, J=15Hz, ) , 5,23 (1H, d, J=5Hz,</p>

Tabel T (vervolg)

<p>C_6-H), 5,88 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, C_7-H), 6,95, 7,19 (2H, ABq, $J=10\text{Hz}$),  6,97 (1H, s, ) , 7,59 (3H, bs, $-NH_3^+$), 9,90 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, -CONH-)</p>				
<p>2,05 (1,5H, s, $-CH_3 \times 0,5$), 2,07 (1,5H, s, $-CH_3 \times 0,5$), 3.34 (2H, bs, C_2-H), 3,87 (3H, s, $-OCH_3$), 4,97 (2H, bs, ) , 5,09 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, C_6-H), 5,73 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, C_7-H), 6,77 (0,5H, s,  $\times 0,5$), 6,80 (1H, s, ) , 6,94 (0,5H,</p>	<p>1770, 1710, 1665</p>	<p>>200</p>	<p>-CH₃</p>	<p> + </p>

8303955



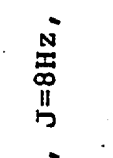

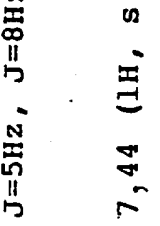

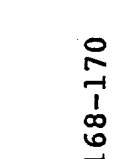
Tabel T (vervolg)

<p>  <chem>Cc1ccn(c1=O)</chem> </p>	<p>-CH₃</p> <p>144-147 (ontleding)</p>	<p>1770, 1680 } 1640</p>	<p> s, >HxO, 5, 7,75 (3H, bs, -NH_3^+), 9,67 (1H, d, J=8Hz, -CONH-) 3,43 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,87 (3H, s, -OCH_3), 4,51, 5,65 (2H, ABq, J=15Hz, ), 5,14 (1H, d, J=5Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,78 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,80 (1H, s, ), 7,31, 7,57 (2H, ABq, J=5Hz, ), 7,98 (1H, s, -H), 9,66 (1H, d, J=8Hz, -CONH-) </p>
---	---	----------------------------------	---

8303955

BAD ORIGINAL

Tabel T (vervolg)

	<p>-CH₃</p>	<p>> 200</p>	<p>1775, 1710, 1665 1630</p>	<p>3,40 (2H, bs, C₂-H), 3,90 (3H, s, -OCH₃), 4,87, 5,24 (2H, ABq, J=15Hz, ) , 5,06 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,78 (1H, dd, J=5Hz, C₇-H), 6,84 (1H, s, ) , 7,44 (1H, s, ) , 9,69 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
	<p>-CH₃</p>	<p>168-170 (ontleding)</p>	<p>1770, 1710 1630</p>	<p>3,50 (2H, bs, C₂-H), 3,95 (3H, s, -OCH₃), 4,47, 5,15 (2H, ABq, J=15Hz, ) , 5,24 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,85 (1H, dd, J=5Hz, C₇-H), 6,46, 6,62, (2H, ABq, J=6Hz, ) , 7,03 (3H, bs, -NH₃⁺), 9,85 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>

83030000

(4) In 30 ml water lost men 6,35 g
trifluorazijnzuurzout van 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)
2-(syn)-methoxyiminoacetamido] 3-[1-(2,3-dioxo 1,2,3,4-
tetrahydropyrazinyl)] methyl} Δ³-cefem 4-carbonzuur op en stelt
5 de verkregen oplossing in op pH 7,4 met natriumhydrogeen-
carbonaat. Vervolgens zuivert men deze oplossing door haar
door een Amberlite XAD-2 kolom te voeren ter verkrijging van
4,7 g (86,6 %) natrium 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl) 2-(syn)-
methoxyiminoacetamido] 3-[1-(2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydro-
10 pyrazinyl)] methyl} Δ³-cefem 4-carboxylaats met een smeltpunt
van 200°C of meer.

IR (KBr) cm⁻¹: ν_{C=O} 1763, 1670, 1650-1620.

Op een dergelijke wijze verkrijgt
men de volgende verbindingen:

15 Natrium 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl) 2-(syn)methoxyimino-
acetamido] 3-[1-(4-methyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydro-
pyrazinyl)] methyl} Δ³-cefem 4-carboxylaats.

Smpt. 190-195°C (ontl.)

IR (KBr) cm⁻¹: ν_{C=O} 1760, 1670, 1650, 1630.

20 Natrium 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl) 2-(syn)-methoxyimino-
acetamido] 3-[1-(3,6-dioxo 1,2,3,6-tetrahydropyridazinyl)] methyl} Δ³-cefem 4-carboxylaats,

Natrium 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl) 2-(syn)-methoxyimino-
acetamido] 3-[1-(3-methyl 6-oxo 1,6-dihydropyridazinyl)] methyl} Δ³-cefem 4-carboxylaats.
25

Voorbeeld VII

(1) Aan een oplossing van 3 g 2-(2-tri-
tylaminothiazol-4-yl) 2-(syn)-tert.-butoxycarbonylmethoxy-
iminoazijnzuur in 15 ml N,N-dimethylacetamide voegt men drup-
pelsgewijs 0,93 g fosforoxychloride toe bij -10°C en laat
30 het mengsel reageren bij -5°C tot 0°C gedurende 1 uur. Men
voegt deze oplossing druppelsgewijs toe aan een oplossing van
19,4 ml watervrij methyleenchloride, dat 1,94 g 7-amino
3-[1-(4-ethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)] methyl} Δ³-cefem 4-carbonzuur en 2,25 g bis(trimethylsilyl)-
35 acetamide bevat bij -5°C tot 0°C. Nadat alles druppelsgewijs

8303955

is toegevoegd, laat men het mengsel reageren bij dezelfde temperatuur gedurende 30 minuten en daarna bij 0-10°C gedurende 30 minuten. Na voltooiing van de reactie verwijdert men het methyleenchloride door destillatie onder verminderde druk en voegt aan het residu een gemengd oplosmiddel van 100 ml verzadigde waterige natriumchloride-oplossing en 100 ml acetonitril toe. Vervolgens scheidt men de organische laag af en vast tweemaal met 50 ml porties verzadigde waterige natriumchloride-oplossing en verwijdert het oplosmiddel dan door destillatie onder verminderde druk. Men lost het verkregen residu op in 50 ml methanol, waarna men 1 g difenyldiazomethaan toevoegt aan de oplossing bij 5-10°C en laat het mengsel reageren bij dezelfde temperatuur gedurende 30 minuten. Na voltooiing van de reactie verwijdert men het oplosmiddel door destillatie onder verminderde druk. Men zuivert het residu door kolomchromatografie (Wako silicagel C-200, elutiemiddel benzeen/ethylacetaat = 3:1) ter verkrijging van 1,6 g (27,8 %) sidwnylmwrhyl 7-2-(2-tritylaminothiazol-4-yl) 2-(syn)-tert.-butoxycarbonylmethoxyiminoacetamido-3-(1-(4-ethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)-methyl) Δ^3 -cefem 4-carboxylaat met een smeltpunt van 98-100°C onder ontleding.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720, 1680, 1630

NMR (d_6 -DMSO) δ waarden:

- 1,17 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $>\text{NHC}_2\text{CH}_3$),
1,44 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$),
3,62 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$),
3,74 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $>\text{N-CH}_2\text{CH}_3$),
4,55 (2H, s, formule 86),
4,51, 5,16 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, formule 79),
5,27 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$),
5,87 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$),
6,55 (2H, bs, formule 78),
6,80 (1H, s, $-\text{CH}<$),
6,97 (1H, s, formule 82),
7,05-7,67 (25H, m, formule 81, x 5),

8303955

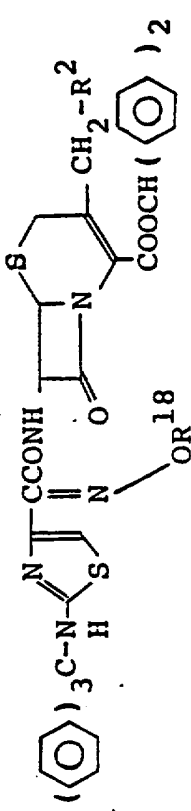
8,86 (1H, bs, formule 83,
9,54 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

Op een dergelijke wijze ver-
5 krijgt men de verbindingen getoond in de tabellen U en V.

8303955

BAD ORIGINAL

Tabel U

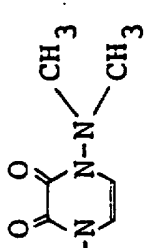
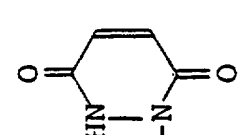
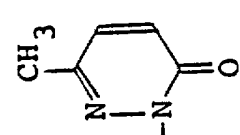


(syn-isomeer)

R2		R18	Smpt. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
		118-120 (ontleding)	1780, 1720, 1690-1640	
	-CH ₂ COOC(CH ₃) ₃	155-156 (ontleding)	1780, 1720, 1680, 1640	
	-CH ₂ COOC(CH ₃) ₃	125-127 (ontleding)	1785, 1725, 1690, 1645	

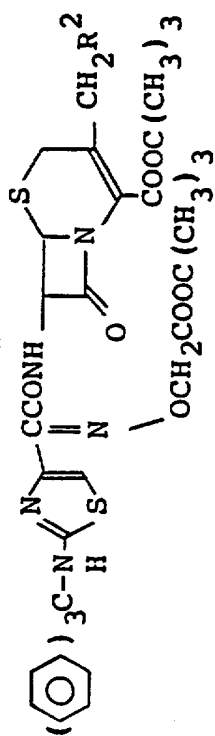
8303955

Tabel U (vervolg)

	$-\text{CH}_2\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$	151-154 (ontleding)	1780, 1725, 1685, 1640
	$-\text{CH}_2\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$	126-130 (ontleding)	1780, 1725, 1690-1660
	$-\text{CH}_2\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$	118-120 (ontleding)	1780, 1720, 1660

8303955

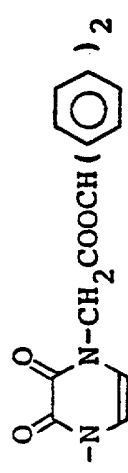
Tabel V



R ²	Smpt. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
	133-135 (ontleding)	1820, 1780, 1720, 1690, 1650
	164-167 (ontleding)	1785, 1730, 1710, 1690, 1660
	135-138 (ontleding)	1785, 1740, 1730, 1710, 1680, 1660

8303955

Tabel V (vervolg)

 <chem>NC(=O)NCCN1C=CC(=O)N1</chem>	152-154 (ontleding)	1785, 1750, 1720, 1690, 1655
---	------------------------	------------------------------

8303955

(2) In een gemengd oplosmiddel van 8 ml trifluorazijnzuur en 3 ml anisool lost men 1,6 g difenylmethyl 7- $\overline{2}$ -(2-tritylaminothiazol-4-yl) 2-(syn)-tert.-butoxycarbonylmethoxyiminoacetamido $\overline{7}$ 3-{ $\overline{1}$ -(4-ethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) $\overline{7}$ } Δ^3 -cefem 4-carboxylaate op en laat de oplossing reageren bij kamertemperatuur gedurende 1 uur. Na de reactie verwijdt men het oplosmiddel door destillatie onder verminderde druk. Men voegt aan het residu 10 ml diethylether toe en verzamelt de kristallen door filtratie. Daarna lost men de verkregen kristallen op in 20 ml 50 gew.-%'s waterig mierenzuur en laat de oplossing reageren bij 45-55°C gedurende 1 uur. Na de reactie scheidt men de neergeslagen kristallen af door filtratie en verwijdt het oplosmiddel door destillatie onder verminderde druk. Men voegt aan het residu 10 ml ethylacetaat toe en verzamelt de kristallen door filtratie. Vervolgens wast men de kristallen voldoende met 10 ml ethylacetaat en droogt ter verkrijging van 0,7 g (80,7 %) 7- $\overline{2}$ -(2-aminothiazol-4-yl) 2-(syn)-carboxymethoxyiminoacetamido $\overline{7}$ 3-{ $\overline{1}$ -(4-ethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) $\overline{7}$ methyl } Δ^3 -cefem 4-carbonzuur met een smeltpunt van 139-40°C onder ontleding.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1695, 1680, 1635

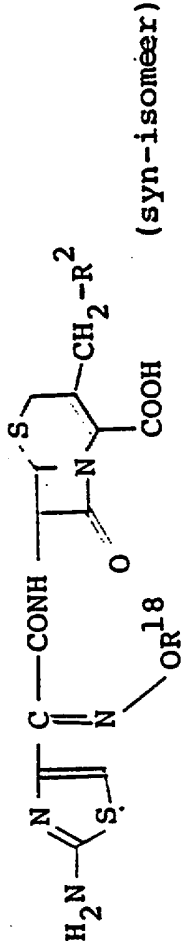
NMR (d_6 -DMSO) δ waarden:

1,22 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_3$),
3,53 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$),
3,74 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_3$),
4,70 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{CO}-$),
4,45, 5,10 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, formule 79),
5,23 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$),
5,90 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$),
6,69 (2H, bs, formule 78),
6,94 (1H, s, formule 82),
9,70 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$).

Op een dergelijke wijze verkrijgt men de verbindingen getoond in tabel W.

8303955

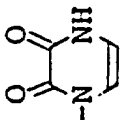
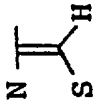
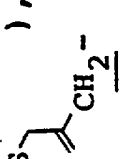
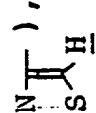

Tabel W



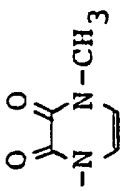
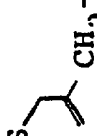

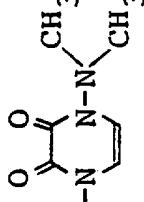


R ²		Smpt. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}	NMR (d ₆ -DMSO) δ waarden
R ¹⁸				
*1		165-166 (ontleding)	1775, 1705, 1690 } 1620	1,22 (3H, t, J=7Hz, >NCH ₂ CH ₃), 1,53 (6H, s,), 3,54 (2H, bs, C ₂ -H), 3,75 (2H, q, J=7Hz, >NCH ₂ CH ₃), 4,49, 5,16 (2H, ABq, J=15Hz, S -CH ₂ -), 5,27 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 6,01 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C ₇ -H), 6,72 (2H, bs,), 6,96 (H)

8303955

Tabel W (vervolg)

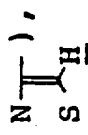
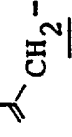
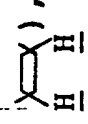
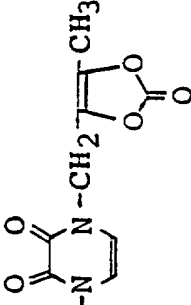
	<p>-CH₂COOH</p>	<p>182-183 (ontleding)</p>	<p>1770, 1690, 1670, 1640</p>	<p>(1H, s, N ) , 9,64 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
				<p>3,44 (2H, bs, C₂-H) , 4,42, 5,00 (2H, ABq, J=15Hz, S ) , 4,60 (2H, bs, -OCH₂COOH) , 5,19 (1H, d, J=5Hz, C₆-H) , 5,84 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H) , 6,52 (2H, ABq, J=6Hz, ) , 6,82 (1H, s, N ) , 9,56 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>

Tabel W (vervolg)

<p>*1</p> 	<p>-CH₂COOH</p>	<p>88-91 (ontleding)</p>	<p>1770, 1680, 1660, 1630</p>	<p>3,34 (3H, s, >NCH₃), 3,41 (2H, bs, C₂-H), 4,45, 5,02 (2H, ABq, J=15Hz, S ), 4,67 (2H, bs, -OCH₂COOH), 5,16 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,84 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,60 (2H, bs, ) (1H, s, N-H), 9,75 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
<p>*1</p> 	<p>-CH₂COOH</p>	<p>155-158 (ONTLEDING)</p>	<p>1770, 1710, 1670, 1630</p>	<p>2,85 (6H, s, -N ) (2H, bs, C₂-H), 4,43, 4,98 (2H, ABq, J=15Hz, S ) (2H, s,</p>

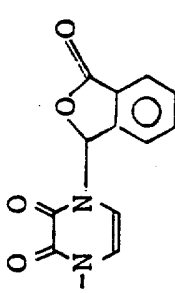



8303955

Tabel W (vervolg)

<p>-OCH₂CO-), 5,15 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,79 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,61 (1H, bs, ) , 6,91 (1H, s, N^T), 9,65 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>				
<p>2,22 (3H, s, -CH₃), 3,50 (2H, bs, C₂-H), 4,70 (2H, s, >NCH₂-), 4,85 (4H, bs, -OCH₂CO-, S ) , 5,27 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,94 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,75 (2H, s, ) , 6,97 (1H, s, S^T), 9,81 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>	<p>1820, 1770, 1680, 1640</p>	<p>151-154 (ontl.)</p>	<p>-CH₂COOH</p>	<p></p>

8303955


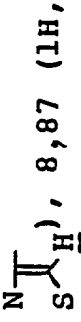
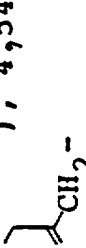
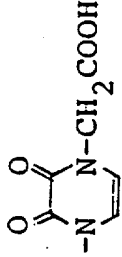
Tabel W (vervolg)

	<p>-CH₂COOH</p>	<p>137-140 (ontl.)</p>	<p>1785, 1720, 1690, 1640</p>	<p>3,75 (2H, bs, C₂-H), 4,47, 5,13 (2H, ABq, J=15Hz, S), 4,74 (2H, s, -OCH₂CO-), 5,13 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,97 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,12, 6,66 (2H, ABq, J=6Hz, =CH-), 7,05 (1H, s, =NH), 7,61-8,25 (5H, m, ) J=8Hz, -CONH-)</p>
	<p>-CH₂COOH</p>	<p>178-183 (ontl.)</p>	<p>1790, 1730, 1690, 1650</p>	<p>1,17 (9H, s, -C(CH₃)₃), 3,72 (2H, bs, C₂-H), 4,46, 5,20 (2H, ABq, J=15Hz, S), 4,70 (2H, </p>

8303955

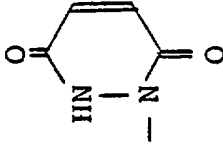
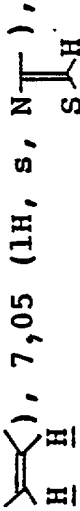

BAD ORIGINAL

Tabel W (vervolg)

<p>s, -OCH₂CO-), 5,03 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,73 (2H, s, >NCH₂-), 6,06 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,73 (2H, bs, ) , 7,05 (1H, s, ) , 8,87 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>				
<p>3,73 (2H, bs, C₂-H), 4,48, 5,28 (2H, ABq, J=15Hz, S ) , 4,54 (2H, s, >NCH₂-), 4,73 (2H, s, -OCH₂CO-), 5,10 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 6,07 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,74 (2H, bs,</p>	<p>1780, 1720, 1680, 1635</p>	<p>135-142 (ontl.)</p>	<p>-CH₂COOH</p>	<p></p>

8303955

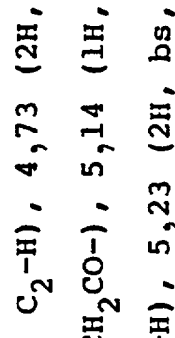
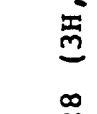
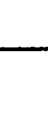

Tabel W (vervolg)

				<p>*2</p> 
<p>  $7,05$ (1H, s, N$\overline{\text{H}}$), $8,89$ (1H, d, J=8Hz, -CONH-) </p>			<p>-CH₂COOH</p>	
<p> $3,34$ (2H, bs, C₂-H), $4,63$ (2H, s, -OCH₂CO-), $4,98$ (2H, bs, S), $5,10$ (1H, d, J=5Hz, S), $5,77$ (1H, dd, J=5Hz, C₆-H), $6,83$ (1H, s, J=8Hz, C₇-H), $6,85, 7,11$ (2H, ABq, N$\overline{\text{H}}$), $9,51$ (1H, d, J=10Hz, ) </p>	<p> $1770,$ $1710,$ $1660,$ 1630 </p>	<p> $190-193$ (ontl.) </p>		

8303955

BAD ORIGINAL

Tabel W (vervolg)

<p>*2</p> 	<p>-CH₂COOH</p>	<p>194-197 (ontl.)</p>	<p>1770, 1710, 1690 1630</p>	<p>2,28 (3H, s, >CH₃), 3,43 (2H, bs, C₂-H), 4,73 (2H, s, -OCH₂CO-), 5,14 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,23 (2H, bs, S ) , 5,88 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,96, 7,46 (2H, ABq, J=10Hz, ) , 7,01 (1H, s, N ) , 7,80 (3H, bs, -NH₃⁺), 9,76 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
---	----------------------------	----------------------------	--	--

8303955

*1 Trifluorazijnzuurzout (met het doel het produkt verkregen bij de bovengenoemde procedure te zuiveren, wordt dit omgezet in de difenylmethylester op een conventionele wijze, gevolgd door ont-
estering met trifluorazijnzuur ter verkrijging van een trifluorazijnzuurzout).

*2 Formiaat.

Voorbeeld VIII

(1) Aan een oplossing van 1,68 g dike-
teen in 8,40 ml watervrij methyleenchloride voegt men druppels-
gewijs een oplossing toe van 2,08 g broom in 6,25 ml water-
vrije methyleenchloride onder roeren bij -30°C en laat het
5 mengsel reageren bij -30°C tot -20°C gedurende 30 minuten.
Men voegt het aldus verkregen reactiemengsel druppelsgewijs
bij -30°C of minder toe aan een oplossing van 50 ml watervrij
methyleenchloride, dat 5,20 g difenylmethyl 7-amino 3-{ \int 1-
10 (4-ethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) \int methyl} Δ^3 -
cefem 4-carboxylaate bevat en 4,08 g bis(trimethylsilyl)aceta-
mide.

Als alles druppelsgewijs is toege-
voegd, laat men het mengsel reageren bij -30°C tot -20°C ge-
15 durende 30 minuten en daarna bij 0-10°C gedurende 1 uur. Na
voltooiing van de reactie verwijdert men het oplosmiddel door
destillatie onder verminderde druk en lost het aldus verkre-
gen residu op in 50 ml ethylacetaat en 40 ml water. Daarna
scheidt men de organische laag af, wast met 40 ml water en
20 40 ml van een verzadigde waterige natriumchloride-oplossing
in deze volgorde en droogt boven watervrij magnesiumsulfaat.
Men verwijdert het oplosmiddel door destillatie onder ver-
minderde druk. Aan het residu voegt men 50 ml diisopropyl-
ether toe en verzamelt de aldus verkregen kristallen door
25 filtratie en verkrijgt 5,85 g (85,6 %) difenylmethyl 7-(4-
broom 3-oxobutylamido) 3-{ \int 1-(4-ethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-
tetrahydropyrazinyl) \int methyl} Δ^3 -cefem 4-carboxylaate met
smeltpunt 138-142°C (ontleding).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1778, 1720, 1680, 1640

30 NMR (d_6 -DMSO) δ waarden:

1,22 (3H, t, J=7Hz, $>\text{NCH}_2\text{CH}_3$),
3,40 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$),
3,85 (2H, q, J=7Hz, $>\text{NCH}_2\text{CH}_3$),
3,87 (2H, bs, $\text{BrCH}_2\text{COCH}_2^-$),
35 4,18 (2H, bs, BrCH_2CO^-),
4,47, 4,96 (2H, ABq, J=15Hz, formule 79),

8303955

BAD ORIGINAL

5,04 (1H, d, J=5Hz, C₆-H),
5,90 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H),
6,15, 6,50 (2H, AB, J=6Hz, formule 78),
6,98 (1H, s, -CH^q <),
5 7,40 (10H, bs, formule 81 x 2),
8,55 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

Op een dergelijke wijze verkrijgt

men de volgende verbinding:

4,09 g (62,6 %) difenylmethyl 7-(4-broom 3-oxo butylamido)
10 3-{ /-1-(3,6-dioxo 1,2,3,6-tetrahydropyridazinyl) /methyl } -
Δ³-cefem 4-carboxylaate met smeltpunt 124-126°C (ontleding).

IR (KBr) cm⁻¹: ν_{C=O} 1780, 1725, 1660

NMR (d₆-DMSO) δ waarden:

3,49 (4H, bs, C₂-H, formule 84),
15 4,52 (2H, s, formule 85),
5,06 (1H, bs, formule 79),
5,26 (1H, d, J=5Hz, C₆-H),
5,90 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H),
7,01, 7,25 (2H, ABq, J=19Hz, formule 78),
20 7,09 (1H, s, -CH <),
7,24-7,91 (10H, m, formule 81 x 2),
9,34 (1H, d, J=10Hz, -CONH-).

(2) Aan een oplossing van 5,50 g
difenylmethyl 7-(4-broom-3-oxobutylamido) 3-{ /-1-(4-ethyl
25 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) /methyl } Δ³-cefem
4-carboxylaate in 30 ml azijnzuur voegt men druppelsgewijs een
oplossing toe van 5 ml water, dat 0,74 g natriumnitriet be-
vat onder ijskoeling in de loop van 1 uur, en laat het ver-
kregen mengsel reageren bij kamertemperatuur gedurende 2 uur.
30 Na voltooiing van de reactie giet men het reactiemengsel uit
in 500 ml water om kristallen neer te slaan. Men verzamelt de
kristallen door filtratie, wast voldoende met water en droogt.
Dan lost men de kristallen op in 10 ml chloroform en zuivert
dan door kolomchromatografie (Wako silicagel C-200, elutie-
35 middel benzeen/ethylacetaat = 2:1 naar het volume) en ver-
krijgt 3,15 g (54,9%) difenylmethyl 7-(4-broom 2-hydroxyimino 3-
oxobutylamido) 3-{ /-1-(4-ethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydro-

8303955

pyrazinyl) 7methyl} Δ^3 -cefem 4-carboxylaate met smeltpunt 127-132°C (ontleding).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1778, 1720, 1680, 1635

NMR (CDCl_3) δ waarden:

- 5 1,26 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_3$),
3,47 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$),
3,81 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_3$),
4,52 (2H, s, $\text{BrCH}_2\text{CO-}$),
10 4,53, 4,78 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, formule 79),
5,11 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$),
5,80-6,15 (1H, m, $\text{C}_7\text{-H}$),
6,13, 6,52 (2H, ABq, $J=6\text{Hz}$, formule 78),
7,02 (1H, s, $-\text{CH} <$),
7,41 (10H, bs, formule 81 x 2),
15 9,20 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH-}$)

Op een dergelijke wijze verkrijgt

men de volgende verbinding:

4,71 g (75,1 %) difenylmethyl 7-(4-broom 2-hydroxyimino 3-oxo-butylamido) 3-{ 1-(3,6-dioxo 1,2,3,6-tetrahydropyridazinyl) 7-methyl} Δ^3 -cefem 4-carboxylaate met smeltpunt 138-141°C (ontleding).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720, 1660

NMR (d_6 -DMSO) δ waarden:

- 25 3,46 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$),
4,62 (2H, s, $\text{BrCH}_2\text{CO-}$)
4,96 (2H, bs, formule 79),
5,18 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$),
5,93 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$),
6,89, 7,13 (2H, ABq, $J=10\text{Hz}$, formule 78),
30 6,96 (1H, s, $-\text{CH} <$),
7,13-7,72 (10H, m, formule 81 x 2),
9,45 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH-}$)
13,36 (1H, s, $=\text{N-OH}$).

(3) Men lost 3,00 g van het difenyl 7-(4-broom 2-hydroxyimino 3-oxobutylamido) 3-{ 1-(4-ethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) 7methyl } Δ^3 -cefem

8303955

4-carboxylaar, verkregen onder (2) hierboven en 0,42 g thioureum op in 12 ml N,N-dimethylacetamide en laat de verkregen oplossing reageren bij kamertemperatuur gedurende 3 uur. Na voltooiing van de reactie giet men het reactiemengsel in een gemengd oplosmiddel van 120 ml water en 240 ml ethylacetaat. Daarna stelt men de pH van het mengsel in op 7,0 met natriumhydrogeencarbonaat, waarna men de organische laag afscheidt, en wast met 50 ml water en 50 ml van een verzadigde waterige natriumchloride-oplossing in deze volgorde. Nadat de organische laag is gedroogd boven watervrij magnesiumsulfaat, verwijdert men het oplosmiddel door destillatie onder verminderde druk. Aan het residu voegt men 20 ml diethylether toe en verzamelt de kristallen door filtratie en verkrijgt 2,10 g difenylmethyl 7- $\bar{2}$ -(2-aminothiazol-4-yl) 2-(syn)-hydroxyiminoacetamido $\bar{7}$ 3- $\bar{1}$ -(4-ethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) $\bar{7}$ methyl} Δ^3 -cefem 4-carboxylaar met smelpunt 137-140°C (ontleding).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1778, 1720, 1680, 1640,

NMR (d_6 -DMSO) δ waarden:

1,19 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_3$),
3,48 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$),
3,68 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_3$),
4,46, 5,04 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, formule 79),
5,28 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$),
5,97 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$),
6,57, 6,75 (2H, ABq, $J=6\text{Hz}$, formule 78),
6,79 (1H, s, formule 82),
7,07 (1H, s, $-\text{CH}<$),
7,53 (10H, bs, formule 81 x 2),
9,70 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH-}$).

(4) In een gemengd oplosmiddel uit 10,0 ml trifluorazijnzuur en 2,0 ml anisool lost men 2,00 g op van het difenylmethyl 7- $\bar{2}$ -(2-aminothiazol-4-yl) 2-(syn)-hydroxyiminoacetamido $\bar{7}$ 3- $\bar{1}$ -(4-ethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) $\bar{7}$ methyl} Δ^3 -cefem 4-carboxylaar, verkregen onder (3) hierboven en laat de verkregen oplossing reageren bij kamertemperatuur gedurende

8303955

2 uur. Na de reactie verwijderd men het oplosmiddel door
destillatie onder verminderde druk en voegt aan het residu
15 ml diethylether toe, waarna men de kristallen verzamelt door
filtratie. Vervolgens wast men de kristallen voldoende met
5 10 ml diethylether en droogt dan ter verkrijging van 1,62 g
(87,6 %) van het trifluorazijnzuurzout van 7- $\overline{\text{2}}\text{-}(2\text{-amino-}$
 $\text{thiazol-4-yl})\ \overline{\text{2}}\text{-}(\text{syn})\text{-hydroxyiminoacetamido}\ \overline{\text{3}}\text{-}\{\overline{\text{1}}\text{-}(4\text{-ethyl}$
 $\text{2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl})\ \overline{\text{7}}\text{methyl}\ \Delta^3\text{-cefem}$
 $\text{4-carbonzuur met smeltpunt } 112\text{-}118^\circ\text{C (ontleding)}.$
10 IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1680, 1620
NMR (d_6 -DMSO) δ waarden:
1,19 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $>\text{N-CH}_2\text{CH}_3$),
3,47 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$),
3,72 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_3$),
15 4,45-6,70 (4H, m, formule 79, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$),
6,59-6,83 (3H, m, formule 78, 82).

Voorbeeld IX

(1) Aan een oplossing van 7,1 g
difenylmethyl 7-(4-broom 2-hydroxyimino 3-oxobutylamido) 3-
20 $\{\overline{\text{1}}\text{-}(4\text{-ethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl})\ \overline{\text{7}}\text{methyl}\}$
 $\Delta^3\text{-cefem 4-carboxylaat}$ in 70 ml watervrij methyleenchloride
voegt men langzaam een oplossing toe van diazomethaan in diethyl-
ether bij -5°C tot 0°C en laat de verkregen oplossing reage-
ren bij dezelfde temperatuur gedurende 30 minuten. Na het
25 vaststellen van het verdwijnen van het diazomethaan verwijderd
men het oplosmiddel door destillatie onder verminderde druk.
Daarna zuivert men het verkregen residu door kolomchromatogra-
fie (Wako silicagel C-200, elutiemiddel, benzeen:ethylacetaat =
3:1 naar het volume) ter verkrijging van 2,32 g (32,0 %)
30 difenylmethyl 7- $\overline{\text{4}}\text{-broom-2-}(\text{syn})\text{-methoxyimino 3-oxobutylami-}$
 $\text{do}\ \overline{\text{3}}\text{-}\{\overline{\text{1}}\text{-}(4\text{-ethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl})\ \overline{\text{7}}\text{-}$
 $\text{methyl}\ \Delta^3\text{-cefem 4-carboxylaat met smeltpunt } 135\text{-}140^\circ\text{C}$
 $(\text{ontleding}).$
IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1778, 1720, 1682, 1638
35 NMR (CDCl_3) δ waarden:
1,25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_3$),

8303955

3,48 (2H, bs, C₂-H),
3,84 (2H, q, J=7Hz, >NCH₂CH₃),
4,00 (3H, s, -OCH₃),
4,10 (2H, s, BrCH₂CO-),
5 4,48, 4,67 (2H, ABq, J=15Hz, formule 79),
5,10 (1H, d, J=5Hz, C₆-H),
6,05 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H),
6,38, 6,73 (2H, ABq, J=6Hz, formule 78),
6,98 (1H, s, -CH<),
10 7,32 (10H, bs, formule 81 x 2),
9,18 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

Op een dergelijke wijze wordt de

volgende verbinding verkregen:

1,70 g (24,5 %) difenylmethyl 7-4-broom-2-(syn)-methoxy-
15 imino 3-oxobutylamido 3-{1-(3,6-dioxo 1,2,3,6-tetrahydro-
pyridazinyl) methyl } Δ³-cefem 4-carboxylaate met smeltpunt
145-148°C (ontleding).

IR (KBr) cm⁻¹: ν_{C=O} 1780, 1730, 1660

NMR (d₆-DMSO) δ waarden:

20 3,49 (2H, bs, C₂-H),
4,03 (3H, s, -OCH₃),
4,60 (2H, s, BrCH₂CO-),
5,02 (2H, bs, formule 79),
5,30 (1H, d, J=5Hz, C₆-H),
25 6,02 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H),
6,92, 7,16 (2H, ABq, J=10Hz, formule 78),
6,99 (1H, s, -CH<),
7,17-7,78 (10H, m, formule 81 x 2),
10,16 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

30 (2) Men lost 2,3 g difenylmethyl
7-4-broom 2-(syn)-methoxyimino 3-oxobutylamido 3-{1-
(4-ethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) methyl } Δ³-
cefem-4-carboxylaate en 0,32 g thioureum op in 14 ml N,N-di-
methylacetamide en laat de verkregen oplossing reageren bij
35 kamertemperatuur gedurende 3 uur. Na de reactie giet men het
reactiemengsel uit in een gemengd oplosmiddel van 50 ml water

8303955

en 150 ml ethylacetaat. Daarna voegt men natriumhydrogeen-
carbonaat toe om de pH van het mengsel in te stellen op 6,7
en scheidt de organische laag dan af. Men extraheert de wa-
terige laag verder tweemaal met 100 ml porties ethylacetaat.

5 Men wast de gecombineerde organische laag met water en droogt
boven watervrij magnesiumsulfaat en verwijdert het oplosmid-
del door destillatie onder verminderde druk. Aan het residu
voegt men 20 ml diethylether toe en verzamelt de kristallen
door filtratie en verkrijgt 1,92 g (86,3 %) difenylmethyl
10 7- $\bar{2}$ -(2-aminothiazol-4-yl) 2-(syn)-methoxyiminoacetamido $\bar{7}$ -
3- $\bar{1}$ -(4-ethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) $\bar{7}$ -
methyl } Δ^3 -cefem 4-carboxylaate met smeltpunt 165-167°C.
IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720, 1680, 1640

Op een dergelijke wijze verkrijgt

15 men de volgende verbinding:

Difenylmethyl 7- $\bar{2}$ -(2-aminothiazol-4-yl) 2-(syn)-methoxy-
iminoacetamido $\bar{7}$ 3- $\bar{1}$ -(3,6-dioxo 1,2,3,6-tetrahydro-
pyridazinyl) $\bar{7}$ methyl } Δ^3 -cefem 4-carboxylaate, smpt. 175-
178°C (ontl.).

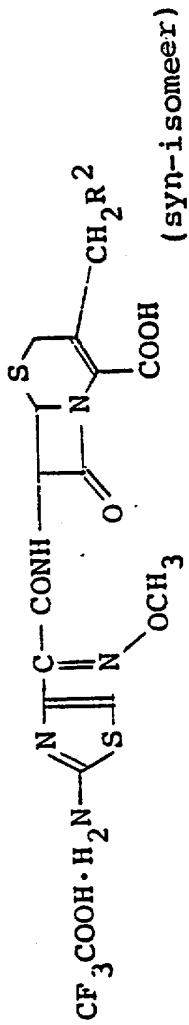
20 IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720, 1685-1660

Men voert dezelfde ringsluitings-
reactie uit als hierboven en daarna de reactie genoemd in
voorbeeld VI-(3) of voorbeeld VII-(2) om de verbindingen te
verkrijgen getoond in de tabellen X, Y en Z.

25

8303955

Tabel X

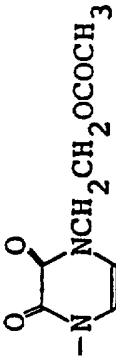
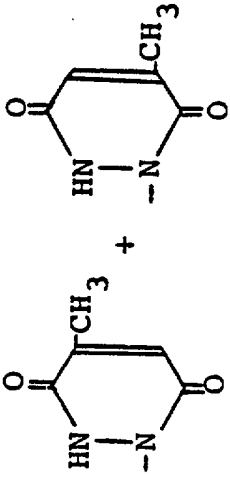
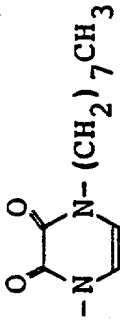
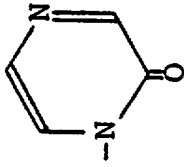


<p>R²</p>	<p>R²</p>	<p>R²</p>
<p>R²</p>	<p>*</p>	
<p>R²</p>		

8303955

BAD ORIGINAL

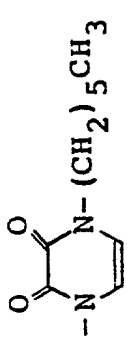
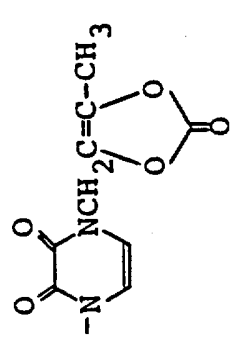
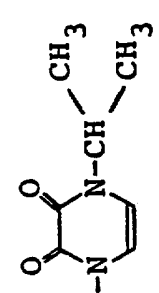
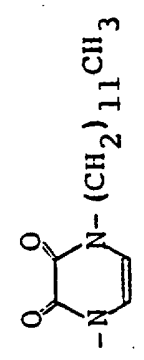
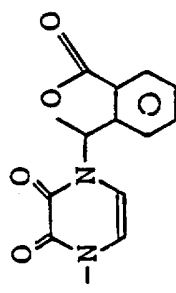
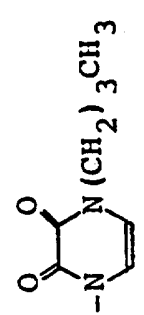
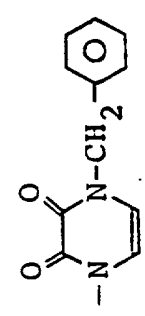
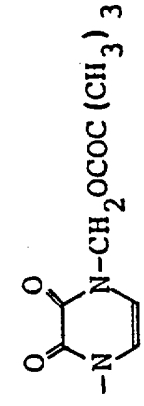
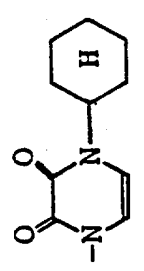
Tabel X (vervolg)

R ²	R ²
	
	

8303955

BAD ORIGINAL

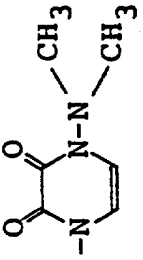
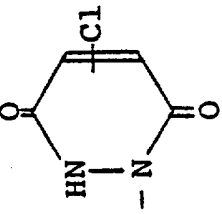
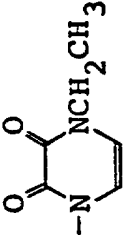
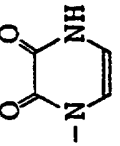
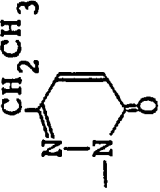
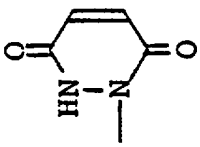
Tabel X (vervolg)

8303955

BAD ORIGINAL

Tabel X (vervolg)

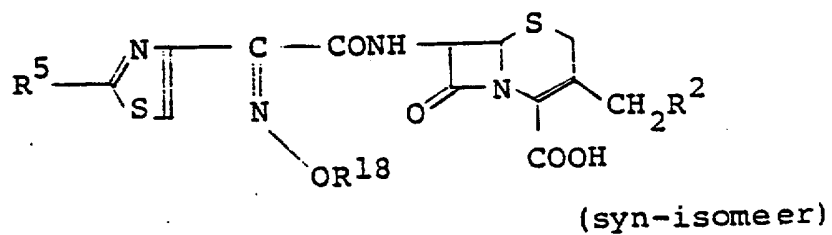
 <chem>CN1C=CN(C)C(=O)N1C=O</chem>	 <chem>ClC1=CN(C=O)N1C=O</chem>
 <chem>CCN1C=CN(C1C=O)N1C=O</chem>	 <chem>C1=CN(C=O)N1C=O</chem>
 <chem>CCN1C=CN(C1C=O)N1C(=O)N2C=CC(=O)N2</chem>	 <chem>C1=CN(C=O)N1C=O</chem>

* Hydrochloride

8303955

BAD ORIGINAL

Tabel Y

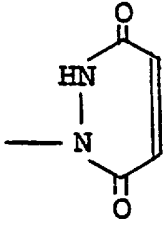
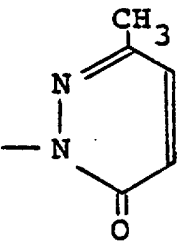
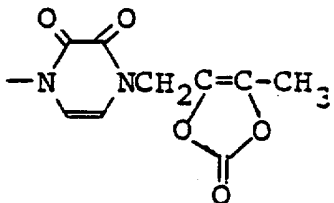
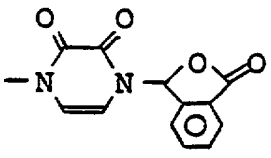
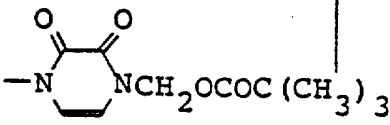


R ²	R ⁵	R ¹⁸
	NH ₂ ⁻	-CH ₂ COOH
	CF ₃ COOH·NH ₂ ⁻	
	NH ₂ ⁻	-CH ₂ COOH
	CF ₃ COOH·NH ₂ ⁻	-CH ₂ COOH
	CF ₃ COOH·NH ₂ ⁻	-CH ₂ COOH

8303955

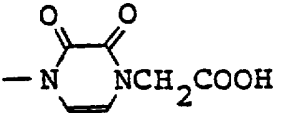
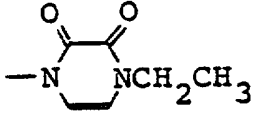
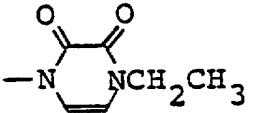
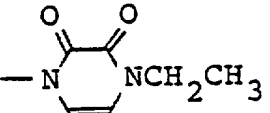
BAD ORIGINAL

Tabel. Y (vervolg)

	$\text{HCOOH} \cdot \text{NH}_2^-$	$-\text{CH}_2\text{COOH}$
	$\text{HCOOH} \cdot \text{NH}_2^-$	$-\text{CH}_2\text{COOH}$
	NH_2^-	$-\text{CH}_2\text{COOH}$
	NH_2^-	$-\text{CH}_2\text{COOH}$
	NH_2^-	$-\text{CH}_2\text{COOH}$

8303955

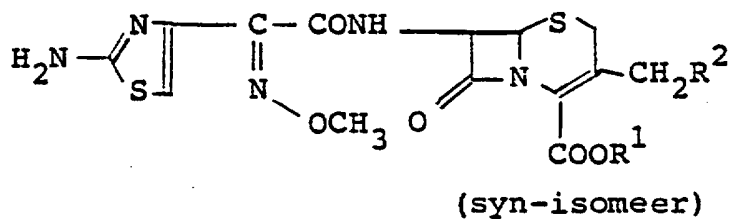
Tabel Y. (vervolg)

	NH_2^-	$-\text{CH}_2\text{COOH}$
	$\text{HCOOH} \cdot \text{NH}_2^-$	$-\text{CH}_2\text{COO}-\text{C}_6\text{H}_5$
	$\text{HCOOH} \cdot \text{NH}_2^-$	$-\text{CH}_2\text{COO}-\text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_5\text{H}_9$
	$\text{HCOOH} \cdot \text{NH}_2^-$	$-\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$

8303955

BAD ORIGINAL

Tabel Z

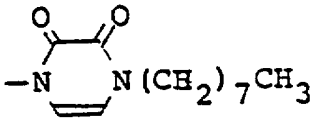
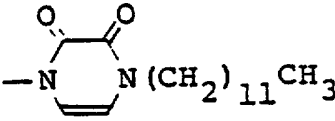
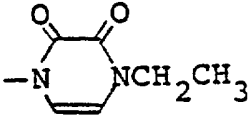
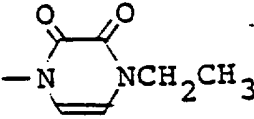
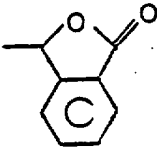
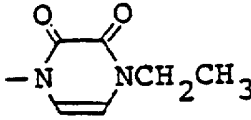
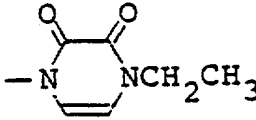


R ¹	R ²
$\begin{array}{c} \text{-CHOCOC (CH}_3\text{)}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	
$\begin{array}{c} \text{-CHOCOC (CH}_3\text{)}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	
$\begin{array}{c} \text{-CHOCOC (CH}_3\text{)}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	
$\begin{array}{c} \text{-CHOCOC (CH}_3\text{)}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	

8303955

BAD ORIGINAL

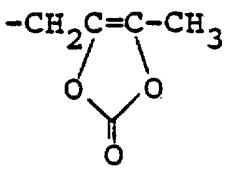
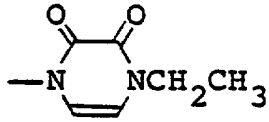
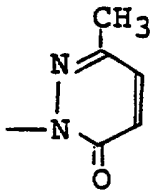
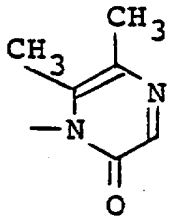
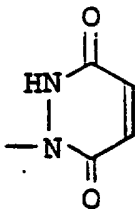
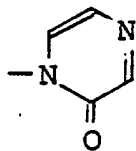
Tabel Z (vervolg)

$\begin{array}{c} -\text{CHOCOC}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	
$\begin{array}{c} -\text{CHOCOC}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	
$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$	
$\begin{array}{c} -\text{CHOCOOC}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	
	<p style="text-align: center;">*</p> 
$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	

8303955

BAD ORIGINAL

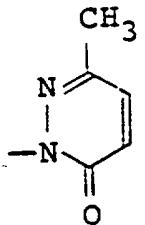
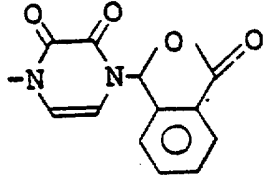
Tabel 2 (vervolg)

	
$-CH_2OCOC(CH_3)_3$	
$-CH_2OCOC(CH_3)_3$	
$-CH_2OCOC(CH_3)_3$	
$-CH_2OCOC(CH_3)_3$	

8303955

BAD ORIGINAL

Tabel Z (vervolg)

$\begin{array}{c} \text{-CHOCOC(CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	 <p>Chemical structure of 2-methyl-4-pyridone, a six-membered ring with a nitrogen atom at position 1, a methyl group at position 2, and a carbonyl group at position 4.</p>
$\text{-CH}_2\text{OCOC(CH}_3)_3$	 <p>Chemical structure of a complex heterocyclic compound consisting of a pyridine ring fused to a benzene ring, with a lactam ring fused to the pyridine ring and a lactone ring fused to the benzene ring.</p>

* Hydrochloride

De fysische eigenschappen (smeltpunt, infrarood- en kernmagnetisch resonantiespectra) van de bovengenoemde verbindingen zijn dezelfde als die verkregen in de voorbeelden VI, VII, XI en XII.

8303955

BAD ORIGINAL

Voorbeeld X

(1) Aan een suspensie van 2,2 g
2-(2-formamidothiazol-4-yl)glyoxylzuur in 11 ml N,N-dimethyl-
acetamide voegt men druppelsgewijs 1,8 g fosforoxychloride
5 toe bij -20°C en laat het verkregen mengsel reageren bij de-
zelfde temperatuur gedurende 2 uur. Daarna voegt men aan dit
reactiemengsel een oplossing toe van 26 ml methyleenchloride,
dat 5,2 g difenylmethyl 7-amino 3-{[1-(4-ethyl 2,3-dioxo
1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]methyl} Δ³-cefem 4-carboxyla
10 bevat bij -30°C tot -20°C. Na voltooiing van de druppelsge-
wijze toevoeging, laat men het mengsel reageren bij dezelfde
temperatuur gedurende 1 uur. Na de reactie voegt men 70 ml wa-
ter en 50 ml methyleenchloride toe aan het reactiemengsel.
Daarna voegt men natriumhydrogeencarbonaat er aan toe om de
15 pH van het mengsel in te stellen op 6,5 en verwijdert de on-
oplosbare stoffen door filtratie. Men scheidt de organische
laag dan af, wast met 100 ml water en 10 ml van een verzadig-
de waterige natriumchloride-oplossing in deze volgorde, en
droogt boven waterdrij magnesiumsulfaat. Daarna verwijdert
20 men het oplosmiddel door destillatie onder verminderde druk.
Men zuivert het residu door kolomchromatografie (Wako silica-
gel C-200, elutiemiddel; chloroform/methanol = 20:1 naar het
volume) ter verkrijging van 1,4 g (20,0 %) difenylmethyl
7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)glyoxylamido] 3-{[1-(4-ethyl
2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]methyl} Δ³-cefem
25 4-carboxyla met smeltpunt 140-145°C (ontleding).
IR (KBr) cm⁻¹: ν_{C=O} 1780, 1720, 1680, 1670, 1640,
NMR (d₆-DMSO) δ waarden:
1,20 (3H, t, J=7Hz, >NCH₂CH₃),
30 3,50 (2H, bs, C₂-H),
3,69 (2H, q, J=7Hz, >NCH₂CH₃),
4,40, 5,00 (2H, ABq, J=15Hz, formule 79),
5,30 (1H, d, J=5Hz, C₆-H),
6,00 (1H, dd, J=5Hz, J=9Hz, C₇-H),
35 6,50, 6,62 (2H, ABq, J=5Hz, formule 78),
7,04 (1H, s, -CH <),

8303955

7,30 (10H, bs, formule 81 x 2),
8,64 (1H, s, formule 82),
8,81 (1H, s, HCONH-),
10,20 (1H, d, J=9Hz, -CONH-)
5 12,90 (1H, bs, HCONH-)

Op een dergelijke wijze wordt de
volgende verbinding verkregen: 0,09 g (19,2 %) difenylmethyl 7- $\bar{2}$ -
(2-formamidothiazol-4-yl)glyoxylamido $\bar{7}$ 3- $\bar{1}$ -(3,6-dioxo
1,2,3,6-tetrahydropyridazinyl) $\bar{7}$ methyl } Δ^3 -cefem 4-carboxy-
10 laat. Smpt. 153-154°C (ontleding).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1725, 1690, 1665

NMR (CDCl_3 + d_6 -DMSO) δ waarden:

3,42 (2H, bs, C_2 -H),
4,96-5,40 (3H, m formule 79, C_6 -H),
15 5,95 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C_7 -H),
6,72-7,78 (13H, m, -CH<, formule 78, formule 81 x 2),
8,66 (1H, s, formule 82),
8,73 (1H, s, HCO-),
9,86 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

20 (2) Aan een oplossing van 7,0 g
difenylmethyl 7- $\bar{2}$ -(2-formamidothiazol-4-yl)glyoxylamido $\bar{7}$ -
3- $\bar{1}$ -(4-ethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) $\bar{7}$ methyl }
 Δ^3 -cefem 4-carboxylaet in 35 ml N,N-dimethylacetamide voegt
men 1,7 g methoxyaminehydrochloride toe onder ijskoeling en
25 laat het verkregen mengsel reageren bij 15-20°C gedurende
3 uur. Na de reactie giet men het reactiemengsel uit in een
gemengd oplosmiddel van 250 ml water en 250 ml ethylacetaat
en scheidt de organische laag af, wast met 250 ml water en
250 ml van een verzadigde waterige natriumchloride-oplossing
30 in deze volgorde, en droogt boven watervrij magnesiumsulfaat.
Dan verwijdert men het oplosmiddel door destillatie onder
verminderde druk. Aan het residu voegt men 50 ml diëthylether
toe en verzamelt de verkregen kristallen door filtratie ter
verkrijging van 6,1 g (83,7 %) difenylmethyl 7- $\bar{2}$ -(2-form-
amidothiazol-4-yl) 2-(syn)-methoxyiminoacetamido $\bar{7}$ -3- $\bar{1}$ -
35 (4-ethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) $\bar{7}$ methyl } Δ^3 -

8303955

BAD ORIGINAL

cefem 4-carboxylaar met smeltpunt 165-168°C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720, 1680, 1640

Op een dergelijke wijze wordt de volgende verbinding verkregen:

5 Difenylmethyl 7- $\overline{\text{2}}$ -(2-formamidothiazol-4-yl) 2-(syn)-methoxyiminoacetamido $\overline{\text{7}}$ 3-{ $\overline{\text{1}}$ -(3,6-dioxo 1,2,3,6-tetrahydropyridazinyl) $\overline{\text{7}}$ methyl } Δ^3 -cefem 4-carboxylaar, smpt. 171-173°C (ontleding).

10 Men voert dezelfde oxymeringsreactie uit als boven en daarna de reactie genoemd in voorbeeld VI-(2), (3) en/of voorbeeld VII-(2) om de volgende verbinding te verkrijgen en de verbindingen getoond in de tabellen AA, BB en CC:

15 Trifluorazijnzuurzout van 7- $\overline{\text{2}}$ -(2-amino-5-broomthiazol-4-yl) 2-(syn)-methoxyiminoacetamido $\overline{\text{7}}$ 3-{ $\overline{\text{1}}$ -(4-ethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) $\overline{\text{7}}$ methyl } Δ^3 -cefem 4-carbonzuur, smpt. 147°C (ontleding).

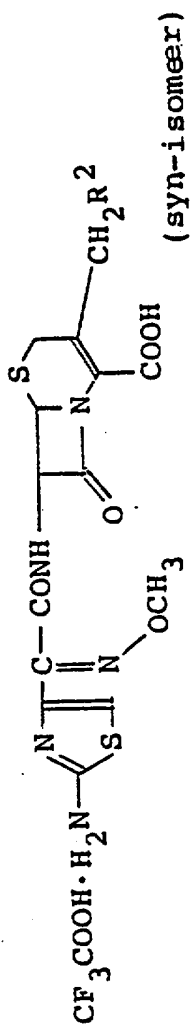
IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1680, 1640.

20

8303955

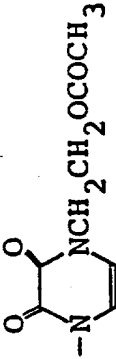
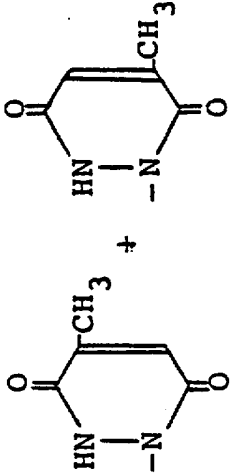
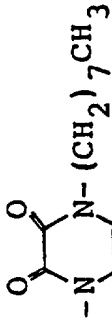
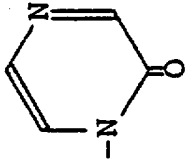
BAD ORIGINAL

Tabel AA

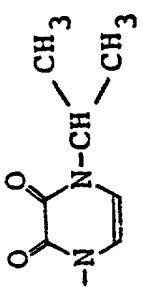
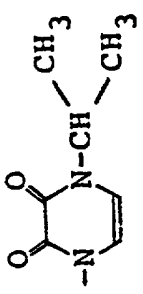
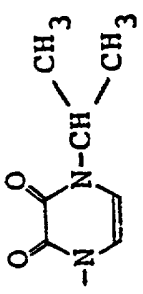
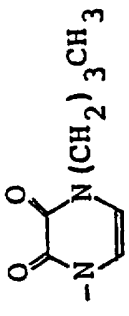
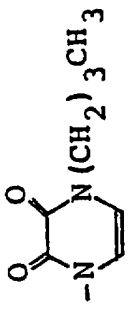
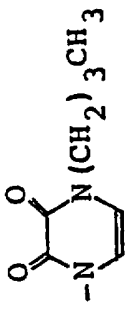
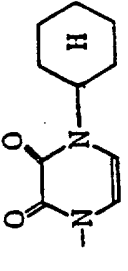
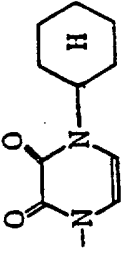
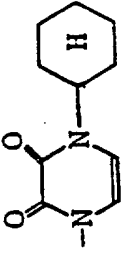


R ²	R ²	R ²

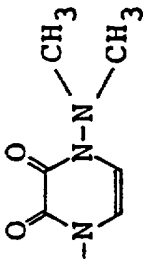
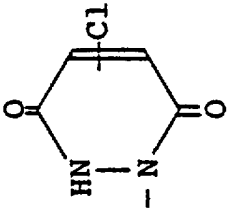
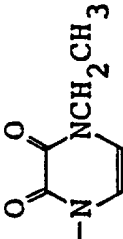
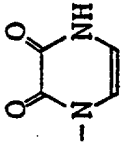
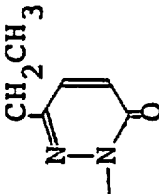
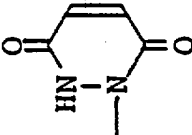
Tabel AA (vervolg)

R ²	R ²
 <chem>COC(=O)CNc1ccn(c1=O)C</chem>	 <chem>Cc1cc(C)c(=O)[nH]1 + Cc1cc(C)c(=O)[nH]1 >> Cc1cc(C)c(=O)[nH]1 + Cc1cc(C)c(=O)n1</chem>
 <chem>CCCCCCCCNc1ccn(c1=O)C</chem>	 <chem>Cc1ccn(c1=O)C=C</chem>

Tabel AA (vervolg)

 <chem>CN(C)C1=CN(C(=O)O1)</chem>	 <chem>CN(C)C1=CN(C(=O)O1)</chem>	 <chem>CN(C)C1=CN(C(=O)O1)</chem>
 <chem>CN(C)CC(=O)N(C)C</chem>	 <chem>CN(C)CC(=O)N(C)C</chem>	 <chem>CN(C)CC(=O)N(C)C</chem>
 <chem>CN(C)CC(=O)N(C)C</chem>	 <chem>CN(C)CC(=O)N(C)C</chem>	 <chem>CN(C)CC(=O)N(C)C</chem>

Tabel AA (vervolg)

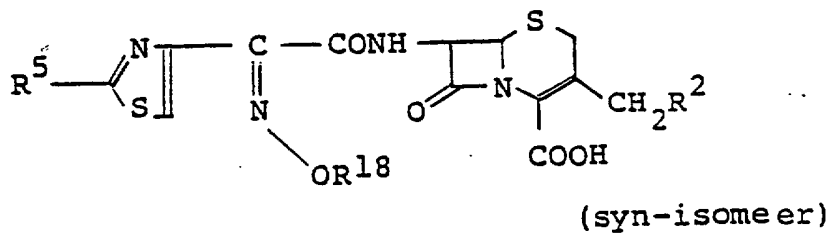
	
	
	

* Hydrochloride

8303955

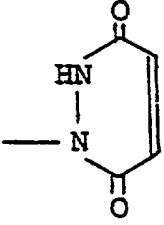
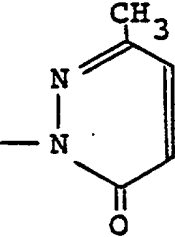
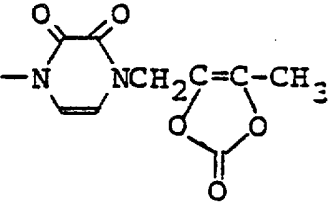
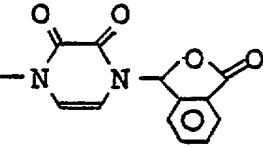
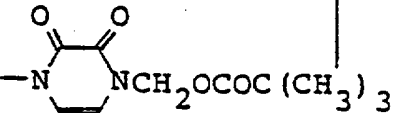
BAD ORIGINAL

Tabel BB



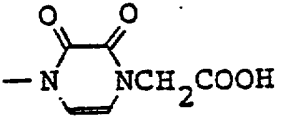
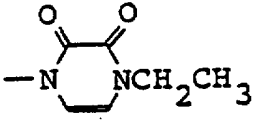

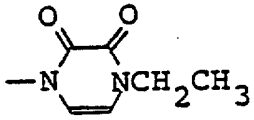

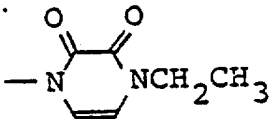
R ²	R ⁵	R ¹⁸
	NH ₂ ⁻	-CH ₂ COOH
	CF ₃ COOH·NH ₂ ⁻	
	NH ₂ ⁻	-CH ₂ COOH
	CF ₃ COOH·NH ₂ ⁻	-CH ₂ COOH
	CF ₃ COOH·NH ₂ ⁻	-CH ₂ COOH

Tabel BB (vervolg)

	$\text{HCOOH} \cdot \text{NH}_2^-$	$-\text{CH}_2\text{COOH}$
	$\text{HCOOH} \cdot \text{NH}_2^-$	$-\text{CH}_2\text{COOH}$
	NH_2^-	$-\text{CH}_2\text{COOH}$
	NH_2^-	$-\text{CH}_2\text{COOH}$
	NH_2^-	$-\text{CH}_2\text{COOH}$

8303955

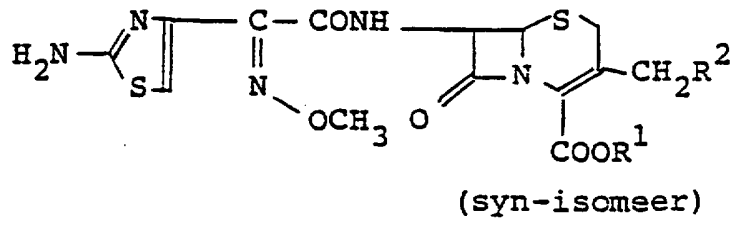
Tabel BB (vervolg)

	NH_2^-	$-\text{CH}_2\text{COOH}$
	$\text{HCOOH} \cdot \text{NH}_2^-$	$-\text{CH}_2\text{COO}-$ 
	$\text{HCOOH} \cdot \text{NH}_2^-$	$-\text{CH}_2\text{COO}-$ 
	$\text{HCOOH} \cdot \text{NH}_2^-$	$-\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$

8303955

BAD ORIGINAL

Tabel CC

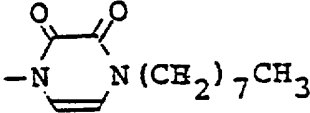
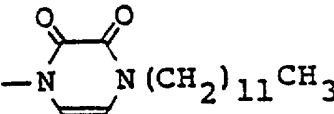
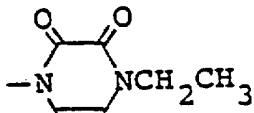
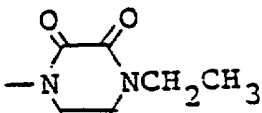
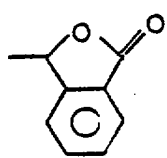
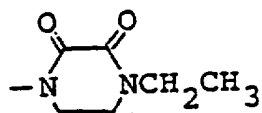
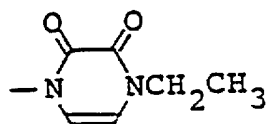


R ¹	R ²
$\begin{array}{c} \text{-CHOCOC(CH}_3\text{)}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	
$\begin{array}{c} \text{-CHOCOC(CH}_3\text{)}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	
$\begin{array}{c} \text{-CHOCOC(CH}_3\text{)}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	
$\begin{array}{c} \text{-CHOCOC(CH}_3\text{)}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	

8303955

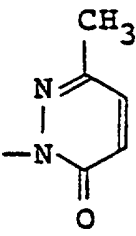
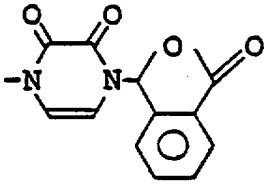
BAD ORIGINAL

Tabel CC (vervolg)

$\begin{array}{c} -\text{CHOCOC}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	 $-\text{N} \text{ (CH}_2\text{)}_7\text{CH}_3$
$\begin{array}{c} -\text{CHOCOC}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	 $-\text{N} \text{ (CH}_2\text{)}_{11}\text{CH}_3$
$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$	 $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$
$\begin{array}{c} -\text{CHOCOOC}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	 $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$
	*  $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$
$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	 $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$

8303955

Tabel CC (vervolg)

$\begin{array}{c} \text{-CHOCOC (CH}_3\text{)}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	 <p>Chemical structure of 2-methyl-4-pyridone, a six-membered ring with a nitrogen atom at position 1, a methyl group at position 2, and a carbonyl group at position 4.</p>
$\text{-CH}_2\text{OCOC (CH}_3\text{)}_3$	 <p>Chemical structure of a complex heterocyclic compound consisting of a benzene ring fused to a five-membered ring containing two nitrogen atoms and two carbonyl groups, which is further substituted with a benzimidazole-like ring system.</p>

* Hydrochloride

De fysische eigenschappen (smelt-punt, infrarood- en kernmagnetische resonantiespectra) van de bovengenoemde verbindingen zijn dezelfde als die verkregen in de voorbeelden VI, VII, XI en XII.

8303955

Voorbeeld XI

(1) In een gemengd oplosmiddel van 37 ml trifluorazijnzuur en 10,8 g anisool lost men 7,29 g difenylmethyl 7-2-(2-formamidothiazol-4-yl) 2-(syn)-methoxyiminoacetamido 3-(1-(4-ethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) methyl } Δ^3 -cefem 4-carboxylaate op en laat de verkregen oplossing reageren bij kamertemperatuur gedurende 2 uur. Na de reactie verwijderd men het oplosmiddel door destillatie onder verminderde druk. Aan het verkregen residu voegt men 50 ml diethylether toe en verzamelt de kristallen door filtratie, wast voldoende met 50 ml diethylether en droogt ter verkrijging van 5,2 g (92,4 %) 7-2-(2-formamidothiazol-4-yl) 2-(syn)-methoxyiminoacetamido 3-(1-(4-ethyl-2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) methyl } Δ^3 -cefem 4-carbonzuur met smeltpunt 155-158°C (ontleding).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1710, 1675, 1640

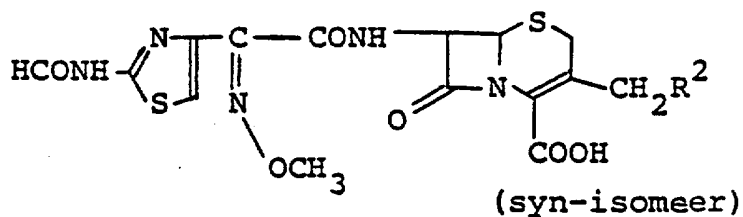
NMR (d_6 -DMSO) δ waarden:

- 1,20 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $\text{>NCH}_2\text{CH}_3$),
- 3,49 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$),
- 3,73 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $\text{>NCH}_2\text{CH}_3$),
- 3,91 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),
- 4,42, 4,95 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, formule 79),
- 5,21 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$),
- 5,89 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$),
- 6,65 (2H, bs, formule 78),
- 7,46 (1H, s, formule 82),
- 8,59 (1H, s, HCONH-),
- 9,77 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH-}$),
- 12,58 (1H, bs, HCONH-)

Op een dergelijke wijze verkrijgt men de verbindingen getoond in tabel DD.

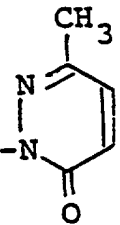
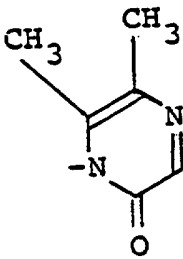
8303955

Tabel DD



R ²	Smpt. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
	195-198 (ontl.)	1775, 1720, 1680-1640
	122-125 (ontl.)	1775, 1680, 1640
	165-170 (ontl.)	1775, 1680, 1640
	195-198 (ontl.)	1775, 1685, 1650
	155-158 (ontl.)	1780, 1720, 1680-1640
	144-147 (ontl.)	1778, 1685, 1660, 1645
8303955		

Tabel DD (vervolg)

 <p>Chemical structure of 2-methyl-2,3-dihydro-1,4-diazepin-5(1H)-one, a seven-membered ring containing two nitrogen atoms and a carbonyl group, with a methyl group at the 2-position.</p>	186-188 (ontl.)	1775, 1710, 1690, 1650
 <p>Chemical structure of 2,4-dimethyl-2,3-dihydro-1,4-diazepin-5(1H)-one, a seven-membered ring containing two nitrogen atoms and a carbonyl group, with methyl groups at the 2 and 4 positions.</p>	218-221 (ontl.)	1775, 1670, 1650

8303955

BAD ORIGINAL

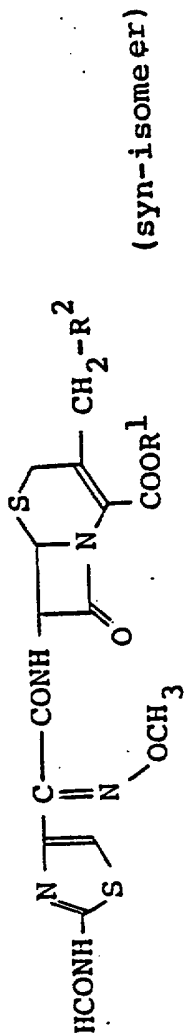
(2) Aan een oplossing van 5,63 g
7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl) 2-(syn)-methoxyiminoacet-
amido] 3-[1-(4-ethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazi-
nyl) methyl] } Δ^3 -cefem 4-carbonzuur in 25 ml N,N-dimethyl-
5 acetamide voegt men 1,52 g 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-
undeceen en 3,84 g 1-pivaloyloxyethyljodide toe onder ijs-
koeling en laat het verkregen mengsel reageren gedurende 30
minuten. Na de reactie giet men het reactiemengsel uit in
10 een gemengd oplosmiddel van 100 ml water en 100 ml ethylace-
taat. Daarna scheidt men de organische laag af, wast met water
en droogt daarna boven watervrij magnesiumsulfaat. Men ver-
wijdert het oplosmiddel door destillatie onder verminderde
druk. Aan het residu voegt men 50 ml diethylether toe en ver-
zamelt de kristallen door filtratie ter verkrijging van 5,5 g
15 (79,6 %) 1-pivaloyloxyethyl 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)
2-(syn)-methoxyiminoacetamido] 3-[1-(4-ethyl 2,3-dioxo
1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) methyl] } Δ^3 -cefem 4-carboxy-
laat met smeltpunt 140-142°C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1740, 1680, 1640

20 Op een dergelijke wijze verkrijgt
men de verbindingen getoond in de tabel EE. In dit geval
kunnen de verbindingen getoond in tabel EE ook worden verkre-
gen op dezelfde wijze als in voorbeeld VI-(1), mits men de
overeenkomstige esters in de plaats stelt voor de difenyl-
25 methylesters.

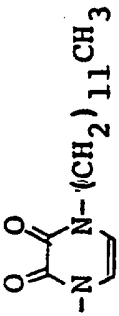
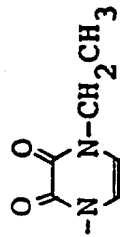
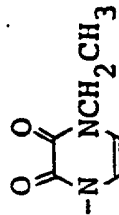
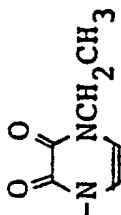
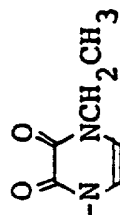
8303955

Tabel EE



R ¹		R ²	Smpt. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
-CHOCOC(CH ₃) ₃ CH ₃			182-188 (ontl.)	1780, 1740, 1680-1640
-CHOCOC(CH ₃) ₃ CH ₃			120-122 (ontl.)	1783, 1740, 1680, 1640
-CHOCOC(CH ₃) ₃ CH ₃			108-115	1782, 1740, 1680, 1640
-CHOCOC(CH ₃) ₃ CH ₃			166-168 (ontl.)	1780, 1740, 1680-1640

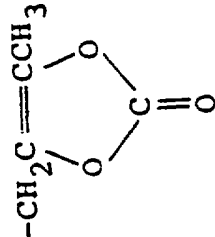
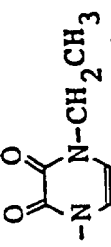
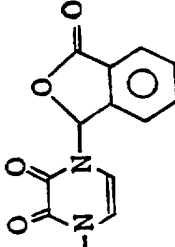
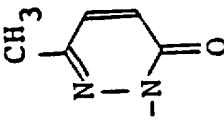
Tabel EE (vervolg)

$\begin{array}{c} \text{-CHOCOC(CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		117-122	1785, 1745, 1685, 1645
$\text{-CH}_2\text{OCOC(CH}_3)_3$		158-160	1780, 1742, 1680, 1640
$\begin{array}{c} \text{-CHOCOOCH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		150-152	1780, 1760, 1680, 1640
$\begin{array}{c} \text{*1} \\ \text{O} \\ \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$		160-162	1780, 1680-1630
$\text{-(CH}_2)_3\text{CH}_3$		136-141 (ontl.)	1780, 1720, 1680, 1640

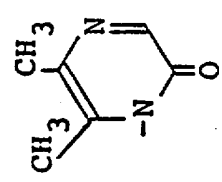
8303055

BAD ORIGINAL

Tabel EE (vervolg)

 <chem>C=C1OC(=O)O1</chem>	 <chem>CCN1C(=O)NCC1=O</chem>	<p>165-168 (ontl.)</p>	<p>1810, 1775, 1720, 1670, 1640</p>
<p>-CH₂OCOC(CH₃)₃</p>	 <chem>O=C1OC(c2ccccc2)N1=O</chem>	<p>193-195 (ontl.)</p>	<p>1775, 1745, 1685, 1650</p>
<p>-CH₂OCOC(CH₃)₃</p>	 <chem>CC1=CC(=O)NCC1=O</chem>	<p>138-140 (ontl.)</p>	<p>1780, 1750, 1690, 1660</p>

Tabel EE (vervolg)

$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$	 <p>The structure shows a pyridone ring with two methyl groups (CH₃) at the 2 and 6 positions. The nitrogen at the 1-position is bonded to a carbonyl group (C=O).</p>	158-164 (ontl.)	1780, 1740, 1680-1640
--	--	--------------------	-----------------------

*1 Diastereomeer

8303955

(3) Aan een oplossing van 5,5 g
1-pivaloyloxyethyl 7- $\bar{2}$ -(2-formamidothiazol-4-yl) 2-(syn)-
methoxyiminoacetamido $\bar{7}$ 3- $\{ \bar{1}$ -(4-ethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-
tetrahydropyrazinyl) $\bar{7}$ methyl } Δ^3 -cefem 4-carboxylaar ver-
5 kregen volgens (2) hierboven in 27,5 ml methanol voegt men
1,13 ml geconcentreerd zoutzuur toe en laat het verkregen
mengsel reageren bij 35°C gedurende 2 uur. Na de reactie ver-
wijdert men het oplosmiddel door destillatie onder verminder-
de druk. Aan het residu voegt men 50 ml ethylacetaat en 50 ml
10 water toe en stelt de pH van het mengsel in op 6,0 met natrium-
hydrogeencarbonaat. Daarna scheidt men de organische laag af
en droogt boven watervrij magnesiumsulfaat, waarna men het
oplosmiddel verwijdert door destillatie onder verminderde
druk. Aan het residu voegt men 45 ml diethylether toe en
15 verzamelt de kristallen door filtratie en verkrijgt 4,65 g
(88,1 %) 1-pivaloyloxyethyl 7- $\bar{2}$ -(2-aminothiazol-4-yl) 2-
(syn)-methoxyiminoacetamido $\bar{7}$ 3- $\{ \bar{1}$ -(4-ethyl 2,3-dioxo
1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) $\bar{7}$ methyl } Δ^3 -cefem 4-carboxy-
laat met smeltpunt 148-150°C.

20 IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1740, 1680, 1640

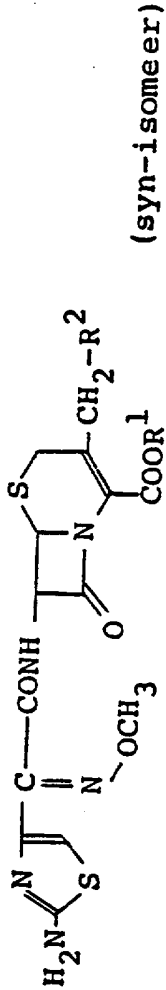
NMR (d_6 -DMSO) δ waarden:

0,90-1,39 (12H, m, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_3$),
1,52 (3H, d, $J=5\text{Hz}$, formule 87),
3,52 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$),
25 3,76 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_3$),
3,88 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),
4,38, 5,04 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, formule 79),
5,21 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$),
5,87 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$),
30 6,61 (2H, bs, formule 78),
6,78 (1H, s, formule 82),
7,04 (1H, q, $J=5\text{Hz}$, formule 87),
7,22 (2H, bs, $-\text{NH}_2$),
9,67 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH-}$).

35 Op een dergelijke wijze verkrijgt

men de verbindingen getoond in tabel FF.

Tabel FF



R1	R2	Smpt. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}	NMR (d ₆ -DMSO) δ waarden
-CHOCOC(CH ₃) ₃ CH ₃		198-201 (ontl.)	1780, 1740, 1680 } 1640	1,19 (9H, s, -C(CH ₃) ₃), 1,54 (3H, d, J=5Hz, -OCHO-), CH ₃ 3,30 (3H, s, >N-CH ₃), 3,54 (2H, bs, C ₂ -H), 3,88 (3H, s, -OCH ₃), 4,40, 5,06 (2H, ABq, J=15Hz, S), 5,24 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,91 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C ₇ -H), 6,46, 6,60 (2H, ABq, J=6Hz,), 6,80 (1H, s,


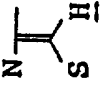


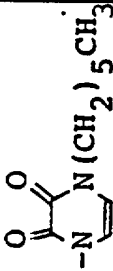

8303955

BAD ORIGINAL

Tabel FF (vervolg)

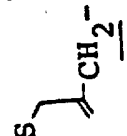



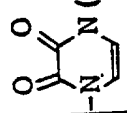
$\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{H} \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <p>7,07 (1H, q, J=5Hz, $-\overline{\text{CH}}-$), 7,26 (2H, bs, $-\text{NH}_2$), 9,74 (1H, d, J=8Hz, $-\text{CONH}-$)</p>				
<p>0,87 (3H, t, J=7Hz, $>\text{N}(\text{CH}_2)_4\overline{\text{CH}_3}$), 1,18 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,53 (3H, d, J=5Hz, $-\overline{\text{CHO}}-$), CH_3</p>	<p>1783, 1740, 1680, 1640</p>	<p>139-141 (ontl.)</p>	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} -\text{CHOCOC}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
<p>1,04-1,85 (6H, m, $>\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_3\overline{\text{CH}_3}$), 3,59 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,72 (2H, t, J=7Hz, $>\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_3\overline{\text{CH}_3}$), 3,91 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4,45, 5,08 (2H, ABq, J=15Hz, S CH_2), CH_2</p>				

Tabel FF (vervolg)

				<p>5,28 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,92 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,65 (2H, bs, ) 6,85 (1H, s, ) 7,00 (1H, q, J=5Hz, -OCHO-), 9,82 (1H, d, J=8Hz,  -CONH-)</p>
<p>-CHOCOC(CH₃)₃ </p>	<p> -N(CH₂)₅CH₃</p>	<p>145-150 (ontl.)</p>	<p>1780, 1740, 1685, 1645</p>	<p>0,87 (3H, t, J=7Hz, >N(CH₂)₅CH₃), 1,18 (9H, s, -C(CH₃)₃), 1,03-1,79 (8H, m, >NCH₂(CH₂)₄CH₃), 1,53 (3H, d, J=5Hz, -OCHO-), 3,60 (2H, bs, C₂-H), 3,72 (2H, t, J=7Hz, >NCH₂(CH₂)₄CH₃), </p>

8303955

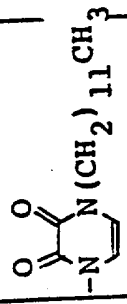
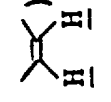
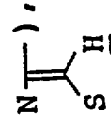
Tabel FF (vervolg)

<p>3,90 (3H, s, -OCH₃), 4,41, 5,09 (2H, ABq, J=15Hz, S), </p> <p>5,25 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,90 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,63 (2H, bs, ) 6,82 (1H, s, ) 6,98 (1H, q, J=5Hz, -OCHO-), 9,75 (1H, d, J=8Hz, </p> <p>-CONH-</p>				
<p>0,88 (3H, t, J=8Hz, >N(CH₂)₇CH₃), 1,02-1,43 (21H, m, -C(CH₃)₃, >NCH₂(CH₂)₆CH₃), 1,56 (3H, d,</p>	<p>1780, 1740, 1680, 1640</p>	<p>170-172 (ontl.)</p>	<p></p>	<p>-CHOCOC(CH₃)₃ CH₃</p>

Tabel FF (vervolg)

<p>J=5Hz, -OCHO-), 3,38-3,83 (4H, $\begin{array}{c} \\ \text{CH}_3 \end{array}$</p> <p>m, >NCH₂(CH₂)₆CH₃, C₂-H), 3,90 (3H, s, -OCH₃), 4,43, 5,11 (2H, ABq, J=15Hz, S $\begin{array}{c} \\ \text{CH}_2 \end{array}$), 5,28</p>	<p>(1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,94 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,65 (2H, bs, $\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$), 6,83 (1H, s, N $\begin{array}{c} \\ \text{H} \end{array}$), 7,02 (1H, q, J=5Hz, S $\begin{array}{c} \\ \text{H} \end{array}$</p>	<p>-OCHO-), 7,15 (2H, bs, -NH₂), $\begin{array}{c} \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 9,70 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
---	---	--

Tabel FF (vervolg)

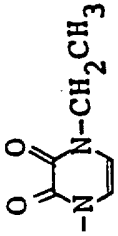
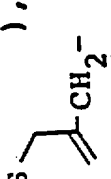
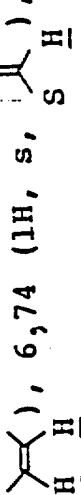
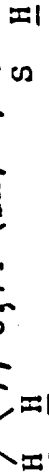
$\begin{array}{c} \text{-CHOCOC(CH}_3)_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		<p>153-158 (ontl.)</p>	<p>1780, 1745, 1675, 1640</p>	<p>0,86 (3H, t, J=7Hz, >N(CH₂)₁₁CH₃), 1,18 (9H, s, -C(CH₃)₃), 1,02-1,87 (20H, m), >NCH₂(CH₂)₁₀CH₃, 1,52 (3H, d, J=5Hz, -OCHO-), 3,53 (2H, bs, CH₃) C₂-H), 3,70 (2H, t, J=7Hz, >NCH₂(CH₂)₁₀CH₃), 3,87 (3H, s, -OCH₃), 4,38, 5,03 (2H, ABq, J=15Hz, S), 5,20 (1H, d, CH₂- J=5Hz, C₆-H), 5,85 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,58 (2H, bs, , 6,75 (1H, s, N ),</p>
---	---	----------------------------	---	--

Tabel FF (vervolg)

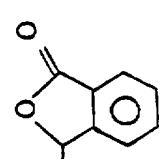
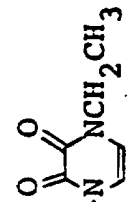
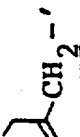




			<p>7,01 (1H, q, J=5Hz, -OCHO-), $\begin{array}{c} \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 9,65 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
<p>-CH₂OCOC(CH₃)₃</p>	<p>1780, 1740, 1675, 1640</p>	<p>145-147</p>	<p>1,01-1,35 (12H, m, -C(CH₃)₃, >NCH₂CH₃), 3,47 (2H, bs, C₂-H), 3,70 (2H, q, J=7Hz, >NCH₂CH₃), 3,78 (3H, s, -OCH₃), 4,30, 5,01 (2H, ABq, J=15Hz, S $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH}_2^- \end{array}$), 5,14 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,67- 6,06 (3H, m, -OCH₂O-, C₇-H), 6,55 (2H, bs, $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{H} \end{array}$), 6,70 (1H, $\begin{array}{c} \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$), 7,12 (2H, bs, -NH₂), 9,52 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>

8303955

Tabel FF (vervolg)

$\begin{array}{c} \text{-CHOCOOCH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		<p>155-157</p>	<p>1780, 1760, 1680, 1640</p>	<p>1,23 (6H, t, J=7Hz, >NCH₂CH₃, -OCH₂CH₃), 1,55 (3H, d, J=5Hz, -OCHO-), 3,53 (2H, bs, C₂-H), CH₃ 3,76 (2H, q, J=7Hz, >NCH₂CH₃), 3,86 (3H, s, -OCH₃), 4,19 (2H, q, J=7Hz, -OCH₂CH₃), 4,40, 5,05 (2H, ABq, J=15Hz, S ), 5,21 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,86 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,52, 6,65 (2H, ABq, J=6Hz, ), 6,74 (1H, s, S ), 6,87 (1H, q, J=5Hz, -OCHO-), CH₃</p>
--	---	----------------	---	---

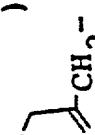
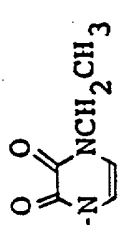

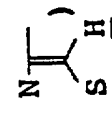
Tabel FF (vervolg)

<p>*1</p> 			<p>7,02 (2H, bs, -NH₂), 9,65 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
<p>*2</p> 	<p>>200</p>	<p>1780, 1680, 1640</p>	<p>1,21 (3H, t, J=7Hz, >NCH₂CH₃), 3,67 (2H, bs, C₂-H), 3,81 (2H, t, J=7Hz, >NCH₂CH₃), 3,99 (3H, s, -OCH₃), 4,17-5,13 (5H, m, , -NH₃⁺), 5,22 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,83 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,95, 6,77 (2H, ABq, J=7Hz, , 6,95 (0.5H, s, , 7,00 (0,5H, s, , 7,58-8,15 (5H, m, )</p>

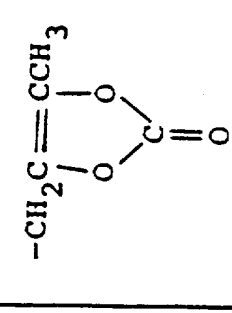
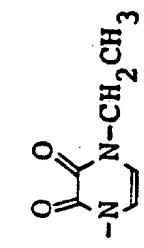
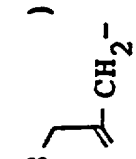
8303955

BAD ORIGINAL

Tabel FF (vervolg)

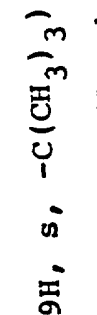
<p>9,87 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>				
<p>0,63-1,85 (10H, m, -COOCH₂CH₂CH₂CH₃, >NCH₂CH₃),</p>				
<p>3,55 (2H, bs, C₂-H), 3,76 (2H, q, J=7Hz, >NCH₂CH₃), 3,89 (3H, s, -OCH₃), 4,30 (2H, t, J=7Hz, -COOCH₂CH₂CH₂CH₃), 4,39, 5,12 (2H, ABq, J=15Hz, S ),</p>	<p>1780, 1720, 1680, 1640</p>	<p>139-144 (ontl.)</p>	<p></p>	<p>-(CH₂)₃CH₃</p>
<p>5,25 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,92 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H),</p>				
<p>6,68 (2H, bs, ) , 6,82 (1H, s, ) , 7,28 (2H, bs, -NH₂),</p>				
<p>9,79 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>				

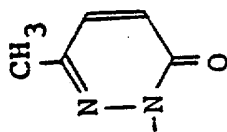
Tabel FF (vervolg)

<p>1,19 (3H, t, J=7Hz, >NCH₂CH₃), 2,20 (3H, s, -C=C-CH₃), 3,53</p>			
<p>(2H, bs, C₂-H), 3,73 (2H, q, J=7Hz, >NCH₂CH₃), 3,84 (3H, s, -OCH₃), 4,34, 5,06 (2H, ABq, J=15Hz, S) , 5,09-5,30</p>	<p>1820, 1780, 1730, 1680, 1640</p>	<p>173-175 (ontl.)</p>	
<p>(3H, m, C₆-H, -OCH₂C=), 5,87 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,59 (2H, bs, >C=C<), 6,74 (1H, s, N<C<), 7,17 (2H, bs, -NH₂), 9,62 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>			

8303955

Tabel FF (vervolg)

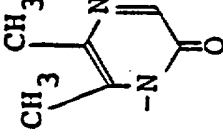
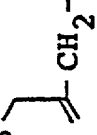
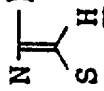
<chem>-CH2OCOC(CH3)3</chem>		<p>1,24 (9H, s, -C(CH₃)₃), 2,31 (3H, s, =CH₃), 3,40 (2H, bs, C₂-H), 3,99 (3H, s, -OCH₃), 5,01, 5,33 (2H, ABq, J=15Hz, S),</p>	<p>1775, 1740, 1650</p>	<p>141-142 (ontl.)</p>	<p>5,09 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,61-6,14 (3H, m, -OCH₂O-, C₇-H), 6,71 (2H, bs, -NH₂), 6,77 (1H, s, N=C-S-H), 7,24 (2H, ABq, J=10Hz, =C-H), 9,34 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
-----------------------------	---	--	---------------------------------	----------------------------	---



8303955

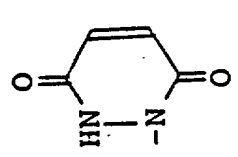
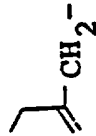

BAD ORIGINAL

Tabel FF (vervolg)

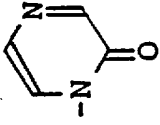
<p>-CH₂OCOC(CH₃)₃</p>		<p>156-159 (ontl.)</p>	<p>1775, 1740, 1670 1640</p>	<p>1,19 (9H, s, -C(CH₃)₃), 2,27 (6H, s, CH₃), 3,35 (2H, bs, C₂-H), 3,86 (3H, s, -OCH₃), 5,02, 5,40 (2H, ABq, J=15Hz, S ), 5,20 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,70-6,14 (3H, m, C₇-H, -OCH₂O-), 6,81 (1H, s, N ) m, -NH₂), 7,98 (1H, s, >H)</p>
--	---	----------------------------	--	--

8303955

Tabel FF (vervolg)

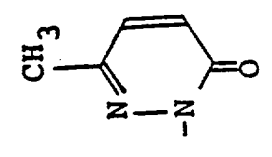
<p>*3 -CH₂OCOC(CH₃)₃</p>		<p>151-153 (ontl.)</p>	<p>1780, 1745, 1660</p>	<p>1,17 (9H, s, -C(CH₃)₃), 3,43 (4H, bs, C₂-H, -NH₂), 3,85 (3H, s, -OCH₃), 4,75, 5,01 (2H, ABq, J=15Hz, S), 5,16</p>  <p>(1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,60-6,08 (3H, m, C₇-H, -OCH₂O-), 6,77 (1H, s, N-H), 6,89, 7,12 (2H, S H)</p> <p>ABq, J=10Hz, , 9,62 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
---	---	----------------------------	---------------------------------	--

Tabel FF (vervolg)

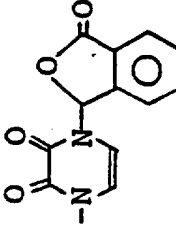
*3	<chem>CCOC(=O)C1=CN=CC1=O</chem> <chem>-CH2OCOC(CH3)3</chem>		<p>134-137 (ontl.)</p>	<p>1780, 1750, 1680 1650</p>	<p>1,24 (9H, s, -C(CH₃)₃), 3,53 (2H, bs, C₂-H), 4,06 (3H, s, -OCH₃), 4,70, 5,35 (2H, ABq, J=15Hz, S), 5,25 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,98-6,48 (5H, m, -OCH₂O-, C₇-H, -NH₂), 6,88 (1H, s, N=C₅H₄), 7,54, 7,70 (2H, ABq, J=5Hz, H), 8,33 (1H, s, >C=CH), 8,59 (1H, d, J=8Hz, -CONH-) (gemeten in CDCl₃)</p>
----	---	---	----------------------------	--	--

8303955

Tabel FF (vervolg)

<p>*3</p> <p>-CHOCOC(CH₃)₃ CH₃</p>		<p>143-145 (ontl.)</p> <p>1780, 1740, 1655</p>	<p>1,18 (9H, s, -C(CH₃)₃), 1,53 (3H, d, J=6Hz, -OCHO-), 2,28 (3H, s, $\begin{array}{c} \\ \text{CH}_3 \end{array}$), 3,47 (4H, bs, C₂-H, $\begin{array}{c} \text{>C} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$), 3,89 (3H, s, -OCH₃), 4,91, 5,29 (2H, ABq, J=15Hz, S $\begin{array}{c} \text{---} \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$), 5,22 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,88 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,92 (1H, s, N $\begin{array}{c} \text{---} \\ \\ \text{H} \\ \\ \text{S} \end{array}$), 6,93, 7,41 (2H, ABq, J=10Hz, $\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{---} \\ \\ \text{H} \end{array}$), 6,96 (1H, q, J=6Hz, -OCHO-), 9,74 (1H, d, J=8Hz, -CONH- $\begin{array}{c} \\ \text{CH}_3 \end{array}$)</p>
---	---	--	---

Tabel FF (vervolg)

<p>-CH₂OCOC(CH₃)₃</p>		<p>154-160 (ontl.)</p>	<p>1775, 1750, 1700, 1650</p>	<p>1,21 (9H, s, -C(CH₃)₃), 3,65 (2H, bs, C₂-H), 3,93 (3H, s, -OCH₃), 4,44, 5,14 (2H, ABq, J=15Hz, S), 5,28 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,78-6,76 (5H, m, C₇-H, -OCH₂O-, N=C(H)-S(H)), 6,89 (1H, s, 7,36 (2H, bs, NH₂-), 7,72-8,27 (5H, m, 9,81 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
--	---	-----------------------------	---	---

*1 Diastereomeer

*2 Hydrochloride (het zout is bereid op een conventionele wijze)

*3 De beoogde verbinding wordt geproduceerd door trifluorazijnzout te laten reageren met een halogenide in aanwezigheid van 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undecen bij -5 tot 0°C.

(4) Aan een oplossing van 1,05 g van het 7-[2-(2-formamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-{[1-(2,3-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyrazinyl)]-methyl} Δ^3 -cefem 4-carbonzuur verkregen onder (1) hierboven
5 in 10 ml methanol voegt men 0,38 ml geconcentreerd zoutzuur toe en laat het verkregen mengsel reageren bij 35°C gedurende 2 uur. Na de reactie verwijdert men het oplosmiddel door destillatie onder verminderde druk. Aan het residu voegt men
10 10 ml diethylether toe en verzamelt de kristallen door filtratie en verkrijgt 0,43 g (84,8 %) van het hydrochloride van 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-{[1-(2,3-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyrazinyl)]-methyl} Δ^3 -cefem 4-carbonzuur met smeltpunt 250°C of meer.

IR (KBr) cm^{-1} $\nu_{\text{C=O}}$ 1765, 1660, 1620

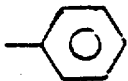
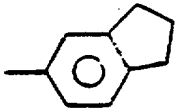
15 NMR (d_6 -DMSO) δ waarden:

2,20 (6H, bs, $-\text{CH}_3 \times 2$),
3,18 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$),
3,90 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),
4,94, 5,24 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, formule 79),
20 5,10 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$),
5,78 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$),
6,89 (1H, s, formule 82),
7,82 (1H, s, formule 88),
9,79 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH-}$).

25 Voorbeeld XII

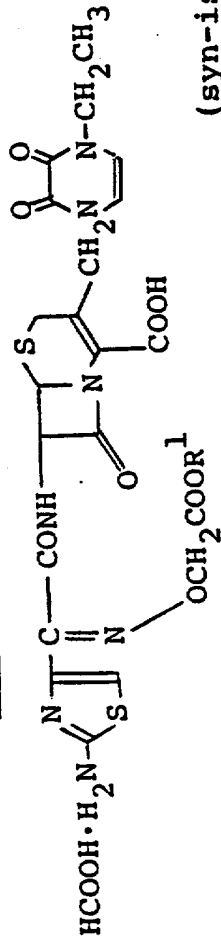
(1) Op een dergelijke wijze als in voorbeeld VII-(1) worden de verbindingen getoond in tabel GG verkregen uit de uitgangsmaterialen die in schema D op het formuleblad zijn weergegeven.


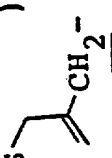



Tabel GG

Beoogde verbinding	Smpt. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : $\nu_{C=O}$
R1		
	127-130 (ontl.)	1780, 1720, 1685, 1645
	127-130 (ontl.)	1780, 1720, 1685, 1635
-CH ₂ CH ₃	150-152 (ontl.)	1780, 1720, 1680, 1645

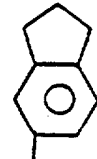

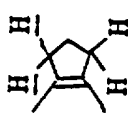
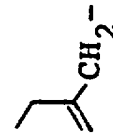
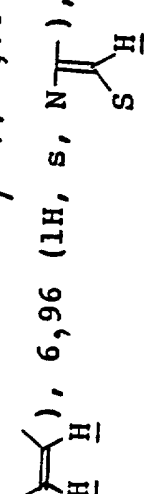
(2) De verbindingen getoond in tabel HH zijn verkregen door de bovengenoemde verbindingen te laten reageren op een dergelijke wijze als in voorbeeld VII-(2).

Tabel HH



R ¹	Smpt. (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹ : νC=O	NMR (d ₆ -DMSO) δ waarden
	123-125 (ontleding)	1770, 1680, 1670, 1630	1,25 (3H, t, J=7Hz, >NCH ₂ CH ₃), 3,50 (2H, bs, C ₂ -H), 3,76 (2H, q, J=7Hz, >NCH ₂ CH ₃), 5,03 (2H, s, -OCH ₂ CO-), 4,50-5,00 (2H, m, S-CH ₂), 5,20 (1H, d, J=5Hz,  C ₆ -H), 5,90 (1H, dd, J=5Hz, J=9Hz, C ₇ -H), 6,70 (2H, s, ) , 6,98 (1H, s, ) , 7,30 (5H, bs, ),

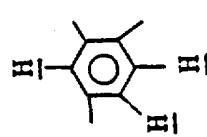
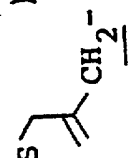
Tabel HH (vervolg)

	<p>125-128 (ontleding)</p> <p>1770, 1680, 1670, 1635</p>	<p>8,27 (1H, s, HCOOH), 9,80 (1H, d, J=9Hz, -CONH-)</p> <p>1,25 (3H, t, J=7Hz, >NCH₂CH₃), 2,00 (2H, m, ) , 2,80 (4H, m, ) , 3,50 (2H, bs, C₂-H), 3,75 (2H, q, J=7Hz, >NCH₂CH₃), 5,00 (2H, s, -OCH₂CO-), 4,50-5,00 (2H, m, s, ) , 5,25 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,95 (1H, dd, J=5Hz, J=9Hz, C₇-H), 6,70 (2H, s, ) , 6,96 (1H, s, N-CH=CH₂),</p>
---	--	---

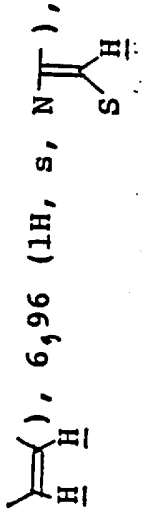
8303955

BAD ORIGINAL

Tabel HH (vervolg)

			7,30 (3H, m, ) ,
			8,27 (1H, s, HCOOH), 9,80 (1H, d, J=9Hz, -CONH-)
-CH ₂ CH ₃	122-123 (ontleding)	1770, 1720, 1670, 1640	1,22 (6H, t, J=7Hz, >NCH ₂ CH ₃ , -OCH ₂ CH ₃), 3,51 (2H, bs, C ₂ -H) 3,76 (2H, q, J=7Hz, >NCH ₂ CH ₃), 4,18 (2H, q, J=7Hz, -OCH ₂ CH ₃), 4,77 (2H, s, -OCH ₂ CO-), 4,50-5,00 (2H, m, S ) , 5,24 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,91 (1H, dd, J=5Hz, J=9Hz, C ₇ -H), 6,69 (2H, s,

Tabel HH (vervolg)

				 <p>), 6,96 (1H, s, N), 8,27 (1H, s, HCOOH), 9,84 (1H, d, J=9Hz, -CONH-)</p>
--	--	--	--	---

8303955

Voorbeeld XIII

(1)

Aan een oplossing van 2,72 g

2-(2-tert.-amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)azijnzuur in 40 ml
5 watervrij methyleenchloride voegt men 1,06 g N-methylmorpholine
toe en koelt het mengsel tot -35°C. Daarna voegt men er 1,12
g ethylchlorocarbonaat aan toe en laat het mengsel reageren
bij -35°C tot -25°C gedurende 1,5 uur, waarna men er 5,18 g
difenylmethyl 7-amino 3-{ / 1-(4-ethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-
10 tetrahydropyrazinyl) / methyl } Δ³-cefem 4-carboxylaat aan toe-
voegt, en het mengsel laat reageren bij -30°C tot -20°C ge-
durende 1 uur en daarna bij -10°C tot 10°C gedurende 1 uur.

Na de reactie verwijdert men het oplosmiddel door destillatie
15 onder verminderde druk. Men lost het residu op in 40 ml
ethylacetaat en 30 ml water. Men scheidt de organische laag af
en voegt er weer 30 ml water aan toe. Men stelt de pH van het
mengsel in op 7,0 met natriumhydrogeencarbonaat onder ijs-
koeling. Men scheidt de organische laag af, wast met 30 ml wa-
20 ter en 30 ml van een verzadigde waterige natriumchloride-
oplossing in deze volgorde, en droogt boven watervrij magne-
siumsulfaat. Men verwijdert het oplosmiddel door destillatie
onder verminderde druk. Aan het residu voegt men 35 ml di-
ethyl ether toe en verzamelt de kristallen door filtratie ter
25 verkrijging van 3,62 g (90,5 %) difenylmethyl 7-{ / 2-(2-tert.-
amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)acetamido / 3-{ / 1-(4-ethyl
2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) / methyl } Δ³-cefem
4-carboxylaat met smeltpunt 152-154°C (ontleding).

IR (KBr) cm⁻¹ ν_{C=O} 1780, 1720, 1685, 1640

Op een dergelijke wijze verkrijgt

30 men de volgende verbinding: 6,15 g (82,7 %) difenylmethyl
7-{ / 2-(2-tert.-amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)acetamido /
3-{ / 1-(3,6-dioxo 1,2,3,6-tetrahydropyridazinyl) / methyl }-
Δ³-cefem 4-carboxylaat,
smpt. 136-139°C (ontl.)

IR (KBr) cm⁻¹: ν_{C=O} 1780, 1720, 1665.

(2) De verbindingen getoond in tabel II zijn verkregen door de onder (1) hierboven verkregen verbindingen te laten reageren op dezelfde wijze als in voorbeeld VI-(3).

8303955

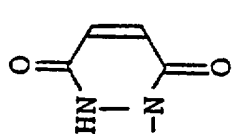

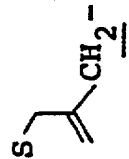

BAD ORIGINAL

Tabel II



R ²	Smpt. (°C)	IR (KBr), cm ⁻¹ : ν _{C=O}	NMR (d ₆ -DMSO) δ waarden
	109-115 (ontleding)	1775, 1690, 1630	<p>1,20 (3H, t, J=7Hz, >NCH₂CH₃), 3,50 (2H, bs, C₂-H), 3,61-3,81 (4H, m, >NCH₂CH₃, N-CH₂-), 4,47, 5,17 (2H, ABq, J=15Hz, S), 5,21 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,60-6,02 (3H, m, C₇-H, H), 6,81 (1H, s, N-H), 9,24 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>

Tabel II (vervolg)

	<p>>200</p>	<p>1770, 1710, 1670, 1630</p>	<p>3,43 (2H, bs, C₂-H), 3,67 (2H, bs, N-CH₂-),  5,08 (2H, bs, S-CH=CH₂), 5,16 (1H, d, J=5Hz,  C₆-H), 5,78 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,76 (1H, s, N-CH=CH₂), 7,01, 7,14 (2H, ABq,  J=10Hz, 9,29 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
---	----------------	---	---

8303954

Voorbeeld XIV

Men lost 6,82 g difenylmethyl
7-(4-broom 3-oxobutylamido) 3-{[1-(4-ethyl 2,3-dioxo 1,2,3,4-
tetrahydropyrazinyl)]methyl } Δ^3 -cefem 4-carboxylaat en 1 g
5 thiourem op in 48 ml N,N-dimethylacetamide en laat het meng-
sel reageren bij kamertemperatuur gedurende 2 uur. Na de
reactie giet men het reactiemengsel uit in een gemengd oplos-
middel van 500 ml water en 500 ml ethylacetaat, en stelt de
pH van het mengsel in op 6,7 met natriumhydrogeencarbonaat.
10 Men scheidt de organische laag af en droogt boven watervrij
magnesiumsulfaat en verwijdert het oplosmiddel dan door destil-
latie onder verminderde druk. Daarna lost men het residu op
in 33 ml trifluorazijnzuur en 8 ml anisool en laat het meng-
sel reageren bij kamertemperatuur gedurende 1 uur. Na de re-
15 actie verwijdert men het oplosmiddel door destillatie onder
verminderde druk. Aan het residu voegt men 40 ml diethylether
toe en verzamelt de kristallen door filtratie ter verkrijging
van 4,50 g (74,1 %) van het trifluorazijnzuurzout van 7-[2-
(2-aminothiazol-4-yl)acetamido] 3-{[1-(4-ethyl 2,3-dioxo
20 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]methyl } Δ^3 -cefem 4-carbonzuur
met een smeltpunt van 109-115°C onder ontleding.

Op een dergelijke wijze verkrijgt
men de volgende verbinding: trifluorazijnzuurzout van 7-[2-
(2-aminothiazol-4-yl)acetamido] 3-{[1-(3,6-dioxo 1,2,3,6-
25 tetrahydropyridazinyl)]methyl } Δ^3 -cefem 4-carbonzuur,
smpt. 200°C of meer.

De fysische eigenschappen (infra-
rood- kernmagnetische resonantiewaarden) van deze verbin-
ding zijn identiek aan die van voorbeeld XIII-(2).

30

Preparaat voorbeeld 1

Men behandelt een waterige natrium-
zout-oplossing van 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl) 2-(syn)-methoxy-
iminoacetamido] 3-{[1-(2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl)]methyl } Δ^3 -cefem 4-carbonzuur op een conventionele wijze om
35 een gevriesdroogd en gesteriliseerd natriumzout te verkrijgen.

Men lost 1 g (potentie) van het natriumzout op in 20 ml fysiologische zoutoplossing ter verkrijging van een injectie-oplossing.

Preparaat voorbeeld 2

5

Men lost 1 g (potentie) van het gevriesdroogde produkt verkregen in preparaat voorbeeld 1 op in 4 ml van een 0,5 % (gewicht/volume) waterige lidocaïne-hydrochloride-oplossing ter verkrijging van een verdunbare injectie-oplossing.

10

Preparaat voorbeeld 3

Men lost 1 g (potentie) van het gevriesdroogde produkt verkregen in preparaat voorbeeld 1 op in 20 ml 5 %'s glucose-oplossing ter verkrijging van een injectievloeistof.

15

Bovendien kunnen de andere verbindingen van de formule 1 ook worden gevormd tot de overeenkomstige gevriesdroogde produkten (natriumzouten) of injectievloeistoffen door op dezelfde wijze te werk te gaan als in de preparaat voorbeelden 1-3.

20

830395 R

--C o n c l u s i e s--

1. Cefalosporinederivaat van de
formule 1 of een zout ervan, waarin R_1 waterstof of een car-
boxylbeschermende groep, R_2 een groep van de formule 23-26,
5 waarin R_6 waterstof, hydroxyl, nitro, carbamyl, thiocarbamyl,
of een al of niet gesubstitueerde alkyl, alkenyl, alkynyl,
alkadienyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkadienyl,
aryl, aralkyl, acyl, alkoxy, alkylthio, acyloxy, cycloalkyl-
oxy, aryloxy, alkoxy-carbonyl, cycloalkyloxycarbonyl, acyl-
10 oxy-carbonyl, aralkyloxycarbonyl, alkylsulfonyl, cycloalkyl-
sulfonyl, arylsulfonyl, heterocyclisch sulfonyl, alkyl-
carbamyl, dialkylcarbamyl, alkylthiocarbamoyl, dialkylthio-
carbamyl, acylcarbamyl, acylthiocarbamyl, alkylsulfonyl-
15 carbamyl, arylsulfonylcarbamyl, alkylsulfonylthiocarbamyl,
aryl-sulfonylthiocarbamyl, sulfamyl, alkylsulfamyl, dialkyl-
sulfamyl, alkoxythiocarbonyl, alkylideenamino, cycloalkyl-
methyleenamino, arylmethyleenamino, heterocyclisch methyleen-
amino of heterocyclische groep of een groep van de formule
20 27 (waarin R_{16} en R_{17} , die gelijk of verschillend kunnen zijn,
waterstof of een alkylgroep voorstellen, of samen met hun
aangrenzende stikstofatoom een ring kunnen vormen), elk van
de groepen R_{7-12} , R_{14} en R_{15} , die gelijk of verschillend kun-
nen, waterstof, halogeen, of een al of niet gesubstitueer-
25 de alkyl, aralkyl of arylgroep, R_{13} waterstof, halogeen,
carboxyl, sulfo, carbamyl, thiocarbamyl, of een al of niet
gesubstitueerde alkyl, aralkyl, aryl, alkoxy, alkylthio,
acyl, alkoxy-carbonyl, cycloalkyloxycarbonyl, acyloxycarbonyl,
aralkyloxycarbonyl, alkylsulfonyl, cycloalkylsulfonyl, aryl-
30 sulfonyl, heterocyclisch sulfonyl, alkylcarbamyl, dialkyl-
carbamyl, alkylthiocarbamyl, dialkylthiocarbamyl, acylcarbamyl,
acylthiocarbamyl, alkylsulfonylcarbamyl, arylsulfonylcarbamyl,
alkylsulfonylthiocarbamyl of arylsulfonylthiocarbamylgroep;
 R_3 waterstof of een alkoxygroep, R_4 waterstof of halogeen,
35 R_5 waterstof of een al of niet beschermde aminogroep;

8303955

BAD ORIGINAL

A is $-CH_2-$ of een groep van de formule 21, waarin R_{18} waterstof, een al of niet gesubstitueerd alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aralkyl, aryl, heterocyclische groep, of een hydroxyl-beschermende groep, of een groep van de
5 formule 22 (waarin R_{19} en R_{20} , die gelijk of verschillend kunnen zijn, hydroxyl, alkyl, aralkyl, aryl, alkoxy, aralkyloxy of aryloxy voorstellen) en de binding \sim betekent dat de verbinding een syn-isomeer of een anti-isomeer of een mengsel ervan kan zijn.

10

2. Cefalosporin derivaat of een zout ervan volgens conclusie 1, waarin R_3 waterstof is.

3. Cefalosporin derivaat of een zout ervan volgens conclusie 1 of 2, waarin R_4 waterstof is.

15

4. Cefalosporin derivaat of een zout ervan volgens een der conclusies 1-3, met het kenmerk, dat R_5 een aminogroep is.

20

5. Cefalosporin derivaat of een zout ervan volgens een der conclusies 1-4, met het kenmerk, dat A een groep is van de formule 21, waarin R_{18} en de binding \sim dezelfde betekenis hebben als gedefinieerd in conclusie 1.

25

6. Cefalosporin derivaat of een zout ervan volgens conclusie 5, met het kenmerk, dat R_{18} een al of niet gesubstitueerde alkylgroep is.

7. Cefalosporine-derivaat of een zout ervan volgens een der conclusies 1-6, met het kenmerk, dat A een groep is van de formule 89 (syn-isomeer).

30

8. Cefalosporin derivaat of een zout ervan volgens een der conclusies 1-6, met het kenmerk, dat A een groep is van de formule 90 (syn-isomeer), waarin R_1 dezelfde betekenis heeft als gedefinieerd in conclusie 1.

35

9. Cefalosporin derivaat of een zout ervan volgens een der conclusies 1-6, met het kenmerk, dat A een groep is van de formule 91 (syn-isomeer) waarin R_1 dezelfde betekenis heeft als gedefinieerd in conclusie 1.

10. Cefalosporin derivaat of een

8303955

zout ervan volgens een der conclusies 1-9, met het kenmerk, dat R_2 een groep is van de formule 23, waarin R_6 dezelfde betekenis heeft als gedefinieerd in conclusie 1.

5 11. Cefalosporinederivaat of een zout ervan volgens conclusie 10, met het kenmerk, dat R_6 waterstof, een heterocyclische groep, een gesubstitueerde alkyl, aralkyl of cycloalkylgroep, of een groep van de formule 27 is, waarin R_{16} en R_{17} dezelfde betekenis hebben als gedefinieerd in conclusie 1.

10 12. Cefalosporinederivaat of een zout ervan volgens conclusie 10, met het kenmerk, dat R_6 waterstof, een al of niet gesubstitueerde alkyl, aralkyl of cycloalkylgroep, of een groep van de formule 27 is, waarin R_{16} en R_{17} dezelfde betekenissen hebben als gedefinieerd in conclusie 1.

15 13. Cefalosporine-derivaat of een zout ervan volgens een der conclusies 1-9, met het kenmerk, dat R_2 een groep is van de formule 24, waarin R_{7-9} dezelfde betekenis hebben als in voorbeeld 1.

20 14. Cefalosporinederivaat of een zout ervan volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat R_{7-9} die gelijk of verschillend kunnen zijn, waterstof of een alkylgroep voorstellen.

25 15. Cefalosporinederivaat of een zout ervan volgens een der conclusies 1-9, met het kenmerk, dat R_2 een groep is van de formule 25, waarin R_{10-12} dezelfde betekenis hebben als in conclusie 1.

30 16. Cefalosporinederivaat of een zout ervan volgens conclusie 15, met het kenmerk, dat R_{10-12} die gelijk of verschillend kunnen zijn, waterstof, halogeen of een alkylgroep voorstellen.

35 17. Cefalosporinederivaat of een zout ervan volgens een der conclusies 1-9, met het kenmerk, dat R_2 een groep is van de formule 26, waarin R_{13-15} dezelfde betekenis hebben als in conclusie 1.

18. Cefalosporinederivaat of een

zout ervan volgens conclusie 17, met het kenmerk, dat R_{13-15'} die gelijk of verschillend kunnen zijn, waterstof of een alkyl-groep voorstellen.

- 5 19. 7- $\overline{\text{2}}$ -(2-aminothiazol-4-yl)
2-(syn)-methoxyiminoacetamido $\overline{\text{3}}$ -{ $\overline{\text{1}}$ -(2,3-dioxo
1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) $\overline{\text{methyl}}$ } Δ^3 -cefem 4-carbonzuur,
een ester of een zout ervan.
- 10 20. 7- $\overline{\text{2}}$ -(2-aminothiazol-4-yl)
2-(syn)-carboxymethoxyiminoacetamido $\overline{\text{3}}$ -{ $\overline{\text{1}}$ -(2,3-dioxo-
1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) $\overline{\text{methyl}}$ } Δ^3 -cefem 4-carbonzuur,
een ester of een zout ervan.
- 15 21. 7- $\overline{\text{2}}$ -(2-aminothiazol-4-yl) 2-
(syn)-methoxyiminoacetamido $\overline{\text{3}}$ -{ $\overline{\text{1}}$ -(4-methyl-2,3-dioxo
1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) $\overline{\text{methyl}}$ } Δ^3 -cefem 4-carbonzuur,
een ester of een zout ervan.
- 20 22. 7- $\overline{\text{2}}$ -(2-aminothiazol-4-yl)
2-(syn)-carboxymethoxyiminoacetamido $\overline{\text{3}}$ -{ $\overline{\text{1}}$ -(4-methyl 2,3-
dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) $\overline{\text{methyl}}$ } Δ^3 -cefem 4-car-
bonzuur, een ester of een zout ervan.
- 25 23. 7- $\overline{\text{2}}$ -(2-aminothiazol-4-yl)
2-(syn)-methoxyiminoacetamido $\overline{\text{3}}$ -{ $\overline{\text{1}}$ -(4-ethyl 2,3-dioxo
1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) $\overline{\text{methyl}}$ } Δ^3 -cefem 4-carbonzuur,
een ester of een zout ervan.
- 30 24. 7- $\overline{\text{2}}$ -(2-aminothiazol-4-yl)
2-(syn)-carboxymethoxyiminoacetamido $\overline{\text{3}}$ -{ $\overline{\text{1}}$ -(4-ethyl
2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) $\overline{\text{methyl}}$ } Δ^3 -cefem
4-carbonzuur, een ester of een zout ervan.
- 35 25. 7- $\overline{\text{2}}$ -(2-aminothiazol-4-yl)
2-(syn)-methoxyiminoacetamido $\overline{\text{3}}$ -{ $\overline{\text{1}}$ -(4-isopropyl 2,3-di-
oxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) $\overline{\text{methyl}}$ } Δ^3 -cefem 4-carbon-
zuur, een ester of een zout ervan.
26. 7- $\overline{\text{2}}$ -(2-aminothiazol-4-yl)
2-(syn)-methoxyiminoacetamido $\overline{\text{3}}$ -{ $\overline{\text{1}}$ -(4-dimethylamino 2,3-
dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl) $\overline{\text{methyl}}$ } Δ^3 -cefem 4-car-
bonzuur, een ester of een zout ervan.
27. 7- $\overline{\text{2}}$ -(2-aminothiazol-4-yl)

8303955

BAD ORIGINAL

2-(syn)-carboxymethoxyiminoacetamido $\bar{7}$ 3-{ $\bar{1}$ -[4-dimethyl-
amino 2,3-dioxo 1,2,3,4-tetrahydropyrazinyl] $\bar{7}$ methyl} Δ^3 -cefem
4-carbonzuur, een ester of een zout ervan.

5 28. 7- $\bar{2}$ -(2-aminothiazol-4-yl) 2-
(syn)-methoxyiminoacetamido $\bar{7}$ 3-{ $\bar{1}$ -(2-oxo 1,2-dihydropyra-
zinyl) $\bar{7}$ methyl} Δ^3 -cefem 4-carbonzuur, een ester of een zout
ervan.

10 29. 7- $\bar{2}$ -(2-aminothiazol-2-yl)
2-(syn)-methoxyiminoacetamido $\bar{7}$ 3-{ $\bar{1}$ -(3,6-dioxo 1,2,3,6-
tetrahydropyridazinyl) $\bar{7}$ methyl} Δ^3 -cefem 4-carbonzuur, een
ester of een zout ervan.

15 30. 7- $\bar{2}$ -(2-aminothiazol-4-yl)
2-(syn)-carboxymethoxyiminoacetamido $\bar{7}$ 3-{ $\bar{1}$ -(3,6-dioxo
1,2,3,6-tetrahydropyridazinyl) $\bar{7}$ methyl} Δ^3 -cefem 4-carbonzuur,
een ester of een zout ervan.

31. 7- $\bar{2}$ -(2-aminothiazol-4-yl)
2-(syn)-methoxyiminoacetamido $\bar{7}$ 3-{ $\bar{1}$ -(3-methyl 6-oxo
1,6-dihydropyridazinyl) $\bar{7}$ -methyl} Δ^3 -cefem 4-carbonzuur, een
ester of een zout ervan.

20 32. 7- $\bar{2}$ -(2-aminothiazol-4-yl)
2-(syn)-carboxymethoxyiminoacetamido $\bar{7}$ 3-{ $\bar{1}$ -(3-methyl
6-oxo 1,6-dihydropyridazinyl) $\bar{7}$ methyl} Δ^3 -cefem 4-carbonzuur,
een ester of een zout ervan.

25 33. Werkwijze ter bereiding van
een cefalosporine van de formule 1 of een zout ervan, waarin
 R_1 waterstof of een carboxylbeschermende groep, R_2 een groep
van de formule 23-26, waarin R_6 waterstof, hydroxyl, nitro, car-
bamyl, thiocarbamyl, sulfamyl, of een al of niet gesubstitu-
eerde alkyl, alkenyl, alkynyl, alkadienyl, cycloalkyl, cyclo-
30 alkenyl, cycloalkadienyl, aryl, aralkyl, acyl, alkoxy, alkyl-
thio, acyloxy, cycloalkyloxy, aryloxy, alkoxy-carbonyl, cyclo-
alkyloxy-carbonyl, acyloxy-carbonyl, aralkyloxy-carbonyl, alkyl-
sulfonyl, cycloalkylsulfonyl, arylsulfonyl, heterocyclische
sulfonyl, alkylcarbamyl, dialkylcarbamyl, alkylthiocarbamyl,
35 dialkylthiocarbamyl, acylcarbamyl, acylthiocarbamyl, alkyl-
sulfonylcarbamyl, arylsulfonylcarbamyl, alkylsulfonylthio-

carbamyl, arylsulfonylthiocarbamyl, alkylsulfamyl, dialkylsulfamyl, alkoxythiocarbonyl, alkylideenamino, cycloalkylmethyleenamino, arylmethyleenamino, heterocyclische methyleenamino of heterocyclische groep of een groep van de formule 27 (waarin R_{16} en R_{17} , die gelijk of verschillend kunnen zijn, waterstof of een alkylgroep, of samen met hun aangrenzende stikstofatoom een ring kunnen vormen), $R_{7-12'}$, R_{14} en R_{15} , die gelijk of verschillend kunnen zijn, waterstof, halogeen of een al of niet gesubstitueerde alkyl, aralkyl of arylgroep, R_{13} waterstof, halogeen, carboxyl, carbamyl, thiocarbamyl of een al of niet gesubstitueerde alkyl, aralkyl, aryl, alkoxy, alkylthio, acyl, alkoxy-carbonyl, cycloalkyloxycarbonyl, acyloxycarbonyl, aralkyloxycarbonyl, alkylsulfonyl, cycloalkylsulfonyl, arylsulfonyl, heterocyclisch sulfonyl, alkylcarbamyl, dialkylcarbamyl, alkylthiocarbamyl, dialkylthiocarbamyl, acylcarbamyl, acylthiocarbamyl, alkylsulfonylcarbamyl, arylsulfonylcarbamyl, alkylsulfonylthiocarbamyl, of arylsulfonylthiocarbamyl groep, R_3 waterstof of een alkoxygroep, R_4 waterstof of een halogeen, R_5 waterstof of een al of niet beschermde aminogroep, A een groep van de formule $-CH_2-$ of van de formule 21, waarin R_{18} waterstof of een al of niet gesubstitueerde alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aralkyl, aryl, heterocyclische groep of een hydroxylbeschermende groep of een groep van de formule 22 (waarin R_{19} en R_{20} , die gelijk of verschillend kunnen zijn, hydroxyl, alkyl, aralkyl, aryl, alkoxy, aralkyloxy of aryloxy voorstellen) en de binding \sim betekent dat de verbinding een syn-isomeer of een anti-isomeer of een mengsel ervan kan zijn, met het kenmerk, dat men

(a) een verbinding van de formule 92 of een zout ervan, waarin R_{28} een aminogroep voorstelt of een groep van de formule 72, waarin $R_{31-33'}$, die gelijk of verschillend kunnen zijn, waterstof of een organische rest voorstellen die niet deel neemt aan de reactie of een groep van de formule 73, waarin R_{34-35} , die gelijk of verschillend kunnen zijn, waterstof of een niet aan de reactie deelnemende orga-

8303955

BAD ORIGINAL

nische rest voorstellen, en R_{1-3} dezelfde betekenissen hebben als eerder gegeven, laat reageren met een verbinding van de formule 93 of een reactief derivaat ervan in de carboxylgroep, waarin R_4 , R_5 en A de zelfde betekenissen hebben als hierboven gegeven, of

(b) een verbinding van de formule 94 of een zout ervan, waarin X halogeen en R_{1-3} en A de eerder gegeven betekenissen hebben, laat reageren met een verbinding van de formule 95, waarin R_5 de eerder gegeven betekenis heeft, of

(c) een verbinding van de formule 96 of een zout ervan, waarin R_{1-5} de eerder gegeven betekenis hebben, laat reageren met een verbinding van de formule 97 of een zout ervan, en waarin R_{18} de eerder gegeven betekenis heeft, en desgewenst na de trap (a), (b) of (c) de beschermende groep verwijdert, de carboxylgroep beschermt of het produkt omzet in een zout ervan.

34. Werkwijze volgens conclusie 33, met het kenmerk, dat men de verbinding van de formule 92 of een zout ervan, waarin R_{1-3} en R_{28} dezelfde betekenis hebben als in conclusie 33, laat reageren met een verbinding van de formule 93 of een reactief derivaat daarvan in de carboxylgroep, waarin R_4 , R_5 en A de in conclusie 33 gegeven betekenis hebben waarna men desgewenst de beschermende groep verwijdert, de carboxylgroep beschermt of het produkt omzet in een zout ervan.

35. Werkwijze volgens conclusie 34, met het kenmerk, dat A een groep is van de formule 21, waarin R_{18} en de binding $\sim\sim\sim$ dezelfde betekenis hebben als in conclusie 33.

36. Werkwijze volgens conclusie 34, of 35, met het kenmerk, dat men de reactie uitvoert bij een temperatuur van -50°C tot 40°C .

37. Werkwijze volgens conclusie 33, met het kenmerk, dat men een verbinding van de formule 94 of een zout ervan, waarin R_{1-3} , A en X de in conclusie 33 ge-

geven betekenis hebben, laat reageren met een verbinding van de formule 95, waarin R_5 de in conclusie 33 gegeven betekenis heeft, waarna men desgewenst de beschermende groep verwijdert, de carboxylgroep beschermt of het produkt omzet in een zout ervan.

5

38. Werkwijze volgens conclusie 37, met het kenmerk, dat A een groep is van de formule 21, waarin R_{18} en de binding \sim dezelfde betekenis hebben als in conclusie 33.

10

39. Werkwijze volgens conclusie 37 of 38, met het kenmerk, dat men de reactie uitvoert bij 0-100°C.

40. Werkwijze volgens conclusie 33, met het kenmerk, dat men een verbinding bereidt van de formule 98 of een zout ervan, waarin R_{1-5} , R_{18} en de binding \sim de zelfde betekenis hebben als in conclusie 33, door een verbinding van de formule 96 of een zout ervan, waarin R_{1-5} de in conclusie 33 gegeven betekenis hebben, te laten reageren met een verbinding van de formule 97 of een zout ervan, waarin R_{18} de in conclusie 33 gegeven betekenis heeft, waarna men desgewenst de beschermende groep verwijdert, de carboxylgroep beschermt of het produkt omzet in een zout ervan.

15

20

41. Werkwijze volgens conclusie 40, met het kenmerk, dat men de reactie uitvoert bij 0-100°C.

25

42. 7-(al of niet gesubstitueerd amino) 3-gesubstitueerd methyl Δ^3 -cefem 4-carbonzuur van de formule 92 of een zout ervan, waarin R_1 waterstof of een carboxylbeschermdende groep, R_2 een groep van de formule 23-26, waarin R_6 waterstof, hydroxyl, nitro, carbamyl, thiocarbamyl, sulfamyl, of een al of niet gesubstitueerde alkyl, alkenyl, alkynyl, alkadienyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkadienyl, aryl, aralkyl, acyl, alkoxy, alkylthio, acyloxy, cycloalkyloxy, aryloxy, alkoxy-carbonyl, cycloalkyloxy-carbonyl, acyloxy-carbonyl, aralkyloxy-carbonyl, alkylsulfonyl, cycloalkylsulfonyl, arylsulfonyl, heterocyclisch sulfonyl, alkylcarbamyl, dialkylcarbamyl, alkylthiocarbamyl, dialkylthiocarbamyl, acyl-

35

8303955

BAD ORIGINAL

carbamyl, acylthiocarbamyl, alkylsulfonylcarbamyl, arylsul-
fonylcarbamyl, alkylsulfonylthiocarbamyl, arylsulfonylthio-
carbamyl, sulfamyl, alkylsulfamyl, dialkylsulfamyl, alkoxy-
thiocarbonyl, alkylideenamino, cycloalkylmethyleenamino,
5 arylmethyleenimino, heterocyclisch methyleenamino of hetero-
cyclische groep of een groep van de formule 27 (waarin R_{16}
en R_{17} , die gelijk of verschillend kunnen zijn, waterstof of
een alkylgroep kunnen zijn of samen met hun aangrenzende stik-
stofatomen een ring kunnen vormen), R_{7-12} , R_{14} en R_{16} , die
10 gelijk of verschillend kunnen zijn, waterstof, halogeen of
een al of niet gesubstitueerde alkyl, aralkyl, of arylgroep,
 R_{13} waterstof, halogeen, carboxyl, sulfo, carbamyl, thiocar-
bamyl of een al of niet gesubstitueerde alkyl, aralkyl,
aryl, alkoxy, alkylthio, acyl, alkoxycarbonyl, cycloalkyl-
15 oxycarbonyl, acyloxycarbonyl, aralkyloxycarbonyl, alkyl-
sulfonyl, cycloalkylsulfonyl, arylsulfonyl, heterocyclisch
sulfonyl, alkylcarbamyl, dialkylcarbamyl, alkylthiocarbamyl,
dialkylthiocarbamyl, acylcarbamyl, acylthiocarbamyl,
alkylsulfonylcarbamyl, arylsulfonylcarbamyl, alkylsulfonyl-
20 thiocarbamyl of arylsulfonylthiocarbamylgroep, R_3 waterstof
of een alkoxygroep, R_{28} een aminogroep, een groep van de for-
mule 72 waarin R_{31-33} , die gelijk of verschillend kunnen zijn,
waterstof of een organische rest of een groep van de formule
73, waarin R_{34} en R_{35} , die gelijk of verschillend kunnen zijn,
25 waterstof of een organische rest voorstellen.

43. 7-(al of niet gesubstitueerd
amino) 3-gesubstitueerd methyl Δ^3 -cefem 4-carbonzuur of een
zout ervan volgens conclusie 42, met het kenmerk, dat R_3 wa-
terstof is.

30 44. 7-(al of niet gesubstitueerd
amino) 3-gesubstitueerd methyl Δ^3 -cefem 4-carbonzuur of een
zout ervan volgens conclusie 43, met het kenmerk, dat R_{28}
een aminogroep is.

35 45. 7-(al of niet gesubstitueerd
amino) 3-gesubstitueerd methyl Δ^3 -cefem 4-carbonzuur of een
zout ervan volgens conclusie 44, met het kenmerk, dat R_2 een

groep is van de formule 23, waarin R_6 dezelfde betekenis heeft als in conclusie 42.

5 46. 7-(al of niet gesubstitueerd amino) 3-gesubstitueerd methyl Δ^3 -cefem 4-carbonzuur of een zout ervan volgens conclusie 45, met het kenmerk, dat R_6 waterstof, een heterocyclische groep of een al of niet gesubstitueerd alkyl, aralkyl of cycloalkylgroep of een groep van de formule 27, waarin R_{16} en R_{17} de in conclusie 42 gegeven betekenis hebben, voorstelt.

10 47. 7-(al of niet gesubstitueerd amino) 3-gesubstitueerd methyl Δ^3 -cefem 4-carbonzuur of een zout ervan volgens conclusie 46, met het kenmerk, dat R_6 een dialkylaminogroep of een waterstofatoom, of een alkyl, aralkyl of cycloalkylgroep, die eventueel gesubstitueerd kan zijn
15 door een alkanoyloxy of carboxylgroep, of groep van de formule 64 (waarin R_{24} een lagere alkylgroep voorstelt) is.

20 48. 7-(al of niet gesubstitueerd amino) 3-gesubstitueerd methyl Δ^3 -cefem 4-carbonzuur of een zout ervan volgens conclusie 45, met het kenmerk, dat R_6 waterstof of een al of niet gesubstitueerde alkyl, aralkyl of cycloalkylgroep of een groep van de formule 27, waarin R_{16} en R_{17} de in conclusie 42 gegeven betekenis hebben, is.

25 49. 7-(al of niet gesubstitueerd amino) 3-gesubstitueerd methyl Δ^3 -cefem 4-carbonzuur of een zout ervan volgens conclusie 48, met het kenmerk, dat R_6 een dialkylaminogroep of een waterstofatoom, of een alkyl, aralkyl of cycloalkylgroep is, die eventueel gesubstitueerd kan zijn door acyloxy.

30 50. 7-(al of niet gesubstitueerd amino) 3-gesubstitueerd methyl Δ^3 -cefem 4-carbonzuur of een zout ervan volgens conclusie 44, met het kenmerk, dat R_2 een groep is van de formule 24, waarin R_{7-9} de in conclusie 42 gegeven betekenis hebben.

35 51. 7-(al of niet gesubstitueerd amino) 3-gesubstitueerd methyl Δ^3 -cefem 4-carbonzuur of een zout ervan volgens conclusie 50, met het kenmerk, dat R_{7-9} ,

8303955

die gelijk of verschillend kunnen zijn, waterstof of een alkyl-
groep voorstellen.

5 52. 7-(al of niet gesubstitueerd
amino) 3-gesubstitueerd methyl Δ^3 -cefem 4-carbonzuur of een
zout ervan volgens conclusie 44, met het kenmerk, dat R_2 een
groep is van de formule 25, waarin R_{10-12} de in conclusie 42
gegeven betekenis hebben.

10 53. 7-(al of niet gesubstitueerd
amino) 3-gesubstitueerd methyl Δ^3 -cefem 4-carbonzuur of een
zout ervan volgens conclusie 52, met het kenmerk, dat R_{10-12} ,
die gelijk of verschillend kunnen zijn, waterstof, halogeen
of een alkylgroep voorstellen.

15 54. 7-(al of niet gesubstitueerd
amino) 3-gesubstitueerd methyl Δ^3 -cefem 4-carbonzuur of een
zout ervan volgens conclusie 44, met het kenmerk, dat R_2 een
groep is van de formule 26, waarin R_{13-15} de in conclusie 42
gegeven betekenis hebben.

20 55. 7-(al of niet gesubstitueerd
amino) 3-gesubstitueerd methyl Δ^3 -cefem 4-carbonzuur of een
zout ervan volgens conclusie 54, met het kenmerk, dat R_{13-15} ,
die gelijk of verschillend kunnen zijn, waterstof of een
alkylgroep voorstellen.

25 56. Werkwijze ter bereiding van
een 7-(al of niet gesubstitueerd amino) 3-gesubstitueerd methyl
 Δ^3 -cefem 4-carbonzuur van de formule 92 of een zout ervan,
waarin R_1 waterstof of een carboxylbeschermende groep, R_2 een
groep van de formule 23-26, waarin R_6 waterstof, hydroxyl,
nitro, carbamyl, thiocarbamyl, sulfamyl, of een al of niet ge-
substitueerde alkyl, alkenyl, alkynyl, alkadienyl, cycloalkyl,
30 cycloalkenyl, cycloalkadienyl, aryl, aralkyl, acyl, alkoxy,
alkylthio, acyloxy, cycloalkyloxy, aryloxy, alkoxy-carbonyl,
cycloalkyloxycarbonyl, acyloxycarbonyl, aralkyloxycarbonyl,
alkylsulfonyl, cycloalkylsulfonyl, arylsulfonyl, hetero-
cyclisch sulfonyl, alkylcarbamyl, dialkylcarbamyl, alkylthio-
35 carbamyl, dialkylthiocarbamyl, acylcarbamyl, acylthiocarbamyl,
alkylsulfonylcarbamyl, arylsulfonylcarbamyl, alkylsulfonyl,

8303955

thiocarbamyl, arylsulfonylthiocarbamyl, alkylsulfamyl, di-
alkylsulfamyl, alkoxythiocarbonyl, alkylideenamino, cyclo-
alkylmethyleenamino, arylmethyleenamino, heterocyclisch
methyleenamino of heterocyclische groep, of een groep van
5 formule 27 (waarin R_{16} en R_{17} , die gelijk of verschillend
kunnen zijn, waterstof of een alkylgroep, of samen met hun
aangrenzende stikstofatoom een ring kunnen vormen), R_{7-12} ,
14 en 15, die gelijk of verschillend kunnen zijn, waterstof,
halogeen of een al of niet gesubstitueerde alkyl, aralkyl of
10 arylgroep, R_{13} waterstof, halogeen, carboxyl, sulfo, carbamyl,
thiocarbamyl, of een al of niet gesubstitueerde alkyl,
aralkyl, aryl, alkoxy, alkylthio, acyl, alkoxy-carbonyl,
cycloalkyloxycarbonyl, acyloxycarbonyl, aralkyloxycarbonyl,
alkylsulfonyl, cycloalkylsulfonyl, arylsulfonyl, hetero-
15 cyclisch sulfonyl, alkylcarbamyl, dialkylcarbamyl, alkyl-
thiocarbamyl, dialkylthiocarbamyl, acylcarbamyl, acylthiocarba-
myl, alkylsulfonylcarbamyl, arylsulfonylcarbamyl, alkylsulfo-
nylthiocarbamyl of arylsulfonylthiocarbamylgroep, R_3 water-
stof of een alkoxygroep, R_{28} een aminogroep, een groep van de
20 formule 72, waarin R_{31-33} , die gelijk of verschillend kunnen
zijn, waterstof of een organische rest, die niet deel neemt
aan de reactie, voorstellen of een groep van de formule 73,
waarin R_{34} en R_{35} , die gelijk of verschillend kunnen zijn,
waterstof of een niet aan de reactie deelnemende organische
25 rest voorstellen, met het kenmerk, dat men een cefalospora-
zuur van de formule 99 of een zout ervan, waarin R_3 en R_{28}
de eerder gegeven betekenis hebben, R_{29} een al of niet ge-
substitueerde acyloxy of carbamyloxygroep, en Z voorstellen
>S of >S→O laat reageren met een verbinding van de formule
30 23-26, waarin R_{6-15} de eerder gegeven betekenissen hebben,
of een zout ervan, in tegenwoordigheid van een zuur of een
complexe verbinding van het zuur waarna men desgewenst de be-
schermdende groep verwijderd, de carboxylgroep beschermt of
het produkt omzet in een zout ervan.

35 57. Werkwijze ter bereiding van een
7-(al of niet gesubstitueerde amino) 3-gesubstitueerd methyl

8303955

Δ^3 -cefem 4-carbonzuur of een zout ervan volgens conclusie 56, met het kenmerk, dat R_3 waterstof is.

5 58. Werkwijze ter bereiding van een 7-(al of niet gesubstitueerde amino) 3-gesubstitueerd methyl Δ^3 -cefem 4-carbonzuur of een zout ervan volgens conclusie 57, met het kenmerk, dat genoemd zuur of complexe verbinding van het zuur een Lewis-zuur is of een complexe verbinding ervan.

10 59. Werkwijze ter bereiding van een 7-(al of niet gesubstitueerde amino) 3-gesubstitueerd methyl Δ^3 -cefem 4-carbonzuur of een zout ervan volgens conclusie 58, met het kenmerk, dat genoemd Lewis-zuur of complexe verbinding ervan boriumtrifluoride of een complexe verbinding ervan is.

15 60. Werkwijze ter bereiding van een 7-(al of niet gesubstitueerde amino) 3-gesubstitueerd methyl Δ^3 -cefem 4-carbonzuur of een zout ervan volgens conclusies 56-59, met het kenmerk, dat men de reactie uitvoert in aanwezigheid van een organisch oplosmiddel.

20 61. Werkwijze ter bereiding van een 7-(al of niet gesubstitueerde amino) 3-gesubstitueerd methyl Δ^3 -cefem 4-carbonzuur of een zout ervan volgens conclusie 60, met het kenmerk, dat genoemd organisch oplosmiddel een organisch carbonzuur, een ester, een nitroalkaan of een sulfolan is.

25 62. Werkwijze ter bereiding van een 7-(al of niet gesubstitueerde amino) 3-gesubstitueerd methyl Δ^3 -cefem 4-carbonzuur of een zout ervan volgens een der conclusies 56-61, met het kenmerk, dat R_{29} een acetoxygroep is.

30 63. Werkwijze ter bereiding van een 7-(al of niet gesubstitueerde amino) 3-gesubstitueerd methyl Δ^3 -cefem 4-carbonzuur of een zout ervan volgens een der conclusies 56-62, met het kenmerk, dat men de reactie uitvoert bij 0-80°C.

35 64. Farmaceutisch preparaat nuttig voor het behandelen van bacteriële infecties bij mens en dier,

8303955

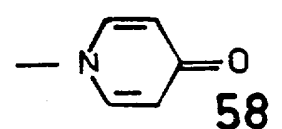
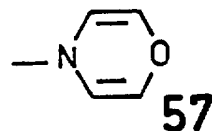
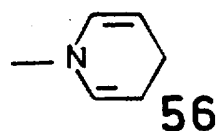
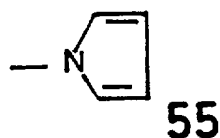
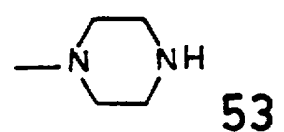
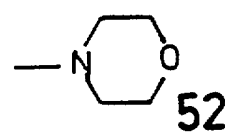
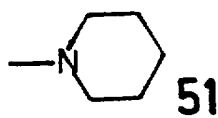
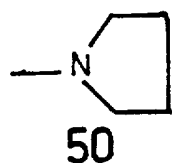
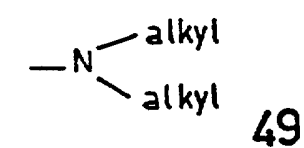
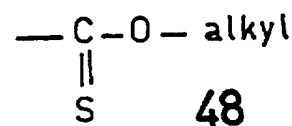
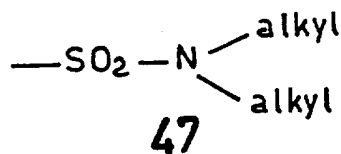
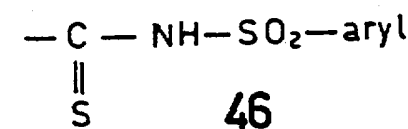
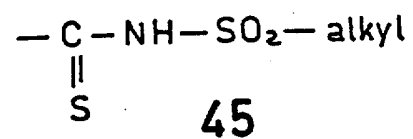
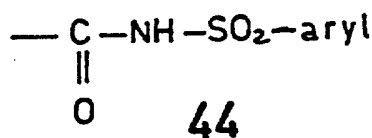
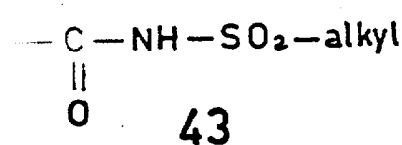
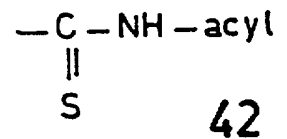
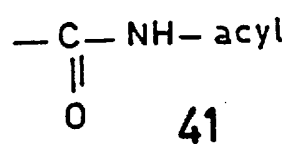
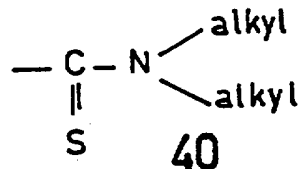
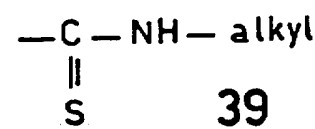
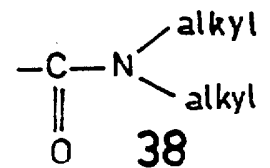
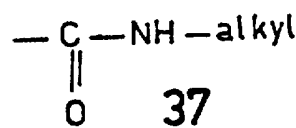
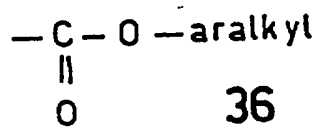
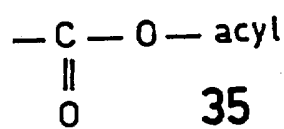
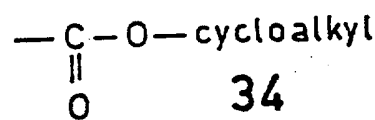
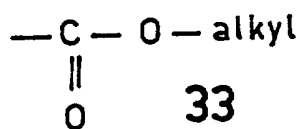
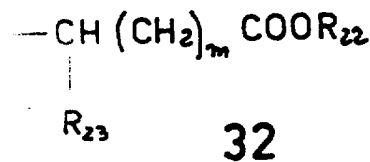
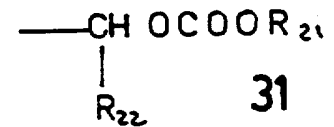
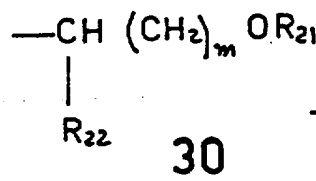
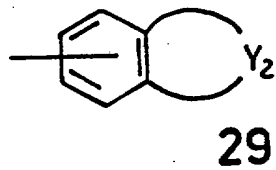
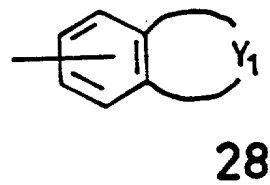
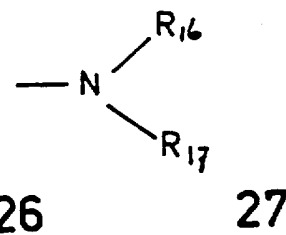
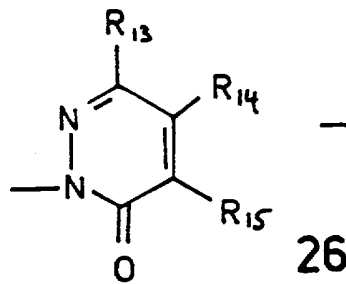
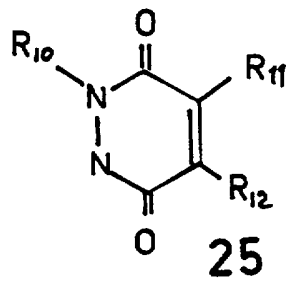
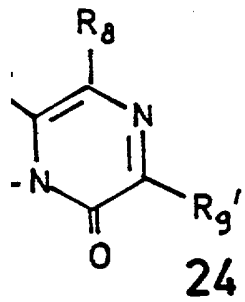
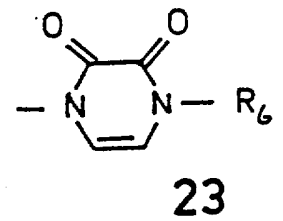
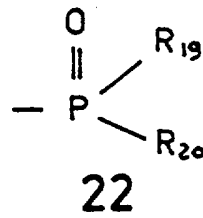
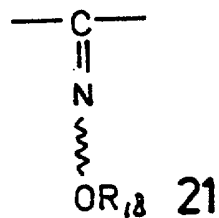
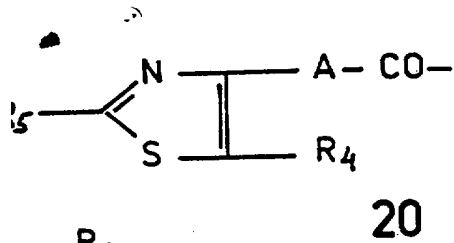
BAD ORIGINAL

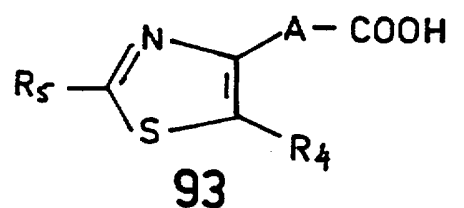
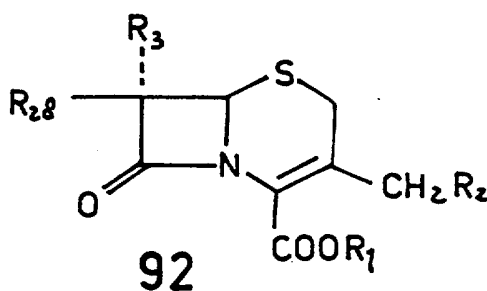
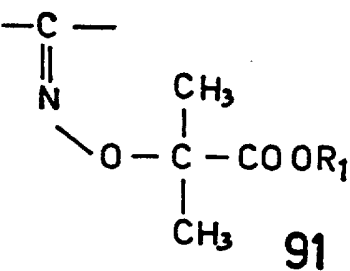
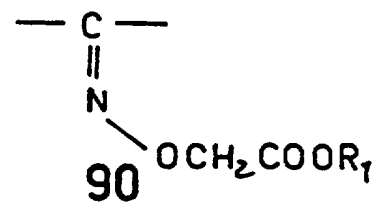
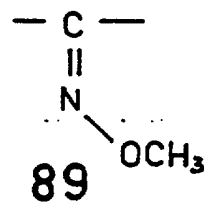
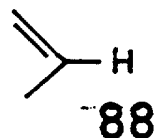
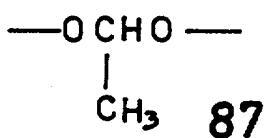
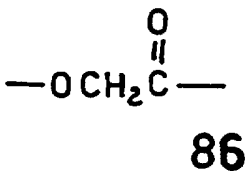
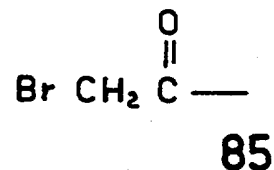
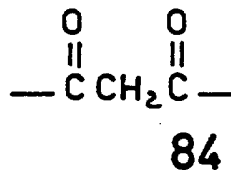
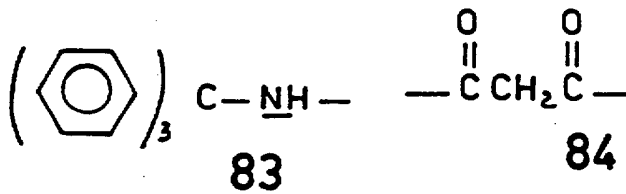
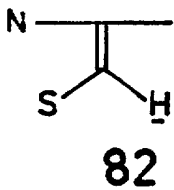
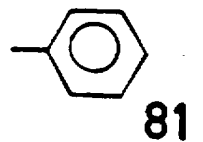
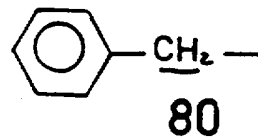
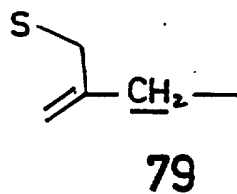
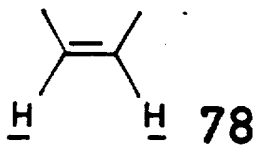
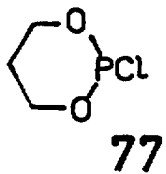
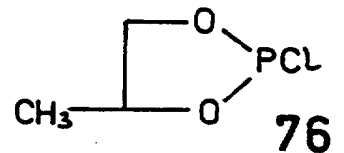
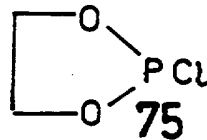
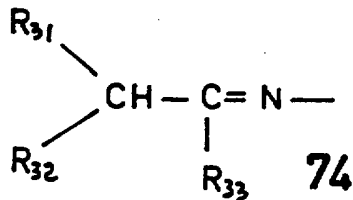
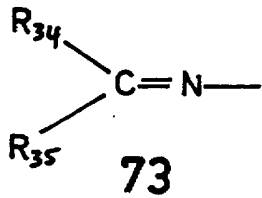
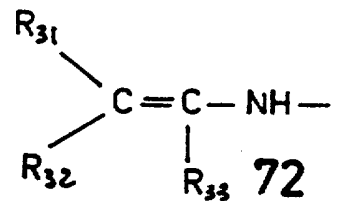
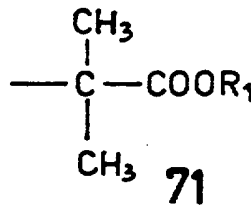
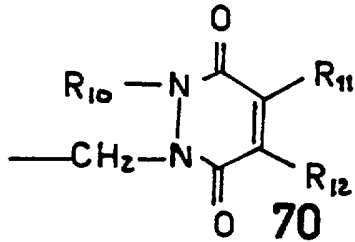
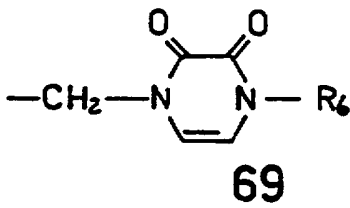
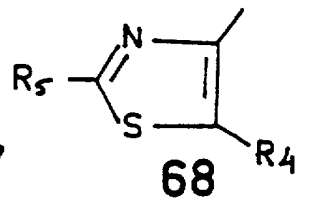
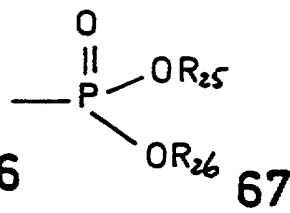
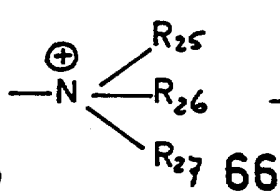
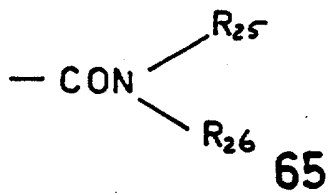
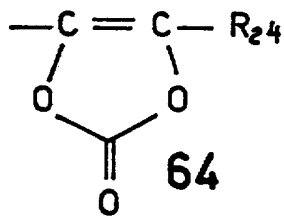
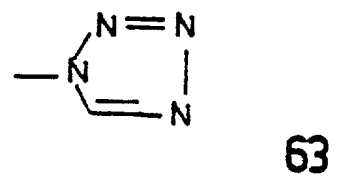
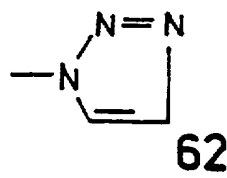
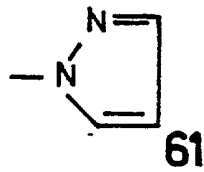
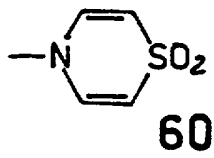
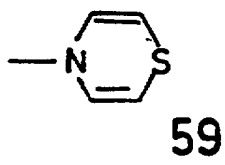
met het kenmerk, dat dit bestaat uit een antibacterieel effectieve hoeveelheid van een cefalosporine of een farmaceutisch aanvaardbaar zout ervan volgens een der conclusies 1-32, in combinatie met een farmaceutisch aanvaardbaar inert verdunningsmiddel of drager.

5

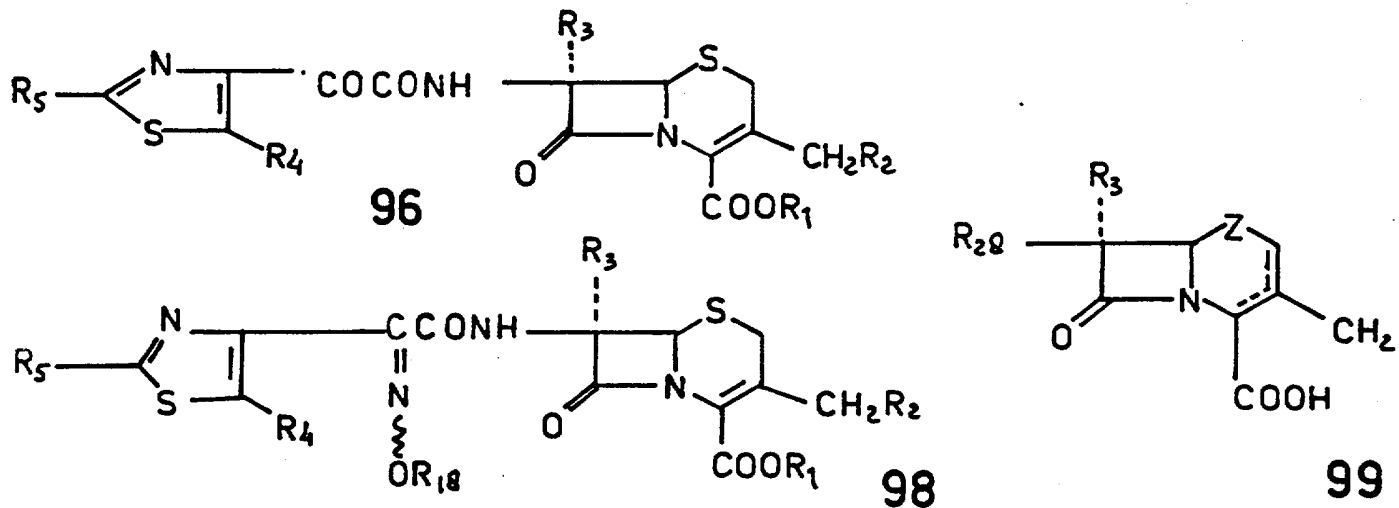
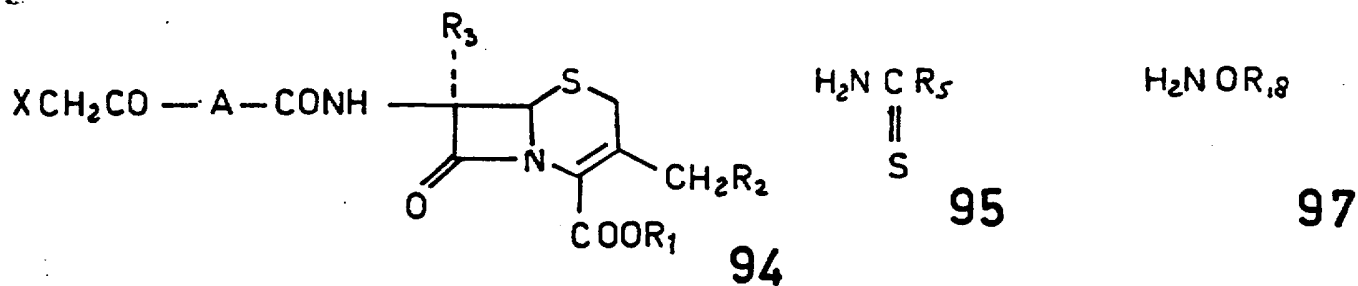
8303955

BAD ORIGINAL

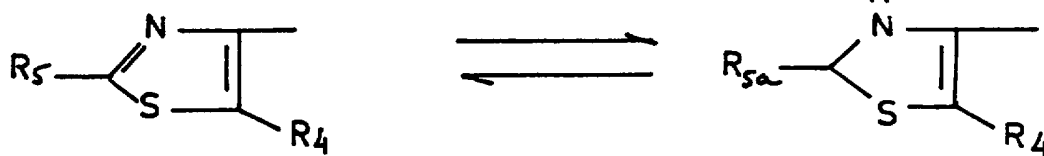




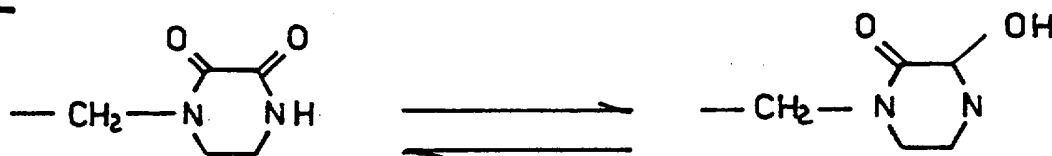
9307955
BAD ORIGINAL



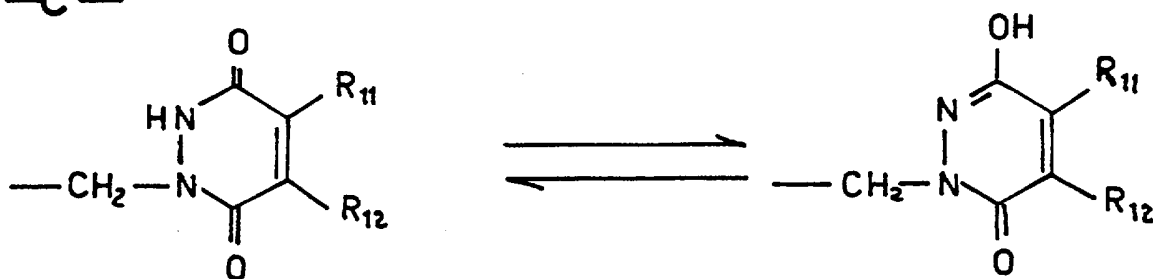
-A-



-B-

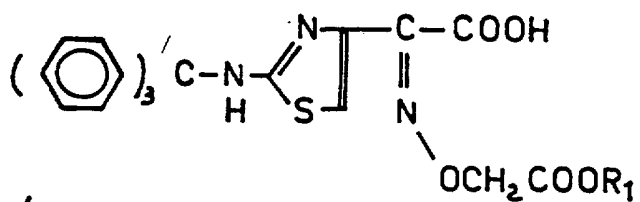


-C-

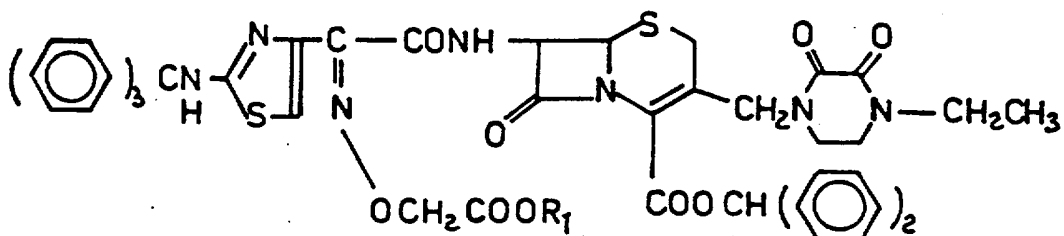
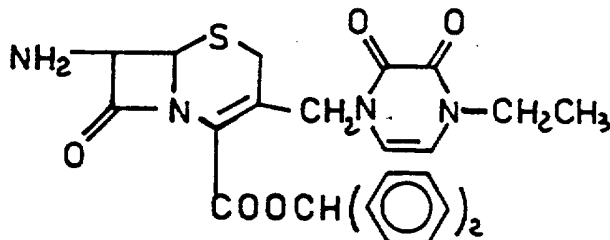


BAD ORIGINAL 3955

-D-



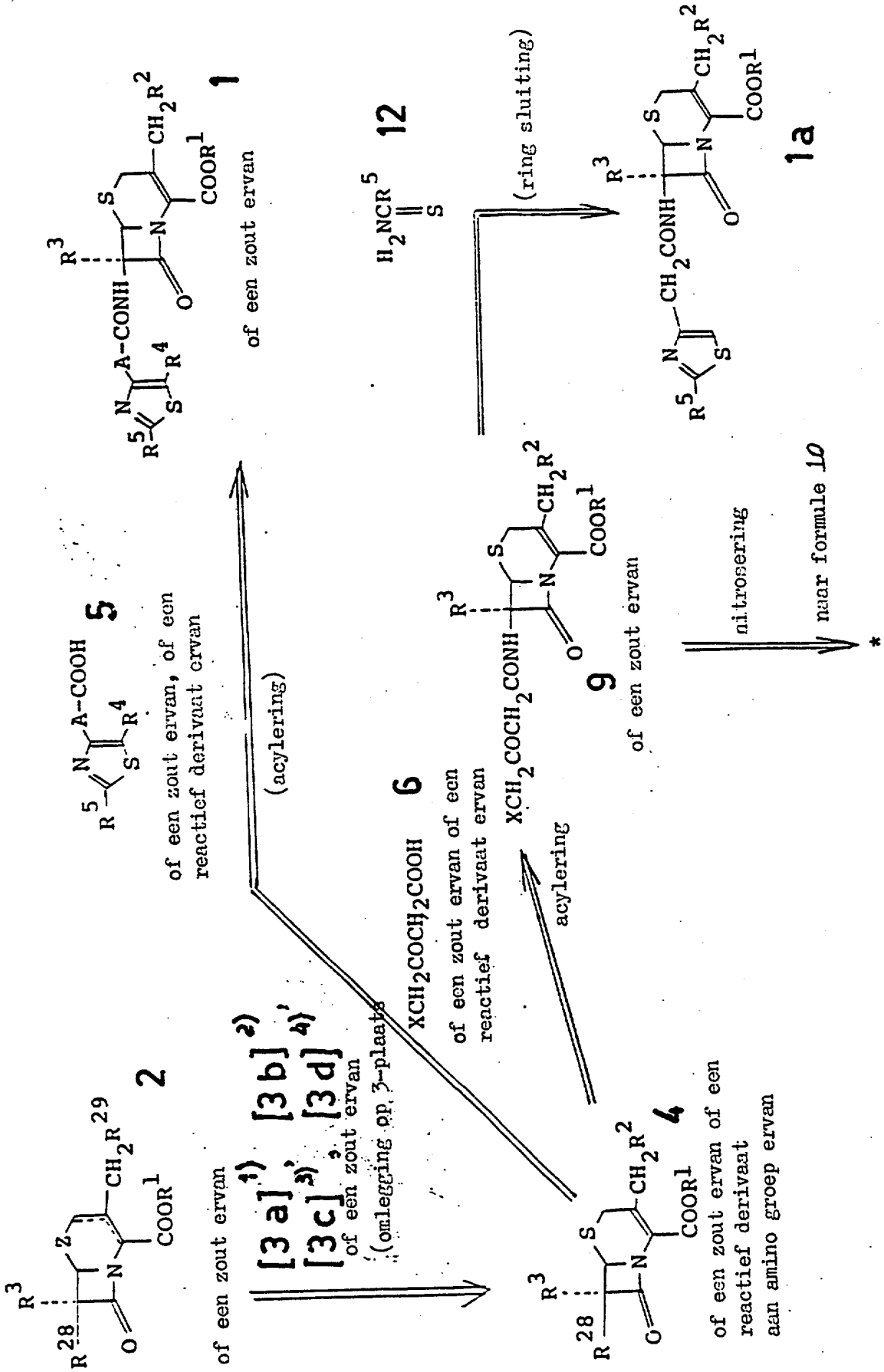
(uitgangsmateriaal,
syn-isomeer)



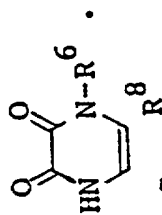
(beoogde verbinding, syn-isomeer)

8303955

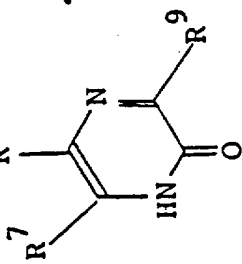
PRODUCTIE ROUTE I



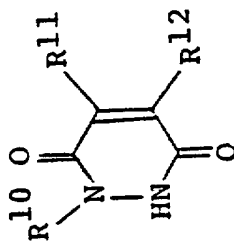
Opmerking behorende bij Route I:



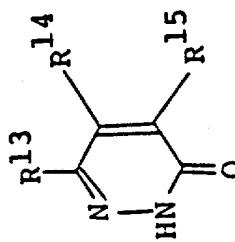
1) formule **3a** is



2) formule **3b** is



3) formule **3c** is

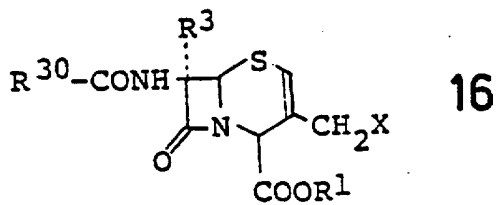


4) formule **3d** is

8303955

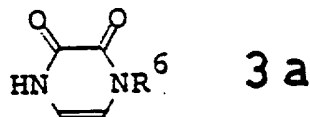
BAD ORIGINAL

PRODUCTIE ROUTE II

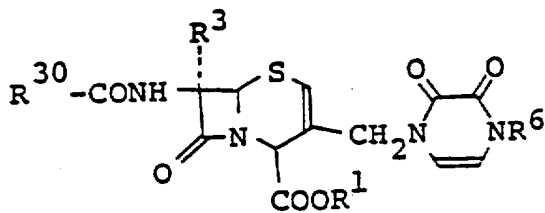


of een zout ervan

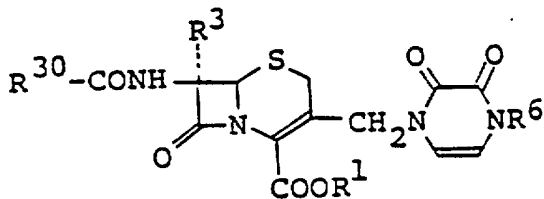
omzetting op
3-plaats



of een zout ervan



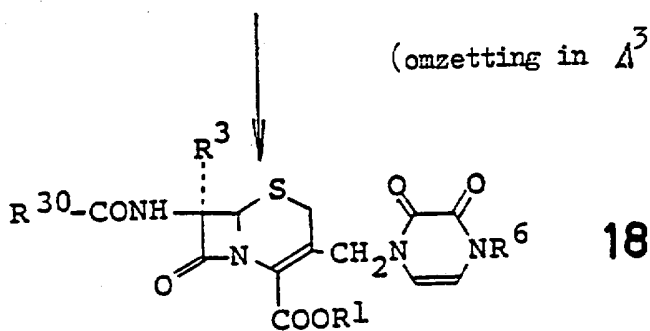
+



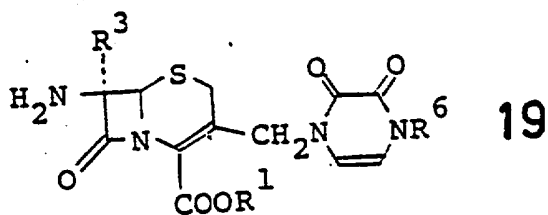
17

of zouten ervan

(omzetting in Δ^3 -cefem)



of een zout ervan



of e n zout ervan

8303955

BAD ORIGINAL