



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) № 159857

(51) Int. cl.⁴ C 07 D 501/36

(21) Patentsøknad nr. **823930**
(22) Inngivelsesdag **24.11.82**
(24) Lopedag **24.11.82**
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreføringsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra **02.06.83**
(44) Utlegningsdag **07.11.88**

(71)(73) Søker/Patenthaver **SANOFI (SOCIETE ANONYME),**
40 Avenue George V,
F-75008 Paris, Frankrike.

(72) Oppfinner **BERNARD LABEEUW, Montpellier,**
ALI SALHI, Saint-Gely-du-Fesc,
Frankrike.

(74) Fullmektig **A/S Bergen Patentkontor, Bergen.**

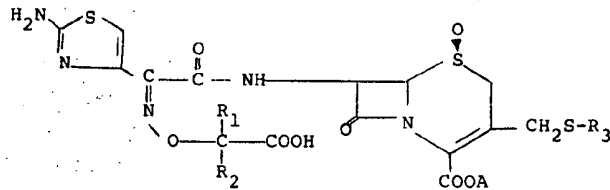
(30) Prioritet begjært **01.12.81, FR, nr. 8122506.**

(54) Oppfinnelsens benevnelse **ANALOGIFREMANGSMÅTE TIL FREMSTILLING AV TERAPEUTISK**
AKTIVE CEPHALOSPORINDERIVATER I SYN-FORM.

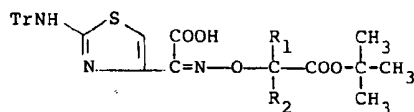
(57) Sammendrag

Ved en fremgangsmåte til fremstilling av nye, antibiotisk aktive cephalosporiner med den generelle formel

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

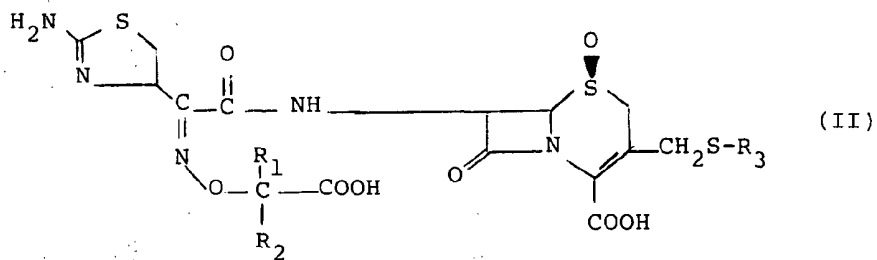


hvor $R_1 = R_2 = CH_3$, eller R_1 og R_2 sammen danner en 1,3-propylengruppe, A er H, et kation, en ester eller et hemiacetal, og R_3 er en heterocyklisk gruppe med 5 eller 6 atomer hvorav minst ett er nitrogen, acyleres 4-tert-butyl-karboksy-7-amino-3-bromometyl-3-cefem-1-S-oksyd med en syre med formelen



hvoretter den oppnådde forbindelse omsettes med en tiol med formelen R_3SH og beskyttelsesgruppene på amino- og syregruppene fjernes på i og for seg kjent måte.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk aktive cephalosporinderivater i syn-form som i 3-stilling har en tiometylgruppe med en heterocyklisk gruppe og som har den generelle formel:



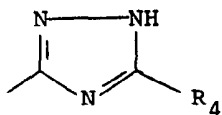
hvor:

- R₁ og R₂ hver for seg er en metylgruppe, eller
- R₁ og R₂ sammen danner en 1,3-propylengruppe,
- R₃ er en heterocyklisk gruppe med formelen

159857

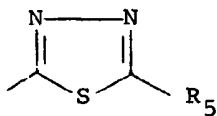
2

a)



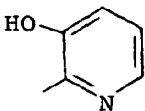
hvor R₄ = H, NH₂.

b)



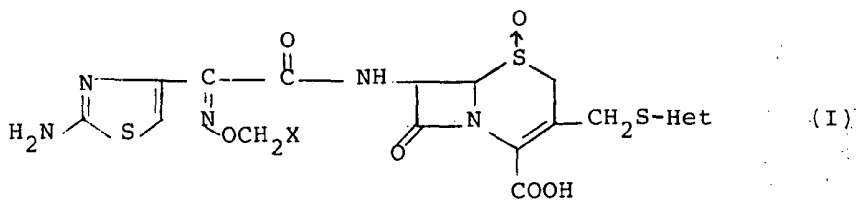
hvor R₅ = NH₂, SH

c)



farmasøytisk akseptable salter derav.

Fra norsk patentsøknad 781322 er det blant annet kjent en serie cephalosporinsulfoksyder med den generelle formel



X = H, COOH

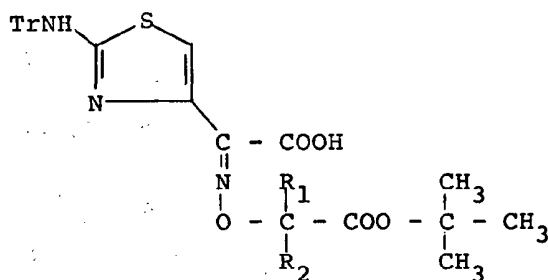
hvor X er H eller COOH og hvor Het er en 5- eller 6-leddet heterocyklisk ring, særlig en 1,2,3-triazol, en 1,2,4-triazol, en 1,3,4-triazol, en tetrazol eller en 2-pyridylgruppe som eventuelt er substituert.

Cephalosporinene med formelen (I) anses for å ha en generell, sterk antibakteriell virkning mot grampositive- og gramnegative bakterier og for å være effektiv mot stafylokokker som danner penicillinase.

Cephalosporinene som fremstilles ifølge den foreliggende oppfinnelse har en helt annen bakterieprofil enn forbindelsene ifølge ovennevnte patentskrift. Faktisk har forbindelsene fremstilt ifølge den foreliggende oppfinnelse en bemerkelsesverdig virkning mot tarmbakterier, såsom produsenter av β -laktamaser, mens de er mye mindre aktive overfor stafylokokker.

Analogifremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kjennetegnes ved følgende trinn:

a) at 4-tert-butyl-karboksy-7-amino-3-brommetyl-3-cefem-1-S-oksyd (III) acyleres med en syre med formelen



hvor R_1 og R_2 har de ovenfor angitte betydninger og Tr er en beskyttelsesgruppe, f.eks. trityl, hvorved syren er aktivert ved omdannelse til f.eks. anhydrid og acyleringen utføres i løsning i f.eks. dimetylformamid,

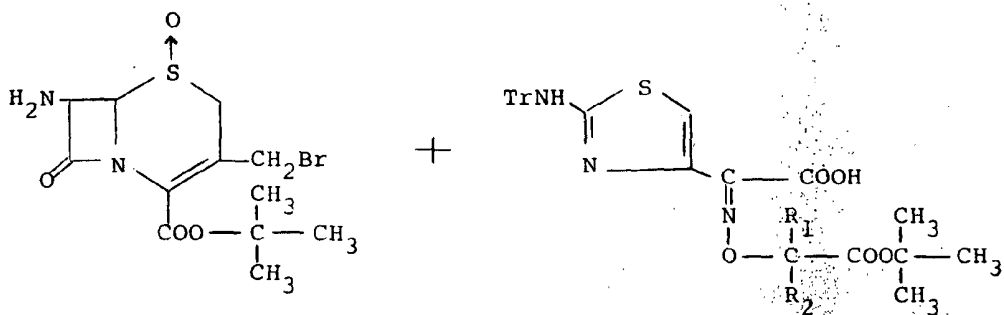
b) at den oppnådde forbindelse omsettes med en tiol med formelen $R_3\text{SH}$ i et vanlig løsningsmiddel, såsom dimetylformamid, ved en temperatur på mellom 0 og 50°C , fortrinnsvis i nærvær av et alkalisk middel,

c) at beskyttelsesgruppene på amino- og syregruppene i den oppnådde forbindelse fjernes, f.eks. ved hydrolyse, samt eventuelt at syregruppen omdannes til farmasøytisk akseptabelt salt på i og for seg kjent måte.

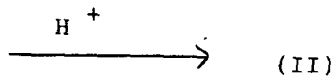
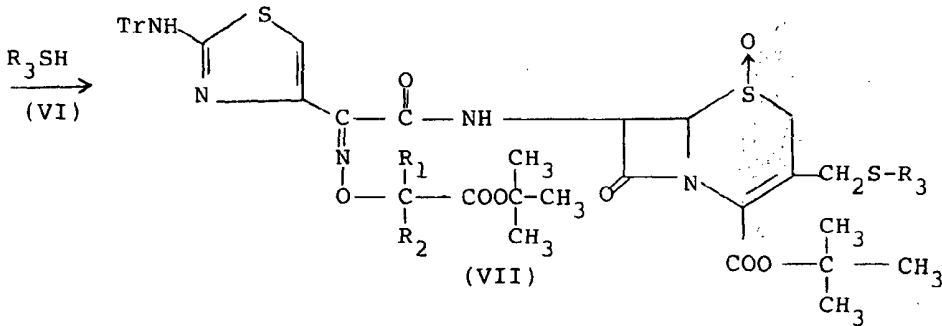
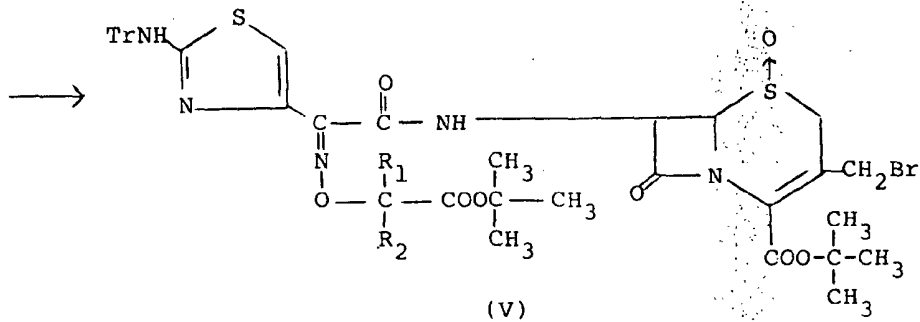
159857

4

Reaksjonene er angitt i reaksjonsskjemaet nedenfor:



Tr = trityl



Første trinn består i acylering av 4-tert-butyl-karboksy-7-amino-3-brommetyl-3-cefem-1-5-oksyd (III) med syren (IV). Før acetyleringsreaksjonen utføres er det ønskelig å substituere aminogruppen i syren (IV) med en beskyttelsesgruppe som det er lett å fjerne senere. Det kan anvendes grupper som vanligvis anvendes i organiske synteser for beskyttelse av aminer, særlig tritylgruppen.

For å utføre acyleringsreaksjonen er det nødvendig å foreta aktivering av karboksylgruppen i forbindelsen (IV), fortrinnsvis ved omdannelse til syreanhydridet ved omsetning med et karbodiimid, såsom dicykloheksylkarbodiimid.

Aktiveringsreaksjonen utføres i et vanlig organisk løsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran, ved en temperatur på mellom 0 og 50°C, fortrinnsvis ved omgivelsestemperatur. Aktiveringsreaksjonen utføres eventuelt ved tilsetning av et hydroksylderivat, såsom 1-hydroksybenzotriazol.

Den derved oppnådde acyleringsreaksjonsløsning helles etter fjerning av dicyklourea ved filtrering i en løsning av forbindelsen (III) i et løsningsmiddel, såsom dimetylformamid. Tilsetningen av de to reaktanter kan også foregå i omvendt rekkefølge.

Ved omsetning av den derved oppnådde forbindelse (V) med en tiol R_3SH (VI), som eventuelt er substituert i den heterocykliske del, fremstilles forbindelsen (VII). Reaksjonen utføres ved reaksjon mellom de to reaktanter i et vanlig løsningsmiddel, såsom dimetylformamid eller N,N-dimetylacetamid, ved en temperatur på mellom 0 og 50°C, fortrinnsvis ved omgivelsestemperatur. Det arbeides i nærvær av et alkalisk middel, såsom trietylamin eller kaliumbikarbonat.

Forbindelsen (VII) isoleres ved fortykning med vann, hvoretter det renses ved vanlige metoder, særlig kromatografi på silikagel.

Likeledes kan tiolen erstattes med dens natriumsalt. Det anvendes samme reaksjonsløsningsmidler, og det anvendes følgelig ikke alkalisk middel.

For å fremstille forbindelsen (II) fjernes beskyttelsesgruppene på amino- og karboksylgruppene samtidig på i og for seg kjent måte, særlig ved hydrolyse under anvendelse av en mineralsyre eller en organisk syre, såsom hydrogenklorid i maursyre eller trifluoreddiksyre.

Når det gjelder utgangsmaterialene som anvendes i frem-

gangsmåten er forbindelsene (III) og (IV) samt deres derivater, hvor aminogruppen er blokkert med en beskyttelsesgruppe kjent.

Saltene av de organiske baser eller aminosyrene oppnås ved omsetning av en løsning av syren (II) i et vanlig løsningsmiddel eller en blanding av vanlige løsningsmidler med en ekvimolar mengde av den organiske base. Saltet isoleres ved utfelling med eter.

Synisoimerene oppnås ved egnet valg av reaktanter. De etterfølgende eksempler muliggjør en bedre forståelse av oppfinnelsen.

Slik det er vanlig innen denne familie av forbindelser har ikke forbindelsene som fremstilles ifølge oppfinnelsen klare smeltepunkter, men bare dekomponeringspunkter som ikke gjør det mulig å karakterisere dem.

Forbindelsene vil derfor bli karakterisert ved deres NMR-spektre opptatt ved 60 MHz, hvorved standard er heksametyldi-siloksan.

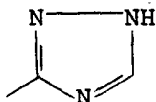
J = Bindingskonstant.

Dessuten ble det foretatt elementærmikroanalyser i hvert tilfelle, og disse stemte overens med de angitte formler.

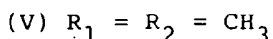
Eksempel 1

Synisoimeren av 4-karboksy-7-[2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-(2-karboksy-2-propyloksyimino)]acetamido-3-(1H-1,2,4-triazol-3-yl-tio-metyl)-3-cefem-1-S-oksyd (CM 40 765)

(II) $R_1 = R_2 = CH_3$; A = H ; $R_3 =$



a) Synisomeren av 4-tert-butylkarboksy-7-[2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)-2-(2-tert-butoksykarbonyl-2-propyloksyimino)]acetamido-3-brommetyl-3-cefem-1-S-oksyd



Til en løsning av 5 g 7-amino-3-brommetyl-3-cefem-1-S-oksyd-4-tert-butylkarboksylathydroklorid i 90 ml metylenklorid ble det tilsatt 1,72 ml trietylamin, 7,57 g 2-(2-tritylamino-4-tiazolyl)-2-(2-tert-butoksykarbonyl-2-propyloksyimino)eddiksyre, 2,84 g dicykloheksylkarbodiimid samt 0,1 g hydroksybenzotriazol. Blandingen ble omrørt i femten timer ved omgivelsestemperatur, hvor-etter det dannete dicykloheksylurea ble avfiltrert.

Etter avdampning av løsningsmidlet ble resten kromatografert i en søyle av silikagel (250 g). Ved eluering med en blanding av heksan-etylacetat = 50:50 (volum) ble det oppnådd 4,3 g av den ventede forbindelse.

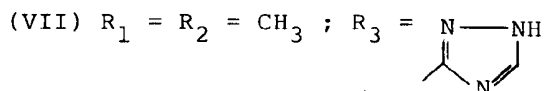
NMR-spektrum (løst i deuterert dimetylsulfoksyd).

1 H ved 8,70 ppm (NH-Trit, singlett) - 1 H ved 8,07 ppm (NH-CO, dublett, $J=9$ Hz), 15 H ved 7,25 ppm (H trit, singlett), 1 H ved 6,72 ppm (H tiazol, singlett), 1 H ved 5,88 ppm (H_7 , dobbel dublett, $J_1=9$ Hz, $J_2=4$ Hz, 1 H ved 4,96 ppm (H_6 , dublett, $J=4$ Hz), 2 H ved 4,50 ppm (CH_2Br , system AB, $J_{AB}=12$ Hz), 2 H ved 3,77 ppm

(CH_2 en 2, bred singlett), 9 H ved 1,45 ppm ($-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_3$, singlett),

6 H ved 1,37 ppm ($-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-$, singlett), 9 H ved 1,27 ppm ($-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_3$, singlett).

b) Synisomeren av 4-tert-butylkarboksy-7-[2-(tritylamino-4-tiazolyl)-2-(2-tert-butoksykarbonyl-2-propyloksyimino)]acetamido-3-(1,2,4-lH-triazol-3-yl-tiometyl)-3-cefem-1-S-oksyd



Til en løsning av 2,8 g av det ovenfor fremstilte bromderivat i 20 ml N,N-dimetylformamid ble det tilsatt 0,308 g 3-merkapto-1,2,4-lH-triazol og deretter 0,4 ml trietylamin. Etter 3 timers omrøring ved omgivelsestemperatur ble løsningsmidlet avdampet under vakuum, og resten ble løst i 80 ml metylenklorid.

159857

8

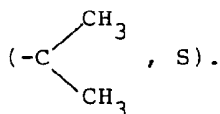
Det ble kromatografert i en søyle av 120 ml silikagel. Ved elue-
ring med etylacetat ble det oppnådd 2,3 g av forbindelsen.

c) - CM 40.765

1,06 g av forbindelsen ovenfor ble omrørt i 30 minutter
ved omgivelsestemperatur i 10 ml trifluoreddiksyre. Det ble inn-
dampet til 5-6 ml under vakuum, hvorefter det ble utfelt ved
tilsetning av 200 ml vannfri eter. Bunnfallet ble avfiltrert,
vasket med vannfri eter og tørket. Denne operasjon ble gjentatt
én gang, hvorved det ble oppnådd 0,6 g av forbindelsen.

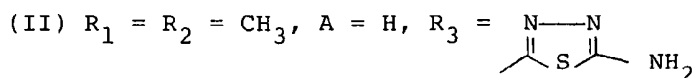
NMR-spektrum

5 H mellom 9 og 10,5 ppm (NH triazol, NH₂, 2 COOH, bred singlett),
2H ved 8,40 ppm (NHCO, H triazol, multiplett), 1 H ved 6,87 ppm
(H triazol, singlett), 1 H ved 5,97 ppm (H₇, multiplett), 1 H ved
4,92 ppm (H₆, dublett, J=4 Hz), 1 H ved 4,5 ppm (CH₂S-, A av sys-
temet AB, J_{AB}=13 Hz), 1 H ved 4,30 ppm (CH₂S, B av systemet AB,
J_{AB}=13 Hz), 2H ved 3,80 ppm (CH₂S → O, bred singlett), 6H ved
1,45 ppm

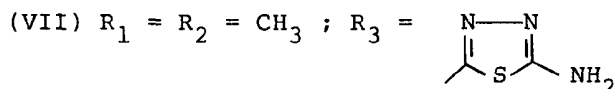


Eksempel 2

Synisomeren av 4-karboksy-7-[2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-(2-karboksy-
-2-propyloksyimino)acetamido]-3-(2-amino-2-1,2,4-tiadiazol-5-yl-
tiometyl)-3-cefem-1-S-oksyd (CM 40.803).



a) Synisomeren av 4-tert-butylkarboksy-7-[2-(2-tritylamino-4-
tiazolyl)-2-(2-tert-butoksykarbonyloksyimino)-acetamido]-3-
(2-amino-1,3,4-tiadiazol-5-yl-tiometyl)-3-cefem-1-S-oksyd



En blanding av 1 g av bromderivatet fra eksempel 1a),
0,18 g 2-amino-5-merkpto-1,3,4-tiadiazol og 0,12 g kaliumbikar-
bonat ble omrørt i 16 timer i 10 ml dimetylformamid. Løsnings-
midlet ble avdampet under vakuum, og resten ble løst i metylen-
klorid. Løsningen ble vasket med vann og deretter med mettet

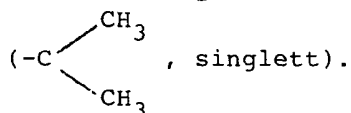
vandig løsning av natriumklorid. Den ble tørket med magnesiumsulfat, hvorefter løsningen ble konsentrert til 5 ml og kromatografert i en søyle av 25 g silikagel. Ved eluering med en blanding av etylacetat:heksan = 90:10 (volum) ble det oppnådd 1 g av forbindelsen.

b) CM 40.803

En blanding av 0,55 g av det ovenfor fremstilte, beskyttede produkt og 6 ml trifluoreddiksyre ble omrørt i 45 minutter ved 20°C. Den ble konsentrert under vakuum til ca. 3 ml, hvorefter det ble utfelt ved tilsetning av eter. Det faste stoff ble frafiltrert og tørket over fosforpentoksyd. Det ble oppnådd 0,30 g av forbindelsen.

NMR-spektrum

1 H ved 8,5 ppm (NHCO, dublett, $J=9$ Hz), 6 H mellom 6,5 og 8,5 ppm (2 NH₂, 2 COOH, M) - 1 H ved 6,90 ppm (H tiazol, singlett) - 1 H ved 5,97 ppm (H₇, multipllett), 1 H ved 4,96 ppm (H₆, dublett, $J=4$ Hz), 1 H ved 4,45 ppm (CH₂S, A av systemet AB, $J_{AB}=13$ Hz), 1 H ved 3,90 ppm (CH₂S, B av systemet AB, $J_{AB}=13$ Hz), 2 H ved 3,85 ppm (CH₂S → 0, bred singlett), 6 H ved 1,45 ppm



Eksempler 3-5

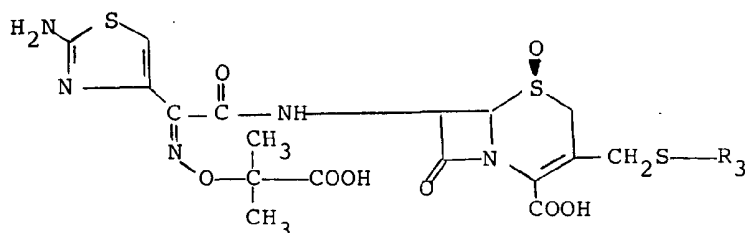
Fremgangsmåten i eksempel 2a) ble benyttet med bromderivatet fra eksempel 1a) som utgangsmateriale og med forskjellige tioler.

Deretter ble beskyttelsesgruppene fjernet fra de oppnådde forbindelser på den i eksempel 2b) angitte måte, hvorved det ble oppnådd forskjellige forbindelser (II) som er angitt i tabell 1:

159857

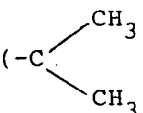
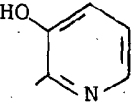
10

Tabell 1



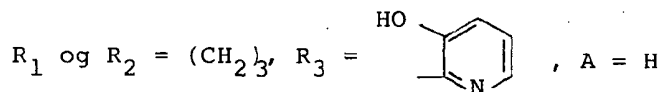
Eks. nr.	Produkt-kodenr.	R ₃	NMR-spektrum
3	40.804		<p>1 H ved 8,40 ppm (NHCO, dublett, J=9 Hz, 4 H mellom 8,5 og 10 ppm (NH₂, 2 COOH), 1 H ved 6,83 ppm (H tiazol, singlett), 1 H ved 5,96 ppm (H₇, dobbel dublett, J₁=9 Hz, J₂=4 Hz), 1 H ved 4,93 ppm (H₆, dublett, J=4 Hz), 1 H ved 4,60 ppm (CH₂S, A av systemet AB, J_{AB}=13 Hz), 1 H ved 4,05 ppm (CH₂S, B av systemet AB, J_{AB}=13 Hz), 2 H ved 3,81 ppm (CH₂S → 0, bred singlett), 6 H ved 1,42 ppm</p> <p> , singlett). </p>
4	40.805		<p>7 H mellom 8 og 10 ppm (NH triazol, 2 NH₂, 2 COOH, bred singlett), 1 H ved 8,45 ppm (NHCO, dublett, J=9 Hz), 1 H ved 6,85 ppm (H tiazol, singlett), 1 H ved 5,97 ppm (H₇, dobbel dublett, J₁=9 Hz, J₂=9 Hz, J₂=4 Hz), 1 H ved 4,95 ppm (H₆, dublett, J=4 Hz), 1 H ved 4,30 ppm (CH₂S, A av systemet AB, J_{AB}=13 Hz), 1 H ved 3,90 ppm (CH₂S, B av systemet AB, J_{AB}=13 Hz), 2 H ved 3,85 ppm (CH₂S →</p>

Tabell 1 (forts.)

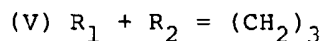
Eks. nr.	Produkt-kodenr.	R ₃	NMR-spektrum
			0, bred singlett), 6 H ved 1,45 ppm  (-C(CH ₃) ₂ -N, singlett).
5	40.953		5 H ved 9,0 ppm (2 COOH, NH ₂ , OH multiplett), 1 H ved 8,43 ppm (NHCO, dublett, J=9 Hz), 1 H ved 7,87 ppm (H ₆ pyridin, multiplett), 3 H ved 6,95 ppm (H ₄ og H ₅ pyridin, H tiazol, multiplett), 1 H ved 5,95 ppm (H ₇ , dobbel dublett, J ₁ =9 Hz, J ₂ =5 Hz), 1 H ved 4,95 ppm (H ₆ , dublett, J=5 Hz), 1 H ved 4,60 ppm (CH ₂ S, A av systemet AB, J _{AB} =13 Hz), 3 H ved 3,80 ppm (CH ₂ S→O og CH ₂ S, B av systemet AB, multiplett), 6 H ved 1,45 ppm (-C(CH ₃) ₂ -N, singlett).

Eksempel 6:

Synisomeren av 4-karboksy-7-[2-(2-amino-4-tiazoly1)-2-(1-karboksy-cyklobutyloksyimino)acetamido]-3 (3-hydroksy-2-pyridiny1tiometyl)-3-cefem-1-S-oksyd (CM 41646).



a) Synisomeren av 4-tert-butoksykarboksy-7-[2-(2-tritylamino-4-tiazoly1)-2-(1-tert-butylloksykarbonyl-1-cyklobutyloksyimino)-acetamido]-3 brommetyl-3-cefem-1-S-oksyd



159857

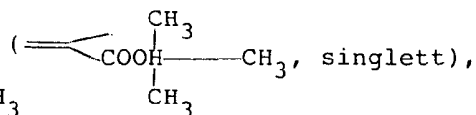
12

Til en løsning av 4,4 g 7-amino-3-brommetyl-3-cefem-1-5-oksyd-4-tert-butylkarboksylathydroklorid i 70 ml vannfri metylenklorid ble det under nitrogenatmosfære tilsatt 1,5 ml trietylamin, 5,1 g av synisomerer av 2-(tritylamino-4-tiazoly1)-2-(1-tert-butoksykarbonyl-1-cyklobutylloksyamino)eddiksyre, 2,4 g dicykloheksylkarbodiimid og 0,1 g 1-hydroksybenzotriazol. Etter omrøring i 1 time ved omgivelsestemperatur ble det dannete dicykloheksylurea frafiltrert, og løsningen ble konsentrert under vakuum til 20 ml.

Ved kromatografering i en søyle av 150 g silikagel og eluering med en blanding av heksan:etylacetat = 40:60 (volum) ble det etter avdamping av løsningsmidlet oppnådd 4,8 g av forbindelsen.

NMR-spektrum:

1 H ved 7,90 ppm (NHCO, dublett, $J=9$ Hz), 15 H ved 7,26 ppm (aromatisk H, singlett), 1 H ved 6,97 ppm (NH-trityl, bred singlett), 1 H ved 6,65 ppm (H tiazol, singlett), 1 H ved 6,18 ppm (H_7 , dobbel dublett, $J_1=9$ Hz, $J_2=4,5$ Hz), 2 H ved 3,4 ppm ($CH_2S \rightarrow O$, bred singlett), 6 H mellom 1,5 og 2,6 ppm (cyklobutyl, multipllett), 9 H ved 1,46 ppm



9 H ved 1,36 ppm $\left(\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{---COOH---CH}_3, \text{ singlett).} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array} \right.$

b) Synisomerer av 4-tert-butyl-karboksy-7-[2-tritylamino-4-tiazoly1)-2 (1-tert-butoksykarbonyl-1-cyklobutylloksyamino)acetamido]-3 (3-hydroksy-2-pyridinyltiometyl)-3-cefem-1-S-oksyd.

Til en løsning av 0,164 g 3-hydroksy-2-merkaptopyridin i 6 ml dimetylformamid ble det tilsatt 0,128 g kaliumbikarbonat og deretter 1 g av det ovenfor fremstilte bromderivat. Dette ble omrørt i 16 timer ved romtemperatur og deretter helt i 50 ml isvann. Bunnfallet ble frafiltrert og vasket med vann. Det faste stoff ble løst igjen i metylenklorid, tørket med magnesiumsulfat og konsentrert til 5 ml. Ved kromatografering gjennom en søyle av 20 g silikagel og eluering med en blanding av heksan:etylacetat = 40:60 (volum) ble det oppnådd 0,85 g av forbindelsen.

c) CM 41646

En løsning av 0,8 g av forbindelsen fra b) i 8 ml trifluor-

eddiksyre ble hensatt i 45 minutter ved omgivelsestemperatur, hvorefter den ble inndampet til tørr tilstand under vakuum, og resten ble behandlet med eter. Det faste stoff ble frafiltrert og tørket under vakuum i nærvær av fosforpentoksyd, hvorved det ble oppnådd 0,5 g av forbindelsen.

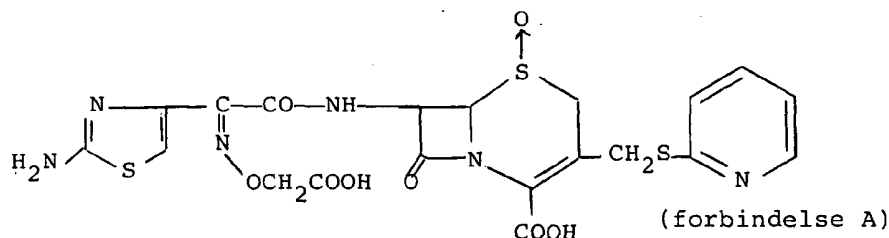
NMR-spektrum

1 H ved 10,40 ppm (OH, bred singlett), 1 H ved 8,70 ppm (NHCO, dublett, $J = 8$ Hz), 1 H ved 7,80 ppm (H_6 , pyridin, dublett, $J = 5$ Hz), 2 H ved 7,10 ppm (NH_2 , bred singlett), 2 H ved 6,95 ppm (H_4 , og H_5 , pyridin, multipllett), 1 H ved 6,80 ppm (H tiazol, singlett), 1 H ved 5,90 ppm (H_7 , dobbel dublett, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 5$ Hz), 1 H ved 4,95 ppm (H_6 , dublett, $J = 5$ Hz), 1 H ved 4,65 ppm ($CH_{(2)}$ singlett, dublett, $J = 14$ Hz), 3 H ved 3,80 ppm ($CH_2S \rightarrow O$ og $CH_{(2)}$ singlett, multipllett), 4 H ved 2,40 ppm ($CH_2C \begin{array}{l} | \\ COOH \\ | \\ CH_2 \end{array}$, multipllett), 2 H ved 1,90 ppm ($\begin{array}{c} \diagup \\ CH_2 \\ \diagdown \end{array}$, multipllett).

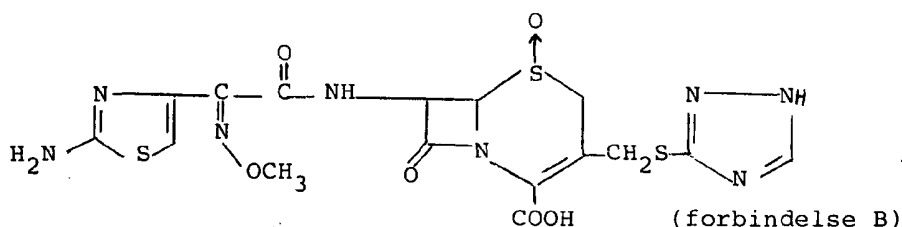
Forbindelsene (II) ble undersøkt vedrørende deres farmakologiske egenskaper, særlig deres bakteriostatiske virkning.

Den bakteriostatiske virkning in vitro ble bestemt i fast miljø ved fortynningsmetoden. De oppnådde resultater er uttrykt som minste inhiberende konsentrasjoner (CMI, $\mu g/ml$) og vedrører forskjellige stammer av tarmbakterier og Pseudomonas.

Som sammenlikning er det tilføyet resultater med preparater som er kjent fra belgisk patentskrift 866.038, nemlig Synisomeren av 4-karboksy-7-[2-(amino-4-tiazolyl)-2-karboksymetoksyimino]acetamido-3-(2-pyridyltiometyl)-3-cefem-1-S-oksyd:



Synisomeren av 4-karboksy-7-[2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-metoksyimino]acetamido-3-(1,2,4-triazol-3-yl-3-tiometyl)-3-cefem-1-S-oksyd.



De oppnådde resultater er angitt i tabell 2. Disse resultater viser en interessant aktivitet for forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen mot stammer som vanligvis er lite ømfintlige overfor antibiotika av cephalosporinfamilien, nemlig enterobakterier og Pseudomonas.

I forhold til forbindelsene som er betegnet A og B viser forbindelsene (II) en overraskende virkning mot Pseudomonas-stammene, en god virkning mot Enterobacter mens de oppviser en minst like god virkning som referanseproduktene overfor Proteus, Serratis og Escherichia coli.

Dessuten har forsøk utført på dyr ikke vist noen toksisitet for forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen kan følgelig anvendes som antibiotika i human- og veterinærmedisin. De kan anvendes ved alle bakterieinfeksjoner av ømfintlige bakterier.

De farmasøytiske preparater fremstilles av forbindelsene (II) i deres syreform, eller når deres løselighet er utilstrekkelig, i form av et salt.

De farmasøytiske preparater kan være faste eller flytende og foreligge f.eks. i form av tabletter, gelatinaktige piller, geler, granulater, pommader, kremer eller injiserbare preparater.

Doseringen kan variere innen vide grenser, særlig avhengig av typen og alvorligheten for infeksjonen som skal behandles og avhengig av administreringsmåten. Som oftest utgjør den hos voksne ved injisering mellom 0,250 og 4 g pr. dag.

Som eksempel på et farmasøytisk preparat som inneholder en av forbindelsene ifølge oppfinnelsene kan det fremstilles injiserbare ampuller som inneholder:

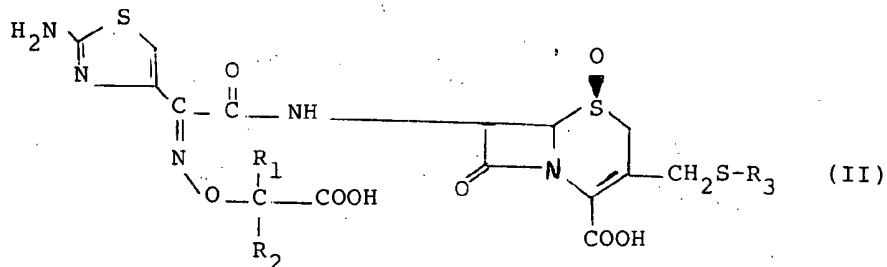
CM 40.953 1 g
 Vann for injiserbart preparat 5 ml
 Natriumkarbonat til pH = 6,5

Tabell 2

Forbindelse Stamme	40765	40803	40804	40805	40953	41646	A	B
Pseudomonas RL 112	4	4	8	4	8	16	256	512
Pseudomonas 8203	8	4	8	4	16	16	256	256
Pseudomonas 526	8	4	8	4	16	16	>256	512
Pseudomonas A 22 IP	8	8	8	8	16	32	>256	512
Pseudomonas 103 IFE	8	4	8	8	16	16	>256	256
Proteus 1510	0,125	≤ 0,125	≤ 0,125	≤ 0,125	≤ 0,125	-	0,25	0,25
Serratia RL 72	4	1	4	4	8	8	32	8
Enterobacter P 99	8	2	4	2	8	-	16	32

P A T E N T K R A V.

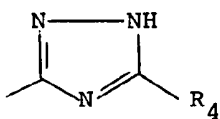
1. Analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk aktive cephalosporinderivater i syn-form som i 3-stilling har en tio-metylgruppe med en heterocyklisk gruppe og som har den generelle formel:



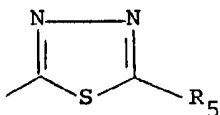
hvor:

R_1 og R_2 hver for seg er en metylgruppe, eller
 R_1 og R_2 sammen danner en 1,3-propylengruppe,
 R_3 er en heterocyklisk gruppe med formelen

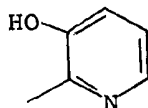
a)



b)

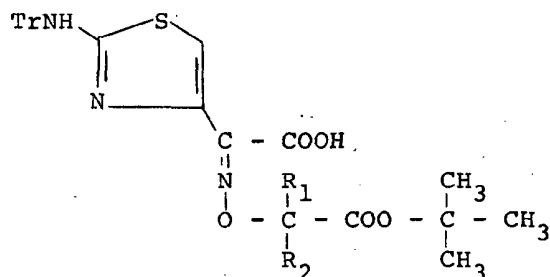


c)



farmasøytisk akseptable salter derav, k a r a k t e r i -
s e r t v e d følgende trinn:

a) at 4-tert-butyl-karboksy-7-amino-3-brommetyl-3-cefem-1-S-oksyd (III) acyleres med en syre med formelen



hvor R_1 og R_2 har de ovenfor angitte betydninger og Tr er en beskyttelsesgruppe, f.eks. trityl, hvorved syren er aktivert ved omdannelse til f.eks. anhydrid og acyleringen utføres i løsning i f.eks. dimetylformamid,

b) at den oppnådde forbindelse omsettes med en tiol med formelen R_3SH i et vanlig løsningsmiddel, såsom dimetylformamid, ved en temperatur på mellom 0 og $50^\circ C$, fortrinnsvis i nærvær av et alkalisk middel,

c) at beskyttelsesgruppene på amino- og syregruppene i den oppnådde forbindelse fjernes, f.eks. ved hydrolyse, samt eventuelt at syregruppen omdannes til farmasøytisk akseptabelt salt på i og for seg kjent måte.