

Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8104386**

Nederland

⑲ NL

-
- ⑤4 **Cefalosporinen, werkwijzen ter bereiding daarvan, tussenproducten daarvan, werkwijze ter bereiding van de tussenproducten, alsmede farmaceutische preparaten die de cefalosporinen als actieve component bevatten.**
- ⑤1 Int.Cl⁹: C07D 501/20, A61K 31/545.
- ⑦1 Aanvrager: Toyama Chemical Co., Ltd. te Tokio.
- ⑦4 Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.
Vereenigde Octrooibureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8104386.
- ②2 Ingediend 23 september 1981.
- ③2 Voorrang vanaf 25 september 1980, 12 november 1980, 13 december 1980.
- ③3 Land van voorrang: Japan (JP).
- ③1 Nummers van de voorrangsaanvragen: 132253/80 , 158184/80 , 175263/80 .
- ⑥2 --

-
- ④3 Ter inzage gelegd 16 april 1982.

De aan dit blad gehechte afdruk van de beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en) bevat afwijkingen ten opzichte van de oorspronkelijk ingediende stukken; deze laatste kunnen bij de Octrooiraad op verzoek worden ingezien.

Cefalosporinen, werkwijzen ter bereiding daarvan, tussenprodukten daarvan, werkwijze ter bereiding van de tussenprodukten, alsmede farmaceutische preparaten die de cefalosporinen als actieve component bevatten

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe cefalosporinen, werkwijzen ter bereiding daarvan, tussenprodukten ter bereiding van deze cefalosporinen, een werkwijze ter bereiding van de tussenprodukten alsmede farmaceutische preparaten die de cefalosporinen als actieve component
5 bevatten.

Er is een onderzoek uitgevoerd met het doel verbindingen te vinden met een breed antibacterieel spectrum, die een uitstekende antibacteriële activiteit vertonen ten opzichte van gram-positieve en gram-negatieve bacteriën, stabiel zijn tegen door bacteriën gevormd beta-lactamase,
10 een lage giftigheidsgraad hebben, bij orale zowel als parenterale toediening goed absorbeerbaar zijn, en een uitstekend therapeutisch effect hebben ten aanzien van ziekten bij mensen en dieren. Gebleken is dat nieuwe cefalosporinen die daardoor gekenmerkt zijn dat een gesubstitueerde of niet-gesubstitueerde aryl-, acylamino-, aromatische heterocyclische-, tri-
15 azolyl- of tetrazolylgroep op de 3-plaats van de cefemring aan de exomethyleengroep is gebonden, waarbij de genoemde aromatische heterocyclische groep door middel van een koolstof-koolstofbinding en de genoemde triazolyl- of tetrazolylgroep via een koolstof-stikstofverbinding is bevestigd, en de daarop volgende groep aan de aminogroep op de 7-plaats is gebonden,
20 de bovengenoemde uitstekende eigenschappen bezitten en kunnen worden voorgesteld door formule 1A van het formuleblad, waarin A, R³ en R⁴ de hierna vermelde betekenissen hebben.

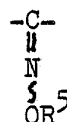
Doeleinden van de uitvinding zijn te voorzien in nieuwe cefalosporinen met de voornoemde chemische structuurkenmerken; in nieuwe cefalosporinen met een breed antibacterieel spectrum; in nieuwe cefalosporinen die stabiel zijn tegen door bacteriën gevormd beta-lactamase; nieuwe cefalosporinen met een lange giftigheidsgraad die bij zowel orale als parenterale toediening goed worden geabsorbeerd; en in nieuwe cefalosporinen met een uitstekend therapeutisch effect ten aanzien van ziekten bij
30 mensen en dieren.

verdere doeleinden van de uitvinding zijn te voorzien in een werkwijze ter bereiding van deze nieuwe cefalosporinen, in tussenprodukten ter

bereiding van deze nieuwe cefalosporinen alsmede een werkwijze ter bereiding van genoemde tussenprodukten.

Andere doeleinden en voordelen van de uitvinding zullen uit de nu volgende beschrijving blijken.

5 De nieuwe cefalosporinen volgens de uitvinding omvatten verbindingen voorgesteld door formule (1) van het formuleblad, en zouten daarvan, waarin R^1 een waterstofatoom of een carboxyl-beschermd groep voorstelt; R_2 een al dan niet gesubstitueerde aryl-, acylamino-, aromatische heterocyclische, triazolyl- of tetrazolylgroep voorstelt, welke aromatische he-
10 terocyclische groep via een koolstofkoolstofbinding aan de 3-exomethyleengroep is gebonden en welke triazolyl- of tetrazolylgroep via een koolstof-stikstofbinding aan de 3-exomethyleengroep is gebonden; R^3 een waterstof- of halogeenatoom voorstelt; R^4 een waterstofatoom of een aminogroep die beschermd of gesubstitueerd kan zijn voorstelt; A een groep voorstelt
15 met de formule $-CH_2-$ of een groep met de formule



waarin R^5 een waterstofatoom of een alkylgroep voorstelt en de golflijn een syn- of anti-isomeer of mengsel daarvan voorstelt; en B een water-
20 stofatoom of een lagere alkylgroep voorstelt.

In deze beschrijving betekent de uitdrukking "alkyl" tenzij anders vermeld een rechte of vertakte alkylgroep met 1-14 koolstofatomen, bij voorbeeld methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec.butyl, tert.butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, dodecyl; de uitdrukking "alkoxy"
25 een -O-alkylgroep met de bovengedefinieerde alkylgroep; de uitdrukking "lager alkyl" een rechte of vertakte alkylgroep met 1-5 koolstofatomen, bij voorbeeld methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec.butyl, tert.butyl, pentyl, de uitdrukking "lager alkoxy" een -O-lagere alkylgroep met de boven gedefinieerde lagere alkylgroep; de uitdruk-
30 king "acyl" een acylgroep met 1-12 koolstofatomen, bij voorbeeld acetyl, propionyl, butyryl, benzoyl, naftoyl, pentaancarboxonyl, cyclohexaancarboxonyl, furoyl, thenoyl; de uitdrukking "acyloxy" een -O-acylgroep met de boven gedefinieerde acylgroep, de uitdrukking "alkylthio" een -S-alkylgroep met de boven gedefinieerde alkylgroep; de uitdrukking "alkenyl"
35 een alkenylgroep met 2-10 koolstofatomen, bij voorbeeld vinyl, allyl, isopropenyl, 2-pentenyl, butenyl; de uitdrukking "alkynyl" een alkynylgroep met 2-10 koolstofatomen, bij voorbeeld ethynyl, 2-propynyl; de uit-

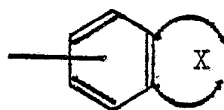
drukking "cycloalkyl" een cycloalkylgroep met 3-6 koolstofatomen, bij voorbeeld cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl; de uitdrukking "alkadiënyl" een alkadiënylgroep met 4-10 koolstofatomen, bij voorbeeld 1,3-butadiënyl, 1,4-hexadiënyl; de uitdrukking "cyclo-
5 alkenyl" een cycloalkenylgroep met 5-7 koolstofatomen, bij voorbeeld cyclopentenyl, cyclohexenyl; de uitdrukking "cycloalkadiënyl" een cycloalkadiënylgroep met 5-7 koolstofatomen, bij voorbeeld cyclopentadiënyl, cyclohexadiënyl; de uitdrukking "aryl" bij voorbeeld fenyl, naftyl, indanyl; de uitdrukking "aralkyl" een ar-lagere alkylgroep, bij voorbeeld benzyl,
10 fenethyl, 4-methylbenzyl, naftylmethyl; de uitdrukking "heterocyclische groep" een heterocyclische groep met ten minste één hetero-atoom, gekozen uit zuurstof, stikstof en zwavel, bij voorbeeld furyl, thiënyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, thiatriazolyl, oxatriazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyrri-
15 dyl, 3-(2-methyl-4-pyrrolinyl), 3-(4-pyrrolinyl), N-(methylpiperidinyl), chinolyl, fenazinyl, 1,3-benzodioxolanyl, benzofuryl, benzothiënyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, coumarinyl; de uitdrukking "heterocyclische alkyl" een groep bestaande uit een heterocyclische groep, zoals boven gedefinieerd, en een alkylgroep, zoals boven gedefinieerd; en de uitdruk-
20 king "halogeenatoom" fluor-, chloor-, broom- en jodiumatomen.

In de hierin vermelde formules is R¹ een waterstofatoom of een carboxyl-beschermdende groep. De carboxyl-beschermdende groepen die normaal in de penicilline- en cefalosporinetechniek zijn toegepast, zijn bruikbaar en omvatten estervormende groepen die door katalytische reductie,
25 chemische reductie of andere behandelingen onder milde omstandigheden verwijderd kunnen worden; estervormende groepen die gemakkelijk uit het levende organisme verwijderd kunnen worden; en andere bekende estervormende groepen die gemakkelijk verwijderd kunnen worden door behandeling met water of een alcohol, zoals organische silylgroepen, organische fosfor-
30 bevattende groepen of organische tin-bevattende groepen.

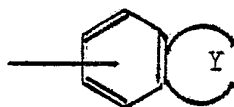
Voorbeelden van typerende carboxyl-beschermdende groepen zijn:

- (a) alkylgroepen
- (b) gesubstitueerde lagere alkylgroepen, waarvan ten minste één van de substituenten bestaat uit halogeen, nitro, carboalkoxy, acyl, alkoxy, oxo,
35 cyano, 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, acetidino, aziridino,

- pyrrolidino, piperidino, morfolino, thiomorfolino, pyrrolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, thiatriazolyl, oxatriazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, chinolyl, fenazinyll, benzofuryll, benzothiënyll, benzoxazolyl, benzothiazolyl,
- 5 coumarinyll, N-lager alkylpiperazino, 2,5-dimethyl-pyrrolidino, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidinyl, 4-methylpiperidino, 2,6-dimethylpiperidino, 3-(2-methyl-4-pyrrolinyll) 3-(4-pyrrolinyll), N-methylpiperidinyl, 1,3-benzodioxolanyl, alkylamino, dialkylamino, acyloxy, acylamino, acylthio, dialkylaminocarbonyll, alkoxy-carbonyllamino, alkenyloxy, aryloxy, aralkyl-
- 10 oxy, alicycleoxy, heterocyclisch oxy, alkoxy-carbonyloxy, alkenyloxy-carbonyloxy, aryloxy-carbonyloxy, aralkyloxy-carbonyloxy, alicyclische oxy-carbonyloxy, heterocyclische oxy-carbonyloxy, alkenyloxy-carbonyll, aryl-oxy-carbonyll, aralkyloxy-carbonyll, alicyclische oxy-carbonyll, heterocyclische oxy-carbonyll, alkylanilino en alkylanilino gesubstitueerd door halogeen,
- 15 lager alkyl of lager alkoxy;
- (c) cycloalkylgroepen, lagere-alkyl-gesubstitueerde cycloalkylgroepen, of [2,2-di(lager-alkyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methylgroepen;
- d) alkenylgroepen;
- e) alkynylgroepen
- 20 f) de fenylgroep, gesubstitueerde fenylgroepen, waarvan ten minste één van de substituenten wordt gekozen uit de onder (b) genoemde substituenten; of arylgroepen voorgesteld door de formule:



- waarin X -CH=CH-O-, -CH=CH-S-, -CH₂CH₂S-, -CH=N-CH=N-, -CH=CH-CH=CH-,
- 25 -CO-CH=CH-CO-, of -CO-CO-CH=CH-, of gesubstitueerde derivaten daarvan is, waarvan de substituenten worden gekozen uit die als boven genoemd onder (b), of de formule:

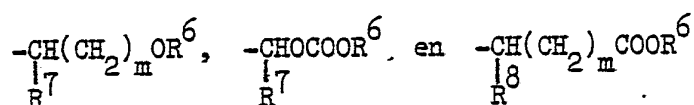


- waarin Y een lagere alkyleengroep zoals -(CH₂)₃- en -(CH₂)₄-, of gesub-
- 30 stitueerde derivaten daarvan is, waarvan de substituenten worden gekozen

- uit die als bovengenoemd onder b);
- (g) aralkylgroepen die gesubstitueerd kunnen zijn, waarvan ten minste één van de substituenten wordt gekozen uit die genoemd onder b);
- (h) heterocyclische groepen, die gesubstitueerd kunnen zijn, waarvan ten-
5 minste één van de substituenten wordt gekozen uit die vermeld onder b);
- (i) alicyclische indanyl- of ftalidylgroepen of gesubstitueerde derivaten daarvan, waarvan de substituent halogeen of methyl is; alicyclische tetrahydronaftylgroepen, of gesubstitueerde derivaten daarvan, waarvan de substituenten halogeen of methyl is; de tritylgroep, de cholesterylgroep,
10 of de bicyclo-[4,4,0]decylgroep;
- (j) alicyclische ftalidylideen-lagere alkylgroepen of gesubstitueerde derivaten daarvan, waarvan de substituent halogeen of een lagere alkoxygroep is.

De hierboven vermelde carboxyl-beschermende groepen zijn typerende
15 voorbeelden en men kan elke groep kiezen vermeld in de Amerikaanse octrooischriften 3.499.909; 3.573.296; 3.641.018 en de Duitse Offenlegungsschriften 2.301.014; 2,253,287 en 2.337.105.

Voorkeurscarboxyl beschermende groepen zijn die welke gemakkelijk uit een levend organisme verwijderd kunnen worden, zoals de 5-lagere
20 alkyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-ylgroepen, acyloxyalkylgroepen, acylthioalkylgroepen, ftalidylgroepen, indanylgroepen, de fenylgroep, gesubstitueerde of niet-gesubstitueerde ftalidylideen-lagere alkylgroepen of groepen voorgesteld door de formules



25 waarin R^6 een recht of vertakte, al dan niet gesubstitueerde alkyl-, alkenyl-, aryl-, aralkyl-, alicyclische of heterocyclische groep voorstelt, R^7 een waterstofatoom of een alkylgroep voorstelt, R^8 een waterstofatoom, een halogeenatoom of een al dan niet gesubstitueerde alkyl-, cycloalkyl-, aryl- of heterocyclische groep of $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-COOR}^6$ voorstelt,
30 waarin R^6 de voornoemde betekenissen heeft en n 0, 1 of 2 en m 0, 1 of 2 voorstelt.

De bovengenoemde carboxyl-beschermende voorkeursgroepen omvatten in het bijzonder 5-lagere alkyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl groepen, zoals 5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl, 5-ethyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl, 5-propyl-2-

oxo-1,3-dioxol-4-yl; acyloxy-alkylgroepen, zoals acetoxymethyl, pivaloyloxymethyl, propionyloxymethyl, butyryloxymethyl, iso-butyryloxymethyl, caleryloxymethyl, 1-acetoxy-ethyl, 1-acetoxy-n-propyl, 1-pivaloyloxy-ethyl, 1-pivaloyloxy-n-propyl-, acylthio-alkylgroepen, zoals acetylthio-
5 methyl, pivaloylthiomethyl, benzoylthiomethyl, P-chloorbenzoylthiomethyl, 1-acetylthioëthyl, 1-pivaloylthioëthyl, 1-benzoylthioëthyl, 1-(p-chloorbenzoylthio-)ethyl; alkoxymethylgroepen, zoals methoxymethyl, ethoxymethyl, propoxymethyl, iso-propoxymethyl, butyloxymethyl; alkoxycarbonyloxymethylgroepen, zoals methoxycarbonyloxymethyl, ethoxycarbonyloxy-
10 methyl, propoxycarbonylmethyl, isopropoxycarbonylmethyl, n-butyloxycarbonylmethyl, tert.butyloxycarbonylmethyl, 1-methoxycarbonyloxy-ethyl, 1-ethoxycarbonyloxy-ethyl, 1-propoxycarbonyloxy-ethyl, 1-isopropoxycarbonyloxy-ethyl, 1-butyloxycarbonyloxy-ethyl; alkoxycarbonylalkylgroepen, zoals methoxycarbonylmethyl, ethoxycarbonylmethyl; de ftalidylgroep; de
15 indanylgroep; de fenylgroep; en ftalidideenalkylgroepen, zoals 2-(ftalidylideen)ethyl, 2-(5-fluorftalidylideen)ethen, 2-(6-chloorftalidylideen)ethyl en 2-(6-methoxyftalidylideen)ethyl.

R^2 stelt een al dan niet gesubstitueerde aryl-, acylamino-, aromatische heterocyclische-, triazolyl- of tetrazolylgroep voor, welke
20 matische heterocyclische groep via een koolstof-koolstofbinding aan de 3-exomethyleengroep is gebonden, en welke triazolyl- of tetrazolylgroep via een koolstof-stikstofbinding aan de 3-exomethyleengroep is gebonden. Hierin wordt de acylaminogroep voorgesteld door de formule R^9CONH- , waarin R^9 bij voorbeeld een alkyl-, alkenyl-, alkadiënyl-, cycloalkyl-,
25 cycloalkenyl-, cycloalkadiënyl-, aryl-, aralkyl-, heterocyclische of heterocyclische-alkylgroep is. Deze aromatische heterocyclische groep omvat bij voorbeeld furyl, diënyl, pyridyl, benzofuryl, benzothiënyl, chinolyl, isochinolyl. De triazolyl- of tetrazolylgroep omvat 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl-, 1,2,3,4-tetrazolyl. Hoewel deze triazolyl-
30 en tetrazolylgroepen isomeren bevatten kan elk stikstofatoom in hun ring aan het 3-exomethyleen zijn gebonden. Al deze gevallen worden door de uitvinding omvat. Specifieke voorbeelden daarvan zijn 1-(1,2,3-triazolyl), 2-(1,2,3-triazolyl), 1-(1,2,4-triazolyl), 2-(1,2,4-triazolyl), 4-(1,2,4-triazolyl), 1-(1,2,3,4-tetrazolyl) en 2-(1,2,3,4-tetrazolyl).

35 Verder kunnen de aryl-, acylamino-, aromatische heterocyclische-, triazolyl- en tetrazolylgroepen voor R^2 gesubstitueerd zijn met ten minste een substituent zoals halogeen, alkyl, aralkyl, aryl, alkenyl,

hydroxyl, oxo, alkoxy, alkylthio, nitro, cyano, amino, alkylamino, di-
alkylamino, acylamino, aryl, acyloxy, acylalkyl, carboxyl, alkoxycarbo-
nyl, carbamoyl, aminoalkyl, N-alkylaminoalkyl, N,N-dialkylaminoalkyl,
hydroxyalkyl, hydroxyiminoalkyl, alkoxyalkyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonyl-
5 alkyl, aralkoxycarbonylalkyl, sulfoalkyl, sulfo, sulfamoylalkyl, sulfa-
moyl, carbamoylalkyl, carbamoylalkenyl, N-hydroxycarbamoylalkyl. Van deze
substituenten kunnen hydroxyl, amino en carboxyl beschermd zijn door een
geschikte beschermende groep, zoals gewoonlijk in deze techniek wordt
toegepast. Als beschermende groep voor de hydroxylgroep kunnen alle
10 groepen worden gebruikt die gewoonlijk voor de bescherming van de hydroxyl-
groep worden toegepast, in het bijzonder gemakkelijk verwijderbare acyl-
groepen, zoals benzyloxycarbonyl, 4-nitrobenzyloxycarbonyl, 4-broombenzyl-
oxycarbonyl, 4-methoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-dimethoxybenzyloxycarbonyl,
4-(fenyl-azo)benzyloxycarbonyl, tert.butylloxycarbonyl, 1,1-dimethyl-
15 propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, difenylmethoxycarbonyl, 2,2,2-tri-
chloorethoxycarbonyl, 2,2,2-tribroomethoxycarbonyl, 2-furfuryloxycarbonyl,
1-adamantyloxycarbonyl, 1-cyclopropylethoxycarbonyl, 3-chinolyloxycarbonyl,
acetyl, trifluoracetyl, en dergelijke evenals benzyl, trityl, methoxy-
methyl, 2-nitrofenylthio, 2,4-dinitrofenylthio en dergelijke.
20 Als beschermende groep voor de aminogroep kunnen alle groepen wor-
den gebruikt die gewoonlijk voor de bescherming van een aminogroep worden
toegepast, in het bijzonder gemakkelijk verwijderbare acylgroepen, zoals
trichloorethoxycarbonyl, tri-broomethoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, p-
tolueensulfonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl, o-broombenzyloxycarbonyl,
25 o-nitrofenylsulfenyl, (mono- di- of tri-(chlooracetyl, trifluoracetyl,
formyl, tert. amyloxycarbonyl, tert.,butoxycarbonyl, p-methoxybenzyloxy-
carbonyl, 3,4-dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-(fenylazo)benzyloxycarbonyl,
4-(4-methoxyfenylazo)-benzyloxycarbonyl, pyridine-1-oxyde-2-yl-methoxy-
carbonyl, 2-furfuryloxycarbonyl, difenylmethoxycarbonyl, 1,1-dimethyl-
30 propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, 1-cyclopropylethoxycarbonyl,
ftaloylsuccinyl, 1-adamantyloxycarbonyl en dergelijke, evenals makkelijk
verwijderbare groepen zoals trityl, 2-nitrofenylthio, 2,4-dinitrofenyl-
thio, 2-hydroxybenzylideen, 2-hydroxy-5-chloorbenzylideen, 2-hydroxy-1-
naftylmethyleen, 3-hydroxy-4-pyridylmethyleen, 1-methoxycarbonyl-2-pro-
35 pylideen, 1-ethoxycarbonyl-2-propylideen, 3-ethoxycarbonyl-2-butylideen,
1-acetyl-2-propylideen, 1-benzoyl-2-propylideen, 1-[N-(2-methoxyfenyl)-
carbamoyl]-2-propylideen, 1-[N-(4-methoxyfenyl)carbamoyl]-2-propylideen,

2-ethoxycarbonylcyclohexylideen, 2-ethoxycarbonylcyclopentylideen, 2-acetyloxycyclohexylideen, 3,3-dimethyl-5-oxocyclohexylideen en dergelijke, en andere amino beschermende groepen, zoals di- of tri-alkylsilylgroepen. Als beschermende groep voor de carboxylgroep kunnen alle groepen worden
5 gebruikt die gewoonlijk voor de bescherming van de carboxylgroep worden toegepast, in het bijzonder methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, tert.-butyl, n-butyl, benzyl, difenylmethyl, trityl, p-nitrobenzyl, p-methoxybenzyl, benzoylmethyl, acetylmethyl, p-nitrobenzoylmethyl, p-broombenzoylmethyl, p-methaansulfonylbenzoylmethyl, ftalimidomethyl, trichloorethyl,
10 1,1-dimethyl-2-propenyl, 1,1-dimethylpropyl, acetoxymethyl, propionyloxymethyl, pivaloyloxymethyl, 3-methyl-3-butinyl, succinimidomethyl, 1-cyclopropylethyl, methylsulfenylmethyl, fenylthiomethyl, dimethylaminomethyl, chinoline-1-oxyde-2-yl-methyl, pyridine-1-oxyde-2-yl-methyl, bis(p-methoxyfenyl)methyl, niet-metallische verbindingen zoals titaantetrachloride;
15 en silylverbindingen zoals dimethylchloorsilaan, zoals genoemd in de Japanse octrooiaanvraag 7073/71 en de Nederlandse octrooiaanvraag 71.05259.

In formule (1) stelt R^4 een waterstofatoom of een aminogroep voor die al dan niet beschermd of gesubstitueerd kan zijn. Als de beschermende groep voor de aminogroep kunnen groepen worden gebruikt die gewoonlijk
20 voor penicilline en cefalosporine worden toegepast, in het bijzonder de beschermende groepen voor de aminogroep vermeld voor R^2 . Als substituent voor de gesubstitueerde aminogroep kunnen bij voorbeeld de volgende groepen worden toegepast, alkyl, alkenyl, cycloalkyl, aryl, aralkyl en heterocyclische en heterocyclische-alkylgroepen. De aminogroep kan
25 door een of meer van deze substituenten gesubstitueerd zijn. Deze beschermende groepen en substituenten kunnen bovendien gesubstitueerd zijn met een of meer substituenten zoals halogeen, alkyl, nitro, hydroxyl, alkoxy, oxo, thio, alkylthio, acylamino, acyl, acyloxy, aryloxy, carboxyl, carbamoyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, carboxyalkyl, alkoxy-carbonyl, amino,
30 alkylamino, aminoalkyl, N-alkylaminoalkyl, sulfoalkyl, sulfo, sulfamoyl, carbamoylalkyl, aryl en heterocyclische groepen waarvan voorbeelden furyl en thiënyl zijn. De als substituent toegepast hydroxyl-, amino- en carboxylgroepen kunnen verder beschermd zijn door een geschikte beschermende groep zoals gewoonlijk wordt toegepast, in het bijzonder de beschermende groe-
35 pen voor hydroxyl-, amino- en carboxylgroepen vermeld voor R^2 .

A stelt $-\text{CH}_2-$ of $-\text{C}-$ voor,

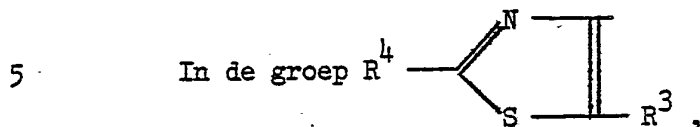


waarin R^5 een waterstofatoom of een alkylgroep voorstelt.

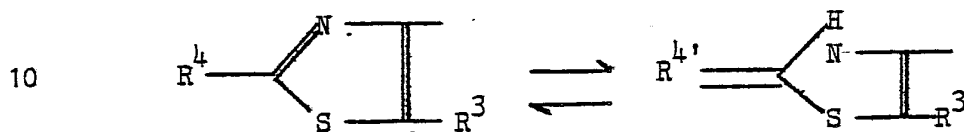
De oximeverbinding waarin A



voorstelt omvat de syn- en anti-isomeren, alsmede mengsels daarvan.



van formule (1) komen tautomeren voor wanneer R^4 een aminogroep is, welke beschermd of gesubstitueerd kan zijn, zoals aangetoond door de volgende evenwichtsvergelijking, waarbij genoemde tautomeren tevens door de uitvinding worden omvat;



waarin R^3 en R^4 de voornoemde betekenissen hebben en $\text{R}^{4'}$ een iminogroep, die beschermd of gesubstitueerd kan zijn voorstelt. Als beschermende groep voor de iminogroep in de voornoemde evenwichtsvergelijking voorgesteld door $\text{R}^{4'}$ kunnen groepen worden gebruikt die gewoonlijk voor penicilline en cefalosporine worden toegepast, in het bijzonder dezelfde groepen als de monovalente groepen van de beschermende groepen voor de aminogroep, zoals vermeld voor R^2 .

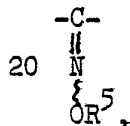
Als substituent voor genoemde gesubstitueerde iminogroep kunnen de substituenten voor de aminogroep worden toegepast zoals vermeld voor R^4 .

Als zouten van de verbinding voorgesteld door de formule (1) kunnen zouten worden genoemd van de basische of zure groep, die voor penicilline en cefalosporine bekend zijn, in het bijzonder zouten met minerale zuren zoals zoutzuur, salpeterzuur, zwavelzuur; zouten met organische carbonzuren zoals oxaalzuur, barnsteenzuur, mierzuur, trichloorazijnzuur, trifluorazijnzuur; en zouten met sulfonzuren zoals methaansulfonzuur, ethaansulfonzuur, benzeensulfonzuur, toluen-2-sulfonzuur, toluen-4-

sulfonzuur, mesityleensulfonzuur (2,4,6-trimethylbenzeensulfonzuur),
naftaleen-1-sulfonzuur, naftaleen-2-sulfonzuur, fenylmethaansulfonzuur,
benzeen-1,3-disulfonzuur, toluleen-3,5-disulfonzuur, naftaleen-1,5-
5 disulfonzuur, naftaleen-2,6-disulfonzuur, naftaleen-2,7-disulfonzuur,
benzeen-1,3,5-trisulfonzuur, benzeen-1,2,4-trisulfonzuur, naftaleen-1,3,5-
trisulfonzuur (als zouten van de basische groep) en zouten met alkali-
metalen, zoals natrium, een kalium; zouten met aardalkalimetalen,
zoals calcium en magnesium; ammoniumzouten, zouten met stikstof-
bevattende organische basen zoals procaine, dibenzylamine, N-benzyl-beta-
10 fenethylamine, 1-efeenamine, N,N-dibenzylethyleendiamine, triëthylamine,
trimethylamine, tributylamine, pyridine, dimethylaniline, N-methylpiperi-
dine, N-methylmorpholine, diëthylamine, dicyclohexylamine, (als zouten
van de zure groep).

Verder omvat de uitvinding alle optische isomeren, racemische
15 verbindingen en alle kristalvormen en hydraten van de verbindingen voor-
gesteld door formule (1) en de zouten daarvan.

Van de verbindingen volgens de uitvinding voorgesteld door for-
mule (1) hebben die de voorkeur waarin A een groep is voor gesteld door



waarbij die waarin R^5 een waterstofatoom of een methylgroep is, de meeste
voorkeur hebben. Wanneer R^5 een methylgroep is hebben syn-isomeren de
meeste voorkeur. Andere voorbeelden van voorkeursverbindingen zijn die
25 waarin R^2 en al dan niet gesubstitueerde triazolyl- of tetrazolylgroep
is, die aan de 3-plaats van de cefemring van de exomethyleengroep is ge-
bonden, waarvan die waarin R^2 een al dan niet gesubstitueerde 1,2,4-tri-
azolyl- of 2-(1,2,3,4-tetrazolylgroep) is bijzondere voorkeur hebben.

De resultaten van een proef voor het farmacologische effect van
30 typerende verbindingen volgens de uitvinding zijn als volgt:

(1) Anti-bacteriële activiteit.

Volgens de standaardmethode van de "Japanse Chemotherapeutic
Society [Chemotherapy vol. 23 blz. 1-2 (1975)], werd een cultuur, ver-
kregen door bacteriën bij 37°C gedurende 20 uur in hartinfusie-agar
35 ("Heart Infusion Broth van Eiken Kagakusha) te kweken, in een hartinfusie-
agarmedium (Eiken Kagakusha) geïnoculeerd en gedurende 20 uur bij 37°C
gekweekt, waarna de groei van de bacteriën visueel werd beoordeeld. De mini-

maal remmende concentratie waarbij de groei van bacteriën werd geremd werd als MRC (microg/ml) aangegeven. De hoeveelheid van de geïnoculeerde bacteriën was 10^4 cellen/plaatje (10^6 cellen/ml).

Proefverbindingen:

- 5 (A) Trifluorazijnzuurzout van 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoaceetamido]-3-[(3-aceetamido-1,2,4-triazolyl)methyl]-delta³-cefem-4-carbonzuur[Ⓢ],
- (B) Trifluorazijnzuurzout van 7-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoaceetamido]131(furan-2-yl-carboxamido)methyl-delta³-cefem-4-carbon-
- 10 zuur,
- (C) Trifluorazijnzuurzout van 7-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoaceetamido]-3-aceetamidomethyl-delta³-cefem-carbonzuur,
- (D) Trifluorazijnzuurzout van 7-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoaceetamido]-3-(4-hydroxybenzyl)-delta³-cefem-4-carbonzuur,
- 15 (E) Trifluorazijnzuurzout van 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoaceetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]-delta³-cefem-4-carbonzuur,
- (F) Trifluorazijnzuurzout van 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoaceetamide]-3-[2-(1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]-delta³-cefem-4-carbon-
- 20 zuur,
- (G) Trifluorazijnzuurzout van 71[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoaceetamido]-3-[1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]-delta³-cefem-4-carbonzuur,
- (H) Trifluorazijnzuurzout van 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoaceetamido]-3-[2-(5-amino-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]-delta³-cefem-4-
- 25 carbonzuur,
- (I) Trifluorazijnzuurzout van 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoaceetamido]-3-[2-(5-aceetamido-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]-delta³-cefem-4-carbonzuur,
- (J) Trifluorazijnzuurzout van 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxy-
- 30 iminoaceetamido]-2-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]-delta³-cefem-4-carbonzuur,
- (K) Trifluorazijnzuurzout van 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoaceetamido]-3-[2-(5-ethyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]-delta³-cefem-4-carbonzuur,
- 35 (L) Trifluorazijnzuurzout van 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoaceetamido]-3-[(3-chloor-1,2,4-triazolyl)methyl]-delta³-cefem-4-carbonzuur[Ⓢ],

(M) Trifluorazijnzuurzout van 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-aceetamido]-3-[2-(5-aceetamido-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]-delta³-cefem-4-carbonzuur, en

(N) Trifluorazijnzuurzout van 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)aceetamido]-3-5 [2-(1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]-delta³-cefem-4-carbonzuur.

Opmerking[¶]

Deze verbindingen werden verkregen volgens voorbeeld XXI en volgende naar de plaats van de binding 1,2,4-triazolyl is niet aangegeven aangezien de 1m2m4-triazoolgroep via een koolstof-stikstofbinding op de 3-plaats van 10 de cefemring aan de exomethyleengroep was gebonden, maar er kan niet bevestigd worden welk van de stikstofatomen van de 1,2,4-triazolylgroep op de 3-plaats van de cefemring aan de exomethyleengroep was gebonden. Bovendien is de plaats van de substituent aan de 1,2,4-triazolylgroep aangegeven uitgaande van de plaats van de substituent in de uitgangs- 15 verbinding. Hetzelfde is van toepassing wanneer niet kan worden bevestigd welke van de stikstofatomen in de 1,2,4-triazolylgroep op de 3-plaats van de cefemring aan de exomethyleengroep is gebonden. Bij voorbeeld worden de verbindingen waarin 3-methyl-1,2,4-triazool, 3-methylthio-1,2,4-triazool, 3-aceetamido-1,2,4-triazool, 3-chloor-1,2,4-triazool, 3-ethoxy- 20 carbonyl-1,2,4-triazool en dergelijke op de 3-plaats van de cefemring aan de exomethyleengroep zijn gebonden, resp. aangeduid als "---- -3-[(3-methyl-1,2,4-triazolyl)methyl]- ----", "---- -3-[(3-methylthio-1,2,4-triazolyl)methyl]- ----", "---- -3-[(3-aceetamido-1,2,4-triazolyl)methyl]- ----", "---- -3-[(3-chloor-1,2,4-triazolyl)methyl]- ----", of "---- -3-[(3-ethoxy- 25 carbonyl-1,2,4-triazolyl)methyl]- ----". De nomenclatuur van 1,2,3-triazolyl-gesubstitueerde verbindingen is dezelfde als de bovengenoemde methode voor 1,2,4-triazolyl-gesubstitueerde verbindingen.

T A B E L A Antibacteriële activiteit

Bacterie	Cefazo- line	MRC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)						
		A	B	C	D	E	F	G
<u>E. coli</u> NIHJ	1,56	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$
<u>E. coli</u> TK3 (Penicillinase- producerende bacteriën)	25	0,39	0,39	0,39	1,56	0,78	$\leq 0,1$	0,39
<u>Kl. pneumoniae</u> Y-50	1,56	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	0,2	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$
<u>Klebsiella spp</u> Y-72	>200	6,25	1,56	6,25	6,25	3,13	-	-
<u>Kl. pneumoniae</u> Y-41	3,13	0,2	0,2	0,2	0,78	0,2	$\leq 0,1$	0,2
<u>Ent. cloacae</u> IID977	>200	6,25	25	50	25	6,25	12,5	6,25
<u>Ser. marcescens</u> IID620	>200	0,78	0,2	1,56	3,13	3,13	0,39	1,56
<u>Pro. morgani</u> T-216	>200	0,2	0,39	0,78	0,78	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	0,2
<u>Pro. mirabilis</u> T-111	6,25	0,2	0,2	0,39	0,78	0,39	$\leq 0,1$	0,2
<u>Pro. mirabilis</u> T-100	-	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$	-	-
<u>Pro. vulgaris</u> GN76 (Cefalosporinase- producerende bacteriën)	>200	3,13	0,78	6,25	1,56	6,25	0,78	0,78
<u>Al. faecalis</u> B-1	100	50	12,5	12,5	25	3,13	3,13	12,5
<u>Aci. calcoaceticus</u> A-6	200	25	25	12,5	6,25	50	6,25	25

8 1 0 4 3 8 6

TABEL A (vervolg)

H	I	J	K	L	M	N
≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	0,39	0,39
0,78	0,39	0,39	0,39	0,39	1,56	1,56
0,2	≤0,1	≤0,1	0,2	≤0,1	0,78	0,39
-	-	-	-	-	-	-
0,39	0,2	≤0,39	0,78	0,39	0,78	0,78
12,5	-	-	-	-	-	-
0,78	-	-	-	-	-	-
0,78	-	-	-	-	-	-
0,39	≤0,1	0,2	0,78	0,78	0,78	0,78
-	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	0,39	0,39
1,56	-	-	-	-	-	-
12,5	-	-	-	-	-	-
25	-	-	-	-	-	-

8104386

(2) Proef met orale toediening.

Elke proefverbinding werd oraal toegediend aan muizen, (IRC mannetjes, 4 weken oud) in een dosis van 2 mg per muis, waarbij de hoeveelheid in de urine aanwezige verbinding werd bepaald. De resultaten 5 worden vermeld in tabel B. Na absorptie in het levende lichaam werd van alle proefverbindingen de estergroep gemakkelijk afgesplitst en werden de overeenkomende vrije carbonzuren verkregen. Derhalve werd het in de urine afgescheiden vrije carbonzuur quantitatief geanalyseerd en als de uit de urine afkomstige hoeveelheid bepaald.

10 Methode van toediening:

De proefverbinding werd gesuspendeerd in 0,5% CMC oplossing en vervolgens oraal toegediend.

Methode van quantitative analyse:

De quantitative analyse werd uitgevoerd door middel van een 15 papierschijfmethode met de proef-bacteriën als vermeld in tabel B.

TABEL B

Verbinding		Afkomstig uit urine (%) [⊗]	Proefbacteriën
A	R ¹	R ²	
-CH ₂ -	-CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃		<u>M. luteus</u> ATCC9341
-CH ₂ -	"		"
-C(=O)- N-OCH ₃	"	"	"
"	-CH-OCOC(CH ₃) ₃ CH ₃	"	"
-C(=O)- N-OCH ₃	-CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃		<u>Kl. pneumoniae</u> ATCC10031
-C(=O)- N-OH	"		<u>M. luteus</u> ATCC9341

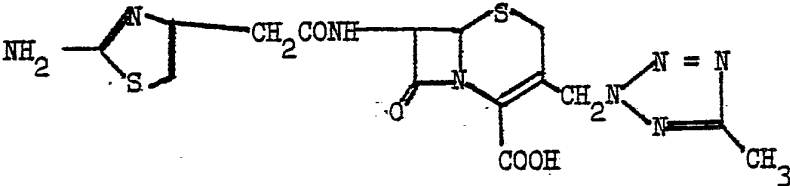
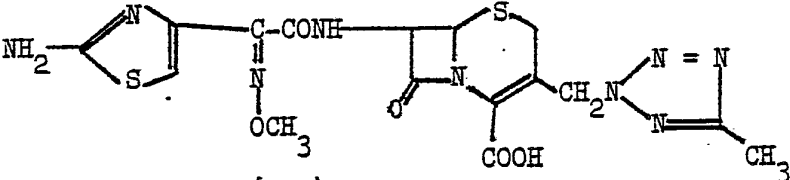
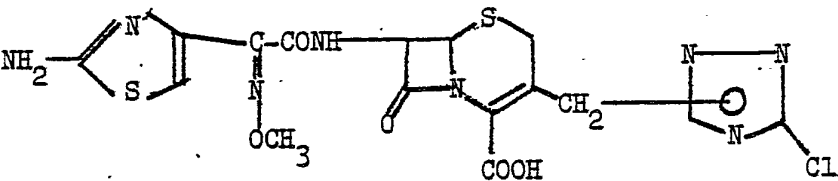
Opm.: [⊗] 0-4 uren; gemiddelde waarde van 5 gevallen

(3)

Acute giftigheidsproef.

Drie proefverbindingen werden intraveneus toegediend aan muizen (IRC, mannetjes, 4 weken oud) om de acute giftigheid te meten. De resultaten worden vermeld in tabel C.

TABEL C

Proefverbinding	LD ₅₀ (g/kg)
	3,0
 <p>—(syn)</p>	3,0
 <p>(syn)</p>	3,0

De verbindingen voorgesteld door formule (1) en de zouten daarvan kunnen aan mensen en dieren worden toegediend in de vorm van vrije zuren, niet-giftige zouten of fysiologisch aanvaardbare esters ter behandeling en voorkoming van bacteriële infectieziekten. Het heeft de voorkeur dat de verbindingen parenteraal worden toegediend in de vorm van vrije zuren of niet-giftige zouten of oraal toegediend in de vorm van fysiologisch aanvaardbare esters. In deze gevallen kunnen zij tot preparaten worden gevormd die in het algemeen voor cefalosporine-geneesmiddelen worden toegepast, zoals tabletten, capsules, poeders, granulaten, fijne korrels, siropen, injecties, druppelaars, zetpillen. Voor het samenstellen van de

voornoemde geneesmiddelen kunnen zonodig verdunningsmiddelen en/of toevoegsels worden gebruikt met inbegrip van dragers zoals zetmeel, lactose, saccharose, calciumfosfaat, calciumcarbonaat, bindmiddelen zoals arabische gom, zetmeel, kristallijne cellulose, carboxymethylcellulose en hydroxypropylcellulose, smeermiddelen zoals talk en magnesiumstearaat en desintegratiemiddelen, zoals carboxymethylcalcium en talk.

Bij humane toediening van de cefalosporinepreparaten volgens de uitvinding, worden de dosis en frequentie van de toediening afhankelijk van de toestand en de ziekte bepaald. Het is echter gebruikelijk het pre-
10 paraat oraal of parenteraal 1-4 maal per dag in een dosering van ongeveer 50-5000 mg cefalosporineverbinding volgens de uitvinding per volwassene toe te dienen.

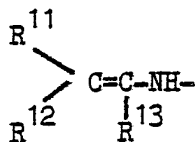
De uitvinding voorziet niet alleen in de verbindingen voorgesteld door formule (1) en zouten daarvan alsmede werkwijzen ter bereiding daar-
15 van, welke werkwijzen hierna zullen worden beschreven, maar tevens in de tussenprodukten voorgesteld door de formules (3b) (4) en (5) van het formuleblad en zouten daarvan, die hierna zullen worden beschreven, alsmede een werkwijze ter bereiding van een tussenprodukt voorgesteld door de formule (3a) en zouten daarvan, welke werkwijze hierna zal worden be-
20 schreven.

In de verbinding volgens formules 3, 3b, 4 en 5 hebben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A en B de voornoemde betekenissen; stelt R^{2a} een al dan niet gesubstitueerde triazolyl- of tetrazolylgroep voor die op de 3-plaats van de cefemring via een koolstof-stikstofbinding aan de hexamethyleengroep is
25 bevestigd, zoals toegelicht voor R^2 ; stelt R^{2b} een al dan niet gesubstitueerde 1,2,4-triazolyl- of 2-(1,2,3,4-tetrazolyl)groep voor; is R^{16} een halogeenatoom en heeft R^{10} de hierna vermelde betekenissen.

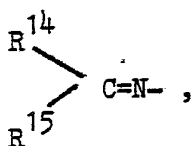
De werkwijzen ter bereiding van deze verbindingen volgens de uitvinding wordt voorgesteld door bij voorbeeld reactieschema's A-E van het
30 formuleblad.

Hoewel de tussenprodukten volgens de uitvinding en de zouten daarvan op zichzelf een antibacteriële activiteit bezitten, zijn zij bruikbare verbindingen die in de nieuwe cefalosporinen van formule (1) kunnen worden omgezet, zoals geïllustreerd in de voornoemde reactieschema's,
35 waarin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A, B en de binding \sim de voornoemde betekenissen hebben; B^1 een lagere alkoxygroep voorstelt als vermeld voor B; Y gelijk is aan $-S-$ of $-S^0-$; M^1 een alkalimetaal atoom of een aardalkali-

metaalatoom voorstelt, m^1 een geheel getal is van 1 of 2; R^{10} een aminogroep, een groep volgens de formule



5 voorstelt, waarin R^{11} , R^{12} en R^{13} , die gelijk of verschillend kunnen zijn, waterstofatomen of organische resten voorstellen die niet aan de reactie deelnemen, of een groep volgens de formule

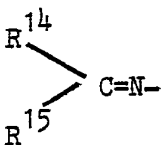


10 waarin R^{14} en R^{15} , die gelijk of verschillend kunnen zijn, waterstofatomen, of organische resten voorstellen die niet aan de reactie deelnemen; en R^{17} een al dan niet gesubstitueerde acyloxy- of carbamoyloxygroep voorstelt.

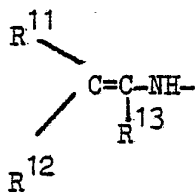
In de verbindingen voorgesteld door formules (2) en (3) en de zouten daarvan, omvat R^{10} een aminogroep, een groep voorgesteld door de formule



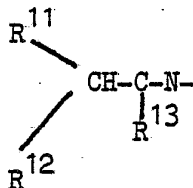
en een groep voorgesteld door de formule



en de groep voorgesteld door de formule



alsmede een groep voorgesteld door de formule



welk een isomeer van de voornoemde is.

5 Als de organische resten die niet aan de reactie bij R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} en R^{15} in de voornoemde formules deelnemen kunnen al dan niet gesubstitueerde alifatische, alicyclische, aromatische, aralifatische, heterocyclische en acylresten worden gebruikt, waarbij in het bijzonder de volgende groepen kunnen worden vermeld:

10 (1) Alifatische resten:

bij voorbeeld de alkylgroepen en alkenylgroepen,

(2) Alicyclische resten:

bij voorbeeld cycloalkylgroepen en cycloalkenylgroepen,

(3) Aromatische resten:

15 bij voorbeeld arylgroepen,

(4) Aralifatische resten:

bij voorbeeld aralkylgroepen,

(5) Heterocyclische resten:

bij voorbeeld heterocyclische groepen,

20 (6) Acylgroepen:

acylgroepen die verkregen kunnen worden uit organische carbonzuren, waarbij als voorbeelden van deze organische carbonzuren kunnen worden genoemd alifatische carbonzuren, alicyclische carbonzuren; alicyclo-alifatische carbonzuren; aromatisch-gesubstitueerde alifatische carbonzuren; 25 aromatische-oxyalifatische carbonzuren; aromatische-thioalifatische carbonzuren; heterocyclisch-gesubstitueerde alifatische carbonzuren; heterocyclische-oxy-alifatische carbonzuren; of heterocyclische-thioalifatische carbonzuren; organische carbonzuren, waarin een aromatische ring, alifa-

tische groep of alicyclische groep door middel van een zuurstof-, stikstof- of zwavelatoom aan de carbonylgroep is gebonden; aromatische carbonzuren; heterocyclische carbonzuren en dergelijke.

Als alifatische carbonzuren kunnen worden genoemd mierzuur, azijnzuur, propionzuur, butaanzuur, isobutaanzuur, pentaanzuur, methoxyazijnzuur, methylthioazijnzuur, acrylzuur, crotonzuur, en als alicyclische carbonzuren kan worden genoemd cyclohexaanzuur; als alicyclo-alifatische carbonzuren cyclopentaanazijnzuur, cyclohexaanazijnzuur, cyclohexaanpropionzuur, en cyclohexadieenazijnzuur.

10 Als aromatische rest in de voornoemde organische carbonzuren kunnen de eerder als voorbeelden genoemde arylgroepen en als de heterocyclische ring de eerder als voorbeelden genoemde heterocyclische groepen worden toegepast.

Verder kunnen de afzonderlijke groepen waardoor deze organische 15 carbonzuren worden gevormd gesubstitueerd zijn met een substituent zoals halogeen, hydroxyl, beschermd hydroxyl, alkyl, alkoxy, acyl, nitro, amino, beschermd amino, carboxyl, beschermd carboxyl.

Als de beschermende groep voor amino kunnen de hydroxyl- en carboxylgroepen, de beschermende groepen vermeld voor R^2 , worden toegepast.

20 De derivaten van de verbinding volgens formule (2) aan de carboxylgroep omvatten bij voorbeeld:

(a) Esters:

Esters die gewoonlijk voor penicilline en cefalosporine worden toegepast, in het bijzonder de esters vermeld met betrekking tot R^1 .

25 (b) Anhydriden van de carboxylgroep

met N-hydroxysuccinimide, N-hydroxyftalimide, dimethylhydroxylamine, diethylhydroxylamine, 1-hydroxypiperidine en oxime.

(c) Amiden:

30 Zuur amiden, N-gesubstitueerde zuuramiden en N,N-digesubstitueerde zuuramiden, in het bijzonder N-alkylzuuramiden zoals N-methylzuuramide, N-ethylzuuramide en dergelijke; N-aryluuramiden, zoals N-fenylzuuramide, N,N-dialkylzuuramiden zoals N,N-dimethylzuuramiden, N,N-diethylzuuramide, N-ethyl-N-methylzuuramide; en zuuramiden met imidazool, 4-gesubstitueerd imidazool en triazoolpyridon.

35 Als de acyloxy- en carbamoyloxygroepen voor R^{17} kunnen in het bijzonder worden genoemd alkanoyloxygroepen, zoals acetoxy, propionyloxy, butyryloxy; alkanoyloxygroepen zoals acryloyloxy; aroyloxy zoals benzoyl-

oxy; naftoyloxy en carbamoyloxygroepen. Deze kunnen gesubstitueerd zijn met een of meer substituenten, zoals halogeen, nitro, alkyl, alkoxy, alkylthio, acyloxy, acylamino, hydroxyl, carboxyl, sulfamoyl, carbamoyl, carboalkoxycarbamoyl aroylcarbamoyl, carboalkoxy sulfamoyl, aryl en
5 carbamoyloxy.

In de voornoemde substituenten aan R^{17} kunnen de hydroxyl-, amino- en carboxylgroepen beschermd zijn met gebruikelijke beschermende groepen. Als beschermende groepen kunnen die worden gebruikt als vermeld voor R^2 .

10 De zouten vermeld in het voornoemde reactieroutediagram omvatten zowel de zouten aan de zuurgroep als de zouten aan de basische groep, in het bijzonder de zouten vermeld voor de verbinding voorgesteld door formule (1).

De uitvinding omvat tevens alle isomeren van de tussenprodukten
15 (bij voorbeeld syn- en anti-isomeren, tautomeren, optische isomeren) alsmede de mengsels, kristallijne vormen en hydraten daarvan.

Verder wordt een verklaring gegeven van de werkwijze ter vorming van de verbindingen voorgesteld door de formules (1), met inbegrip van (1a), (1b), (1c), (1d) en (1e), (3) met inbegrip van (3a), (3b), (4) (met
20 inbegrip van (4a)), (5), (8) en (10) en de zouten daarvan. De reactieroutes ter bereiding van deze verbindingen worden geïllustreerd in voornoemde reactieschema's van het formuleblad.

(1) In de omzettingsreactie aan de 3-plaats van route 1 kunnen de 7-gesubstitueerde of niet-gesubstitueerde amino-3-gesubstitueerde methyl- Δ^3 -
25 cefem-4-carbonzuren voorgesteld door de formule (3) met inbegrip van (3a) (3b), (hetgeen eveneens in de verdere beschrijving van toepassing is) of de zouten daarvan worden bereid door cefalosporanzuur voorgesteld door formule (2) of een carboxylgroepderivaat daarvan of een zout daarvan met een al dan niet gesubstitueerde aromatische koolwaterstofgroep, een al
30 dan niet gesubstitueerde nitylverbinding, een al dan niet gesubstitueerde aromatische heterocyclische verbinding of triazool of tetrazool, die substituenten op de koolstofatomen in de ring kunnen hebben, in een organische oplosmiddel in aanwezigheid van een zuur of een zure complexe verbinding in reactie te brengen en aansluitend desgewenst de beschermende
35 groep te verwijderen, de carboxylgroep te beschermen of de carboxylgroep in een zout om te zetten. Verder kan de substituent aan de 7-aminogroep zonodig volgens gebruikelijke methoden worden verwijderd, waarbij een

7-niet gesubstitueerde aminoverbinding wordt verkregen.

Volgens deze bereidingswerkwijze kan de verbinding voorgesteld door formule (2), een carboxylgroepderivaat daarvan of een zout daarvan, in reactie worden gebracht met een al dan niet gesubstitueerde aromatische koolwaterstof, waarbij een verbinding wordt verkregen volgens formule (3) of een zout daarvan, waarin R^2 de overeenkomende aromatische koolwaterstofgroep is, of op soortgelijke wijze in reactie worden gebracht met een al dan niet gesubstitueerde nitrilverbinding, waarbij een verbinding wordt verkregen volgens formule (3) of een zout daarvan, waarin R^2 de overeenkomende acylaminogroep is, of op soortgelijke wijze in reactie gebracht met een al dan niet gesubstitueerde aromatische heterocyclische verbinding, waarbij een verbinding wordt verkregen volgens formule (3) of een zout daarvan, waarin R^2 de overeenkomende aromatische heterocyclische groep is, of op soortgelijke wijze in reactie worden gebracht met triazool of tetrazool, die substituenten op de koolstofatomen in de ring kunnen hebben, waarbij een verbinding wordt verkregen volgens formule (3) of een zout daarvan, waarin R^2 de overeenkomende, al dan niet gesubstitueerde, triazolyl of tetrazolylgroep is, (nl. een verbinding volgens formule (3a) of een zout daarvan). In alle voornoemde gevallen wordt de reactie uitgevoerd volgens een industrieel gemakkelijke werkwijze, waarbij het produkt in hoge opbrengst met hoge zuiverheid wordt verkregen.

Als de al dan niet gesubstitueerde aromatische koolwaterstof, die in deze reactie de reactiecomponent is, kan een aromatische koolwaterstof worden gebruikt overeenkomende met de al dan niet gesubstitueerde aromatische koolwaterstofgroep voor R^2 , nl. een aromatische koolwaterstof voorgesteld door R^2H (R^2 betekent een al dan niet gesubstitueerde aromatische koolwaterstofgroep als boven vermeld voor R^2). Als de al dan niet gesubstitueerde nitrilverbinding kan op soortgelijke wijze een nitrilverbinding worden toegepast overeenkomende met de al dan niet gesubstitueerde acylaminogroep voor R^2 , nl. een nitrilverbinding voorgesteld door R^9CN (R^9 heeft de voornoemde betekenissen). Als de al dan niet gesubstitueerde aromatische heterocyclische verbinding kan op soortgelijke wijze een aromatische heterocyclische verbinding worden toegepast overeenkomende met de al dan niet gesubstitueerde aromatische heterocyclische groep voor R^2 , nl. een aromatische heterocyclische verbinding voorgesteld door R^2H (R^2 betekent de al dan niet gesubstitueerde aromatische heterocyclische groep vermeld voor R^2). Als de triazool- of tetrazoolgroepen, die substi-

tuenten aan de koolstofatomen in de ring kunnen hebben, kunnen op soortgelijke wijze worden toegepast triazool of tetrazool overeenkomende met de al dan niet gesubstitueerde triazolyl- of tetrazolylgroep voor R^2 , nl. een triazool- of tetrazoolgroep voorgesteld door R^2H (R^2 betekent 5 de al dan niet gesubstitueerde triazool- of tetrazolylgroepen boven genoemd, voor R^2).

In deze triazolen en tetrazolen komen tautomeren voor zoals getoond in reactieschema F van het formuleblad. Hierin stelt R een waterstofatoom of de substituenten als boven vermeld voor R^2 voor, waarbij de twee R 10 symbolen gelijk of verschillend kunnen zijn.

Alle isomeren en alle mengsels daarvan kunnen in de reactie worden toegepast.

De triazolen en tetrazolen, die substituenten aan de koolstofatomen in de ring kunnen hebben, kunnen zonodig voor de reactie worden toegepast in de vorm van een basisch zout of een zuurzout. Als basisch zout 15 gepast in de vorm van een basisch zout of een zuurzout. Als basisch zout en zuurzout kunnen dezelfde zoutvormen worden toegepast als de zouten in de carboxylgroep en de aminogroep vermeld voor het zout van de verbinding voorgesteld door formule (1). Het zout van de verbinding voorgesteld door formule (2) kan vooraf worden geïsoleerd en vervolgens toegepast of in 20 situ worden bereid.

Als zure of zure complexe verbinding toegepast in de voornoemde reactie kunnen protonzuren, Lewiszuren en complexe verbindingen van Lewiszuren worden toegepast. Als protonzuur kunnen worden vermeld zwavelzuren, sulfonzuren en superzuren (de uitdrukking "superzuren" betekent zuren 25 sterker dan 100%'s zwavelzuur en omvat sommige van de voornoemde zwavelzuren en sulfonzuren). In het bijzonder kunnen worden genoemd zwavelzuur, chloorzwavelzuur, fluorzwavelzuur en dergelijke als zwavelzuren, alkyl (mono- of di-)sulfonzuren, bij voorbeeld methaansulfonzuur, trifluor-methaanzuur, en dergelijke en aryl (mono-, di- of tri-)sulfonzuren, bij 30 voorbeeld p-tolueensulfonzuur en dergelijke als sulfonzuren, en perchloorzuur, magisch zuur (FSO_3H-SbF_3), FSO_3H-AsF_5 , $CF_3SO_3H-SbF_5$, $HF-BF_3$, $H_2SO_4-SO_3$, als superzuren. Als Lewiszuur kan boriumtrifluoride worden vermeld. Als de complexe verbinding van Lewiszuur kunnen complexe zouten van boriumtrifluoride met dialkylethers, zoals diëthylether, di-n-propyl- 35 ether, di-n-butylether en dergelijke, complexe zouten van boriumtrifluoride met aminen, zoals ethylamine, n-propylamine, n-butylamine, triëthanolamine; complexe zouten van boriumtrifluoride met carbonzouresters, als

ethylformiaat, ethylacetaat; complexe zouten van boriumtrifluoride met alifatische zuren, zoals azijnzuur, propionzuur; complexe zouten van boriumtrifluoride met nitrilen zoals acetonitrile en propionnitrile, worden genoemd.

5 Als het organische oplosmiddel voor deze reactie kunnen alle organische oplosmiddelen worden gebruikt die de reactie niet ongunstig beïnvloeden, waarbij in het bijzonder kunnen worden genoemd nitroalkanen, zoals nitromethaan, nitroëthaan, nitropropaan; organische carbonzuren, zoals mierzuur, azijnzuur, trifluorazijnzuur, dichloorazijnzuur, propion-
10 zuur; ketonen zoals aceton, methylethylketon, methylisobutylketon; ethers zoals diëthylether, diisopropylether, dioxan, tetrahydrofuran, ethyleenglycoldimethylether, anisool; esters, zoals ethylformiaat, diëthylcarbonaat, methylacetaat, ethylacetaat, ethylchloracetaat, butylacetaat; nitrilen zoals acetonitril, butyronitril; en sulfolanen zoals sulfolan.
15 Deze oplosmiddelen kunnen afzonderlijk of in mengsels van twee of meer worden toegepast. Verder kunnen complexe verbindingen uit deze organische oplosmiddelen en Lewiszuren als oplosmiddel worden gebruikt. De hoeveelheid van het zuur of de complexe verbinding van het zuur is 1 mol of meer per mol van de verbinding voorgesteld door de formule (2) of een carboxyl-
20 groep derivaat daarvan of het zout daarvan en deze kan afhankelijk van de omstandigheden worden gevarieerd. Het heeft in het bijzonder de voorkeur het zuur of de complexe verbinding van het zuur toe te passen in een hoeveelheid van 2-10 mol per mol van het laatstgenoemde. Wanneer de complexe verbinding van het zuur wordt toegepast, kan deze op zichzelf als
25 oplosmiddel worden toegepast of een mengsel van twee of meer complexe verbindingen kan worden gebruikt.

De hoeveelheid van de aromatische koolwaterstof, nitrilverbinding, aromatische heterocyclische verbinding of triazool of tetrazool toegepast als reactiecomponent van de voornoemde reactie in 1 mol of meer per mol
30 van de verbinding voorgesteld door de formule (2) of een carboxylgroep-derivaat daarvan of een zout daarvan. Bijzondere voorkeur heeft een hoeveelheid van 1,0-5,0 mol per mol van laatstgenoemde.

Deze reactie wordt gewoonlijk uitgevoerd bij een temperatuur van 0-80°C en de reactieperiode duurt in het algemeen verscheidene minuten tot
35 tientallen uren. Indien water in het reactiesysteem aanwezig is kunnen ongewenste nevenreacties ontstaan, zoals lactonisering van de uitgangsverbinding of het produkt en splitsing van de beta-lactamring. Om deze

reden wordt het reactiesysteem bij voorkeur in droge toestand gehouden. Teneinde aan deze eis te kunnen voldoen kan aan het reactiesysteem een geschikte hoeveelheid van een dehydraterend middel worden toegevoegd, zoals een fosforverbinding (bij voorbeeld fosforpentoxyde, polyfosforzuur, 5 fosforpentachloride, fosfortrichloride, fosforoxychloride), een organisch silyleringsmiddel (bij voorbeeld N.O-bis(trimethylsilyl)aceetamide, trimethylsilylaceetamide, trimethylchlorosilaan, dimethyldichloorsilaan), een organisch zuurchloride (bij voorbeeld acetylchloride, p-tolueensulfonylchloride), een zuuranhydride (bij voorbeeld azijnzuuranhydride, tri- 10 fluorazijnzuuranhydride), een anorganisch droogmiddel (bij voorbeeld droog magnesiumsulfaat, droog calciumchloride, moleculaire zeven, calciumcarbide).

Indien een carboxylgroepderivaat van de verbinding volgens formule (2) als uitgangsverbinding in de voornoemde reactie wordt toegepast 15 kan in sommige gevallen, afhankelijk van de behandeling na de reactie, de overeenkomende verbinding volgens formule (3) met een vrije carboxylgroep op de 4-plaats van de cefemring worden verkregen. De overeenkomende verbinding met formule (3) met een vrije carboxylgroep op de 4-plaats kan echter tevens worden verkregen door de verwijderingsreactie op gebruikelijke wijze uit te voeren. 20

Wanneer een verbinding met formule (3), waarin R^1 een waterstofatoom is, in deze reactie wordt verkregen kan deze op gebruikelijke wijze worden veresters of in een zout omgezet. Wanneer een verbinding met formule (3), waarin R^1 een estergroep is, wordt verkregen, kan deze op gebruikelijke wijze aan een verwijderingsreactie worden onderworpen, waarbij een verbinding wordt gevormd met formule (3), waarin R^1 een waterstofatoom is, die aansluitend in een zout of naar keuze een andere ester kan worden omgezet. Wanneer een verbinding met formule (3), waarin R^1 een zoutvormende groep is, wordt verkregen, kan deze op gebruikelijke 25 wijze aan een ontzoutingsreactie worden onderworpen, waarbij een verbinding wordt verkregen met formule (3), waarin R^1 een waterstofatoom is, naar keuze een verbinding waar R^1 een estergroep is. 30

Wanneer de substituent gebonden aan de aromatische koolwaterstof, nitrilverbinding, aromatische heterocyclische verbinding of het koolstofatoom in de ring van het triazool of tetrazool, die in de voornoemde 35 reactie reactiecomponenten zijn, wordt vervangen door hydroxyl, amino of carboxyl, kan de gewenste verbinding worden verkregen door eerst deze

groepen met de voornoemde beschermende groep te beschermen alvorens de reactie wordt uitgevoerd en deze vervolgens na voltooiing van de reactie aan de gebruikelijke verwijderingsreactie van de beschermende groepen te onderwerpen.

5 Wanneer een verbinding met formule (3), waarin R² een al dan niet gesubstitueerde arylgroep of een aromatische heterocyclische groep is, die door middel van een koolstof-koolstofbinding op de 3-plaats van de cefemring aan de exomethyleengroep is gebonden, wordt verkregen, kan behalve de omzettingsreactie op de 3-plaats een bekende methode worden
10 aangewend waardoor een penicilline als uitgangsmateriaal aan thiazolydimeringopening wordt onderworpen, vervolgens aan de reactie met 3-R²prop-2-nylbromide ter ringopening en daarna aan een reeks reacties ter vorming van een dihydrothiadineringsring (nl. de cefalosporineketen) (zie de Japanse octrooiaanvraag 5.393/75). J.M.C., 20, 1082 (1977); ibid, 20,
15 1086 (1977).

Wanneer in de voornoemde reactie een verbinding met formule (3), waarin B een waterstofatoom is, wordt verkregen, kan deze worden omgezet in een verbinding met formule (3), waarin B een lagere alkoxygroep is door de 7-alfa plaats van de verbinding met formule (3) op in deze tech-
20 niek bekende wijze te alkoxyleren (the Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan, dl 35, 568-574 (1977)).

(2). De acyleringsreacties van routes 1-4 kunnen alle op praktisch dezelfde wijze worden uitgevoerd. In deze acyleringsreacties wordt een verbinding voorgesteld door formule (3) of een zout daarvan in reactie ge-
25 bracht met een verbinding voorgesteld door formules (6), (7), (9), (12) of (13) of een reactief derivaat daarvan, waarbij een verbinding wordt verkregen voorgesteld door de formules (1), (4), (5), (8) of (10) of een zout daarvan.

Als reactieve derivaten van de verbindingen voorgesteld door for-
30 mules (6), (7), (9), (12) en (13) kunnen in het bijzonder worden vermeld zuurhalogeniden, zuuranhydriden, gemengde zuuranhydriden, actieve zuuramiden, actieve esters en de reactieve derivaten gevormd tussen Vilsmeier reagens en de verbinding voorgesteld door de formules (6), (7), (12), (9) of (13). Als gemengd zuuranhydride kunnen gemengde zuuranhydriden met
35 monoalkylcarbonaten worden toegepast, zoals monoëthylcarbonaat, monoisobutylcarbonaat; en gemengde zuuranhydriden met lagere alkaanzuren, naar keuze gesubstitueerd met halogeen, zoals pivalinezuur en trichloorazijn-

zuur. Als actieve zuuramiden kunnen bij voorbeeld N-acylsaccharine, N-acylimidazool, N-acylbenzoylamide, N,N'-dicyclohexyl-N-acylureum en N-acylsulfonamide worden toegepast. Als actieve ester kunnen bij voorbeeld cyanomethylesters, gesubstitueerde fenylesters, gesubstitueerde benzyl-
5 esters en gesubstitueerde thiënylesters worden gebruikt.

Als dergelijke reactieve Vilsmeier reagens derivaten kunnen de reactieve Vilsmeier reagensderivaten worden toegepast verkregen door een zuuramide, zoals dimethylformamide of N,N-dimethylaceetamide, in reactie te brengen met een halogeneringsmiddel, zoals fosgeen, thionylchloride,
10 fosfortrichloride, fosfortribromide, fosforoxychloride, fosforoxybromide, fosforpentachloride, trichloormethylchlorformiaat en oxalylchloride.

Wanneer de verbinding volgens de formules (6), (7), (9), (12) of (13) in de toestand van een vrij zuur of zout wordt toegepast, wordt een geschikt condenseermiddel toegepast. Als condenseermiddel kunnen worden
15 gebruikt, N,N'-di-gesubstitueerde carbodiimiden, zoals N,N'-dicyclohexyl-carbodiimide, azolideverbindingen, zoals N,N'-thionyl-diimidazool, dehydrateringsmiddelen, zoals N-ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydroxychinoline, fosforoxychloride, of alkoxyacetyleen, 2-halogeopyridiniumzouten zoals 2-chloorpyridiniummethyljodide of 2-fluorpyridiniummethyljodide.

20 Deze acyleringsreacties worden in het algemeen inteen geschikt oplosmiddel in aan- of afwezigheid van een base uitgevoerd. Als oplosmiddelen worden dikwijls gehalogeneerde koolwaterstoffen toegepast, zoals chloroform, methyleendichloride, ethers zoals tetrahydrofuran en dioxan, dimethylformamide, dimethylaceetamide, aceton, water en mengsels daarvan.
25 De hierin toegepaste base omvat anorganische basen, zoals alkalihydroxyden, alkalibicarbonaten, alkalicarbonaten, alkaliacetaten; tertiaire aminen zoals trimethylamine, triëthylamine, tributylamine, pyridine, N-methylpiperidine, N-methylmorfoline, lutidine of collidine; en secundaire aminen, zoals dicyclohexylamine en diëthylamine.

30 De hoeveelheid van de verbinding, voorgesteld door de formules (6), (7), (9), (12) of (13) of een reactief derivaat daarvan, die in de acyleringsreacties van routes 1-4 wordt toegepast is gewoonlijk ongeveer 1 mol tot verscheidene molen per mol van de verbinding voorgesteld door formule (3) of een zout daarvan. De reactie wordt gewoonlijk uitgevoerd bij
35 een temperatuur variërende van -50 tot +40°C en de reactieperiode is gewoonlijk 10 minuten tot 48 uur.

In de acyleringsreactie van route 3, waarin A -CH₂- is, kan tevens

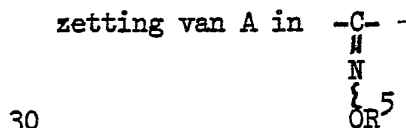
een verbinding met de formule (13), waarin A $-\text{CH}_2-$ is of een zout daarvan worden verkregen door het diketeen en halogeen volgens de werkwijze van het Journal of the Chemical Society, 97, 1978 (1910) in reactie te brengen en het reactieproduct vervolgens in reactie te brengen met een
5 verbinding met formule (3) of een zout daarvan.

Wanneer de door de acetyleringsreacties van routes 1-4 verkregen verbinding een verbinding is met de formule (1), (4), (5), (8) of (10), waarin R^1 een carboxyl-beschermende groep is, kan de verbinding op gebruikelijke wijze in de overeenkomende verbinding of een zout daarvan
10 worden omgezet, waarin R^1 waterstof is; en wanneer het een verbinding betreft volgens formule (1), (4), (5), (8) of (10), waarin R^1 een waterstofatoom is, kan de verbinding op gebruikelijke wijze in de overeenkomende verbinding of een zout daarvan worden omgezet, waarin R^1 een
15 carboxyl-beschermende groep is; en wanneer het een zout betreft volgens formule (1), (4), (5), (8) of (10) kan de verbinding op gebruikelijke wijze in de overeenkomende vrije verbinding worden omgezet.

Wanneer in deze acyleringsreacties een reactieve groep bij de groepen van R^1 , R^2 en R^4 aanwezig is kan deze reactieve groep tijdens de reactie op elke wijze met een gebruikelijke beschermende groep worden
20 beschermd, welke beschermende groep na de reactie op gebruikelijke wijze kan worden verwijderd.

De verbindingen met formules (1), (4), (5), (8) en (10) en de zouten daarvan kunnen op gebruikelijke wijze worden geïsoleerd.

(3) Wanneer in de verbinding voorgesteld door formule (4) of een zout
25 daarvan, verkregen door de acylderingsreactie van route 3, A $-\text{CH}_2-$ is, kan deze worden onderworpen aan een nitroso-vormende reactie zoals hierna vermeld (en naar keuze een aansluitende alkyleringsreactie) ter omzetting van A in



en vervolgens aan een ringsluitingsreactie.

De nitroso-vormende reactie kan op de volgende wijze worden uitgevoerd:

De reactie van een verbinding voorgesteld door formule (8) of een
35 zout daarvan met een nitroso-vormend middel ter omzetting daarvan in een verbinding voorgesteld door formule (7) of een zout daarvan wordt gewoonlijk in een oplosmiddel uitgevoerd. Als oplosmiddel kunnen oplosmid-

delen worden toegepast die de reactie niet ongunstig beïnvloeden, zoals water, azijnzuur, benzeen, methanol, ethanol, tetrahydrofuran. Voorkeurs-voorbeelden van nitroso-vormende middelen zijn salpeterzuur en derivaten daarvan, zoals nitrosylhalogeniden, bij voorbeeld nitrosylchloride, nitrosylbromide, alkalinitrieten (bij voorbeeld natriumnitriet, kaliumnitriet), alkylnitrieten (bij voorbeeld butylnitriet, pentylnitriet). Wanneer een zout van salpeterigzuur als nitroso-vormend middel wordt toegepast wordt de reactie bij voorkeur uitgevoerd in aanwezigheid van een organisch of anorganisch zuur, zoals chloorwaterstofzuur, zwavelzuur, mierzuur of azijnzuur. Wanneer een ester van salpeterigzuur als het nitroso-vormende middel wordt toegepast, is het tevens mogelijk de reactie uit te voeren in aanwezigheid van een sterke base, zoals een alkalialkoxyde. Hoewel de reactietemperatuur niet kritisch heeft het gewoonlijk de voorkeur de reactie onder koeling of bij kamertemperatuur uit te voeren. Zouten van de verbindingen voorgesteld door formule (10), waarin R^5 een waterstofatoom is, kunnen gemakkelijk volgens gebruikelijke wijze worden verkregen. Genoemde zouten kunnen dezelfde zijn als vermeld met betrekking tot de zouten van de verbindingen volgens formule (1). De aldus verkregen verbindingen volgens formule (10), waarin R^5 een waterstofatoom is, alsmede de zouten daarvan, kunnen op gebruikelijke wijze worden geïsoleerd en gezuiverd. Het is echter tevens mogelijk deze zonder isolering als uitgangsverbinding voor de aansluitende reactie toe te passen.

(4) Na de bovengenoemde nitroso-vormende reactie wordt het produkt aan een alkyleringsreactie onderworpen teneinde een verbinding volgens formule (10) te verkrijgen, waarin R^5 een alkylgroep is, waarbij de alkyleringsreactie volgens gebruikelijke methoden wordt uitgevoerd. Bij voorbeeld kan de reactie in de meeste gevallen in verscheidene minuten tot verscheidene uren worden voltooid indien deze wordt uitgevoerd in een oplosmiddel onder koeling of op ongeveer kamertemperatuur. Als oplosmiddel kan elk oplosmiddel worden toegepast voor zover het de reactie niet vertraagt; als geschikte oplosmiddelen kunnen worden genoemd tetrahydrofuran, dioxan, methanol, ethanol, chloroform, methyleendichloride, ethylacetaat, butylacetaat, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylaceetamide en water, alsmede mengsels daarvan.

Als alkyleringsmiddelen kunnen worden genoemd methyljodide, methylbromide, ethyljodide, ethylbromide, dimethylsulfaat, diëthylsulfaat, diazomethaan, diazoëthaan en methyl-p-tolueensulfaat. Wanneer

alkyleringsmiddelen andere dan diazomethaan en diazoëthaan worden toegepast wordt de reactie gewoonlijk uitgevoerd in aanwezigheid van een base, zoals een alkalicarbonaat (bij voorbeeld natriumcarbonaat, kaliumcarbonaat), en alkalihydroxyde (bij voorbeeld natriumhydroxyde, kaliumhydroxyde), triëthylamine, pyridine, dimethylaniline.

Zouten van de verbinding voorgesteld door formule (10), waarin R^5 een alkylgroep is, kunnen gemakkelijk volgens gebruikelijke methoden worden verkregen. Genoemde zouten kunnen dezelfde zijn als de zouten vermeld met betrekking tot de verbinding voorgesteld door formule (1). De al-
10 dus verkregen verbinding volgens formule (10), waarin R^5 een alkylgroep is en de zouten daarvan, kunnen op gebruikelijke wijze worden geïsoleerd en gezuiverd. Het is echter tevens mogelijk deze zonder isolering als uitgangsverbinding voor de aansluitende reactie toe te passen.

(5) De verbinding voorgesteld door formule (4a) of een zout daarvan wordt
15 verkregen door de verbinding voorgesteld door formule (10) of een zout daarvan met een halogeneringsmiddel volgens route 2 in reactie te brengen. Als halogeneringsmiddelen kunnen halogenen worden toegepast, zoals chloor, broom en jodium; sulfurylhalogeniden, zoals sulfurylchloride; halogeenimideverbindingen, zoals N-broomsuccinimide, N-chloorsuccinimide; en halogeen-pyridinecomplexen, zoals pyridinium, hydrobromideper-
20 bromide. De hoeveelheid van het halogeneringsmiddel is gewoonlijk ongeveer 1 tot verscheidene molen per mol van de verbinding voorgesteld door formule (10) of een zout daarvan. Deze reactie wordt bij voorkeur uitgevoerd in afwezigheid van een Lewiszuur, zoals aluminiumchloride, borium-
25 fluoride, titaantetrachloride en dergelijke. Als oplosmiddel kan elk oplosmiddel worden toegepast, dat de reactie niet ongunstig beïnvloed, zoals tetrahydrofuran, dioxan, chloroform, methyleenchloride, benzeen of mengsels van twee of meer. De reactie kan worden uitgevoerd onder koeling of bij verhoogde temperatuur gedurende een periode van 10 minuten
30 tot 24 uur.

(6) In de oximineringsreactie van route 4, wordt een verbinding voorgesteld door formule (5) of een zout daarvan in reactie gebracht met een verbinding voorgesteld door formule (14) of een zout daarvan, waarbij een verbinding volgens formule (1c) of een zout daarvan wordt verkregen.
35 Het zout van de verbinding voorgesteld door formule (14) omvat de zouten aan de basische groep, zoals eerder vermeld. Deze reactie wordt gewoonlijk uitgevoerd in een oplosmiddel, zoals waterstof, een alcohol, of in

andere oplosmiddelen die de reactie niet ongunstig beïnvloeden, of in een oplosmiddelmengsel daarvan, waarbij de reactie gewoonlijk wordt uitgevoerd bij 0-100, bij voorkeur 10-50°C. Wanneer een zout van de verbinding volgens formule (14) in deze reactie wordt toegepast, wordt de
5 reactie bij voorkeur uitgevoerd in aanwezigheid van een base, met inbegrip van een anorganische base, zoals een alkalihydroxyde (bij voorbeeld natriumhydroxyde, kaliumhydroxyde), een aardalkalihydroxyde (bij voorbeeld magnesiumhydroxyde, calciumhydroxyde, een alkalicarbonaat, (bij voorbeeld natriumcarbonaat, kaliumcarbonaat), een aardalkalicarbonaat
10 (bij voorbeeld magnesiumcarbonaat, calciumcarbonaat) en alkalibicarbonaat (bij voorbeeld natriumbicarbonaat, kaliumbicarbonaat), een aardalkali-fosfaat (bij voorbeeld magnesiumfosfaat, calciumfosfaat) en een alkali-waterstoffosfaat (bij voorbeeld dinatriumwaterstoffosfaat, dikaliumwaterstoffosfaat) en een organische base, zoals een alkaliacetaat (bij voor-
15 beeld natriumacetaat, kaliumacetaat) een trialkylamine (bij voorbeeld trimethylamine, triëthylamine), picoline, N-methylpyrrolidine, N-methyl-morfoline, 1,5-diaza-bicyclo[4,3,0]-4-nonen, 1,5-diazobicyclo[2,2,2]-octaan en 1,5-diazabicyclo[5,4,0]-7-undecen.

(7) De ringsluitingsreacties van routes 2 en 3 kunnen tevens op nagenoeg
20 dezelfde wijze worden uitgevoerd. Aldus wordt een verbinding voorgesteld door formule (4) (met inbegrip van (4a) of een zout daarvan in reactie gebracht met een thioformamide of thioureum voorgesteld door formule (11), waarbij een verbinding wordt verkregen volgens resp. de formules (1a) of (1b), of een zout daarvan. Deze reactie wordt gewoonlijk uitgevoerd
25 in een oplosmiddel. Als oplosmiddelen kunnen alle oplosmiddelen worden gebruikt voor zover deze de reactie niet vertragen. Voorbeelden van oplosmiddelen zijn water, methanol, ethanol, aceton, tetrahydrofuran, dioxan, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidon; deze kunnen afzonderlijk of gemengd worden toegepast. Hoewel de toevoe-
30 ging van een ontzuringmiddel niet strikt noodzakelijk is, zal de toevoeging daarvan de reactie soms vlotter laten verlopen voor zover het geen veranderingen geeft aan de cefalosporineketen. Als ontzuringmiddel kunnen voor dit doel anorganische en organische basen worden genoemd, zoals alkalihydroxyden, alkalibicarbonaten, triëthylamine, pyridine,
35 N,N-dimethylaniline. De reactie wordt gewoonlijk uitgevoerd bij 0-100, bij voorkeur 10-50°C. Gewoonlijk worden een tot verscheidene equivalenten van een thioformamide of thioureum voorgesteld door formule (11) toegepast

per equivalent van de verbinding volgens de formule (4) (met inbegrip van (4a)). De reactieperiode is in het algemeen 1-48 uur, bij voorkeur 1-10 uur. Verder kunnen de verbindingen volgens de formules (1a) en (1b) tevens in de overeenkomende gewenste verbindingen worden omgezet door
5 de bescherming van de carboxylgroep, de verwijdering daarvan of de zoutvorming volgens een gebruikelijke wijze uit te voeren. Wanneer de R^1 , R^2 en R^4 groepen verder reactieve groepen bevatten, kunnen deze tijdens de reactie op elke wijze met een gebruikelijke beschermende groep worden beschermd, welke groep na de reactie op gebruikelijke wijze kan worden
10 verwijderd. De aldus verkregen verbindingen volgens de formules (1a) (1b) of zouten daarvan kunnen volgens gebruikelijke methoden worden geïsoleerd.

(8) In route 5 wordt een verbinding voorgesteld door formule (1e) of een zout daarvan bereid uit een verbinding voorgesteld door formule (1d) of
15 een zout daarvan. Voor dit doel wordt een verbinding voorgesteld door formule (1d) of een zout daarvan opgelost of gesuspendeerd in een inert oplosmiddel, zoals tetrahydrofuran, dioxan, ethyleenglycoldiëthylether, methyleenchloride, chloroform, dimethylformamide, N,N-dimethylaceetamide, acetonitril, methanol of ethanol of mengsels daarvan,

20 Aan de verkregen oplossing of suspensie wordt een verbinding toegevoegd voorgesteld door formule (15) tezamen met een lagere alcohol. Het verkregen mengsel wordt in reactie gebracht en het reactiemengsel vervolgens met een halogeneringsmiddel in reactie gebracht. In deze reactie wordt een lagere alcohol in overmaat toegepast en de hoeveelheid van
25 verbinding (15) is bij voorkeur 2-6 equivalent per equivalent van de toegepaste verbinding (1d). De uitdrukking "in overmaat" betekent een hoeveelheid van meer dan 1 equivalent per equivalent van verbinding (1d). Alle bovengenoemde reacties worden uitgevoerd bij -120 tot -10, bij voorkeur van -100 tot -50°C. Een reactieperiode van 5-30 minuten is voldoende
30 en de reactie wordt beëindigd door het reactiesysteem aan te zuren.

Het in deze werkwijze toegepaste halogeneringsmiddel is in het algemeen bekend als een bron, die een positief halogeen levert, zoals Cl^+ , Br^+ of I^+ . Voorbeelden van dergelijke halogeneringsmiddelen omvatten halogenen, zoals chloor en broom; N-halogeënimiden, zoals N-chloor succinimide en N-broomsuccinimide; N-halogeënamiden zoals N-chlooracetamide en N-broomacetamide; N-halogeensulfonamiden, zoals N-chloorbenzeensulfonamide en N-chloor-p-tolueensulfonamide; 1-halogeënbenzotriazolen;

1-halogeentriazinen; organische hypohalogenieten zoals tert.butylhypochloriet en tert.butyl-hypoiodiet; halogeenhydantoinen, zoals N.N-dibroomhydrantoinen. Van deze halogeneringsmiddelen heeft tert.butylhypochloriet de voorkeur. Het halogeneringsmiddel wordt toegepast in een
5 hoeveelheid voldoende om een positief halogeen te leveren in een hoeveelheid equivalent aan die van verbinding (1d).

Geschikte zuren voor de beëindiging van de reactie zijn die welke toegevoegd aan een koud reactiemengsel het reactiemengsel niet zullen doen stollen of bevriezen tot een zwaar viskeus mengsel. Voorbeelden van
10 geschikte zuren zijn 98%'s mierzuur, ijsazijnzuur, trichloorazijnzuur en methaansulfonzuur.

Na beëindiging van de reactie kan overmaat halogeneringsmiddel worden verwijderd door behandeling met een reductiemiddel, zoals trialkylfosfiet en natriumthiosulfaat.

15 Wanneer B een waterstofatoom is in de verbindingen voorgesteld door formules (4a), (8a), (10) in route 2, de verbinding voorgesteld door formule (4) in route 3 en de verbinding voorgesteld door de formule (5) in route 4 en de zouten daarvan, is het tevens mogelijk B in een lagere alkoxygroep komt te zitten op dezelfde wijze als in de bovenbeschreven
20 alkoxyleringsreactie in route 5 en het produkt aan de aansluitende reactie te onderwerpen.

Uit de hierboven in bijzonderheden beschreven reactieroutes zal duidelijk zijn dat het gemakkelijk is de verbindingen te verkrijgen voorgesteld door formule (1) en zouten daarvan, de tussenprodukten in de vorm
25 van verbindingen voorgesteld door de formules (3b), (4), en (5), en de zouten daarvan, en andere nieuwe tussenprodukten. De uitvinding zal thans aan de hand van de volgende referentievoorbeelden, voorbeelden en bereidingsvoorbeelden, zonder daartoe beperkt te zijn in meer bijzonderheden worden geïllustreerd.

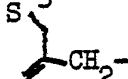
30 Referentievoorbeeld 1

(1) In 15 ml droog acetonitril werd 2,72 g 7-aminocefalosporanzuur (hierna eenvoudigheidshalve aangeduid als 7-ACZ) gesuspenseerd en aan de verkregen suspensie 5,68 g boriumtrifluoridediëthylethercomplex toegevoegd ter vorming van een oplossing, waarna de oplossing bij kamertemperatuur gedurende 5 uur in reactie werd gebracht. Na voltooiing van de
35 reactie werd het oplosmiddel door destillatie onder verlaagde druk verwijderd en het verkregen residu opgelost in 20 ml waterig aceton (dat

50 volume % water bevatte) en de pH daarvan met 28 gew.% waterig ammoniak onder ijskoeling op 3,5 ingesteld. De neergeslagen kristallen werden door filtratie verzameld, achtereenvolgens met 5 ml waterig aceton dat 50 volume % water bevatte en 5 ml aceton gewassen en gedroogd, en men verkreeg 2,14 g (opbrengst 79%) 7-amino-3-aceetamidomethyl- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur met een smeltpunt van 155°C (ontleding).

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1795, 1640, 1610, 1520

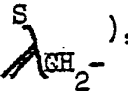
NMR (CF_3COOD) ppm waarde:


2,37 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,82 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$),
10 4,60 (2H, s, ) , 5,41 (2H, bs, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$).

(2) In 30 ml methanol werd 2,71 g 7-amino-3-aceetamidomethyl- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur zoals boven verkregen (1) gesuspendeerd aan welke suspensie 1,90 g p-tolueensulfonzuur monohydraat werd toegevoegd ter vorming van een oplossing. Vervolgens werd aan de oplossing bij kamertem-
15 peratuur langzaam 4 g difenyldiazomethaan toegevoegd en het verkregen mengsel bij genoemde temperatuur gedurende 30 minuten aan reactie onderworpen; Na voltooiing van de reactie werd het oplosmiddel onder verlaagde druk door destillatie verwijderd en het aldus verkregen residu opgelost in oplosmiddelmengsel van 20 ml water en 20 ml ethylacetaat, waarbij
20 de pH van de oplossing met natriumbicarbonaat op 7,0 werd ingesteld. De neergeslagen kristallen werden door filtratie verzameld, grondig met water gewassen en gedroogd en men verkreeg 2,84 g (opbrengst 65%) difenylmethyl-7-amino-3-aceetamidomethyl- Δ^3 -cefem-4-carboxylaat met een smeltpunt van 190-194°C (ontleding).

25 IR (KBr) cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O}}$ 1758, 1720, 1647

NMR (CDCl_3) ppm waarde:




1,87 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,59 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$),
3,65, 4,27 (2H, ABq, $J=14$ cps, ) ,
4,71 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 4,89 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$),
30 6,12 (1H, bs, $-\text{NHCO}-$), (6,90 (1H, s, $-\text{COOH}$)),

7,36 (10H, s,  x 2)

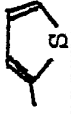


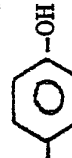
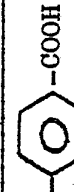
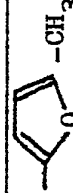

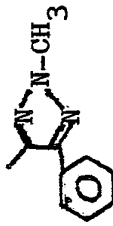
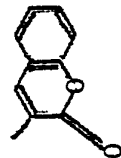
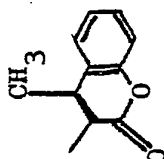
Referentievoorbeeld 2

De reactie en behandelingen werden uitgevoerd op dezelfde wijze als in referentievoorbeeld 1-(1) met uitzondering dat trifluorazijnzuur
35 als het reactieoplosmiddel werd toegepast. Aldus werden de produkten vermeld in tabel D verkregen.

T A B E L D

Uitgangsverbinding	Zuur of zuurcomplex	R ¹⁰	Produkt	
			Smeltpunt (°C)	IR(KBr) cm ⁻¹ ν C=O
Butyronitrile	BF ₃ ·Et ₂ O	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	168-170 (ontl.)	1795, 1635, 1610, 1520
2-Methylbutyronitrile	"	CH ₃ -CHCH ₂ CH ₃	170-172 (ontl.)	1795, 1635, 1620, 1530
3-Ethoxypropionitrile	"	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	173-175 (ontl.)	1800, 1640, 1610, 1530
Acrylonitrile	"	-CH=CH ₂	165-167 (ontl.)	1800, 1650, 1615, 1525
Cyanoazijnzuur	"	-CH ₂ COOH	192-195 (ontl.)	1755, 1675, 1620, 1580
Benzylcyanide	"	-CH ₂ - 	185-190 (ontl.)	1795, 1635, 1620, 1520
Ethylcyanoacetaat	"	-CH ₂ COOCH ₂ CH ₃	185-190 (ontl.)	1785, 1730, 1610, 1530
Chlooracetonitrile	"	-CH ₂ Cl	185-190 (ontl.)	1790, 1650, 1610, 1520
2-cyanofuran	"		200-204 (ontl.)	1780, 1630, 1590, 1510
Benzonitrile	"		212-214 (ontl.)	1793, 1630, 1610, 1520

T A B E L E D (vervolg)

2-Cyanothiofeen	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$		189-190 (ontl.)	1795, 1620, 1530
p-Tolunitrile	"		173-178 (ontl.)	1790, 1630, 1615, 1530
p-Anisonitrile	"		188-193 (ontl.)	1790, 1620, 1595, 1530
p-Hydroxybenzonitrile	"		182-184 (ontl.)	1795, 1625, 1600, 1530
p-Cyanobenzoezuur	"		178-183 (ontl.)	1800, 1700, 1630, 1530
2-Cyano-5-methylfuran	"		188-190 (ontl.)	1780, 1630, 1600, 1530
2-Cyano-3-methylthiofeen	"		175-178 (ontl.)	1790, 1630, 1610, 1530
2-Methyl-4-cyano-5-fenyl-1,2,3-triazool	"		193-195 (ontl.)	1790, 1660 1610, 1530
3-Cyanocoumarine	"		197-199 (ontl.)	1790, 1710, 1640, 1600, 1530
3-Cyano-4-methylcoumarine	"		210-212 (ontl.)	1790, 1710, 1640, 1600, 1530

T A B E L E D (vervolg)

## Acetonitrile	-CH ₃	155 (ontl.)	1795, 1640, 1610, 1520
-----------------	------------------	----------------	---------------------------




Opm.: # BF₃.Et₂O betekent boortrifluoride-diëthylethercomplex (dit geldt ook hierna).

De reactie werd in acetonitrile uitgevoerd.

Referentievoorbeeld 3

De reactie en behandelingen werden uitgevoerd op dezelfde wijze als in voorbeeld 1-(2), waarbij de verbindingen werden verkregen als vermeld in tabel E (zie reactieschema G van het formuleblad).

T A B E L E

5	<u>Verbinding</u> R ¹⁰	Smeltpunt (°C)	IR(KBr) cm ⁻¹ : $\nu_{C=O}$
		167-169 (ontl.)	1755, 1718, 1642
		192-195 (ontl.)	1755, 1720, 1625
10		218-220 (ontl.)	1755, 1720, 1638

Voorbeeld I

(1) In 13 ml sulfolaan werd 2,72 g 7-ACA gesuspendeerd, en hieraan werden 14,2 g boriumtrifluoride-diëthylethercomplex en 1,0 g 5-methyl-1,2,3,4-tetrazool toegevoegd, waarna het verkregen mengsel gedurende 15 17 uur bij kamertemperatuur in reactie werd gebracht. Na voltooiing van de reactie werd het reactiemengsel in 15 minuten ijswater geworpen. De pH van het mengsel werd met 28% gew.% waterig ammoniak onder ijskoeling op 3,5 ingesteld. De neergeslagen kristallen werden door filtratie verzameld, achtereenvolgens gewassen met 5 ml water en 5 ml aceton en gedroogd en men verkreeg 1,76 g van een mengsel van 7-amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur en 7-amino-3-[1-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur in de vorm van kristallen.

(2) In 18 ml methanol werd 1,76 g van de kristallen zoals verkregen onder (1) gesuspendeerd, en hieraan 1,13 g p-tolueensulfonzuurmonohydraat toegevoegd ter vorming van een oplossing, waarna aan het mengsel langzaam 4,6 g difenyldiazomethaan werd toegevoegd.

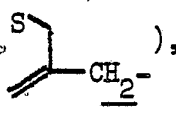

Het verkregen mengsel werd gedurende 15 minuten bij kamertemperatuur in reactie gebracht. Na voltooiing van de reactie werd het oplosmiddel verwijderd door destillatie onder verlaagde druk. Het aldus verkregen residu werd opgelost in een gemengd oplosmiddel van 30 ml ethylacetaat en 30 ml water, en de pH van de verkregen oplossing met natrium-

bicarbonaat op 8 ingesteld. Vervolgens werd de organische laag afgescheiden en met droog magnesiumsulfaat gedroogd en het oplosmiddel door destillatie onder verlaagde druk verwijderd. Het aldus verkregen residu werd gezuiverd door kolomchromatografie (Wako Silica gel C-200; ontwikkelingsoplosmiddel, benzeen:ethylacetaat = 4:1 per volume) waarbij 0,79 g difenylmethyl 7-amino-3-[2-(5-ethyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaat werd verkregen met een smeltpunt van 157-160°C (ontleding) en 0,14 g difenylmethyl 7-amino-3-[1-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaat met een smeltpunt van 92°C (ontleding).

Difenylmethyl 7-amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaat:

IR (KBr) cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O}}$ 1770, 1820

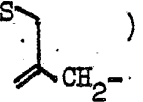

NMR (CDCl_3) ppm waarde

15 1,75 (2H, bs, $-\text{NH}_2$), 2,48 (3H, s, $-\text{CH}_3$),
 3,20 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$), 4,70 (1H, d, $J=5\text{Hz}$ $\text{C}_6\text{-H}$),
 4,87 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 5,30, 5,72 (2H, ABq, $J=16\text{Hz}$, ),
 6,92 (1H, s, $-\text{CH}$), 7,30 (10H, s,  x 2).

20 Difenylmethyl 7-amino-3-[1-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaat:

IR(KBr) cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O}}$ 1770, 1725,

NMR (CDCl_3) ppm waarde:

1,80 (2H, s, $-\text{NH}_2$), 2,15 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,30 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$),
 25 4,70 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 4,85 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$),
 5,00, 5,38 (2H, ABq, $J=16\text{ Hz}$, ),
 6,90 (1H, s, $-\text{CH}$), 7,30 (10H, s,  x 2).

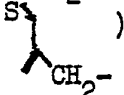
(3) In een gemengd oplosmiddel van 0,5 ml anisol en 5 ml trifluorazijnzuur werd 0,462 g difenylmethyl 7-amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaat opgelost, en de verkregen oplossing bij kamertemperatuur gedurende 1 uur in reactie gebracht. Na voltooiing van de reactie werd het oplosmiddel door destillatie onder verlaagde druk verwijderd, en werden aan het verkregen residu 10 ml water en 10 ml ethylacetaat toegevoegd. De pH werd met 28 gew.% waterige ammoniak onder ijskoeling op 8 ingesteld. Vervolgens werd de waterlaag afgescheiden en de pH daarvan met 2N chloorwaterstofzuur onder ijskoeling op 3,5 ingesteld.

De neergeslagen kristallen werden door filtratie verzameld, achtereenvolgens gewassen met 5 ml water en 5 ml aceton en gedroogd en men verkreeg 0,26 g 7-amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazoly)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur met een smeltpunt van 178°C (ontleding).

5 IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$, 1790, 1610, 1530

NMR (CF_3COOD) ppm waarde:

2,70 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,73 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$), 5,40 (2H, s, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$),

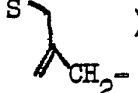
5,80, 6,12 (2H, ABq $J=16\text{Hz}$), 

10 Op dezelfde wijze als boven omschreven werd uit 0,462 g difenylmethyl-7-amino-3-[1-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazoly)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaet 0,25 g 7-amino-3-[1-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazoly)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur verkregen met een smeltpunt van 195°C (ontleding).

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$, 1795, 1615, 1530,

15 NMR (CF_3COOD) ppm waarde:

2,95 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,90 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$),

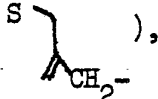
5,45 (2H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), ($\text{C}_7\text{-H}$), 5,57, 5,92, (2H, ABq, $J=16\text{Hz}$), 

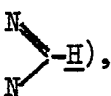
Voorbeeld II

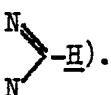
In 19 ml trifluorazijnzuur werd 2,72 g 7-ACA opgelost, en hieraan 20 werden 7,1 g boriumtrifluoride-diëthylethercomplex en 0,75 g 1,2,4-triazool toegevoegd. Het verkregen mengsel werd gedurende 7 uur bij kamertemperatuur in reactie gebracht. Na voltooiing van de reactie werd het oplosmiddel door destillatie onder verlaagde druk verwijderd en aan het verkregen residu 15 ml water toegevoegd, waarbij de pH van het verkregen 25 mengsel met 28 gew.% waterig ammoniak onder ijskoeling op 3,5 werd ingesteld. De neergeslagen kristallen werden door filtratie verzameld achtereenvolgens gewassen met 5 ml water en 5 ml aceton en gedroogd, en men verkreeg 2,5 g 7-amino-3-[1-(1,2,4-triazoly)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur met een smeltpunt van 149°C (ontleding),

30 IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$, 1790, 1610, 1530,

NMR (CF_3COOD) ppm waarde:

4,00 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 5,47 (4H, bs, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$, ) ,


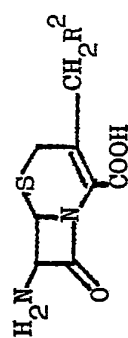
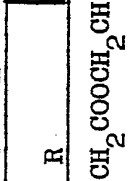
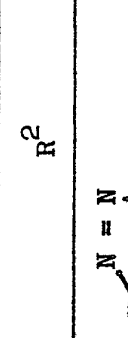


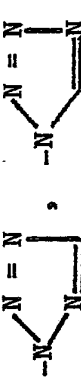
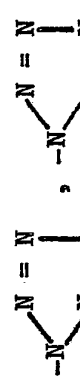
8,70 (1H, s, ) ,

9,80 (1H, s, ) .

Voorbeeld III

Onder toepassing van de volgende tetrazolen werden reacties en behandelingen uitgevoerd zoals in voorbeeld I-(1) of voorbeeld II en werden de resultaten verkregen als vermeld in tabel F. Aansluitend werden de produkten volgens tabel F veresterd en daarna onttesters op dezelfde wijze als in voorbeeld I-(2) en (III) en werden de esters en carbonzuren verkregen als vermeld in tabel G.

T A B E L F

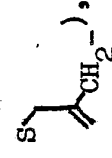
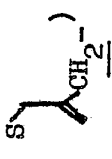

Uitgangsverbinding		Reactieomstandigheden					Ruw produkt
		BF ₃ Et ₂ O (g)	Reactie- oplosmid- del (ml)	Reactie- tempera- tuur (°C)	Reactie- tijd (uren)	Opbrengst (g)	
7-ACZ (g)							
2,72		1,72	7,1	CF ₃ COOH 19	7	0,8	
"		1,6	"	"	"	0,85	
"	-H	0,77	"	"	"	1,4 [±]	
"	-Br	1,65	"	"	"	2,2 [±]	

TABEL F (vervolg)

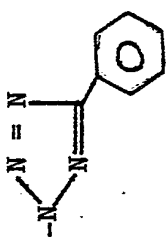
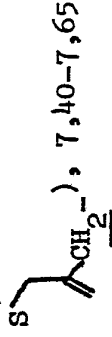
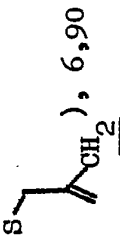
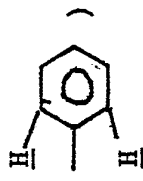
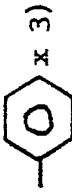

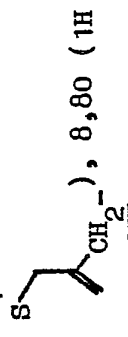
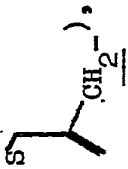
2,72	-SCH ₃	1,3	7,1	CF ₃ COOH 19	Kamer- tempera- tuur	7	2,0 [±]	
"	-NH ₂	0,94	"	"	"	"	1,3	
"	-CH ₂ CH ₃	1,08	14,2	Sulfo- lan 13	50	"	1,36 [±]	
"	-COOCH ₂ CH ₃	1,56	"	"	"	"	2,86 [±]	
2,72	-NHCOCH ₃	1,4	7,1	CF ₃ COOH 19	Kamer- tempera- tuur	7	1,0	

Opmerking: ⁵ Deze werden verkregen in de vorm van een mengsel van 1-gesubstitueerde en 2-gesubstitueerde produkten. Dergelijke ruwe produkten werden in reactie gebracht en behandeld volgens voorbeeld I-(2), waarbij de esters van de resp. 1-gesubstitueerde en 2-gesubstitueerde produkten werden geïsoleerd. De eigenschappen van deze verbindingen worden vermeld in tabel G.

T A B E L G


Formule 22 zie formuleblad		Formule 23 zie formuleblad	
Smelt- punt (°C)	IR(KBr) cm ⁻¹ ν C=O	Smeltpunt (°C)	IR(KBr) cm ⁻¹ ν C=O
107- 110 (ontl.)	1770, 1725	177 (ontl.)	1795, 1735, 1610, 1535
<chem>CN1C=NC1C(=O)OCC</chem>		<chem>CN1C=NC1C(=O)OCC</chem>	
1,20 (3H, t, -CH ₂ CH ₃), 1,88 (2H, bs, -NH ₂), 3,14 (2H, s, C ₂ -H), 3,85 (2H, s, -CH ₂ COO-), 4,10 (2H, q, -CH ₂ CH ₃), 4,55 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 4,75 (1H, d, J=5Hz, C ₇ -H), 5,27 5,68 (2H, ABq, J=16Hz, 		1,35 (3H, t, -CH ₂ CH ₃), 3,67 (2H, bs, C ₂ -H), 4,20 (2H, s, -CH ₂ COO-), 4,35 (2H, q, -CH ₂ CH ₃), 5,40 (2H, s, C ₆ -H), C ₇ -H), 5,96 (2H, bs, 	
s, -CHC), 7,23 (10H, 			


T A B E L G (vervolg)

	73-75 (ontl.)	1770, 1725	1,80 (2H, bs, -NH ₂), 3,22 (2H, s, C ₂ -H), 4,65 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 4,85 (1H, d, J=5Hz, C ₇ -H), 5,35 5,80 (2H, ABq, J=16Hz,	171 (ontl.)	1790, 1610, 1530	3,75 (2H, s, C ₂ -H), 5,38 (2H, s, C ₆ -H), C ₇ -H), 6,02 (2H, bs,	 (3H, m, -H), 7,85-8,10 (2H, m,
			6,90 (1H, s, -CH), 7,23 (15Hz, s,				
			(x 3)				
	79-83 (ontl.)	1770, 1720	1,85 (2H, s, -NH ₂), 3,12 (2H, s, C ₂ -H), 4,60 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 4,80 (1H, d, J=5Hz, C ₇ -H), 5,37, 5,80 (2H, ABq,	220, (ontl.)	1800, 1610, 1530	3,70 (2H, bs, C ₂ -H), 5,40 (2H, s, C ₆ -H), C ₇ -H), 6,03 (2H, bs,	 8,80 (1H s, -H)
			J=16Hz,				

T A B E L G (vervolg)

6,97 (1H, s, -C<),

7,30 (10H, s,  x 2),

8,43 (1H, s, ),

1,87 (2H, s, -NH₂),

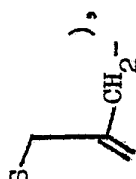
3,24 (2H, s, C₂-H),

4,68 (1H, d, J=5Hz,

C₆-H), 4,87 (1H, d,

J=5Hz, C₇-H), 5,30,

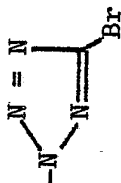
5,77 (2H, ABq,

,
J=16Hz,

6,92 (1H, s, -CH<),

7,27 (10H, s,

 x 2)



75-78

(ontl.)

1770,

1720

3,60 (2H, bs, C₂-H),

5,40 (2H, s, C₆-H,

C₇-H), 5,94 (2H,

bs,



165

(ontl.)

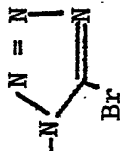
1790,

1610,

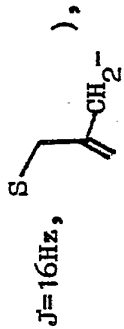
1530

T A B E L G (vervolg)

1,85 (2H, s, -NH₂),
 3,20 (2H, s, C₂-H),
 4,75 (1H, d, J=5Hz,
 C₆-H), 4,88 (1H, d,
 J=5Hz, C₇-H), 5,03,
 5,67 (2H, ABq,



96-98
 (ontl.) 1770,
 1720

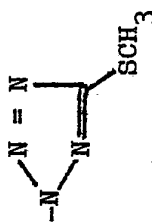


J=16Hz,

6,98 (1H, s, -CH<),

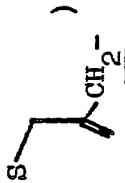
7,30 (10H, s, x 2)

1,95 (2H, bs, -NH₂),
 2,58 (3H, s, -SCH₃),
 3,18, (2H, s, C₂-H),
 4,60 (1H, d, J=5Hz,
 C₆-H), 4,80 (1H, d,
 J=5Hz, C₇-H), 5,25,
 5,72 (2H, ABq,

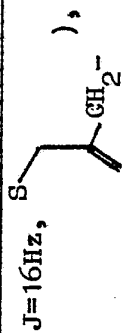


64-68
 (ontl.) 1770,
 1720

2,68 (3H, s, -SCH₃),
 3,62 (2H, s, C₂-H),
 5,28 (2H, s, C₆-H,
 C₇-H), 5,80 (2H, s,



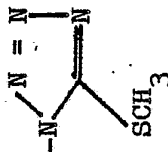
T A B E L L E (vervolg)



6,90 (1H, s, -CH<),

7,25 (10H, s, -C₆H₈ x 2)

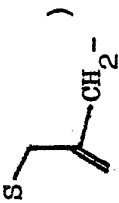
1,75 (2H, bs, -NH₂),
 2,58 (3H, s, -SCH₃),
 3,10 (2H, s, C₂-H),
 4,60 (1H, d, J=5Hz,
 C₆-H), 4,80 (1H, d,
 J=5Hz, C₇-H), 4,97,
 5,47 (2H, ABq,



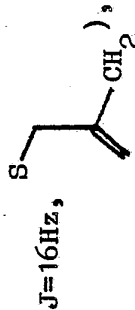
158-162
 (ontl.)

1760,
 1710

2,87 (3H, s, -SCH₃),
 3,63 (2H, s, C₂-H),
 5,35 (2H, s, C₆-H),
 C₇-H), 5,60 (2H, s,



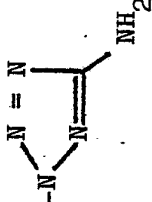
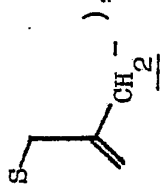
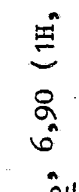

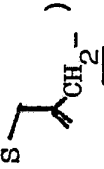
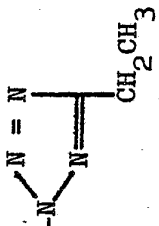

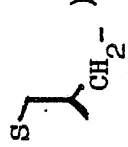
174
 (ontl.) 1795,
 1610,
 1530




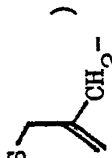
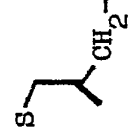

6,93 (1H, s, -CH<),

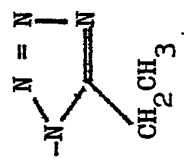
7,25 (10H, s, -C₆H₈ x 2)

T A B E L G (vervolg)

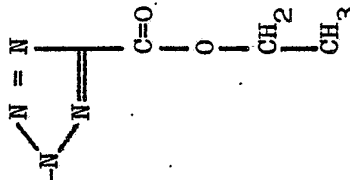
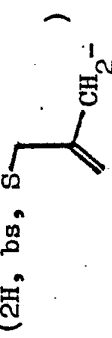
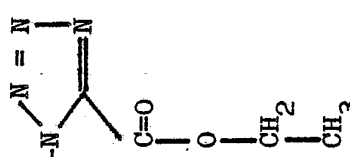
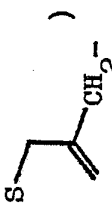
	115 (ontl.)	1770, 1720	3,10 (2H, bs, -NH ₂), 3,43 (2H, s, C ₂ -H), 4,85 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,05 (1H, d, J=5Hz, C ₇ -H), 5,30 (2H, s, ), 6,06 (2H, bs, ), 6,90 (1H, s, -CH<), 7,35 (10H, s,  x 2)	195 (ontl.)	1795, 1615, 1530	3,75 (2H, bs, C ₂ -H), 5,35 (2H, s, C ₆ -G, C ₇ -H), 5,80 (2H, bs, S 
	142- 143 (ontl.)	1775, 1725	1,32 (3H, t, -CH ₂ CH ₃), 1,75 (2H, bs, -NH ₂), 2,85 (2H, 1, -CH ₂ CH ₃), 3,17 (2H, s; C ₂ -H), 4,67 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 4,82 (1H, d, J=5Hz, C ₇ -H), 5,27, 5,70 (2H, ABq, J=16Hz, S )	198- 202 (ontl.)	1795, 1615, 1530	1,48 (3H, t, -CH ₂ CH ₃), 3,10 (2H, q, -CH ₂ CH ₃), 3,75 (2H, s, C ₂ -H), 5,40 (2H, s, C ₆ -H, C ₇ -H), 5,85, 6,10 (2H, ABq, 

T A B E L G (vervolg)

	6,93 (1H, s, -CH<),				
	7,30 (10H, s,  x 2)				
	1,20 (3H, t,				1,57 (3H, t,
	-CH ₂ CH ₃), 1,90 (2H,				-CH ₂ CH ₃), 3,30 (2H,
	bs, -NH ₂), 2,50 (2H,	82-83	1770,	195-197	q, -CH ₂ CH ₃), 3,83
	q, -CH ₂ CH ₃), 3,25	(ontl.)	1720	(ontl.)	(2H, s, C ₂ -H), 5,40
	(2H, s, C ₂ -H), 4,70				(2H, s, C ₆ -H, C ₇ -H),
	(1H, d, J=5Hz, C ₆ -H),				5,53, 5,92 (2H, ABq,
	4,90 (1H, d, J=5Hz,				J=16Hz, S
	C ₇ -H), 5,02, 5,40				
	(2H, ABq, J=16Hz,				
	 ,				
	s, -CH<), 7,28 (10H,				
	 x 2)				

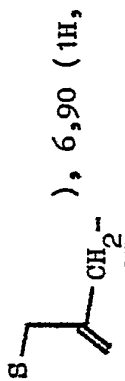


T A B E L G (vervolg)

	165-	1775,	1,38 (3H, t, -CH ₂ CH ₃), 1,72 (2H, s, -NH ₂), 3,25 (2H, bs, C ₂ -H), 4,32 (2H, q, -CH ₂ CH ₃), 4,70 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 4,82 (1H, d, J=5Hz) C ₇ -H), 5,40, 5,90 (2H, ABq, J=16Hz,	158 (ontl.)	1800, 1735, 1610, 1530	1,50 (3H, t, -CH ₂ CH ₃), 3,55, 3,90 (2H, ABq, J=18Hz, C ₂ -H), 4,60 (2H, q, -CH ₂ CH ₃), 5,40 (2H, s, C ₆ -H, C ₇ -H), 6,05 (2H, bs, S	
	140- 142 (ontl.)	1770, 1735, 1720	1,42 (3H, t, -CH ₂ CH ₃), 1,80 (2H, s, -NH ₂), 3,20 (2H, s, C ₂ -H), 4,45 (2H, q, -CH ₂ CH ₃), 4,70 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 4,85 (1H, d, J=5Hz, C ₇ -H), 5,35	142 (ontl.)	1800, 1740, 1610, 1530	1,50 (3H, t, -CH ₂ CH ₃), 3,70 (2H, bs, C ₂ -H), 4,55 (2H, q, -CH ₂ CH ₃), 5,40 (2H, s, C ₆ -H, C ₇ -H), 6,02 (2H, bs, S	

T A B E L G (vervolg)

5,90 (2H, ABq, J=16Hz,



s, -CH<), 7,30 (10H,



1,95 (2H, bs, -NH₂),

2,20 (3H, s, -COCH₃),

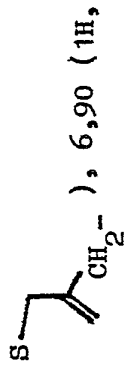
3,20 (2H, bs, C₂-H),

4,67 (1H, d, J=5Hz,

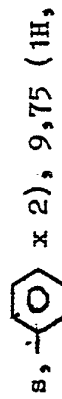
C₆-H), 4,82 (1H, d,

J=5Hz, C₇-H), 5,32,

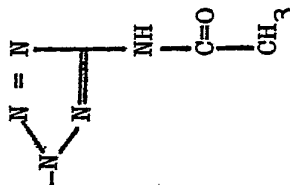
5,68 (2H, ABq, J=16Hz,



s, -CH<), 7,25 (10H,



bs, >NH)



106-
108

1770,

1720,

1700

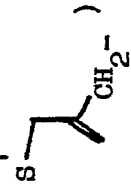
(ontl.)

3,42 (3H, s, -CH₃),

3,70 (2H, s, C₂-H),

5,40 (2H, s, C₆-H,

C₇-H), 5,94 (2H, bs,



1790,

179

(ontl.)

1690,

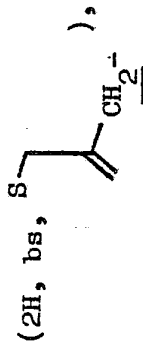
1610,

1530

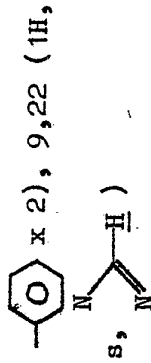
T A B E L G (vervolg)

δ 3,30 (2H, bs, $-\text{NH}_2$),
 3,47 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$),
 4,87 (1H, d, $J=5\text{Hz}$,
 $\text{C}_6\text{-H}$), 5,04 (1H, d,
 $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 5,35

147-
 150
 (ontl.)



6,91 (1H, s,
 $>\text{CH-}$), 7,34 (10H, s,

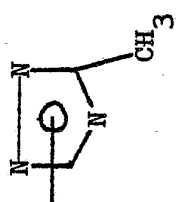
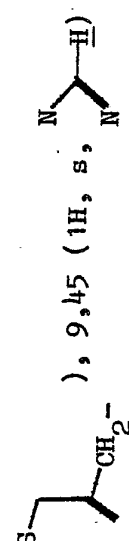
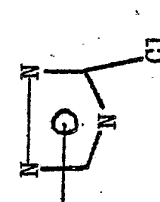
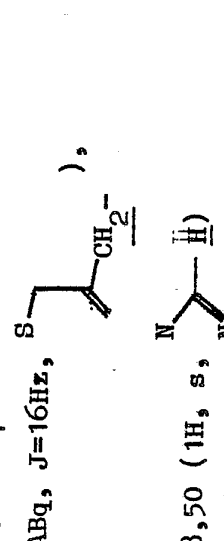


Opm: δ Oplosmiddel voor de meting, d_6 -DMSO

Voorbeeld IV

Onder toepassing van de volgende triazolen werden reacties en behandelingen uitgevoerd volgens voorbeeld I-(1) of in voorbeeld II en werden de verbindingen verkregen als vermeld in tabel H. De carbonzuren
5 werden volgens voorbeeld I-(2) veresterd en de verbindingen verkregen als vermeld in tabel I (2,72 g 7-ACZ werd toegepast als uitgangsmateriaal).

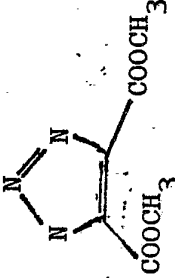
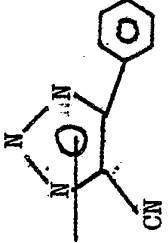
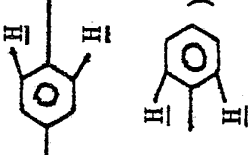
T A B E L H

Uitgangsverbinding (g)	Verbinding (g)	Smelt-punt (°C)	IR(KBr) cm^{-1} : \downarrow C=O	NMR($\text{CF}_3\text{COOD}+\text{D}_2\text{O}$) dpm waarde	Chemical Structure
3-methyl-1,2,4-triazool 0,91		195 (ontl.)	1790, 1610, 1530	CF_3 2,60 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,93 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$), 5,30 (2H, s, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 5,10, 5,75 (2H, ABq, $J=16\text{Hz}$, $-\text{CH}_2-$)	
3-chloor-1,2,4-triazool		191 (ontl.)	1790, 1610 1530	CF_3 3,75 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$), 5,40 (2H, s, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 5,47, 5,80 (2H, ABq, $J=16\text{Hz}$, $-\text{CH}_2-$)	

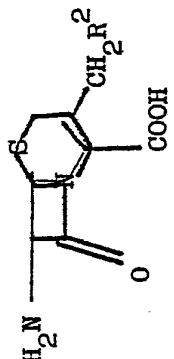
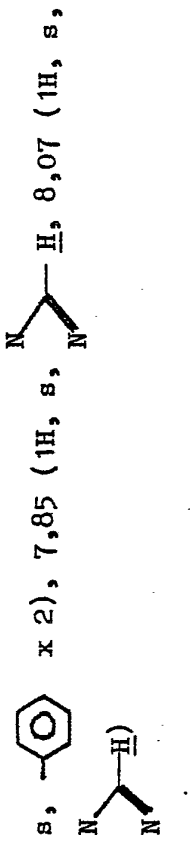
T A B E L L E (vervolg)

3-acetamido-1,2,4-triazool 2,52		150- 155 (ontl.)	1795, 1680, 1610, 1540	δ 2,43 (3H, s, -CH ₃), 3,19 (2H, s, C ₂ -H), 5,35 (2H, s, C ₆ -H, C ₇ -H), 5,30-5,95 (2H, m, S-CH ₂ -CH ₂ -), 9,45 (1H, s, N-H)
3-ethoxy-carbonyl-1,2,4-triazool 1,55		176 (ontl.)	1795, 1720, 1610 1530	δ 1,50 (3H, t, -CH ₂ CH ₃), 3,72 (2H, bs, C ₂ -H), 4,65 (2H, q, -CH ₂ CH ₃), 5,35 (2H, s, C ₆ -H, C ₇ -H), 5,95 (2H, bs, S-CH ₂ -CH ₂ -), 8,65 (1H, s, N-H)
3-methyl-thio-1,2,4-triazool 1,3		147 (ontl.)	1770, 1605, 1530	δ 2,75 (3H, s, -SCH ₃), 4,00 (2H, s, C ₂ -H), 5,40 (2H, s, C ₆ -H, C ₇ -H), 5,23, 5,85 (2H, ABq, J=16Hz, S-CH ₂ -CH ₂ -), 9,55 (1H, s, N-H)

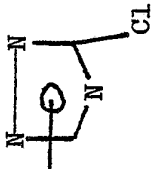


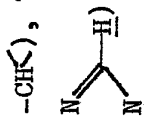

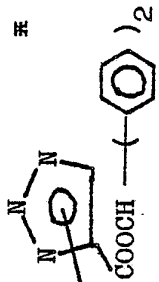



T A B E L H (vervolg)

4,5-dimethoxy- carbonyl- 1,2,3- triazool 1,94		161 (ontl.)	1795, 1725, 1610, 1530	\approx 3,55 (2H, bs, C ₂ -H), 4,10 (6H, s, -CH ₂ x 2), 5,35 (2H, s, S-CH ₂ -), 5,90 (2H, s, C ₆ -H, C ₇ -H)
4-cyano-5- feny1-1,2,3- triazool 1,94		204 (ontl.)	2220, (CN) 1790, 1610, 1530	\approx 3,75 (2H, s, C ₆ -H), 5,35 (2H, s, C ₇ -H), 5,85 (2H, bs, S-CH ₂ -), 7,40-7,70 (3H, m, H)
1,3				\approx 7,80-8,10 (2H, m, H)

T A B E L I

R^2	Smelt- punt ($^{\circ}C$)	IR(KBr) cm^{-1} √ C=O	NMR($CDCl_3$) dpm waarde:
	61-65 (ontl.)	1775, 1720	<p>2,00 (2H, s, $-NH_2$), 3,43 (2H, s, C_2-N), 4,70 (1H, d, $J=5Hz$, C_6-H), 4,88 (1H, d, $J=5Hz$, C_7-H), 5,00 (2H, s, $-CH_2-$)</p> <p>6,95 (1H, s, $-CH-$), 7,30 (10H, s, $\times 2$), 7,85 (1H, s, $-H$), 8,07 (1H, s, $-H$)</p> 

T A B E L I (vervolg)

	79-82 (ontl.)	1770, 1720	1,82 (2H, bs, -NH ₂), 3,10, (2H, s, C ₂ -H), 4,55 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 4,72 (1H, d, J=5Hz, C ₇ -H), 4,70, 5,33 (2H, ABq, J=16Hz, ), 6,93 (1H, bs, 
	-CH<, 7,30 (10H, s,  x 2), 7,70 (1H, s,		
	96-101 (ontl.)	1770, 1720	2,33 (2H, bs, -NH ₂), 2,78, 3,21 (2H, ABq, J=18Hz, C ₂ -H), 4,71 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 4,90 (1H, d, J=5Hz, C ₇ -H), 5,32, 5,92 (2H, ABq, J=16Hz, ), 6,86 (2H, s, -CH< x 2), 7,20 (20H, s,  x 4), 8,11 (1H, s, 

T A B E L I (vervolg)

	90 (ontl.)	1770, 1720	2,32 (3H, s, -CH ₃), 3,42 (2H, s, C ₂ -H), 4,70 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 4,85 (1H, d, J=5Hz, C ₇ -H), 4,90 (2H, s,), 6,90 (1H, s, >CH-),
		x 2), 7,85 (1H, s,	H)
	167-168	1770, 1720	1,35 (3H, t, -CH ₂ CH ₃), 2,97, 3,30 (2H, ABq, J=18Hz, C ₂ -H), 4,30 (2H, q, -CH ₂ CH ₃), 4,60 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 4,80 (1H, d, J=5Hz, C ₇ -H), 5,30, 5,80 (2H, ABq, J=16Hz,), 6,93 (1H, s, >CH-), 7,30 (10H, s, x 2), 7,88 (1H, s,

T A B E L I (vervolg)

	<p>80-84 (ontl.)</p>	<p>1770, 1720</p>	<p>1,90 (2H, bs, -NH₂), 2,50 (3H, s, -SCH₃), 3,40 (2H, s, C₂-H), 4,65 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 4,80 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 4,85 (2H, s, S), 6,95 (1H, s, >CH-), 7,27 (10H, s,</p>
	<p>x 2), 7,90 (1H, s,</p>		

Opmerking: Deze verbinding werd verkregen door 4-carboxy-1,2,3-triazool als uitgangs-
verbinding aan reactie en behandeling te onderwerpen volgens voorbeeld I-(1)
en (2).

Voorbeeld V

Dezelfde reactie als in voorbeeld I werd uitgevoerd onder de omstandigheden als vermeld in tabel J, waarbij de resultaten van tabel J werden verkregen.

T A B E L J

7-ACZ (g)	Uitgangsverbinding	Reactieomstandigheden				Ruw pro- dukt (g)	Verestering van het ruwe produkt #5	
		Zuur of zuurcom- plex (g)	Reactie- oplosmid- del (ml)	Reac- tie- temp. (°C)	Reactie- tijd (uren)		Ester van (a) #1 (g)	Ester van (b) #2 (g)
2,72	BF ₃ .Et ₂ O 7,1	Sulfolan 13	50	4	1,9 #3	0,3/0,7		
"	BF ₃ .Et ₂ O 14,2	Ethylacetaat 27	Kamer- temp.	20	2,1 #3	0,95/0,15		
"	BF ₃ .Et ₂ O 14,2	Nitromethaan 27	"	20	1,5 #3	0,63/0,1		
"	BF ₃ .Et ₂ O 7,1	Trifluorazijnzuur 19	"	7	1,5 #3	0,71/0,05		
"	Geconc. H ₂ SO ₄ 2,5	Aziijnzuur 27	60	4	0,4 #3	0,1/0,03		
2,72	BF ₃ .Et ₂ O 7,1	Sulfolan 13	50	4	1,9 #3	0,3/0,7		
"	BF ₃ .Et ₂ O 14,2	Ethylacetaat 27	Kamer- temp.	20	2,1 #3	0,95/0,15		
"	BF ₃ .Et ₂ O 14,2	Nitromethaan 27	"	20	1,5 #3	0,63/0,1		
"	BF ₃ .Et ₂ O 7,1	Trifluorazijnzuur 19	"	7	1,5 #3	0,71/0,05		

8104386

T A B E L J (vervolg)

2,72	1,0	Geconc. H ₂ SO ₄	Azijnzuur	60	4	0,4	№3	0,1/0,03
		2,5						
"	1,26	BF ₃	Ethylchloracetaat	Kamer-temp.	16	1,44	№4	-
		3,39			15			
"	2,52	BF ₃	Ethylchloracetaat	"	16	1,28	№4	-
		6,78			30			

Opmerking: №1 (a) 7-amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur

№2 (b) 7-amino-3-[1-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur

№3 Het ruwe produkt was een mengsel van (a) en (b)

№4 Het ruwe produkt was alleen samengesteld uit (a)

№5 Het ruwe produkt verkregen door de reactie werd aan reactie en behandeling onderworpen volgens voorbeeld I-(2) waarbij de benzhydrylester van zowel (a) als (b) werd verkregen

Voorbeeld VI

Dezelfde reactie als in voorbeeld II werd uitgevoerd onder omstandigheden als vermeld in tabel K, waarbij de resultaten als vermeld in deze tabel werden verkregen.

T A B E L K

Uitgangsverbinding		Reactieomstandigheden				Produkt		
7-ACZ (g)	1,2,4-triazool (g)	Zuur of zuurcomplex (g)	Reactie-oplosmid-del (ml)	Reactie-tempera-tuur (°C)	Reactie-tijd (uren)	Naam van verbinding	Op-brengst (g)	Smelt-punt (°C)
2,72	0,75	BF ₃ ·Et ₂ O 7,1	CH ₃ CN 20	Kamer-temp.	7	7-amino-3-[1-(1,2,4-triazoly1)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur	2,02	149 (ontl.)
"	"	"	CHCl ₂ COOH 8	"	"	"	2,0	"
"	"	Geconc. H ₂ SO ₄ 5	"	"	"	"	0,34	"
"	"	CH ₃ SO ₃ H 9,6	CF ₃ COOH 19	"	"	"	1,31	"
"	"	FSO ₃ H 8	CH ₃ COOH 25	"	24	"	1,12	"
"	"	CF ₃ SO ₃ H 12	CH ₃ COOH 25	"	"	"	1,05	"
2,88	0,76	BF ₃ ·Et ₂ O 7,1	CF ₃ COOH 23	"	7	"	1,77	"

Opm.: Δ^3 7-amino-3-acetoxymethyl- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur-1-oxyde werd als uitgangsmateriaal toegepast

Voorbeeld VII

Dezelfde reactie en behandeling als in voorbeeld II werden herhaald, met uitzondering dat 7-ACZ werd vervangen door de uitgangsverbindingen als vermeld in tabel L, waarbij de produkten als vermeld in deze tabel werden verkregen.

T A B E L L

Uitgangsverbinding	Produkt	Smelt- punt (°C)	IR(KBr) cm ⁻¹ : ↓ C=O
p-nitrobenzyl-7-amino-3-acetoxymethyl- Δ^3 -cefem-4-carboxylaat	p-nitrobenzyl-7-amino-3-[1-(1,2,4-triazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaat	114-116 (ontl.)	1770, 1708
Ethyl-7-amino-3-acetoxymethyl- Δ^3 -cefem-4-carboxylaat	Ethyl-7-amino-3-[1-(1,2,4-triazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaat	68-72 (ontl.)	1770, 1720
Difenylmethyl-7-amino-3-acetoxymethyl- Δ^3 -cefem-4-carboxylaat	7-amino-3-[1-(1,2,4-triazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur	149 (ontl.)	1790, 1610, 1530

Voorbeeld VIII

(1) In 40 ml droog methyleenchloride werd 2,72 g 2-(2-tert.amyloxy-carboxamido-thiazool-4-yl)azijnzuur toegevoegd en aan de oplossing 1,06 g N-methylmorfoline toegevoegd, waarna het reactiemengsel tot -35°C werd gekoeld. Vervolgens werd 1,12 g ethylchlorocarbonaat toegevoegd en de reactie gedurende 1,5 uur uitgevoerd bij -35 tot -25°C. Aan het reactiemengsel werd 4,62 g difenylmethyl-7-amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaat toegevoegd en de reactie gedurende 1 uur bij -30 tot -20°C en gedurende 1 uur bij -10 tot +10°C uitgevoerd. Na voltooiing van de reactie werd het oplosmiddel door destillatie onder verlaagde druk verwijderd. Het aldus verkregen residu werd opgelost in een mengsel van 40 ml ethylacetaat en 30 ml water. De organische laag werd afgescheiden, wederom gemengd met 30 ml water en met 1,5 2N chloorwaterstofzuur onder ijskoeling op pH 1,5 ingesteld. De organische laag

werd afgescheiden, gemengd met 30 ml water en met natriumbicarbonaat onder ijskoeling op pH 6,0 ingesteld. De organische laag werd afgescheiden en met droog magnesiumsulfaat gedroogd, waarna het oplosmiddel door destillatie onder verlaagde druk werd verwijderd. Aan het residu
 5 werd diëthylether toegevoegd en de verkregen kristallen werden door filtratie verzameld. Zij werden grondig gewassen met diëthylether en gedroogd en men verkreeg 6,52 g (opbrengst 91,1%) difenylmethyl-7-[2-(2-tert. amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)aceetamido[-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaate met een smeltpunt van 103-105°C
 10 (ontleding).

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$, 1780, 1720, 1675

NMR (CDCl_3) δ ppm waarde:

0,90 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-C-}$), 1,48 (6H, s,


15 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{C-O-} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 1,92 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-C-}$),

2,44 (3H, s, $\begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{N} \end{array} \text{-CH}_3$), 3,08 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$),

3,62 (2H, s, $\begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{S} \end{array} \text{-CH}_2\text{-}$), 4,85 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,50-5,90

(3H, m, $\begin{array}{c} \text{S} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{CH}_2\text{-} \end{array}$, $\text{C}_7\text{-H}$),

20 6,53 (1H, s, $\begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{S} \end{array} \text{-H}$), 6,88 (1H, s, CH-)

7,25 (10H, s,  x 2).

In 30 ml droog benzeen werd 2,72 g 2-(2-tert. amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)azijnzuur gesuspenseerd, en aan de suspensie onder ijskoeling 2,54 g oxazolylchloride toegevoegd, waarna het verkregen mengsel
 25 bij dezelfde temperatuur gedurende 1 uur in reactie werd gebracht. Na voltooiing van de reactie werd het oplosmiddel door destillatie onder verlaagde druk verwijderd, en het verkregen residu opgelost in 5 ml droog methyleenchloride. De verkregen oplossing werd in een oplossing van 4,62 g difenylmethyl-7-amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -
 30 cefem-4-carboxylaate en 1,21 g dimethylaniline in 40 ml droog methyleenchloride gedruppeld bij -50 tot -45°C. Na voltooiing van het indruppelen werd het verkregen mengsel gedurende 30 minuten bij -40°C, gedurende

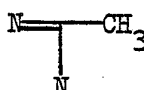
30 minuten bij -20 tot -10°C en vervolgens gedurende 30 minuten bij 0°C in reactie gebracht. Na voltooiing van de reactie werd het oplosmiddel door destillatie onder verlaagde druk verwijderd en het verkregen residu opgelost in 40 ml ethylacetaat en 30 ml water, waarna de organische laag
5 werd afgescheiden. Aan de organische laag werd wederom 30 ml water toegevoegd en de pH van het verkregen mengsel met 2N chloorwaterstofzuur onder ijskoeling op 1,5 ingesteld. De organische laag werd afgescheiden en hieraan 30 ml water toegevoegd, waarna de pH van het verkregen mengsel met natriumbicarbonaat onder ijskoeling op 7,0 werd ingesteld. De orga-
10 nische laag werd afgescheiden en met droog magnesiumsulfaat gedroogd, waarna het oplosmiddel door destillatie onder verlaagde druk werd verwijderd. Aan het verkregen residu werd diëthylether toegevoegd en de neergeslagen kristallen werden door filtratie verzameld, grondig met diëthylether gewassen en gedroogd en men verkreeg 6,69 g (opbrengst
15 93,5%) difenylmethyl 7-[2-(2-tert.amyloxycarboxamidothiazol-4-yl)acetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaat met een smeltpunt van $103-105^{\circ}\text{C}$ (ontleding).

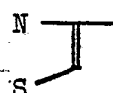
De fysische eigenschappen (IR en NMR) van deze verbinding waren identiek met die van de verbinding als boven verkregen.

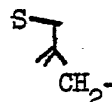
20 (2) In een gemengd oplosmiddel van 32 ml trifluorazijnzuur en 10 ml anisool werd 6,52 g difenylmethyl 7-[2-(2-tert.amyloxycarboxamidothiazol-4-yl)acetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaat verkregen in (1) opgelost. De oplossing werd gedurende 2 uur bij kamertemperatuur in reactie gebracht. Na voltooiing van de
25 reactie werd het oplosmiddel door destillatie onder verlaagde druk verwijderd. Aan het residu werd diëthylether toegevoegd en de verkregen kristallen werden door filtratie verzameld, grondig met diëthylether gewassen en gedroogd en men verkreeg 4,61 g (opbrengst 92,1%) trifluorazijnzuurzout van 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-[2-(5-methyl-
30 1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur met een smeltpunt van $184-187^{\circ}\text{C}$ (ontleding).


IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$, 1765, 1655, 1630

NMR (d_6 -DMSO) ppm waarde:

2,43 (3H, s, ) , 3,45 (4H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$),

35 ), 5,08 (1H, d, $J=4\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$),

5,50-5,90 (3H, m, , C₇-H), 6,37

(1H, s, ) , 8,96 (1H, d, J=8Hz, -CONH-).

Op dezelfde wijze werd de volgende verbinding verkregen:

Trifluorazijnzuurzout van 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-
5 3-acetamidomethyl- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur smeltpunt: 153-154°C (ontleding).

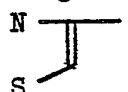
(3) In 50 ml water werd 5,5 g trifluorazijnzuurzout van 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur gesuspenderd en aan de suspensie onder ijskoeling langzaam 20 ml 1N waterige oplossing van natriumhydroxyde toegevoegd.

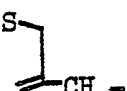
10 Het reactiemengsel werd gezuiverd door kolomchromatografie met Amberlite XAD-2 (eluent:water) en het eluaat tot een droog produkt ingedampt, waarbij 4,1 g (opbrengst 88,4%) natrium-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-acetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur met een smeltpunt van 182-187°C (ontleding) werd verkregen.


15 IR(KBr) cm⁻¹: $\nu_{C=O}$, 1760, 1660, 1610

NMR(d₆-DMSO) dpm waarde:

2,41 (3H, s, -CH₃), 3,40 (2H, bs, C₂-H),

3,62 (2H, s, ) , 4,93 (1H, d, J=5Hz,

C₆-H), 5,25-6,02 (3H, m, C₇-H, ) ,

20 6,09 (1H, s, ) , 8,80, d, J=8Hz, -CONH-).

Op dezelfde wijze als boven beschreven werd de volgende verbinding verkregen:

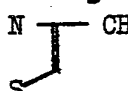
Natrium-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-acetamido methyl- Δ^3 -cefem-4-carboxylaet.

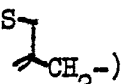
25 Smelt-punt 155-158°C (ontleding).

IR(KBr) cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1755, 1680-1590

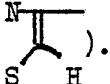
NMR (D₂O) dpm waarde:

1,98 (3H, s, -COCH₃), 3,16, 3,56 (2H, ABq, J=16Hz, C₂-H),

3,52 (2H, s, ) ,

30 3,84, 4,15 (2H, ABq, J=14Hz, ) ,

5,02 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,57 (1H, d, J=5Hz, C₇-H),

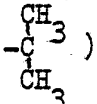
6,40 (1H, s, ).

Voorbeeld IX

(1) In 30 ml droog methyleenchloride werd 2,72 g 2-(2-tert.amyl-
 5 oxycarboxamido-thiazol-4-yl)azijnzuur opgelost, en hieraan 1,06 g N-
 methylmorpholine toegevoegd, waarna het reactiemengsel op -35°C werd ge-
 koeld. Vervolgens werd 1,12 g ethylchlorocarbonaat toegevoegd en het
 reactiemengsel gedurende 1,5 uur bij -35 tot -25°C in reactie gebracht,
 waarna het tot -40°C werd gekoeld. Tevens werd 2,96 g 7-amino-3-[2-(5-
 10 methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]-Δ³-cefem-4-carbonzuur in 30 ml droog
 methyleenchloride gesuspenderd en 6,1 g N,O-bis-trimethylsilyl)aceet-
 amide onder ijskoeling aan de suspensie toegevoegd, waarna het verkregen
 mengsel gedurende 40 minuten bij 5-10°C in reactie werd gebracht tot het
 een homogene oplossing werd. De oplossing werd in het boven bereide
 15 reactiemengsel gedruppeld, waarbij de temperatuur op -40 tot -30°C werd
 gehouden. Na het indruppelen werd het mengsel gedurende 1 uur bij -30 tot
 -20°C en vervolgens gedurende 1 uur bij -10 tot +10°C in reactie gebracht.
 Na voltooiing van de reactie werd het oplosmiddel onder verlaagde druk
 door destillatie verwijderd, werden aan het residu 40 ml ethylacetaat en
 20 40 ml water toegevoegd om dit op te lossen en de pH met natriumbicarbon-
 naat onder ijskoeling op 7,5 ingesteld. De waterlaag werd afgescheiden,
 gemengd met 40 ml ethylacetaat en met 2N chloorwaterstofzuur onder ijs-
 koeling op 2,0 ingesteld. Vervolgens werd de organische laag afgescheiden,
 gewassen met 30 ml water en met droog magnesiumsulfaat gedroogd, waarna
 25 het oplosmiddel onder verlaagde druk door destillatie werd verwijderd met
 als resultaat 5,07 g (opbrengst 92,2%) 7-[2-(2-tert.amyl-oxycarboxamido-
 thiazol-4-yl)acetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]-Δ³-
 cefem-4-carbonzuur met een smeltpunt van 138-142°C (ontleding).

IR(KBr) cm⁻¹: ν_{C=O} 1775, 1720, 1675,

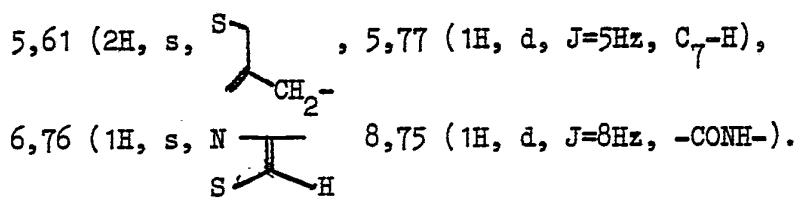
30 NMR (d₆-DMSO) dpm waarde:

0,88 (3H, t, J=7Hz, CH₃CH₂-C-), 1,40 (6H, s, )

1,79 (2H, t, J=7Hz, CH₃CH₂-C-),

2,46 (3H, s, N-CH₃), 3,46 (2H, bs, C₂-H),

3,54 (2H, s, N-CH₂-), 5,08 (1H, d, J=5Hz, C₆-H),



(2) In een gemengd oplosmiddel van 25 ml trifluorazijnzuur en 8 ml anisool werd 5,07 g van het onder (1) verkregen 7-[2-(2-tert.amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)aceetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazool)-methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur opgelost. De verkregen oplossing werd gedurende 30 minuten bij kamertemperatuur in reactie gebracht. Na voltooiing van de reactie werd het oplosmiddel door destillatie onder verlaagde druk verwijderd en aan het residu diëthylether toegevoegd, waarna de ver-
 10 kregen kristallen werden verzameld door filtratie en grondig met diëthylether gewassen en gedroogd; men verkreeg 4,72 g (opbrengst 93,1%) trifluorazijnzuurzout van 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)aceetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur met een smeltpunt van 184-187°C (ontleding).

15 De fysische eigenschappen (IR en NMR) van deze verbinding waren identiek met die van het produkt verkregen in voorbeeld VIII-(2).

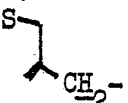
Voorbeeld X

(1) Een oplossing van 0,46 g chloor in 5 ml droog koolstoftetrachloride werd bij 30°C in een oplossing van 0,55 g diketeen in 10 ml droog
 20 methyleenchloride gedruppeld en het verkregen mengsel gedurende 30 minuten bij -30 tot -20°C in reactie gebracht waarbij een oplossing van zuurchloride werd verkregen. Tevens werd 2,12 g N,O-(bis-trimethylsilyl)-aceetamide toegevoegd aan een suspensie van 1,48 g 7-amino-3-[3-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur in 20 ml droog methyleen-
 25 chloride onder ijskoeling waarbij de reactie gedurende 1 uur werd uitgevoerd bij kamertemperatuur en gekoeld tot -40°C. Vervolgens werd de zuurchloride oplossing als boven bereid bij genoemde temperatuur in het reactiemengsel gedruppeld. Na voltooiing van het indruppelen werd de temperatuur langzaam verhoogd en de reactie gedurende 1 uur uitgevoerd bij 0-5°C.
 30 Na voltooiing van de reactie werd het oplosmiddel door destillatie onder verlaagde druk verwijderd en het residu opgelost in 30 ml ethylacetaat en 20 ml water, waarna de organische laag werd afgescheiden, achtereenvolgens gewassen met 20 ml water en 20 ml verzadigde waterige oplossing van natriumchloride en met droog magnesiumsulfaat gedroogd. Het oplos-
 35 middel werd door destillatie onder verlaagde druk verwijderd. Diëthyl-

ether werd aan het residu toegevoegd en de verkregen kristallen werden door filtratie verzameld, grondig gewassen met diëthylether en gedroogd, en men verkreeg 1,85 g (opbrengst 89,4%) 7-(4-chloor-3-oxobutyramido)-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur met een

5 smeltpunt van 98-101°C (ontleding).
 IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1778, 1725, 1668

NMR (d_6 -DMSO) dpm waarde:

2,44 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,42 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$),
 3,56 (2H, s, $-\text{COCH}_2\text{-CO-}$), 4,52 (2H, s, $-\text{ClCH}_2\text{-}$),
 10 5,08 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,31-5,89 (3H, m,
, $\text{C}_7\text{-H}$), 8,99 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH-}$).


(2) In 5 ml dimethylformamide werden 0,82 g van het onder (1) verkregen 7-(4-chloor-3-oxobutyramido)-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur en 0,167 g thioureum opgelost en de op-

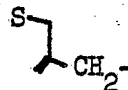
15 lossing bij kamertemperatuur gedurende 2 uur in reactie gebracht. Na voltooiing van de reactie werd het reactiemengsel in 5 ml water geworpen en de pH onder ijskoeling met natriumbicarbonaat op 5,0 ingesteld.


Het verkregen neerslag werd door filtratie verzameld, achtereenvolgens met water, aceton en diëthylether gewassen en gedroogd en men verkreeg
 20 0,77 g (opbrengst 88,3%) 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur met een smeltpunt van 203-208°C (ontleding).

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1760, 1650, 1625

NMR (d_5 -DMSO) dpm waarde:

25 2,34 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,40 (4H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), N  $\text{CH}_2\text{-}$

4,92 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,18-5,80 (3H, m, $\text{C}_7\text{-H}$, )

6,10 1H, s, N ,

8,68 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH-}$).

Door in de voornoemde procedure thioformamide in plaats van thioureum
 30 in reactie te brengen werd de volgende verbinding verkregen:

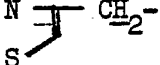
7-[2-(thiazol-4-yl)acetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur.

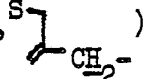
Smeltpunt 140-142°C (ontleding).


IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1720, 1660

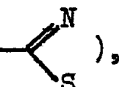
NMR (d_6 -DMSO) dpm waarde:

2,44 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,44 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$),

3,79 (2H, s, N  CH_2 -

5,06 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,60 (2H, bs, )

5 5,6-5,8 (1H, m, $\text{C}_7\text{-H}$), 7,45 (1H, d, $J=2\text{Hz}$, N )

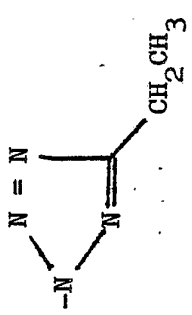
9,08 (1H, d, $J=2\text{Hz}$, H ) ,

9,00-9,25 (1H, m, $-\text{CONH}-$).

Voorbeeld XI

Door de uitgangsverbindingen als vermeld in tabel M aan dezelfde 10 reactie te onderwerpen als in voorbeeld VIII, IX of X worden de overeenkomende verbindingen verkregen als genoemd in tabel M.-

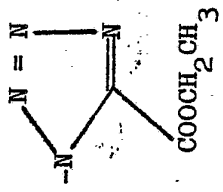
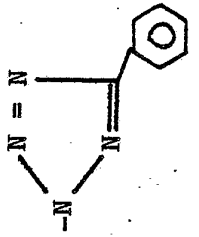
T A B E L M

Verbinding	Smelt-punt (°C)	IR (KBr) cm ⁻¹	NMR (d ₆ -DMSO, CD ₃ OD, d ₆ -DMSO+D ₂ O, CF ₃ COOD) dmp waarde:
R^2 	115 (ontl.)	1780, 1670, 1630	δ 1,27 (3H, t, J=7Hz, -CH ₂ CH ₃), 2,84 (2H, d, J=7Hz, -CH ₂ CH ₃), 3,20-3,80 (4H, m, C ₂ -H, N-CH ₂), 5,13 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,45-5,85 (3H, m, C ₇ -H, N-CH ₂), 6,53 (1H, s, N-CH ₂ -H)

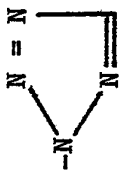

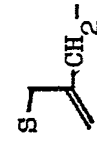
T A B E L M (vervolg)

	152 (ontl.)	1775, 1670, 1630	<p> δ 1,30 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,94 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,45 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,56 (2H, s, $\text{N}-\text{CH}_2$), 5,12 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,25-5,85 (3H, m, $\text{C}_7\text{-H}$, $-\text{CH}_2-$), 6,56 (1H, s, $\text{N}-\text{H}$) </p>
	173-140 (ontl.)	1770, 1740, 1670, 1630	<p> δ 1,36 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,47 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,70 (2H, s, $\text{N}-\text{CH}_2$), 4,41 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5,08 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,50-5,80 (3H, m, $\text{C}_7\text{-H}$, $-\text{CH}_2-$), 6,48 (1H, s, $\text{N}-\text{H}$) </p>

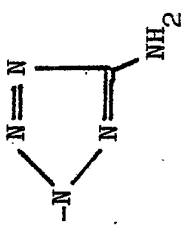


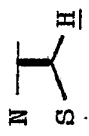
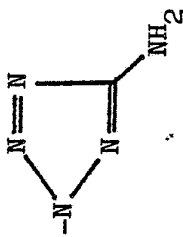
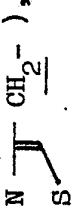
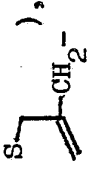
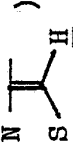
T A B E L M (vervolg)

	149-154	1775,	δ 1,36 (3H, t, J=7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,50 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,71 (2H, s, $\text{N}-\text{CH}_2$), 4,40 (2H, q, J=7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5,06 (1H, d, J=5Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,60-5,85 (3H, m, $\text{C}_7\text{-H}$, $\text{S}-\text{CH}_2$), 6,47 (1H, s, $\text{N}-\text{CH}_2$)
	(ontl.)	1740,	
		1670,	
		1630	
	133	1770,	δ 3,55 (4H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{N}-\text{CH}_2$), 5,05 (1H, d, J=5Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,50-5,80 (3H, m, $\text{C}_7\text{-H}$, $\text{S}-\text{CH}_2$),
	(ontl.)	1670,	
		1630	
			6,55 (1H, s, $\text{N}-\text{CH}_2$), 7,40-8,10 (5H, m, $\text{C}_6\text{-H}$)

T A B E L M (vervolg).

		\approx 3,44 (2H, bs, C ₂ -H), 3,56 (2H, bs, N-CH ₂ -), 5,08 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,42-5,93 (3H, m),  , C ₇ -H), 6,57 (1H, s, N-CH ₂ -H), 8,90 (1H, s, N-CH ₂ -H), 9,13 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)	1778, 1710, 1668	148 (ontl.)
		\approx 3,60 (2H, bs, C ₂ -H), 3,68 (2H, bs, N-CH ₂ -), 5,06 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,30-5,85 (3H, m),  , C ₇ -H), 6,59 (1H, s, N-CH ₂ -H), 9,15 (1H, s, N-CH ₂ -H), 9,17 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)	1780, 1710, 1670	100-102 (ontl.)

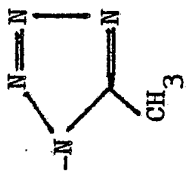
T A B E L M (vervolg)

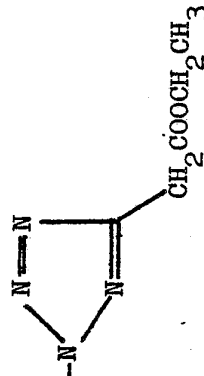
		<p>⌘ 2,10 (3H, s, -CH₃), 3,50 (4H, bs, C₂-H), , 5,10 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,50-5,85 (3H, m, ) , 6,50 (1H, s, ) , 9,05 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
	143 (ontl.)	1770, 1690, 1665, 1630
		<p>⌘⌘ 3,47 (2H, bs, C₂-H), 3,55 (2H, s, N ) , 5,10 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,45 (2H, bs, ) , 5,70 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 6,55 (1H, s, ))</p>
	185 (ontl.)	1770, 1665, 1630

T A B E L M (vervolg)

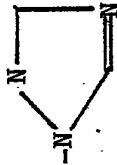
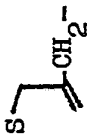
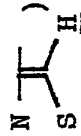
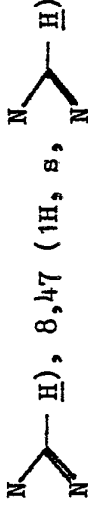
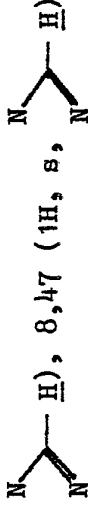
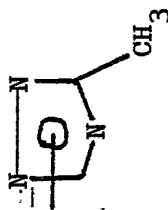
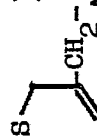
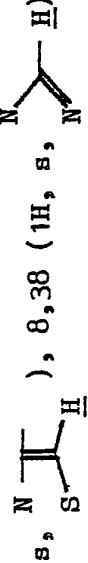
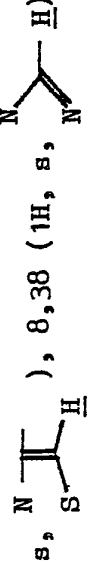
	107	1765, 1665, 1630	<p> π 2,60 (3H, s, -CH₃), 3,55 (4H, bs, C₂-H, N-CH₂-), 5,05 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,50-5,80 (3H, m, C₇-H, S-CH₂-), 6,55 (1H, s, N-CH₂-H) </p>
	107 (ontl.)	1776, 1665, 1630	<p> π 2,70 (3H, s, -CH₃), 3,35 (2H, bs, C₂-H), 3,50 (2H, s, N-CH₂-), 5,10 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,30 (2H, s, S-CH₂-), 5,70 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 6,60 (1H, s, N-CH₂-H) </p>

T A B E L M (vervolg)

									
150-153 (ontl.)	1770, 1665, 1630	π 2,49 (3H, s, -CH ₃), 3,40 (2H, s, C ₂ -H), 3,52 (2H, s, N-CH ₂ -), 5,05 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,28 (2H, bs, S-CH ₂ -), 5,62 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C ₇ -H), 6,49 (1H, s, N-CH ₂ -), 9,03 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)							
120-123 (ontl.)	1765, 1730, 1665, 1630	π 1,20 (3H, t, J=7Hz, -CH ₂ CH ₃), 3,42 (2H, bs, C ₂ -H), 3,50 (2H, bs, N-CH ₂ -), 4,00 (2H, s, -CH ₂ COO-), 4,02 (2H, q, J=7Hz, -CH ₂ CH ₃), 5,05 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,15, 5,65 (2H, ABq, J=14Hz, S-CH ₂ -), 5,70 (1H, d, J=5Hz, C ₇ -H), 6,50 (1H, s, N-CH ₂ -)							



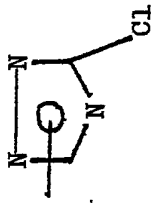
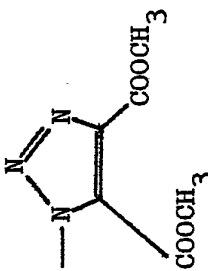
T A B E L M (vervolg)

	119 (ontl.)	1770, 1660, 1630	<p> π 3,43 (2H, bs, C₂-H), 3,52 (2H, bs, N-CH₂), 5,02-5,35 (3H, m, C₆-H, ) , 5,63 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 6,55 (1H, s, ) , 7,95 (1H, s, ) , 8,47 (1H, s, ) </p>
	1144-146 (ontl.)	1765, 1665, 1630	<p> π 2,23 (3H, s, -CH₃), 3,45 (2H, bs, C₂-H), 3,58 (2H, bs, N-CH₂), 5,05-5,20 (3H, m, C₆-H, ) , 5,70 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 6,60 (1H, ) , 8,38 (1H, s, ) </p>

T A B E L M (vervolg)

	<p>133 (ontl.)</p>	<p>1765, 1665, 1630</p>	<p>δ 2,50 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,50 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,60 (2H, bs, $\text{N}-\text{CH}_2$), 5,05 (1H, d, $\text{J}=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,10 (2H, s, $\text{S}-\text{CH}_2$), 5,65 (1H, d, $\text{J}=5\text{Hz}$), $\text{C}_7\text{-H}$, 6,60 (1H, s, $\text{N}-\text{CH}_2$), 8,40 (1H, s, $\text{N}=\text{CH}$)</p>
	<p>155-158 (ontl.)</p>	<p>1765, 1725, 1660, 1630</p>	<p>δ 1,34 (3H, t, $\text{J}=7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,41 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,53 (2H, bs, $\text{N}-\text{CH}_2$), 4,38 (2H, q, $\text{J}=7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5,10 (1H, d, $\text{J}=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,50-5,85 (3H, m, $\text{C}_7\text{-H}$, $\text{S}-\text{CH}_2$), 6,55 (1H, s, $\text{N}=\text{CH}$), 8,14 (1H, s, $\text{N}=\text{CH}$)</p>








T A B E L M (vervolg)

	140 (ontl.)	1765,	3,47 (2H, bs, C ₂ -H), 3,65 (2H, s, N-CH ₂ -),
		1665, 1630	5,10 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,10, 5,40 (2H, ABq, J=16Hz, S-CH ₂ -), 5,70 (1H, d, J=5Hz, C ₇ -H), 6,65 (1H, s, N-CH=CH-H), 8,02 (1H, s, N-CH ₂ -H)
	137-140 (ontl.)	1775,	3,49 (2H, bs, C ₂ -H), 3,70 (2H, s, N-CH ₂ -),
		1730, 1640	3,82, (3H, s, -OCH ₃), 3,87 (3H, s, -OCH ₃), 5,06 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,32-5,85 (3H, m, S-CH ₂ -), 6,51 (1H, s, N-CH=CH-H), 9,03 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

T A B E L M (vervolg)

	<p>153 (ontl.)</p>	<p>1770, 1670, 1630</p>	<p>≠ 3,55 (4H, bs, C₂-H, , 5,05 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,50-5,80 (2H, m, C₇-H, , 6,55 (1H, s, , 7,40-8,20 (5H, m,)</p>
	<p>180 (ontl.)</p>	<p>1770, 1690, 1670, 1630</p>	<p>NHCOCH₃</p>

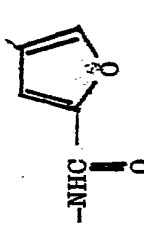
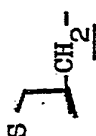
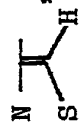
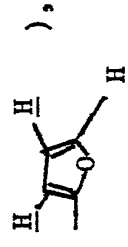
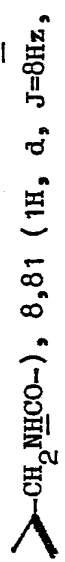


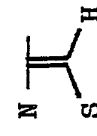
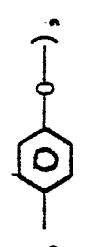
T A B E L M (vervolg)

$\begin{array}{c} \text{Cl} \\ \\ \text{NHCCH}_2 \\ \\ \text{O} \end{array}$	124-125 (ontl.)	1770, 1660, 1630	π 3,50 (2H, bs, C ₂ -H), 3,55 (2H, s, N ) 3,91, 4,15 (2H, ABq, J=12Hz, S ) 4,10 (2H, s, ClCH ₂ -), 5,03 (1H, d, 6Hz, C ₆ -H), 5,65 (1H, dd, J=5Hz, C ₇ -H), 6,53 (1H, s, N ) 9,01 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{NHC} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	137-141 (ontl.)	1760, 1660, 1640	π 3,58 (2H, s, N ) 3,62, 3,84 (2H, ABq, J=12Hz, C ₂ -H), 4,18-4,53 (2H, m, S ) 5,05 (1H, d, J=5Hz; C ₆ -H), 5,67 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C ₇ -H), 6,57 (1H, s, N ) 7,22-8,03 (5H, m, -C(=O)-C ₆ H ₅), 8,60-8,92 (1H, m, ) 9,02 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

T A B E L M (vervolg)

$\begin{array}{c} \text{-NHC(CH}_2)_4\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	105-108 (ontl.)	1765, 1660, 1640	\approx 0,87 (3H, t, J=7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,05-1,70 (6H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,08 (2H, t, J=7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,41 (2H, bs, C ₂ -H), 3,57 (2Hm, $\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{S} \end{array}$), 4,01 (2H, bs, $\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$), 5,00 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,63 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C ₇ -H), 6,55 (1H, s, $\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{H} \end{array}$), 8,10 (1H, bs, $\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{S} \end{array}$)
$\begin{array}{c} \text{-NHC(CH}_2)_2\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	114-116 (ontl.)	1765, 1660, 1640	\approx 0,84 (3H, t, J=7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,18-1,82 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,05 (2H, t, J=7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,42 (2H, bs, C ₂ -H), 3,51 (2H, s, $\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{S} \end{array}$), 3,85-4,26 (2H, m, $\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$), 5,01 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,70 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C ₇ -H), 6,50 (1H, s, $\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{H} \end{array}$), 8,07 (1H, t, J=6Hz, $\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{S} \end{array}$)

TABEL M (vervolg)

				δ 3,03-3,57 (6H, m, C ₂ -H, ),
	175-176 (ontl.)	1780,		4,87 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,32-5,70 (1H, m, C ₇ -H), 6,25-7,61 (4H, m,  , ),
		1710,		8,20 (1H, bs,  , 8,81 (1H, d, J=8Hz, -CONH-))
		1665, 1660		
				δ 3,04-3,83 (6H, m, C ₂ -H, ),
	161-163 (ontl.)	1760, 1710		5,00 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,36-5,72 (1H, m, C ₇ -H), 6,24-7,39 (5H, m,  , ),
		1620		8,96 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

T A B E L M (vervolg)



155

(ontl.)

1760,

1660,

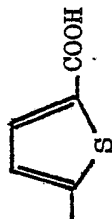
1630

3,43 (2H, bs, C₂-H), 3,86 (2H, s, N-CH₂),

4,20 (2H, m, S-CH₂), 5,22 (1H, d, J=5Hz,

C₆-H), 6,05 (1H, m, C₇-H), 6,62 (1H, s, N-CH₂),

7,22 (5H, bs, -C₆H₅)



184

(ontl.)

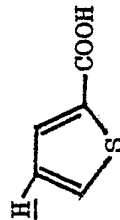
1765,

1710

3,12-4,12 (6H, C₂-H), S-CH₂-N-CH₂,

5,00 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,57 (1H, d, J=5Hz,

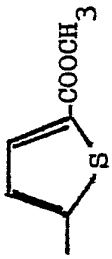


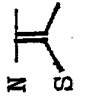
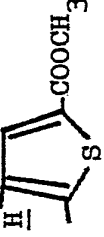
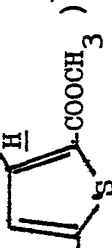
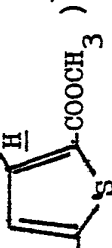
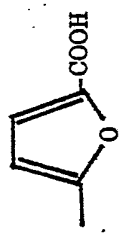
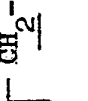
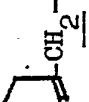
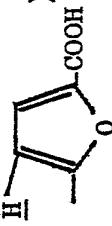
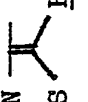
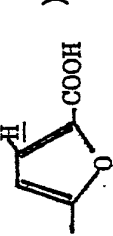
C₇-H), 6,45 (1H, s, N-CH₂), 7,30 (1H, d, J=3,5Hz,



1620



TABEL M (vervolg)

	<p>151-153 (ontl.)</p>	<p>1768, 1705</p>	<p>REFER 3,15, 3,48 (2H, ABq, J=18Hz, C₂-H), 3,62 (2H, s, N ) , 3,82 (3H, s, -OCH₃), 3,60, 4,03 (2H, ABq, J=15Hz, S ) , 5,08 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,68 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 6,54 (1H, s, N ) , 7,53 (1H, d, J=3,5Hz, ) , 7,67 (1H, d, ))</p> <p>J=3,5Hz, ()</p>
	<p>183-187 (ontl.)</p>	<p>1765, 1710</p>	<p>REFER 3,45 (2H, bs, C₂-H), 3,64 (2H, s, N ) , 3,90 (2H, bs, S ) , 4,92 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,51 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 6,19 (1H, d, J=4Hz, ) , 6,48 (1H, s, N ) , 6,97 (1H, d, J=4Hz, ))</p>

Voorbeeld XII

(1) Een oplossing van 1,92 g broom in 12 ml droog methyleenchloride werd bij -30°C in een oplossing van 1,26 g diketeen in 20 ml droog methyleenchloride gedruppeld en de reactie gedurende 30 minuten toegevoerd bij -30 tot -20°C . Vervolgens werd het reactiemengsel gedruppeld in een oplossing van 4,62 g difenylmethyl-7-amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaate en 4 g N,O-bis(trimethylsilyl)-aceetamide in 50 ml droog chloroform bij een temperatuur van -30°C of daar beneden. Na het indruppelen werd het mengsel gedurende 30 minuten bij -30 tot -20°C en vervolgens gedurende 1 uur bij -10 tot 0°C in reactie gebracht. Na voltooiing van de reactie werd het oplosmiddel door destillatie onder verlaagde druk verwijderd en het verkregen residu opgelost in 60 ml ethylacetaat en 60 ml water, waarna de organische laag werd afgescheiden, achtereenvolgens gewassen met 30 ml water en 30 ml van een verzadigde waterige natriumchlorideoplossing, en met droog magnesiumsulfaat gedroogd, waarna het oplosmiddel werd verwijderd door destillatie onder verlaagde druk. Diëthylether werd aan het residu toegevoegd en de verkregen kristallen werden door filtratie verzameld en men verkreeg 5,92 g (opbrengst 94,7%) difenylmethyl-7-(4-broom-3-oxobutyramido)-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaate met een smeltpunt van $82-85^{\circ}\text{C}$ (ontleding).

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1722, 1690-1650

NMR (CDCl_3) dpm waarde:

2,42 (2H, s, $\overset{\text{N}}{\text{N}}-\text{CH}_3$)

25 3,19 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,62 (2H, s, $-\text{COCH}_2\text{CO}-$), 3,97 (2H, s, BrCH_2-), 4,86 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), $\text{C}_6\text{-H}_2$ 5,20-6,0 (3H, m, $\overset{\text{S}}{\text{S}}-\text{CH}_2-$),

$\text{C}_7\text{-H}$), 6,89 (1H, s, >CH-), 7,25 (10H, s, $-\text{C}_6\text{H}_4-$ x 2)

7,91 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH-}$).

(3) In 30 ml N,N-dimethylformamide werden 6,42 g difenylmethyl-7-(4-broom-3-oxobutyramido)-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaate en 1,67 g N-fenylthioureum opgelost, waarna de oplossing gedurende 2 uur bij kamertemperatuur in reactie werd gebracht. Na voltooiing van de reactie werd het oplosmiddel door destillatie onder verlaagde druk verwijderd en het residu gewassen met diëthylether en vervolgens met 100 ml ethylacetaat en 50 ml water gemengd. De pH van het

mengsel werd met verzadigde waterige oplossing van natriumwaterstofcar-
bonaat onder ijskoeling op 7,5 ingesteld, waarna de organische laag
werd afgescheiden en met droog magnesiumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel
werd door destillatie onder verlaagde druk verwijderd en men verkreeg
5 5,9 g difenylmethyl 7-[2-(2-fenylaminothiazol-4-yl)aceetamido]-3-[2-(5-
methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaate als een ruw
vast produkt. Dit werd zonder zuivering opgelost in 59 ml anisol, waarna
59 ml trifluorazijnzuur werd ingedruppeld, waarna het mengsel gedurende
30 minuten bij kamertemperatuur in reactie werd gebracht. Na voltooiing
10 van de reactie werd het oplosmiddel door destillatie onder verlaagde
druk verwijderd en aan het residu diëthylether toegevoegd, waarna de ver-
kregen kristallen door filtratie werden verzameld, grondig gewassen met
diëthylether en gedroogd en trifluorazijnzuur werd gevormd van 7-[2-(2-
fenylaminothiazol-4-yl)aceetamide]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-
15 methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur met een smeltpunt 165-169°C (ontleding).

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1660, 1625

NMR (d_6 -DMSO) dpm waarde:

2,42 (3H, s, $\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{N} \end{array}$),

3,47 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,53 (2H, s, $\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ | \\ \text{S} \end{array}$)

20 5,07 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,59 (2H, bs, $\begin{array}{c} \text{S} \\ \diagup \\ \text{CH}_2 \\ \diagdown \end{array}$),

5,80 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,53 (1H, s, $\text{N} \begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{S} \end{array}$),

7,0-7,5 (5H, m, C_6H_5)

8,95 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}$).

Voorbeeld XIII

25 In 27 ml N,N-dimethylformamide werd 5,5 g van het 7-[2-(2-tert.-
amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)aceetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetra-
zolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur verkregen in voorbeeld IX-(1) opge-
lost. Vervolgens werden aan de oplossing onder ijskoeling 1 g triëthyl-
amine en 2,9 g pivalylloxymethyljodide toegevoegd en werd het verkregen
30 mengsel gedurende 30 minuten in reactie gebracht. Na voltooiing van de

reactie werd het reactiemengsel ingevoerd in een gemengde oplossing van 250 ml water en 250 ml ethylacetaat, en werd de pH daarvan met natriumbicarbonaat op 7,0 ingesteld. De organische laag werd afgescheiden, met water gewassen en met droog magnesiumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel 5 werd door destillatie onder verlaagde druk verwijderd en men verkreeg 6,02 g pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-tert.amyloxycarboxamido-thiazol-4-yl)-acetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolylmethyl)- Δ^3 -cefem-4-carboxy- 10 laat als een ruw vast produkt. Dit werd zonder zuivering opgelost in 30 ml trifluorazijnzuur en de oplossing gedurende 30 minuten bij kamertempera- tuur in reactie gebracht. Na voltooiing van de reactie werd het oplosmid- del door destillatie onder verlaagde druk verwijderd; aan het verkregen residu werden 80 ml water en 80 ml ethylacetaat toegevoegd en de pH daar- van werd met natriumbicarbonaat onder ijskoeling op 7,0 ingesteld.

De organische laag werd afgescheiden en met droog magnesiumsulfaat ge- 15 droogd en hieraan onder roeren waarbij het mengsel met ijs werd gekoeld een oplossing van 0 g droog waterstofchloride in 20 ml diëthylether toe- gevoegd, waarna een wit poeder werd neergeslagen. Dit werd door filtratie verzameld, grondig gewassen met diëthylether en uit ethylacetaat gerekris- talliseerd en men verkreeg 3,82 g hydrochloride van pivaloylmethyl 7-[2- 20 (2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur met een smeltpunt van 146-148°C (ontleding).

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1782, 1750, 1670

NMR(d_6 -DMSO) dpm waarde:

1,15 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,46 (3H, s, $\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \\ \searrow \end{array} \text{CH}_3$),

25 3,51 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,62 (2H, s, $\text{N} \begin{array}{l} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \text{CH}_2\text{---}$
S

5,15 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,26-5,79 (3H, m, $\text{S} \begin{array}{l} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \text{CH}_2\text{---}$),

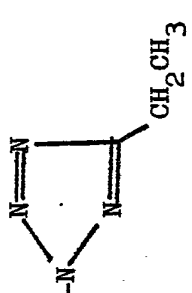

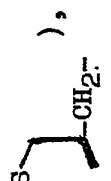
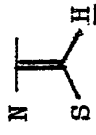
$\text{C}_7\text{-H}$), 5,87 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{O}$), 6,62 (1H, s, $\text{N} \begin{array}{l} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \text{H}$),
S

9,23 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, CONH-).

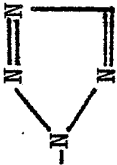

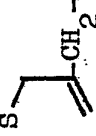
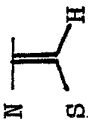

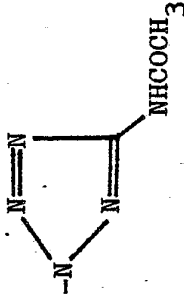


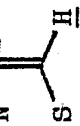
Voorbeeld XIV

30 Door de uitgangsverbindingen vermeld in de tabellen N en O aan dezelfde reactie te onderwerpen als in voorbeeld XIII verkreeg men de overeenkomende verbindingen als vermeld in de tabellen N en O.


T A B E L N

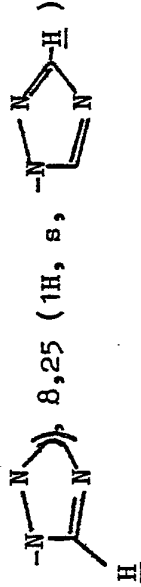
Verbinding R ²	Smelt- punt (°C)	IR(KBr) cm ⁻¹ : ↙ C=O	NMR(⊗ ¹ D ₆ -DMSO, ⊗ ² CDCl ₃ , ⊗ ³ D ₂ O) δppm waarde:
	1780, 1750, 1670 124-127 (ontl.)	\otimes^1 1,15 (9H, s, -C(CH ₃) ₃), 1,26 (3H, t, J;7Hz, -CH ₂ CH ₃), 2,83 (2H, q, J=7Hz, -CH ₂ CH ₃), 3,52 (2H, s, C ₂ -H), 3,62 (2H, s, ), 5,14 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,46-6,00 (5H, m, ), -OCH ₂ O-, C ₇ -H), 6,06 (1H, -s, ), 9,22 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)	


T A B E L N (vervolg)

	112-115 (ontl.)	1780, 1750, 1670	*1 1,17 (9H, s, -C(CH ₃) ₃), 3,32-3,86 (4H, m, C ₂ -H, ), 5,12 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H),
			5,39-6,00 (5H, m,  , C ₇ -H, -OCH ₂ O-), 6,59 (1H, s,  , 8,88 (1H, s,  , 9,19 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
	165 (ontl.)	1780, 1750, 1680	*2, *4 1,19 (9H, s, -C(CH ₃) ₃), 2,25 (3H, s, -COCH ₃), 3,20-3,65 (4H, m, C ₂ -H,  , 4,91 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,20-6,00 (5H, m,  , OCH ₂ O, C ₇ -H), 6,18 (1H, s, )

T A B E L N (vervolgd)

	x2, #4	1,29 (9H, s, -C(CH ₃) ₃), 3,24-3,60 (4H, m, C ₂ -H, N-CH ₂ -), 4,90 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,15 (1H, m, α ₇ -H), 5,70-5,95 (4H, m, -OCH ₂ O-), 6,14 (1H, s, N-CH ₂ -), 7,81 (1H, s, -CH ₂ -)
137-139 (ontl.)	1770, 1740, 1660	



	#2, #4	1,13 (9H, s, -C(CH ₃) ₃), 3,16 (2H, s, C ₂ -H), 3,41 (2H, s, N-CH ₂ -), 3,72 (2H, d, J=15Hz, S-CH ₂ -), 4,83 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,40-6,00 (5H, m, -OCH ₂ O-, -NH ₂ , C ₇ -H), 6,06 (1H, s, N-CH ₂ -), 7,10 (5H, m, -C ₆ H ₅), 7,85 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
120-132 (ontl.)	1770, 1745, 1660	

T A B E L N (vervolg)

$\begin{array}{c} \text{-NHCC} \\ \\ \text{O} \\ \text{3} \end{array}$		#3	1,20 (9H, s, -C(CH ₃) ₃), 2,01 (3H, s, -COCH ₃),
	1778,		3,33-4,38 (6H, m, C ₂ -H, N-CH ₂ -), S-CH ₂ -),
	1354,138 (ontl.)		5,09 (1H, d, J=5Hz, C ₇ -H), 5,64 (1H, d, J=5Hz,
	1750,		C ₆ -H), 5,81 (2H, bs, -OCH ₂ O-), 6,64 (1H, s,
	1680, S		



Opmerking: #1, #2 en #3 betekenen dat de resp. oplosmiddelen aangegeven in de kop werden toegepast voor meting van het NMR-spectrum.

#4 betekent dat de NMR-gegevens betrekking hebben op de verbinding waaraan HCl is toegevoegd.

T A B E L O



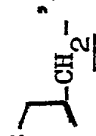
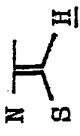
R¹

Smelt-
punt
(°C)

IR(KBr)

cm⁻¹
↓
ν=0

NMR(d₆-DMSO) dpm waarde:

			2,45 (3H, s, ) , 3,40-3,70 (4H, m,
-CH ₃	131-133 (ontl.)	1780, 1725, 1665	 , C ₂ -H), 3,77 (3H, s, -OCH ₃), 5,10 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,50-5,85 (3H, m, ) , 8,89 (1H, d, J=8Hz, C ₇ -H), 6,25 (1H, s, ) , 8,89 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

Voorbeeld XV

(1) Aan een suspensie van 2,96 g 7-amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur in 15 ml N,N-dimethylformamide werd 1,34 g salicylaldehyde toegevoegd en het mengsel gedurende 1 uur bij kamertemperatuur in reactie gebracht. Het reactiemengsel werd met ijs gekoeld en hieraan werden 0,96 g triëthylamine en 2,42 g pivaloyloxymethyljodide toegevoegd, waarna het verkregen mengsel gedurende 20 minuten in reactie werd gebracht. Na voltooiing van de reactie werd het reactiemengsel in een gemengd oplosmiddel van 150 ml water en 150 ml ethylacetaat geïntroduceerd. Na instelling van de pH op 7,3 met natriumbicarbonaat werd de organische laag afgescheiden, gewassen met 2 delen 100 ml water en met droog magnesiumsulfaat gedroogd. Vervolgens werd het oplosmiddel door destillatie onder druk verwijderd. Aan het residu werd isopropylalcohol toegevoegd en de verkregen kristallen werden door filtratie verzameld en uit isopropylalcohol gerekrystalliseerd; men verkreeg 2,73 g (opbrengst 53,1%) pivaloyloxymethyl 7-(2-hydroxy-benzylideenamino)-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaate met een smeltpunt van 136-137°C (ontleding).

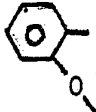
IR(KBr) cm^{-1} : $\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C=O} \\ \diagdown \end{array}$ 1770, 1765-1750

20 NMR(CDCl_3) dpm waarde:

1,23 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,51 (3H, s, $\begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$), 3,30 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$),

5,08 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$),

5,32 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 5,38, 5,82 (2H, ABq, $J=16\text{Hz}$, $\begin{array}{c} \text{S} \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array}$),

5,91 (2H, bs, 10 CH_2O), 6,70-7,50 (4H, m, ),

25 8,49 (1H, s, $-\text{CH}=\text{N}-$).

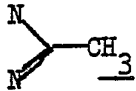
(2) Aan een gemengd oplosmiddel van 50 ml 4N chloorwaterstofzuur en 35 ml diëthylether werd 5,14 g van het onder 1) verkregen pivaloyloxymethyl 7-(2-hydroxybenzylideenamino)-3-[2-(5-methyl-1,2,3,5-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaate toegevoegd en het mengsel gedurende 1 uur bij 10-15°C geroerd. Vervolgens werd de waterlaag afgescheiden en gewassen met 2 dl 30 ml diëthylether, waarna aan de waterlaag 100 ml diëthylether werd toegevoegd en de pH daarvan met 28 gew.% waterig ammoniak onder ijskoeling op 7,0 ingesteld. De organische laag werd afgescheiden

en met droog magnesiumsulfaat gedroogd. Vervolgens werd een oplossing van 1 g droog waterstofchloride in 20 ml diëthylether onder ijskoeling en roeren toegevoegd, waarna een wit poeder werd neergeslagen. Dit werd door filtratie verzameld, grondig gewassen met diëthylether en uit chloro-

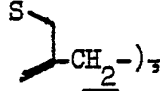
5 form gerekrystalliseerd en men verkreeg 3,67 g (opbrengst) 82,2% hydrochloride van pivaloyloxymethyl 7-amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-methyl- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur met een smeltpunt van 149-151°C (ontleding).

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1773, 1741, 1730

NMR(d_6 -DMSO) dpm waarde:

10 1,18 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,44 (3H, s, ) ,

3,60 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$), 5,23 (2H, s; $\text{C}_6\text{-H}$) $\text{C}_7\text{-H}$,

5,62 (2H, s, ) ,

5,78-5,92 (2H, m, $-\text{COOCH}_2\text{O}$).

15 (3) In 20 ml droog methyleenchloride werd 1 g diketeen opgelost en in het mengsel bij -30°C een oplossing van 0,85 g chloor in 9 ml droge koolstofchloride gedruppeld, waarna het mengsel gedurende 30 minuten bij -30 tot -20°C in reactie werd gebracht. Vervolgens werd het reactiemengsel bij -40°C in een oplossing van 4,47 g van het onder (2) verkregen hydro-

20 chloride van pivaloyloxymethyl 7-(amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaet en 2,43 g N,N-dimethylaniline in 50 ml droog methyleenchloride gedruppeld. Na het druppelen werd de temperatuur langzaam verhoogd en het mengsel gedurende 1 uur bij $0-5^\circ\text{C}$ in reactie gebracht. Na voltooiing van de reactie werd het oplosmiddel onder ver-

25 laagde druk doordestillatie verwijderd en het residu opgelost in 50 ml ethylacetaat en 30 ml water. De organische laag werd afgescheiden, achtereenvolgens gewassen met water en verzadigde waterig natriumchloride en met magnesiumsulfaat gedroogd, waarna het oplosmiddel door destillatie onder verlaagde druk werd verwijderd en een olieachtig produkt werd ver-

30 kregen. Vervolgens werd 15 ml N,N-dimethylformamide toegevoegd om het olieachtige produkt op te lossen. Aan de oplossing werd 0,76 g thioureum toegevoegd en het mengsel bij kamertemperatuur gedurende 2 uur in reactie gebracht. Na voltooiing van de reactie werd het reactiemengsel in een gemengd oplosmiddel van 150 ml water en 150 ml ethylacetaat ingevoerd en

35 de pH met natriumbicarbonaat ingesteld op 7,0, waarna de organische laag werd afgescheiden, met droog magnesiumsulfaat gedroogd en onder verlaagde

8104386

druk geconcentreerd tot het volume van de organische laag 50 ml bereikte. Hierna werd onder roeren en ijskoeling een oplossing van droog waterstofchloride in dimethylether toegevoegd, waarna een wit poeder werd neergeslagen. Dit werd door filtratie verzameld, grondig gewassen met diëthyl-
 5 ether en uit ethylacetaat gerekristalliseerd en men verkreeg 4,4 g (opbrengst 75,0%) hydrochloride van pivaloyloxymethyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)aceetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaate met een smeltpunt van 146-148°C (ontleding).

De fysische eigenschappen (IR en NMR) van deze verbinding waren 10 identiek aan die van het produkt van voorbeeld XIII.

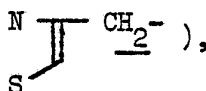
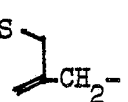
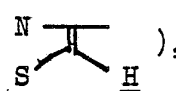
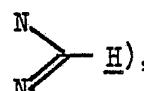
Voorbeeld XVI

(1) Door een acyleringsreactie uit te voeren op dezelfde wijze als in voorbeeld IX-(1) werd de volgende overeenkomende verbinding verkregen:
 7-[2-(2-chlooraceetamidothiazol-4-yl)aceetamido]-3-[3-chloor-1,2,4-triazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur.

Smeltpunt 120-122°C (ontleding).

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1710, 1680, 1650

NMR(d_6 -DMSO) dpm waarde:

- 3,43 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,60 (2H, s, ) ,
 20 4,32 (2H, s, $\text{ClCH}_2\text{-}$), 5,09 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,05, 5,39 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, S ) ,
 5,68 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$),
 6,97 (1H, s, ) ,
 8,03 (1H, s, ) ,
 25 8,95 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, -CONH-).

(2) In 40 ml droog methyleenchloride werd 2,3 g van het onder (1) verkregen 7-[2-(2-chlooraceetamido-thiazol-4-yl)aceetamido]-3-[(3-chloor-1,2,4-triazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur gesuspenderd, en aan de suspensie 0,01 g pyridinium-p-tolueensulfonaat en 2,88 g ethylvinylether
 30 toegevoegd, waarna het verkregen mengsel onder terufloweikoeling werd gekookt ter vorming van een oplossing. Vervolgens werd de oplossing tot

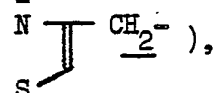
-75°C gekoeld en hieraan 4,48 ml (2,675 mmol/ml) van een methanoloplos-
sing van lithiummethoxyde toegevoegd. Na roeren gedurende 5 minuten werd
0,52 g tert.butylhypochloriet toegevoegd en het mengsel gedurende 15 minu-
ten bij dezelfde temperatuur geroerd. Hierna werd 0,48 g azijnzuur toege-
5 voegd en de temperatuur tot -30°C verhoogd.

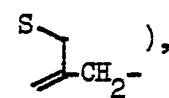
Na voltooiing van de reactie werd het oplosmiddel door destilla-
tie onder verlaagde druk verwijderd en aan het aldus verkregen residu
50 ml ethylacetaat en 40 ml water toegevoegd, waarna de pH met 2N chloor-
waterstofzuur onder ijskoeling op 0,5 werd ingesteld. De organische laag
10 werd afgescheiden en door droog magnesiumsulfaat gedroogd en het oplos-
middel door destillatie onder verlaagde druk verwijderd. Aan het aldus
verkregen residu werd diëthylether toegevoegd en de verkregen kristallen
werden door filtratie verzameld en leverden 1,53 g (opbrengst 68%) 7-beta-
[2-(2-chlooracetamidothiazol-4-yl)acetamido]-7-alfa-methoxy-3-[(3-chloor-
15 1,2,4-triazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur met een smeltpunt van
145-150°C (ontleding).


IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1720, 1685, 1635

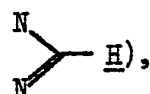
NMR(d_6 -DMSO) dpm waarde:

3,34 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,38 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),

20 3,64 (2H, bs, ),

4,31 (2H, s, ClCH_2-), 5,10-5,30 (3H, m, $\text{C}_6\text{-H}$, ),

6,91 (1H, s, ),

7,96 (1H, s, ),

9,25 (1H, s, $-\text{CONH}-$).

25 (3) In 7 ml N,N-dimethylacetamide werd 1,40 g 7-beta-[2-(2-chloor-
acetamidothiazol-4-yl)acetamido]-7-alfa-methoxy-3-[(3-chloor-1,2,4-
triazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur opgelost en aan de oplossing
0,3 g thiourem toegevoegd, waarna het mengsel gedurende 10 uur bij kamer-
temperatuur in reactie werd gebracht. Na voltooiing van de reactie werd
30 aan het reactiemengsel 50 ml diëthylether toegevoegd en de bovendrijvende
laag door decantatie verwijderd. Aan het residu werd wederom 50 ml di-
ethylether toegevoegd en deze procedure herhaald. Vervolgens werd aan het

residu water toegevoegd en het residu fijngemaakt, waarna de kristal door filtratie werden verzameld en gedroogd; men verkreeg 0,65 g (opbrengst 50%) hydrochloride van 7-beta-[2-(2-aminothiazol-4-yl)aceetamido]-7-alfa-methoxy-3-[(3-chloor-1,2,4-triazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur met
5 een smeltpunt van 151-156°C. (ontleding).

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1765, 1660, 1610

NMR(d_6 -DMSO) dpm waarde:

3,28 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,35 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),

3,60 (2H, bs,

10 5,05-5,30 (3H, m, $\text{C}_6\text{-H}$,

6,82 (1H, s,

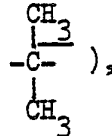
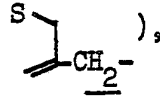

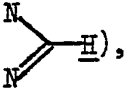
7,95 (1H, s,

Voorbeeld XVII

(1) In 16 ml N,N-dimethylacetamide werd 3,15 g 2-(2-tert.amyloxycar-
15 boxamidethiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoazijnzuur opgelost en hierin bij -20°C 1,69 g fosforoxychloride gedruppeld. Het verkregen mengsel werd gedurende 1 1/2 uur bij deze temperatuur geroerd en vervolgens bij -30 tot -20°C in een oplossing gedruppeld van 3,16 g 7-amino-3-[(3-chloor-1,2,4-triazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur en 6,1 g N,O-bis(dimethyl-
20 silyl)acetamide in 32 ml droog methyleenchloride. Na het druppelen werd het mengsel gedurende 1 uur bij dezelfde temperatuur, vervolgens gedurende 30 minuten bij $0-10^\circ\text{C}$ en daarna gedurende 30 minuten bij kamertemperatuur in reactie gebracht. Na voltooiing van de reactie werd het methyleenchloride onder verlaagde druk door destillatie verwijderd en het aldus
25 verkregen residu ingevoerd in een gemengd oplosmiddel van 80 ml water en 100 ml ethylacetaat. De organische laag werd afgescheiden en hieraan 80 ml water toegevoegd, waarna de pH met natriumbicarbonaat op 7,0 werd ingesteld. De waterlaag werd afgescheiden, en hieraan 80 ml ethylacetaat toe-
gevoegd, waarna de pH onder ijskoeling met 2N chloorwaterstofzuur op 1,5
30 werd ingesteld. De organische laag werd afgescheiden, achtereenvolgens gewassen met 50 ml water en 50 ml verzadigde oplossing van natriumchloride en met magnesiumsulfaat gedroogd, waarna het oplosmiddel door destillatie onder verlaagde druk werd verwijderd. Aan het residu werd diëthyl-
ether toegevoegd en de verkregen kristallen werden door filtratie ver-
35 zameld en men verkreeg 5,62 g (opbrengst 91,8%) 7-[2-(2-tert.amyloxycarboxamidethiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyimino-aceetamido]-3-[(3-chloor-1,2,4-triazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur met een smeltpunt van 198-200°C (ontleding).

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720, 1670

NMR(d_6 -DMSO) dpm waarde:

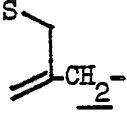
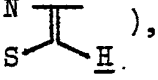
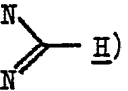
0,89 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,44 (6H, s, ) ,
 1,78 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,45 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-H}$),
 5 3,87 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4,96, 5,40 (3H, m, ) ,
 5,82 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 7,24 (1H, s, ) ,
 8,02 (1H, s, ) ,

9,61 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH-}$), 11,79 (1H, bs, $-\text{CONH-}$).

(2) In 30 ml trifluorazijnzuur werd 5,62 g van het onder (1) verkregen 7-[2-(2-tert.amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)-2-(syn)methoxyimino-
 10 acetamido]-3-[(3-chloor-1,2,4-triazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur
 opgelost, en de reactie gedurende 30 minuten uitgevoerd bij kamertempera-
 tuur. Na voltooiing van de reactie werd het oplosmiddel door destillatie
 onder verlaagde druk verwijderd. Aan het residu werd diëthylether toege-
 15 voegd en de verkregen kristallen werden door filtratie verzameld, grondig
 gewassen met diëthylether en gedroogd en men verkreeg 5,23 g (op-
 brengst 93,1%) van het fluorazijnzuurzout van 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-
 2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[(3-chloor-1,2,4-triazolyl)methyl]- Δ^3 -
 cefem-4-carbonzuur met een smeltpunt van 162°C (ontleding).

20 IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1778, 1715, 1670, 1630

NMR(d_6 -DMSO) dpm waarde:

3,48 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,93 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4,98-5,42
 (3H, m,  ; $\text{C}_6\text{-H}$),
 5,78 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$) 6,91 (1H, s, ) ,
 25 8,02 (1H, s, ) ,
 9,74 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH-}$).

Voorbeeld XVIII

(1) In 40 ml droog methyleenchloride werd 3,15 g 2-(2-tert.amyloxy-carboxamido-thiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoazijnzuur opgelost en hieraan 1,06 g N-methylmorpholino toegevoegd, waarna het reactiemengsel tot 5 -35°C werd gekoeld. Vervolgens werd hieraan 1,12 g ethylchloorcarbonaat toegevoegd en het verkregen mengsel gedurende 1 1/2 uur bij -35 tot -25°C in reactie gebracht, waarna aan het reactiemengsel 4,62 g difenylmethyl 7-amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaats 10 werd toegevoegd en het verkregen mengsel gedurende 1 uur bij -30 tot -20°C in reactie werd gebracht. Vervolgens werd de temperatuur langzaam verhoogd en de reactie verder uitgevoerd bij kamertemperatuur gedurende een periode van 3 uur. Na voltooiing van de reactie werd het oplosmiddel door destillatie onder verlaagde druk verwijderd. Aan het residu werden 50 ml ethylacetaat en 40 ml water toegevoegd om het residu op te lossen.

15 De organische laag werd afgescheiden, wederom 40 ml water toegevoegd en de pH met 2N chloorwaterstofzuur onder ijskoeling ingesteld op 1,5. Hierna werd de organische laag afgescheiden en 40 ml water toegevoegd, waarna de pH met natriumbicarbonaat onder ijskoeling op 7,0 werd ingesteld. De organische laag werd afgescheiden en met droog magnesiumsulfaat 20 gedroogd, waarna het oplosmiddel door destillatie onder verlaagde druk werd verwijderd. Aan het residu werd diëthylether toegevoegd, de verkregen kristallen werden door filtratie verzameld en leverden 7,06 g (opbrengst 93,0%) difenylmethyl 7-[2-(2-tert.amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-25 methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur met een smeltpunt van 94-99°C (ontleding).

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1725, 1685

NMR(d_6 -DMSO) dpm waarde:



0,87 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,44 (6H, s, $-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-$),

1,75 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,4 (3H, s, $\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{N}$),

30 3,46 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,81, (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 5,15 (1H, d, $J=5\text{Hz}$,

$\text{C}_6\text{-H}$), 5,47 (2H, bs, $\text{C}=\text{CH}_2$),

5,87 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,84 (1H, s, $>\text{CH}-$),

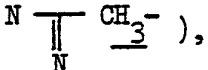
6,93-7,52 (1H, m,  x 2), ,

9,61 (1H, d, J=8Hz, -CONH-), 11,66 (1H, bs, -CONH-).

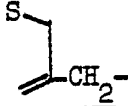
(2) De onder (1) verkregen verbinding werd op dezelfde wijze aan reactie en behandeling onderworpen als in voorbeeld VIII-(2) waarbij de volgende verbinding werd verkregen: 5,07 g (opbrengst 91.9%) trifluorazijnzuurzout van 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyimino-acetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur smeltpunt 123-125°C (ontleding).


IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1720-1635

10 NMR(CD_3OD) dpm waarde:

2,45 (3H, s, ,

3,44 (2H, bs, C_2 -H), 3,99 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 5,10 (1H, d,

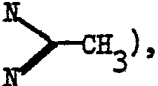
J=5Hz, C_6 -H), 5,50, 5,81 (2H, ABq, J=14Hz, ,

5,80 (1H, d, J=5Hz, C_7 -H), 6,93 (1H, s, 

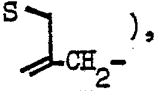
15 (3) De onder (2) verkregen verbinding werd op dezelfde wijze als in voorbeeld VIII-(3) aan reactie en behandeling onderworpen en men verkreeg de volgende verbinding: natrium-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxy-iminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaet. Smeltpunt 183-187°C (ontleding).

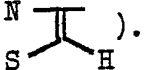
20 IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1760, 1665, 1610

NMR(d_6 -DMSO) dpm waarde:

2,50 (3H, s, ,

3,30 (2H, bs, C_2 -H), 3,91 (3H, s, $-\text{OCH}_3$); 5,12 (1H, d, J=5Hz, C_6 -H),

5,66 (2H, bs, ,

25 5,74 (1H, d, J=5Hz, C_7 -H), 6,83 (1H, s, 

De volgende verbinding werd op dezelfde wijze verkregen:

Natrium-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[(3-

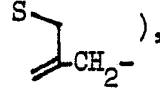
chloor-1,2,4-triazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaar.

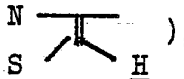
Smeltpunt 168°C (ontleding).

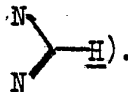
IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1760, 1670, 1605

NMR(D₂O) dpm waarde:

5 3,30 (2H, bs, C₂-H), 3,97 (3H, s, -OCH₃),

4,93-5,60 (3H, m, ),

C₆-H), 5,77 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 6,91 (1H, s, ),

7,96 (1H, s, ).

Voorbeeld XIX

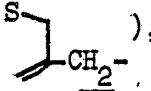
10 In 25 ml water werd 6,13 g trifluorazijnzuurzout van 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[(3-chloor-1,2,4-triazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur gesuspenderd en aan de suspensie onder ijskoeling natriumbicarbonaat toegevoegd ter instelling van de pH van de suspensie op 8,0, waarna de suspensie in een oplossing werd

15 omgezet. Vervolgens werd de pH met geconcentreerd koolwaterstofzuur bij dezelfde temperatuur als boven vermeld op 2,5 ingesteld, waarna kristallen werden neergeslagen. De kristallen werden door filtratie verzameld, grondig gewassen met water en vervolgens aceton en gedroogd en men verkreeg

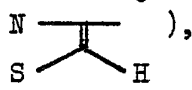
20 4,71 g (opbrengst 94,5%) van 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[3-(3-chloor-1,2,4-triazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur met een smeltpunt van tenminste 200°C.

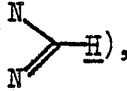
IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1765, 1660, 1625

NMR(d₆-DMSO) dpm waarde:

3,44 (2H, bs, C₂-H), 3,85 (3H, s, -OCH₃), 5,50 (2H, bs, ),

25 5,20 (1H, d, J=6Hz, C₆-H), 5,78 (1H, dd, J=6Hz, J=8Hz, C₇-H),

6,71 (1H, s, ),

7,16 (2H, bs, -NH₂), 8,04 (1H, s, ),

9,60 (1H, d, J=8Hz, -CONH-).

Op dezelfde wijze als boven werd de volgende verbinding verkregen:

30 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur.

Smeltpunt $> 200^{\circ}\text{C}$.

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1765, 1660, 1625

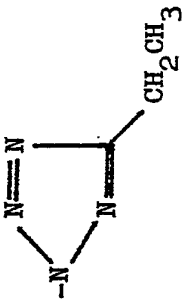
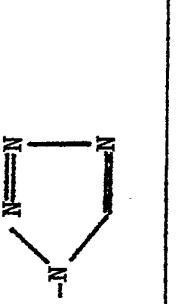
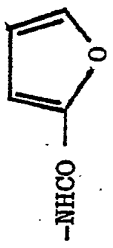
Voorbeeld XX

Door een acyleringsreactie uit te voeren op dezelfde wijze als in
5 voorbeeld XVII-(1) of voorbeeld XVIII-(1) werden de verbindingen als
vermeld in tabel P verkregen.

T A B E L P



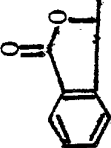
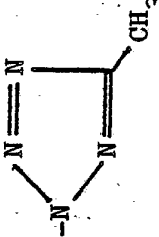
¹ -R	² -R	⁵ -R	Smelt- point (°C)	IR(KBr) cm ⁻¹ : $\nu_{C=O}$
-H			180-183 (ontl.)	1780, 1710, 1670
-H	-NHCOCH ₃	ClCH ₂ CONH-	200	1780, 1710, 1640
-H		ClCH ₂ CONH-	147-150 (ontl.)	1780, 1720, 1650

T A B E L P (vervolg)

$\text{-CH} \left(\text{C}_6\text{H}_5 \right)_2$		$\text{CH}_3 \text{CH}_2 \text{C}(\text{CH}_3)_2 \text{CONH-}$	104-109 (ontl.)	1780, 1720, 1680
$\text{-CH} \left(\text{C}_6\text{H}_5 \right)_2$		$\text{CH}_3 \text{CH}_2 \text{C}(\text{CH}_3)_2 \text{CONH-}$	130-132 (ontl.)	1780, 1720, 1680
"	-NHCOCH ₃	"	163 (ontl.)	1780, 1720, 1680, }
"		"	165-166 (ontl.)	1780, 1720, 1680, }

8104386

T A B E L P (vervolg)

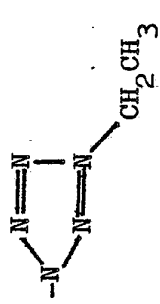
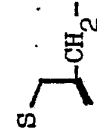
"		"	1780, 1723, 1680
"		94-101 (ontl.)	1775, 1720, 1670
		ClCH ₂ CONH-	1780, 1745, 1680, 1655

Voorbeeld XXI

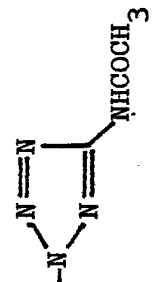

Door eenzelfde reactie en behandeling uit te voeren als in voorbeeld XVII of voorbeeld XVIII werden de verbindingen als vermeld in tabellen Q en R verkregen.

8104386

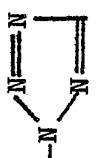
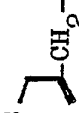
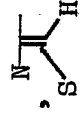

T A B E L Q


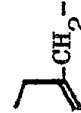


Verbinding R ²	Smeltpunt (°C)	IR(KBr) cm ⁻¹ : C=O	NMR(d ₆ -DMSO) dpm waarde:
	153-159 (ontl.)	1775, 1670, 1630	1,27 (3H, t, J=7Hz, -CH ₂ CH ₃), 2,82, (2H, q, J=7Hz, -CH ₂ CH ₃), 3,43 (2H, s, C ₂ -H), 3,85 (3H, s, -OCH ₃), 5,13 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,5-5,9 (3H, m, ), 9,64 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

T A B E L Q (vervolg)

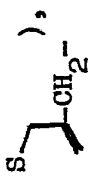

	156-159 (ontl.)	1765, 1700, 1665, 1630	2,10 (3H, s, -COCH ₃), 3,44 (2H, s, C ₂ -H), 3,82 (3H, s, -OCH ₃), 5,14 (1H, d, J=6Hz, C ₆ -H), 5,55-5,85 (3H, m, S-CH ₂ -C ₇ -H), 6,72 (1H, s, N=C ₅ -H), 9,05 (1H, d, J=8Hz, -CONH-); 11,02 (1H, s, -CONH-)
	135 (ontl.)	1770, 1705, 1665, 1630	Oplosmiddel (CD ₃ OD) 3,50 (2H, s, C ₂ -H), 3,98 (3H, s, -OCH ₃), 5,00 - 5,50 (3H, m, S-CH ₂ -C ₆ -H), 5,80 (1H, d, J=5Hz, C ₇ -H), 7,01 (1H, s, N=C ₅ -H), 7,97 (1H, s, N=C ₄ -H), 8,44 (1H, s, -N=C ₃ -H)

T A B E L Q (vervolg)

	142 (ontl.)	1775, 1660, 1630	3,51 (2H, bs, C ₂ -H), 3,91 (3H, s, -OCH ₃), 5,23 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,77 (2H, bs, ) , 5,85 (1H, dd, J=5Hz, J=7Hz, C ₇ -H), 6,85 (1H, s, ) , 7,93 (3H, bs, -NH ₃ ⁺), 8,95 (1H, s, ) , 9,76 (1H, d, J=7Hz, -CONH-)
---	----------------	------------------------	--

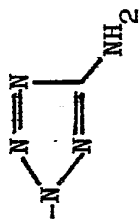
	150 (ontl.)	3,52 (2H, bs, C ₂ -H), 3,90 (3H, s, -OCH ₃), 5,17 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,43 (2H, bs, ) , 5,81 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C ₇ -H), 6,29 (3H, bs, -NH ₃ ⁺), 6,81 (1H, s, ) , 9,31 (1H, s, ) , 9,67 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
---	----------------	--

T A B E L. Q (vervolg)

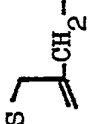
3,53 (2H, bs, C₂-H), 3,88 (3H, s, -OCH₃), 5,18 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,48-5,88 (3H, m, ) , C₇-H), 6,83 (1H, s, ) , 9,66 (1H, d, J=8Hz,

1775,
1670,
1630

121-125
(ontl.)

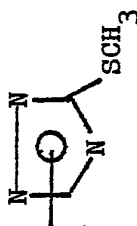



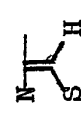
-CONH-)

2,51 (3H, s, -SCH₃), 3,50 (2H, bs, C₂-H), 3,93 (3H, s, -OCH₃), 4,96-5,34 (3H, m, ) , C₆-H),

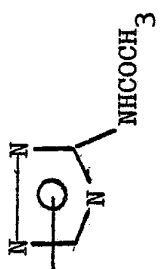
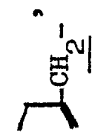
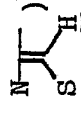

1775,
1710,
1665,
1630

181
(ontl.)

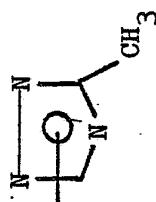
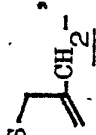




5,80 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,85 (1H, s, ) , 8,40 (1H, s, ) , 9,69 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

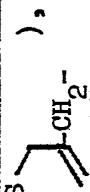
T A B E L Q (vervolg)

	168-180 (ontl.)	1775, 1710 1680 1630	2,02 (3H, s, -COCH ₃), 3,42 (2H, bs, C ₂ -H), 3,86 (3H, s, -OCH ₃), 4,75-5,55 (3H, m, ) ^S , C ₆ -H), 5,68 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C ₇ -H), 6,76 (1H, s, ) ^S , 8,24 (1H, s, ) ^N), 9,60 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
---	--------------------	-------------------------------	---

Oplosmiddel (CD₃OD)

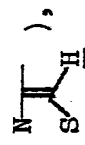
	141-144 (ontl.)	1778, 1710, 1670, 1630	2,39 (3H, s, -CH ₃), 3,56 (2H, bs, C ₂ -H), 4,03 (3H, s, -OCH ₃), 4,92-5,37 (3H, m, ) ^S , C ₆ -H), 5,86 (1H, d, J=5Hz, C ₇ -H), 7,00 (1H, s, ) ^N), 8,63 (1H, s, ) ^N)
---	--------------------	---------------------------------	---

T A B E L Q (vervolg)

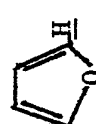
3,52 (2H, bs, C₂-H), 3,62-4,27 (2H, m, ) ,

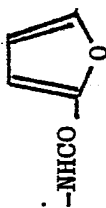
3,88 (3H, s, -OCH₃), 5,07 (1H, d, J=5Hz; C₆-H),

5,75 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,54 (1H, dd,

J=2Hz, J=4Hz, ) , 6,81 (1H, s, ) ,

7,08 (1H, d, J=4Hz, ) , 7,73 (1H, d, J=2Hz,

) , 8,25-8,67 (1H, m. -NHCO-), 9,64 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

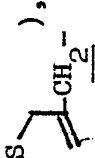


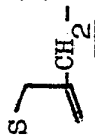
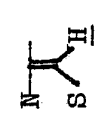


183
(ontl.)









1778,
1710,

1630

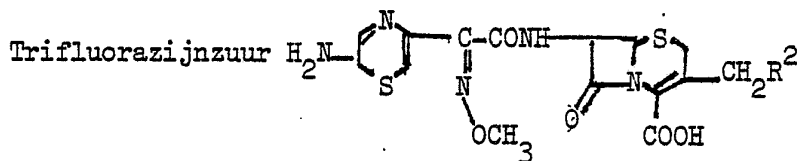
T A B E L Q (vervolg)

-NHCOCH ₃	166 (ontl.)	1775, 1710, Σ 1620	1,85 (3H, s, -COCH ₃), 3,42 (2H, bs, C ₂ -H), 3,86 (3H, s, -OCH ₃), 3,60-4,21 (2H, m, ) 5,08 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,67 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C ₇ -H), 6,79 (1H, s, ) (1H, m, -NHCO-), 9,64 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
 -NHCO	137-141 (ontl.)	1760, 1660, 1630	3,51 (2H, bs, C ₂ -H), 3,85 (3H, s, -OCH ₃), 4,08-4,50 (2H, m, ) 5,09 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,71 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C ₇ -H), 6,78 (1H, s, ) (4H, m, -NH ₃ ⁺ , -NHCO-), 9,59 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

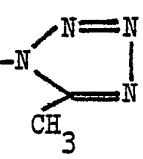
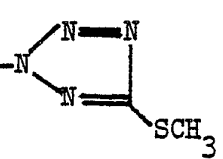
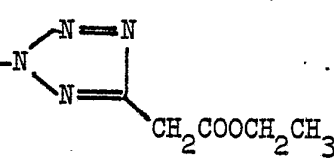
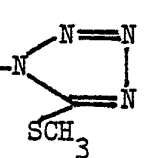
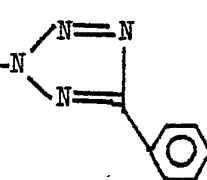
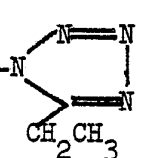
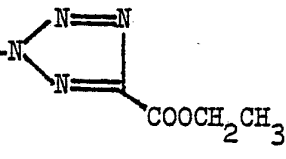
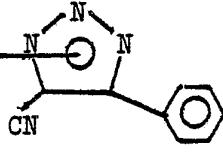
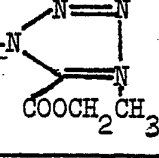
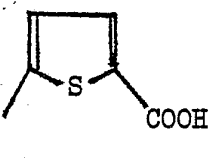
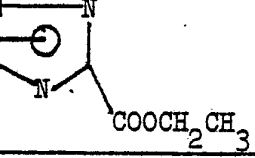
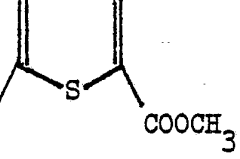
T A B E L Q (vervolg)

	155-159 (ontl.)	1770, 1710, ∑ 1620	3,09, 3,50 (2H, ABq, J=18Hz, C ₂ -H), 3,50-4,16 (2H, m, ) , 3,82 (3H, s, -OCH ₃), 5,10 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,61 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C ₇ -H), 6,73 (1H, s, ) , 7,19 (5H, bs, )
	165 (ontl.)	1770, 1710, ∑ 1630	3,05-4,14 (4H, m, C ₂ -H, ) , 3,82 (3H, s, -OCH ₃), 5,10 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,65 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C ₇ -H), 6,62, 7,01 (4H, ABq, J=8Hz, ) , 6,75 (1H, s, ) , 9,55 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

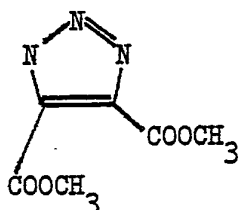
TABEL R



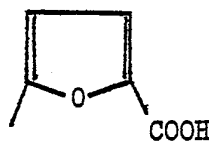
(syn-isomeer)

R^2	IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$	R^2	IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$
	1770, 1665, 1630		1770, 1665, 1630
	1770, 1730, 1665, 1630		1775, 1660, 1630
	1770, 1665, 1630		1775, 1665, 1630
	1770, 1730, 1670, 1630		1775, 1670, 1630
	1775, 1740, 1670, 1630		1770, 1710, 1620
	1775, 1725, 1660, 1630		1770, 1710, 1620

T A B E L R (vervolg)



1775,
1730,
1665,
1630



1770,
1710,
1620

Voorbeeld XXII

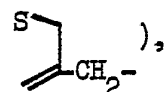
(1) In 25 ml droog methyleenchloride werd 2,2 g diketeen opgelost en in de verkregen oplossing bij -30°C een oplossing van 1,85 g chloor en 20 ml droog koolstoftetrachloride gedruppeld. De verkregen oplossing werd gedurende 30 minuten bij -30 tot -20°C in reactie gebracht. De reactie werd bij een temperatuur van -30°C of daarbeneden in een oplossing gedruppeld van 9,63 g difenylmethyl 7-amino-3-[(3-chloor-1,2,4-triazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaat en 4 g bis(trimethylsilyl)acetamide in 100 ml droog methyleenchloride, waarna het mengsel gedurende 30 minuten bij -30 tot -20°C en vervolgens gedurende 1 uur bij $0-10^{\circ}\text{C}$ in reactie werd gebracht. Na voltooiing van de reactie werd het oplosmiddel door destillatie onder verlaagde druk verwijderd en het verkregen residu opgelost in 100 ml ethylacetaat en 30 ml water. De organische laag werd afgescheiden, achtereenvolgens gewassen met 50 ml water en 50 ml verzadigde waterige oplossing van natriumchloride en met droog magnesiumsulfaat gedroogd, waarna het oplosmiddel door destillatie onder verlaagde druk werd verwijderd. Aan het residu werd diisopropylether toegevoegd en de verkregen kristallen werden door filtratie verzameld en leverden 10,7 g (opbrengst 89,2%) difenylmethyl-7-(4-chloor-3-oxobutyramido)-3-[(3-chloor-1,2,4-triazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaat met een smeltpunt van $73-75^{\circ}\text{C}$.

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 17,80, 1725, 1690-1650

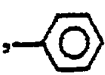
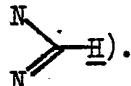
NMR ($\text{CDCl}_3\text{-D}_2\text{O}$) δ_{ppm} waarde:

3,19 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,50 (2H, s, $-\text{COCH}_2\text{CO}-$),

4,12 (2H, s, ClCH_2-), 4,88 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 4,82, 5,35

25 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, ),

5,72 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,90 (1H, s, $>\text{CH}-$),

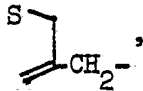
7,26 (10H, s,  x 2), 7,71 (1H, s, .

(2) In 40 ml azijnzuur werd 6 g difenylmethyl 7-(4-chloor-3-oxobutyramido)-3-[(3-chloor-1,2,4-triazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaats opgelost en een oplossing van 1 g natriumnitriet in 6 ml water gedurende een periode van 1 uur onder ijskoeling in de verkregen oplossing gedruppeld. Vervolgens werd het mengsel gedurende 2 uur bij kamertemperatuur in reactie gebracht. Na voltooiing van de reactie werd het reactiemengsel in 600 ml water ingevoerd om kristallen neer te slaan, die door filtratie werden verzameld, grondig gewassen met water en gedroogd, en 5,24 g (opbrengst 83,3%) difenylmethyl 7-(4-chloor-2-hydroxyimido-3-oxobutyramido)-3-[(3-chloor-1,2,4-triazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaats leverden met een smeltpunt van 93-95°C (ontleding).

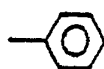
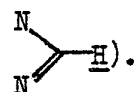
IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720, 1700-1650

NMR(CDCl_3 - D_2O) dpm waarde:

3,20 (2H, bs, C_2 -H), 4,59 (2H, s, ClCH_2 -), 4,93 (1H, d, $J=5\text{Hz}$

15 C_6H), 4,79, 5,16 (2H, ABq, $J=16\text{Hz}$, 

5,78 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, C_7 -H), 6,90 (1H, s, >CH-), 7,24 (10H, s,

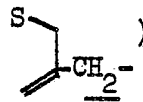
 x 2), 7,71 (1H, s, 

(3) In 35 ml N,N-dimethylformamide werd 6,29 g difenylmethyl 7-(4-chloor-2-hydroxyimino-3-oxobutyramido)-3-[(3-chloor-1,2,4-triazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaats opgelost. Terwijl de oplossing met ijs werd gekoeld werd daaraan 1,5 g natriumcarbonaat en 2,1 g dimethylsulfaat toegevoegd, waarna het mengsel gedurende 1 uur bij 5-10°C in reactie werd gebracht. Na voltooiing van de reactie werd het reactiemengsel in 600 ml water geïntroduceerd voor het neerslaan van kristallen, die door filtratie werden verzameld en gezuiverd door kolomchromatografie (Wako silicagel C-200; ontwikkelingsoplosmiddel benzeen/ethylacetaat=9:1), en men verkreeg 2,7 g (opbrengst 42%) difenylmethyl 7-(4-chloor-2-(syn)-methoxyimino-3-oxobutyramido)-3-[(3-chloor-1,2,4-triazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaats met een smeltpunt van 102-104°C (ontleding).


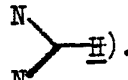
30 IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1782, 1720, 1690, 1670

NMR(CDCl_3 - D_2O) dpm waarde:

3,20 (2H, bs, C_2 -H), 4,05 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4,50 (2H, s, ClCH_2 -),

4,95 (2H, d, $J=5\text{Hz}$, C_6 -H), 4,82, 5,36 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, 

5,85 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 6,95 (1H, s, >CH-),

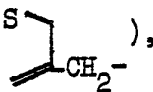
7,35 (10H, s,  x 2), 7,72 (1H, s, ).


(4) In 48 ml N,N-dimethylaceetamide werden 6,43 g difenylmethyl 7-(4-chloor-2-(syn)-methoxyimino-3-oxobutyramido)-3-[(3-chloor-1,2,4-triazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaet en 1 g thioureum opgelost, waarna de verkregen oplossing gedurende 2 uur bij kamertemperatuur in reactie werd gebracht. Na voltooiing van de reactie werd het reactiemengsel in een gemengd oplosmiddel van 600 ml water en 600 ml ethylacetaat geintroduceerd. Vervolgens werd de pH daarvan met natriumbicarbonaat op 6,7 ingesteld en de organische laag afgescheiden. De waterlaag werd verder geëxtraheerd met 2 delen 300 ml ethylacetaat. De organische lagen werden gecombineerd, gewassen met 2 delen 800 ml water en met droog magnesiumsulfaat gedroogd, waarna het oplosmiddel door destillatie onder verlaagde druk werd verwijderd. Aan het residu werd diëthylether toegevoegd en de verkregen kristallen werden door filtratie verzameld en leverden 5,87 g (opbrengst 88%) difenylmethyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-4-[(3-chloor-1,2,4-triazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaet met een smeltpunt van 155-157°C (ontleding).


IR(KBr) cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1781, 1725, 1672

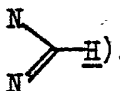
NMR (CDCl₃-D₂O) ppm waarde:

3,20 (2H, bs, C₂-H), 3,86 (3H, s, -OCH₃), 4,99 (1H, d,

J=5Hz, C₆-H), 4,82, 5,41 (2H, ABq, J=16Hz, ) ,

5,96 (1H, d, J=5Hz, C₇-H), 6,62 (1H, s, ) ,

6,92 (1H, s, >CH-), 7,28 (10H, s,  x 2).

7,71 (1H, s, ).

(5) In een gemengd oplosmiddel van 35 ml trifluorazijnzuur en 10 ml anisol werd 6,65 g difenylmethyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[(3-chloor-1,2,4-triazolyl)-methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur opgelost en de verkregen oplossing bij kamertemperatuur gedurende 1 uur in reactie gebracht. Na voltooiing van de reactie werd het oplosmiddel door destillatie onder verlaagde druk verwijderd en aan het re-

sidu diëthylether toegevoegd, waarna de verkregen kristallen werden verzameld door filtratie, grondig gewassen met diëthylether en gedroogd, en 5,71 g (opbrengst 93,2%) trifluorazijnzuurzout van 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-(3-chloor-1,2,4-triazolyl)methyl-
 5 Δ^3 -cefem-4-carbonzuur leverden met een smeltpunt van 162°C (ontleding).

De fysische eigenschappen (UR en NMR gegevens) van deze verbindingen waren identiek aan die van het produkt verkregen in voorbeeld XVII-(2).

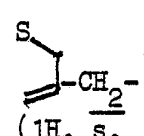
Voorbeeld XXIII

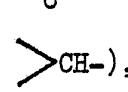
10 In 50 ml droog tetrafulaan werden 2,24 g 4-broom-3-oxo-2-methoxyiminoboterzuur, 2,0 g 1-oxybenztriazool- en 4,62 g difenylmethyl 7-amino-3-[(3-chloor-1,2,4-triazolyl)ethyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaet opgelost, waarna de oplossing tot 5°C werd gekoeld. Vervolgens werd 2,5 g N,N-dicyclohexylcarbodiimide toegevoegd en het verkregen mengsel gedurende 30 mi-
 15 nuten bij dezelfde temperatuur en vervolgens gedurende 5 uur bij kamertemperatuur in reactie gebracht. Na voltooiing van de reactie werd onoplosbaar materiaal door filtratie verwijderd en het oplosmiddel uit het filtraat verwijderd door destillatie onder verlaagde druk. Aan het residu werd 40 ml ethylacetaat toegevoegd en een kleine hoeveelheid onoplosbaar
 20 materiaal door filtratie verwijderd, waarna de ethylacetaatoplossing achtereenvolgens werd gewassen met 5 gew.% waterige oplossing van natriumbicarbonaat en water en met droog magnesiumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel werd door destillatie onder verlaagde druk verwijderd. Het aldus verkregen residu werd gezuiverd door kolomchromatografie (WAKO SILICAGEL C-200;
 25 ontwikkelingsoplosmiddel, benzeen:ethylacetaat = 9:1) en men verkreeg 3,65 g (opbrengst 54,6%) difenylmethyl 7-(4-broom-2-methoxyimino-3-oxo-butylamido)-3-(3-chloor-1,2,4-triazolyl)methyl- Δ^3 -cefem-4-carboxylaet met een smeltpunt van 91-94°C (ontleding);

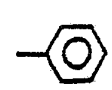
IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720, 1680

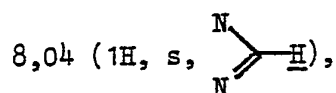
30 NMR(d_6 -DMSO) dpm waarde:

3,55 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,84 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),

4,16 (2H, s, $\text{BrCH}_2\text{-}$), 4,99-5,53 (2H, m, , $\text{C}_6\text{-H}$),

5,87 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 7,06 (1H, s, , CH-),

7,40 (10H, bs,  x 2),



10,01 (1H, d, J=8Hz, -CONH-).

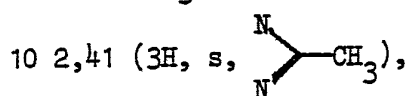
Op dezelfde wijze als boven beschreven werd de volgende verbinding verkregen:

5 difenylmethyl-7-(4-broom-2-methoxyimino-3-oxybutyramido)-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaate.

Smeltpunt 80-82°C (ontleding).

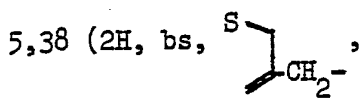
IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720, 1680

NMR(CDCl_3) dpm waarde:




3,16 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 4,00 (2H, s, $-\text{OCH}_3$),

4,25 (2H, s, $\text{BrCH}_2\text{-}$), 4,88 (1H, d, J=5Hz, $\text{C}_6\text{-H}$),



5,78 (1H, d, J=5Hz, J=8Hz, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,81 (1H, s, $>\text{CH-}$),

15 7,18 (10H, bs,  x 2), 9,10 (1H, d, J=8Hz, -CONH-).

Voorbeeld XXIV

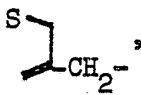
In 50 ml droog tetrahydrofuran werden 1,45 g 3-oxo-2-methoxyimino-boterzuur, 2,0 g 1-oxybenztriazool en 4,62 g difenylmethyl 7-amino-3-[(3-chloor-1,2,4-triazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaate opgelost, waarna de oplossing tot 5°C werd gekoeld. Vervolgens werd hieraan 1,5 g N,N'-dicyclohexylcarbodiimide toegevoegd en het verkregen mengsel bij dezelfde temperatuur gedurende 30 minuten en vervolgens bij kamertemperatuur gedurende 5 uur in reactie gebracht. Na voltooiing van de reactie werd het onoplosbare materiaal door filtratie verwijderd en het oplosmiddel uit het filtraat verwijderd door destillatie onder verlaagde druk. Aan het residu werd 40 ml ethylacetaat toegevoegd en een kleine hoeveelheid onoplosbaar materiaal door filtratie verwijderd, waarna het filtraat achtereenvolgens werd gewassen met 5 gew.% waterige oplossing van natriumbicarbonaat en water, en met droog magnesiumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel werd door destillatie onder verlaagde druk verwijderd. Het aldus verkregen residu werd gezuiverd door kolomchromatografie (Wako silicagel C-200; ontwikkelingsoplosmiddel benzeen:ethylacetaat = 8:1) en men verkreeg 3,7 g (op-

brengt 62,8%) difenylmethyl-7-(2-methoxyimino-3-oxo-butylramido-3-[(3-chloor-1,2,4-triazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaatz met een smeltpunt van 102-102°C (ontleding).


IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1740, 1670

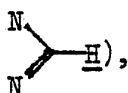
5 NMR(d_6 -DMSO) dpm waarde:

2,31 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 3,47 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$),

4,00 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4,90-5,40 (3H, m, $\text{C}_6\text{-H}$, ,

5,89 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,93 (1H, s, $-\text{CH}$)

7,30 (10H, s,  x 2),

10 7,95 (1H, s, ,

9,43 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH-}$).

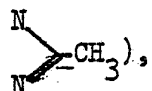
Op dezelfde wijze als boven werd de volgende verbinding verkregen:

Difenylmethyl-7-(2-methoxyimino-3-oxobutylramido)-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaatz

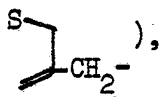
15 Smeltpunt 88-90°C (ontleding).

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1720, 1685, 1670


NMR(d_6 -DMSO) dpm waarde:

2,27 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2,37 (2H, s, ,

3,46 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,93 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),

20 5,10 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,42 (2H, bs, ,

5,82 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$),

6,82 (1H, s, >CH-), 7,17 (10H, bs,  x 2),

9,27 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH-}$).

Voorbeeld XXV

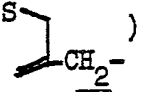
25 (1) In 90 ml droog methyleenchloride werd 2,96 g 7-amino-3-[(3-chloor-1,2,4-triazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur gesuspenderd en aan de suspensie onder ijskoeling 2,02 g triëthylamine en 1,7 g diketeen toegevoegd, waarna het mengsel gedurende 4 uur bij 5-10°C in reactie werd gebracht. Na voltooiing van de reactie werd aan het reactiemengsel 100 ml

water toegevoegd en de waterlaag afgescheiden. Vervolgens werd aan de waterlaag 100 ml ethylacetaat toegevoegd en de pH met 2N chloorwaterstofzuur op 1,0 ingesteld. Na verwijdering van een kleine hoeveelheid onoplosbaar materiaal werd de organische laag afgescheiden en met droog 5 magnesiumsulfaat gedroogd. Onder roeren werd ongeveer 1,6 g difenyldiazomethaan langzaam toegevoegd en het verkregen mengsel gedurende ongeveer 30 minuten in reactie gebracht. Na voltooiing van de reactie werd het oplosmiddel door destillatie onder verlaagde druk verwijderd. Aan het residu werd isopropylether toegevoegd en de verkregen kristallen werden door 10 filtratie verzameld, grondig gewassen met isopropylether en gedroogd, en men verkreeg 3,3 g (opbrengst 60,4%) difenylmethyl 7-(3-oxobutyranilido)-3-[(3-chloor-1,2,4-triazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaat met een smeltpunt van 75-77°C (ontleding).


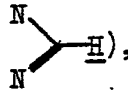
IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1720, 1670

15 NMR(d_6 -DMSO) dpm waarde:

2,17 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 3,48 (4H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$, $-\text{COCH}_2\text{CO-}$),

5,00-5,40 (3H, m, $\text{C}_6\text{-H}$, ),

5,86 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,99 (1H, s, $-\text{CH}<$),

7,36 (10H, s,  x 2), 8,03 (1H, s, )

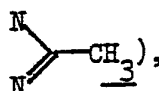
20 9,12 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH-}$).

Op dezelfde wijze als boven beschreven werd de volgende verbinding verkregen:

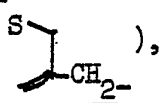
Difenylmethyl 7-(3-oxobutyramido)-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaat. Smeltpunt 84-86°C (ontleding).

25 IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720, 1670


NMR(d_6 -DMSO) dpm waarde:

2,06 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2,31 (3H, s, )

3,34 (2H, s, $-\text{COCH}_2\text{CO-}$), 3,46 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$),

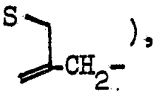
5,00 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,31 (2H, bs, )

30 5,63 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,71 (1H, s, $>\text{CH-}$),


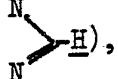
7,06 (10H, bs,  x 2), 8,75 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH-}$).

(3) Het onder (1) verkregen difenylmethyl 7-(3-oxobutyramido)-3-[(3-chloor-1,2,4-triazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaat werd volgens voorbeeld XXII-(2) in reactie gebracht en behandeld en men verkreeg difenylmethyl 7-(2-hydroxyimino-3-oxobutyramido)-3-[3-(3-chloor-1,2,4-triazolyl)-

5 methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaat met een smeltpunt van 108-110°C (ontleding).
 IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720, 1680
 NMR(d_6 -DMSO) dpm waarde:
 2,32 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 3,44 (2H, bs, C_2 -H), 4,90-5,40

10 (3H, m, C_6 -H, )

5,88 (1H, dd, $J=$ (Hz, $J=5\text{Hz}$, C_7 -H), 6,94 (1H, s, $-\text{CH}<$),

7,33 (10H, s,  x 2) 8,00 (1H, s, )

9,30 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$), 12,82 (1H, s, $=\text{N}-\text{OH}$).

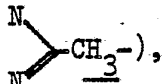
Op dezelfde wijze als boven beschreven werd de volgende verbinding 15 verkregen:

Difenylmethyl 7-(2-hydroxyimino-3-oxobutyramido)-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaat.

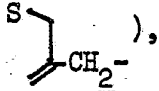
Smeltpunt 102-105°C (ontleding).

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

20 NMR(d_6 -DMSO) dpm waarde:

2,25 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2,35 (3H, s, )

3,44 (2H, s, bs, C_2 -H), 5,05 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, C_6 -H),

5,37 (2H, bs, )

5,76 (1H, dd; $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, C_7 -H), 6,71

25 (1H, s, $-\text{CH}-$), 7,11 (10H, bs,  x 2), 9,04 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$).

(3) Het onder (2) verkregen difenylmethyl 7-(2-hydroxyimino-3-oxobutyramido)-3-[(3-chloor-1,2,4-triazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaat en difenylmethyl 7-(2-hydroxyimino-3-oxobutyramido)-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaat werden volgens voorbeeld

30 XXII-(3) in reactie gebracht en behandeld en men verkreeg difenylmethyl 7-(2-methoxyimino-3-oxobutyramido)-3-[(3-chloor-1,2,4-triazolyl)methyl]-

Δ^3 -cefem-4-carboxylaar met een smeltpunt van 102-103°C (ontleding) en difenylmethyl 7-(2-methoxyimino-3-oxobutyramido)-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaar met een smeltpunt van 88-90°C (ontleding).

5 De fysische eigenschappen (IR en NMR) van deze verbindingen waren identiek aan die van de verbindingen verkregen in voorbeeld XXIV.

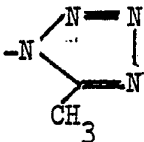
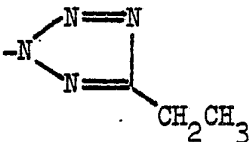
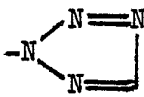
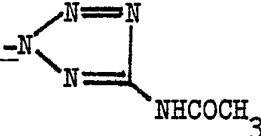
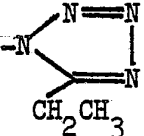
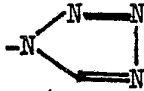
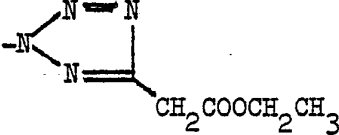
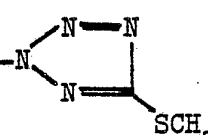
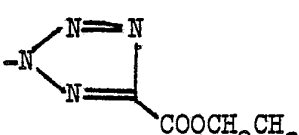
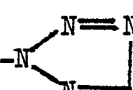
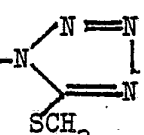
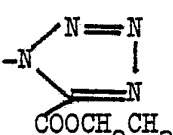

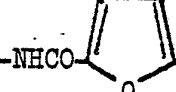
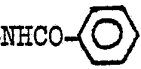
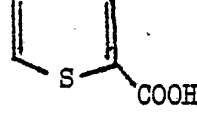
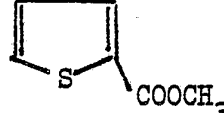
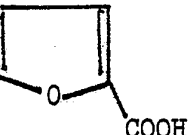
Voorbeeld XXVI

In 120 ml droog tetrahydrofuran werd 5,89 g difenylmethyl 7-(2-methoxyimino-3-oxobutyramido)-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]-
60 Δ^3 -cefem-4-carboxylaar opgelost en hieraan 1,34 g aluminiumchloride toegevoegd. Aan de oplossing werd bij kamertemperatuur 5,00 g pyridinium hydrobromide perbromide toegevoegd en het verkregen mengsel bij dezelfde temperatuur gedurende 30 minuten geroerd. Na voltooiing van de reactie werd het oplosmiddel door destillatie onder verlaagde druk verwijderd en
15 aan het residu werden 50 ml ethylacetaat en 50 ml water toegevoegd. Een kleine hoeveelheid onoplosbaar materiaal werd door filtratie verwijderd en de organische laag afgescheiden, met water gewassen en met droog magnesiumsulfaat gedroogd, waarna het oplosmiddel door destillatie onder verlaagde druk werd verwijderd. Het aldus verkregen residu werd gezuiverd
20 door kolomchromatografie (Wako silicagel C-200; ontwikkelingsoplosmiddel benzeen:ethylacetaat = 9:1), en men verkreeg 4,13 g (opbrengst 61,8%) difenylmethyl 7-[4-broom-2-methoxyimino-3-oxobutyramido]-3-[3-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaar met een smeltpunt van 80-82°C (ontleding).

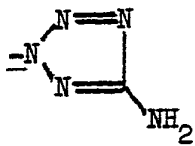
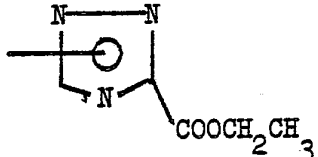
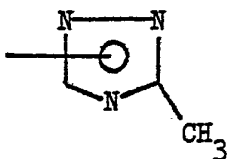
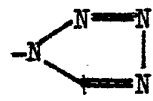
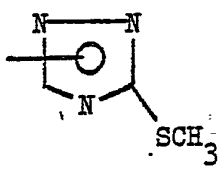
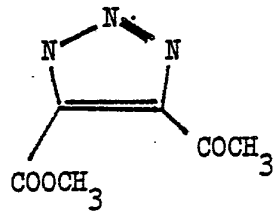
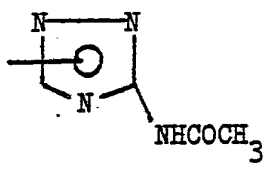
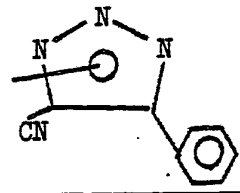
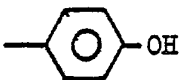
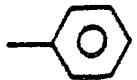
25 Voorbeeld XXVII

Door verschillende uitgangsverbindingen aan dezelfde reactie te onderwerpen als in voorbeeld XXII werden de overeenkomende verbindingen verkregen als vermeld in tabel S. De fysische eigenschappen van deze verbindingen waren identiek aan die van de verbindingen gevormd volgens voor-
30 beeld XXI.

T A B E L S

R^2	R^2	R^2
		
		
		
		
		
		

TABEL S (vervolg)

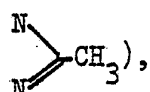
R^2	R^2
	
	
	
	
	

Voorbeeld XXVIII

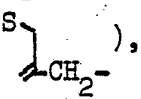
(1) In 40 ml azijnzuur werd 6,25 g difenylmethyl 7-(4-broom-3-oxo-butiramido)-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaate verkregen in voorbeeld XII-(1) opgelost, en aan de oplossing druppelsge-
 5 wijze gedurende een periode van 1 uur onder ijskoeling een oplossing van 1 g natriumnitriet in 6 ml water toegevoegd. Vervolgens werd het mengsel gedurende 2 uur bij kamertemperatuur aan reactie onderworpen. Na voltooiing van de reactie werd het reactiemengsel in 600 ml water geïntro-
 10 duceerd voor het neerslaan van kristallen, die werden verzameld door filtratie, grondig gewassen met water en gedroogd, en men verkreeg 5,43 g (opbrengst 83,0%) difenylmethyl 7-(4-broom-2-hydroxyimino-3-oxobutyramido)-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaate met een smeltpunt van 97-100°C.

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720, 1695-1650


15 NMR(CDCl_3) dpm waarden:

2,49 (3H, s, )

3,23 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$), 4,42 (2H, s, $\text{BrCH}_2\text{-}$), 4,92 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),

$\text{C}_6\text{-H}$), 5,32, 5,70 (2H, ABq, $J=16\text{Hz}$, )

5,78 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,89 (1H, s,

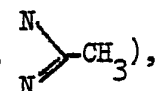
20 7,23 (10H, s,  x 2), 9,10 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, -CONH-).

(2) In 35 ml N,N-dimethylacetamide werden 6,54 g difenylmethyl 7-(4-broom-2-hydroxyimino-3-oxobutyramido)-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaate en 1 g thioureum opgelost en de oplossing gedurende 2 uur bij kamertemperatuur aan reactie onderworpen. Na voltooiing
 25 van de reactie werd het reactiemengsel in een gemengd oplosmiddel van 500 ml water en 500 ml ethylacetaat geïntroduceerd. Vervolgens werd de pH van het mengsel met natriumcarbonaat op 7,0 ingesteld en de organische laag afgescheiden. De waterlaag werd verder geëxtraheerd met 2 delen 200 ml ethylacetaat. De organische lagen werden gecombineerd en met droog mag-
 30 nesiumsulfaat gedroogd, waarna het oplosmiddel door destillatie onder verlaagde druk werd verwijderd. Het residu werd gezuiverd door kolomchromatografie (Wako silicagel C-200; ontwikkelingsoplosmiddel chloroform:methanol = 20:1) en men verkreeg 3,2 g (opbrengst 50,7%) difenylmethyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-

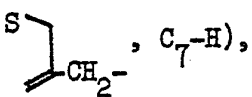
tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaat met een smeltpunt van 164°C (ontleding).


IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1730, 1670


NMR(d_6 -DMSO) dpm waarde:

5 2,40 (3H, s, )

3,41 (2H, bs, C_2 -H), 5,14 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, C_6 -H), 5,20-6,10

(3H, m, , C_7 -H),

6,63 (1H, s, )

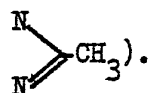
10 6,90 (1H, s, >CH-), 7,28 (10H, s,  x 2),

9,46 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, -CONH-),

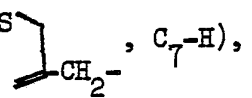
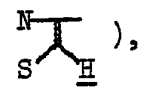
(3) In een gemengd oplosmiddel van 32 ml trifluorazijnzuur 3 ml anisol, werd 6,31 g difenylmethyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxy imino-
 15 xylaat opgelost en het mengsel gedurende 1,5 uur bij kamertemperatuur in reactie gebracht. Na voltooiën van de reactie werd het oplosmiddel door destillatie onder verlaagde druk verwijderd en aan het residu diëthylether toegevoegd. De verkregen kristallen werden door filtratie verzameld, grondig gewassen met diëthylether en gedroogd en men verkreeg 5,33 g
 20 (opbrengst 92,1%) trifluorazijnzuur van 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur met een smeltpunt van 175°C (ontleding).

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1770, 1680-1630

NMR(d_6 -DMSO) dpm waarde:

25 2,43 (3H, s, )

3,41 (2H, bs, C_2 -H), 5,13 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, C_6 -H), 5,26-5,95

(3H, m, , C_7 -H), 6,67 (1H, s, )

9,48 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, -CONH-).

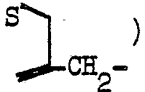
Op dezelfde wijze als boven beschreven werden de volgende verbindingen verkregen:

Trifluorazijnzuurzout van 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyimino-
 acetamido]-3-benzyl- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur smeltpunt 139°C (ontleding).


8104386

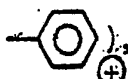
IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1760, 1710, 1660

NMR(d_6 -DMSO) dpm waarde:

3,40 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,89 (2H, bs, ) ,

5,18 (1H, d, $J=4\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,50-5,84 (1H, m, $\text{C}_7\text{-H}$),

5 6,89 (1H, s, ) ,

7,25 (5H, s, ) ,

8,20-9,95 (4H, m, $-\text{NH}_3^+$, $-\text{CONH}-$).

Trifluorazijnzuurzout van 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoacetamido)-3-aceetamidomethyl- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur.

10 IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1710, 1620

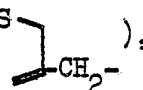
(4) Het trifluorazijnzuurzout van 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoacetamido)-3-aceetamidomethyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur verkregen onder (3) werd volgens voorbeeld VIII-(3) in reactie gebracht en behandeld en men verkreeg de volgende verbinding:

15 Natrium-7[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoacetamido)-3-aceetamidomethyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaatsmeltpunt: $>200^\circ\text{C}$.


IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1750, 1680, 1665, 1605

NMR(D_2O) dpm waarde:

1,98 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 3,29, 3,62 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$, $\text{C}_2\text{-H}$),

20 3,86, 4,20 (2H, ABq, $J=14\text{Hz}$, ) ,

5,11 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,76 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$),

6,84 (1H, s, ) .

Voorbeeld XXIX

(1) In 13 ml N,N-dimethylacetamide werd 2,49 g 2-(2-chlooracetamido)-25 thiazol-4-yl-glyoxylzuur opgelost en aan de oplossing druppelsgewijze bij -20°C 3,07 g fosforoxychloride toegevoegd. Het verkregen mengsel werd gedurende 1 uur bij -20 tot -10°C in reactie gebracht en 4,62 g difenylmethyl 7-amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaats toegevoegd. Het verkregen mengsel werd gedurende 30 minuten 30 bij -20 tot -10°C en vervolgens gedurende 30 minuten bij kamertemperatuur in reactie gebracht. Na voltooiing van de reactie werd het reactiemengsel

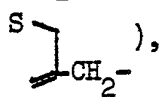
in een gemengd oplosmiddel van 40 ml water en 60 ml ethylacetaat geïntro-
 duceerd. Vervolgens werd de pH daarvan met natriumbicarbonaat op 7,0 in-
 gesteld en de organische laag afgescheiden, gewassen met 30 ml water en
 met droog magnesiumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel werd door destilla-
 5 tie onder verlaagde druk verwijderd en aan het verkregen residu diëthyl-
 ether toegevoegd, waarna de verkregen kristallen door filtratie werden
 verzameld met als resultaat 6,35 g (opbrengst 91,6%) difenylmethyl 7-[2-(2-
 chlooraceetamidothiazol-4-yl)-glyoxylamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetra-
 zolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaate met een smeltpunt van 115-119°C.

10 IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720, 1670

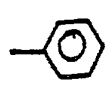

NMR(d_6 -DMSO) dpm waarde:

2,46 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,62 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$),

4,47 (2H, s, $\text{ClCH}_2\text{-}$), 5,37 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, ($\text{C}_6\text{-H}$),

5,63 (2H, bs, ),

15 6,60 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 7,07 (1H, s, $>\text{CH-}$),

7,41 (10H, bs,  x 2), 8,52 (1H, s, ),

10,07 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH-}$).

Op dezelfde wijze als boven beschreven werd de volgende verbinding verkregen:

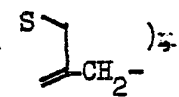
20 Difenylmethyl 7-[2-(2-chlooraceetamidothiazol-4-yl)-glyoxylamido]-
 3-[(3-chloor-1,2,4-triazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaate.

Smeltpunt 121-123°C (ontleding).

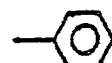
IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1720, 1663

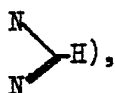
NMR(d_6 -DMSO) dpm waarde:


25 3,52 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 4,43 (2H, s, $\text{ClCH}_2\text{-}$),

4,94-5,57 (3H, m, $\text{C}_6\text{-H}$, ),

5,98 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 7,00 (1H, s, $>\text{CH}$),

7,07-7,67 (10H, m,  x 2),

7,99 (1H, s, ),

30 8,42 (1H, s, ),

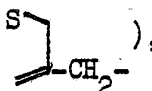
9,93 (1H, d, J=8Hz, -CONH-).

(2) In 30 ml methanol werd 0,84 g methoxyamine hydrochloride opgelost, en hieraan 0,76 g triëthylamine toegevoegd, waarna 3,46 g van het onder (1) verkregen difenylmethyl 7-[2-(2-chlooraceetamidothiazol-4-yl)-glyoxyl-5 amido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaat werd toegevoegd. Het verkregen mengsel werd gedurende 3 uur bij kamertemperatuur in reactie gebracht. Na voltooiing van de reactie werd het oplosmiddel door destillatie onder verlaagde druk verwijderd en aan het residu werden 30 ml water en 30 ml ethylacetaat toegevoegd, waarna de organische laag werd afgescheiden, gewassen met 20 ml water en met droog magnesiumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel werd door destillatie onder verlaagde druk verwijderd. Aan het residu werd diëthylether toegevoegd en de verkregen kristallen werden door filtratie verzameld, met als resultaat 2,80 g (opbrengst 77,6%) difenylmethyl 7-[2-(2-chlooraceetamido-thiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaat met een smeltpunt van 129-132°C (ontleding).

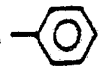
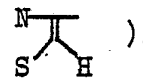
IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720, 1675

NMR(d_6 -DMSO) dpm waarde:

20 2,44 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3,53 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$),
3,88 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4,38 (2H, s, $\text{ClCH}_2\text{-}$),

5,26 (1H, d, J=5Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,55 (2H, bs, ) ,

5,96 (1H, dd, J=5Hz, J+(Hz, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,92 (1H, s, >CH-),

7,00-7,63 (11H, m,  x 2, ) ,

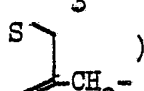
25 9,73 (1H, d, J=8Hz, -CONH-).

Op dezelfde wijze als boven beschreven werd de volgende verbinding verkregen:

Difenylmethyl 7-[2-(2-chlooraceetamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[(3-chloor-1,2,4-triazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaat
30 smeltpunt: 120-124°C (ontleding).



IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720, 1675,

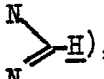
NMR(d_6 -DMSO) dpm waarde:

3,50 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,90 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4,41 (2H, s, $\text{ClCH}_2\text{-}$), 4,99-5,41 (3H, m, $\text{C}_6\text{-H}$), ,

5,98 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H),

6,96 (1H, s, >CH-),

7,03-7,67 (11H, m,  x 2, ),

7,99 (1H, s, ),

5 9,73 (1H, d, J=8Hz, -CONH-).

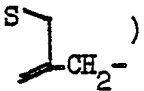
(3) In 10 ml N,N-dimethylformamide werd 2,0 g van het onder (2) verkregen difenylmethyl 7-[2-(2-chlooraceetamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl- Δ^3 -cefem-4-carboxylaet opgelost, en hieraan 0,27 g thioureum toegevoegd, waar-
10 na het mengsel gedurende 3 uur bij kamertemperatuur aan reactie werd onder-
worpen.


Na voltooiing van de reactie werd het reactiemengsel in een ge-
mengd oplosmiddel van 20 ml water en 30 ml ethylacetaat geïntroduceerd en
de pH daarvan met natriumbicarbonaat op 7,0 ingesteld. De organische laag
15 werd afgescheiden, achtereenvolgens gewassen met 15 ml water en 15 ml ver-
zadigde waterige oplossing van natriumchloride en met droog magnesium-
sulfaat gedroogd, waarna het oplosmiddel door destillatie onder verlaag-
de druk werd verwijderd. Aan het residu werd diëthylether toegevoegd en
de verkregen kristallen werden door filtratie verzameld, met als resul-
20 taat 1,45 g (opbrengst 81,0%) difenylmethyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-
2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]-
 Δ^3 -cefem-4-carboxylaet met een smeltpunt van 102-105°C (ontleding).

IR(KBr) cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1778, 1720, 1660


NMR(d₆-DMSO) dpm waarde:

25 2,43 (3H, s, -CH₃), 3,45 (2H, bs, C₂-H), 3,84 (3H, s, -OCH₃), 5,29 (1H, d, J=5Hz, C₆-H),

5,52 (2H, bs, ),

5,93 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,78 (1H, s, ),

6,91 (1H, s, >CH-),

30 7,32 (10H, bs  x 2),

9,64 (1H, d, J=8Hz, -CONH-).

Op dezelfde wijze als boven beschreven werd de volgende verbinding verkregen.

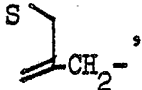
Difenylmethyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyimino-acetamido]-3-[(3-chloor-1,2,4-triazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaate.


5 smeltpunt 118-122°C (ontleding).

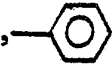
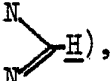
IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1720, 1660

NMR(d_6 -DMSO) dpm waarde:

3,42 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,84 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),

4,99-5,39 (3H, m, )

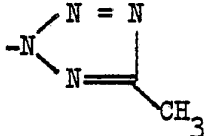
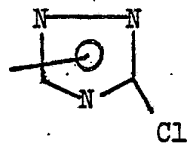
10 $\text{C}_6\text{-H}$), 5,92 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,77 (1H, s, )

6,97 (1H, s, >CH-), 7,34 (10H, bs,  x 2), 8,01 (1H, s, )

9,67 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH-}$).

(4) De onder (3) verkregen verbinding werd op dezelfde wijze als in voorbeeld XVII-(2) aan reactie en behandeling onderworpen en men verkreeg 15 de verbindingen als vermeld in tabel T.

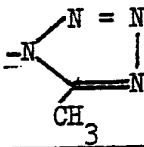
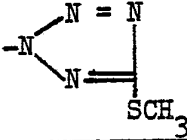
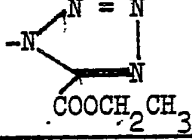
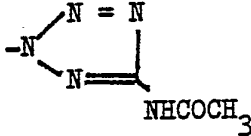
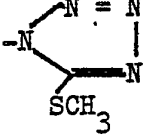
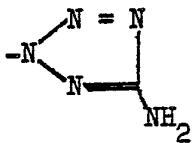
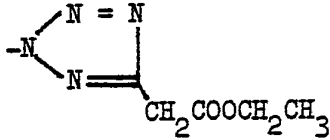
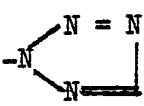
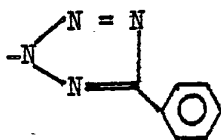
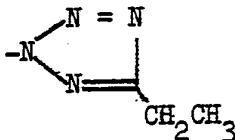
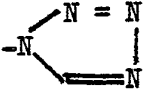
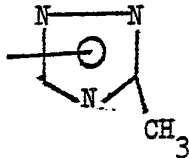
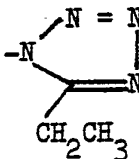
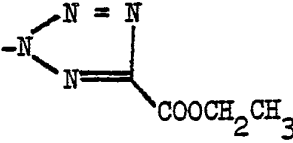
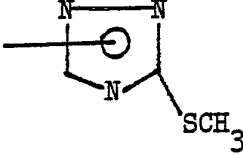
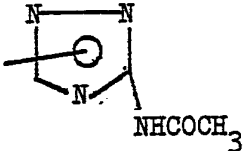
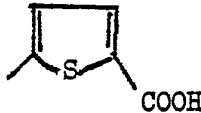

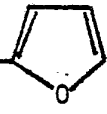
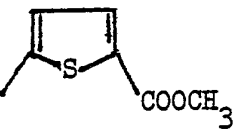
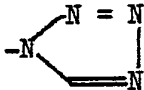

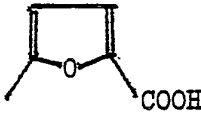
TABEL T

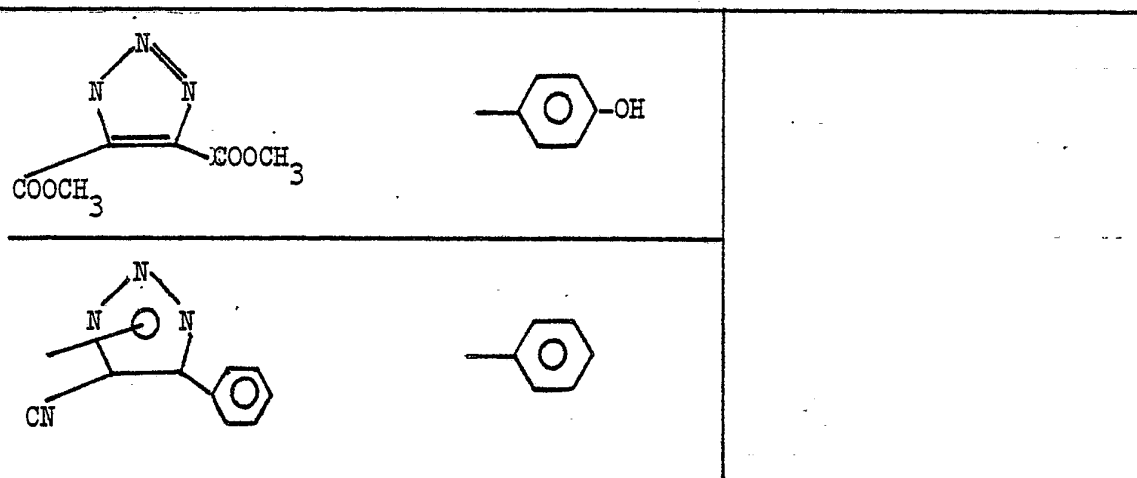
Verbinding (R^2)	Smeltpunt ($^{\circ}\text{C}$)
	123-125 (ontl.)
	162 (ontl.)

Voorbeeld XXX

20 Door verschillende uitgangsverbindingen aan dezelfde reactie te onderwerpen als in voorbeeld XXIX werden de overeenkomende verbindingen verkregen als vermeld in tabel U.

TABEL U

R^2	R^2	R^2
		
		
		
		
		
	$-NHCOCH_3$	
	$-NH-C(=O)-$ 	
	$-NH-C(=O)-$ 	



De fysische eigenschappen van deze verbindingen waren identiek aan die van de verbindingen gevormd volgens voorbeeld XXI.

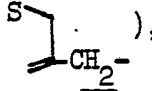
Voorbeeld XXXI

(1) In 50 ml droog methyleenchloride werd 3,70 g 2-[2-(benzyloxycarboxamido)-5-chloor-thiazol-4-yl]-3-(syn)-methoxyiminoazijnzuur opgelost, en aan de oplossing 1,06 g N-methylmorpholine toegevoegd, waarna het reactiemengsel tot -35°C werd gekoeld. Vervolgens werd hieraan 1,12 g ethylchlorcarbonaat toegevoegd en het verkregen mengsel gedurende 2 uur bij -30 tot -20°C in reactie gebracht, waarna een oplossing van 4,37 g difenylmethyl 7-amino-3-aceetamido methyl- Δ^3 -cefem-4-carboxylaat in 50 ml droog chlo-roform werd ingedruppeld. Het verkregen mengsel werd gedurende 1 uur bij -20 tot 10°C en vervolgens gedurende 3 uur bij kamertemperatuur in reactie gebracht. Na voltooiing van de reactie werd het oplosmiddel door destillatie onder verlaagde druk verwijderd en het residu opgelost in 50 ml ethylacetaat en 40 ml water, waarna de organische laag werd afgescheiden. Wederom werd aan de organische laag 40 ml water toegevoegd en de pH daarvan met 2N chloorwaterstofzuur onder ijskoeling op 1,5 ingesteld. De organische laag werd afgescheiden en met droog magnesiumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel werd door destillatie onder verlaagde druk verwijderd en aan het residu diëthylether toegevoegd. De verkregen kristallen werden door filtratie verzameld en men verkreeg 6,05 g (opbrengst 82,4%) difenylmethyl 7-[2-{2-(benzyloxycarboxamido)-5-chloorthiazol-4-yl}-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-aceetamidomethyl- Δ^3 -cefem-4-carboxylaat met een smeltpunt van $132-136^{\circ}\text{C}$ (ontleding).

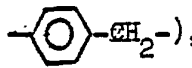
25 IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720, 1680-1640

NMR(d_6 -DMSO) dpm waarde:


1,85 (3H, s, $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{CH}_3$), 3,51 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$),

3,71-4,35 (2H, m, ) ,

3,89 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 5,14 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$),

5 5,21 (2H, s, ) ,

5,86 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$),

6,88 (1H, s, >CH-), 6,98-7,67 (15H, m,  x 3),

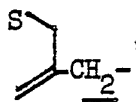
7,78-3,21 (1H, m, $-\text{NHCO-}$), 9,69 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH-}$).

(2) In 15 ml anisool werd 0,79 g difenylmethyl 7-[2-(2-(benzyloxy-
10 carboxyamido)-5-chloorthiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoaceetamido]-3-
aceetamidomethyl- Δ^3 -cefem-4-carboxylaet toegevoegd en aan de verkregen
oplossing onder ijskoeling 1,33 g aluminiumchloride toegevoegd, waarna
het verkregen mengsel gedurende 2 uur bij $5-10^\circ\text{C}$ in reactie werd gebracht.
Na voltooiing van de reactie werd het reactiemengsel aan 30 ml ijsgekoeld
15 water toegevoegd en de pH daarvan met natriumbicarbonaat op 7,5 ingesteld,
waarna het onoplosbare materiaal door filtratie werd verwijderd. Het fil-
traat werd gewassen met 30 ml ethylacetaat en hieraan 50 ml methylethyl-
keton toegevoegd, waarna de pH met 2N chloorwaterstofzuur op 2,0 werd in-
gesteld. De organische laag werd afgescheiden, gewassen met 30 ml verza-
20 digde waterige oplossing van natriumchloride en met droog magnesiumsul-
faat gedroogd. Het oplosmiddel werd door destillatie onder verlaagde druk
verwijderd en aan het residu diëthylether toegevoegd. De verkregen kris-
tallen werden door filtratie verzameld met als resultaat 0,37 g (opbrengst
75,7%) 7-[2-(2-amino-5-chloorthiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoaceet-
25 amido]-3-aceetamidomethyl- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur met een smeltpunt van
 $148-152^\circ\text{C}$. (ontleding)

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1770, 1710, 1680-1620

NMR(d_6 -DMSO) dpm waarde:

1,83 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 3,42 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$),

30 3,84 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3,70-4,22 (2H, m, ) ,

5,02 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,67 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$),

7,85-8,21 (1H, m, $-\text{NHCO-}$), 9,46 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH-}$).

Voorbeeld XXXII

(1) De reactie en behandeling als in voorbeeld XVIII-(1) en (2) werden herhaald, met uitzondering dat het 2-(tert.-amyloxy-carboxamido-thiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoazijnzuur werd vervangen door 2-(thiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoazijnzuur. Als resultaat werden de verbindingen als vermeld in tabel C en W verkregen.

T A B E L V

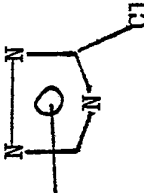











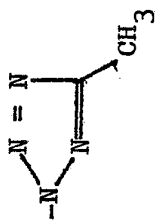
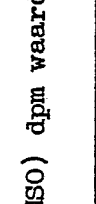
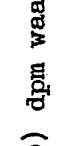

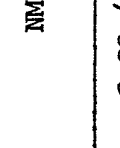
$-R^2$	Smelt- punt ($^{\circ}C$)	IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$	NMR($CDCl_3$) dijm waarde:
	102-104 (ontl.)	1785, 1730, 1680	3,14 (2H, bs, C_2-H), 3,90 (3H, s, $-OCH_3$), 4,77, 5,34 (2H, ABq, $J=15Hz$, ) , 4,94 (1H, d, $J=5Hz$, ν_{C-H}), 5,88 (1H, dd, $J=5Hz$, $J=8,5Hz$, ν_{C-H}), 6,82 (1H, s, $>CH-$), 7,18 (10H, bs,  x 2), 7,54 (1H, d, $J=2Hz$, ) , 7,59 (1H, s, ) , 8,11 (1H, d, $J=8,5Hz$, $-CONH-$), 8,58 (1H, d, $J=2Hz$, )

TABLE V (vervolg)

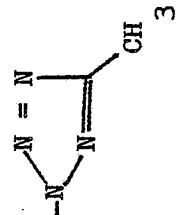

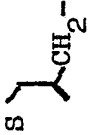
				2,44 (3H, s, ) ³ , 3,20 (2H, bs, C ₂ -H),
				3,98 (3H, s, -OCH ₃), 4,97 (1H, d, J=6Hz,
106-109	1780,			C ₆ -H), 5,30, 5,70 (2H, ABq, J=15Hz, ) ^S),
(ontl.)	1730,			5,92 (1H, dd, J=6Hz, J=8Hz, C ₇ -H), 6,89 (1H,
	1630			s, ) ^S , 7,25 (10H, bs ) x 2), 7,65 (1H,
				d, J=2Hz, ) ^S , 7,74 (1H, d, J=8Hz, -CONH-),
				8,67 (1H, d, J=2Hz, ) ^S)



T A B E L W

-R ²	Smelt- punt (°C)	IR(KBr) cm ⁻¹ ν _{C=O}	NMR(d ₆ -DMSO) dpm waarde:
	130-140 (ontl.)	1780, 1715, 1670	3,39 (2H, bs, C ₂ -H), 3,83 (3H, s, -OCH ₃), 4,88 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,12 (2H, bs, ) , 5,79 (1H, dd, J=5Hz, J=8,5Hz, C ₇ -H), 7,83 (1H, d, J=2Hz, ), 7,93 (1H, ) , 9,56 (1H, d, J=8,5Hz, -CONH-)

T A B E L W (vervolg)

				
	129-134 (ontl.)	1780, 1720, 1675	2,44 (3H, s, ) 3,41 (2H, bs, C ₂ -H), 3,86 (3H, s, -OCH ₃), 5,14 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,60 (2H, bs, ) 5,81 (1H, dd, J=5Hz, J=8,5Hz, C ₇ -H), 7,86 (1H, d, J=2Hz, N-CH ₂ -S), 9,07 (1H, d, J=2Hz, H-C ₂ -N), 9,63 (1H, d, J=8,5Hz, -CONH-)	

Voorbeeld XXXIII

(1) In 30 ml N,N-dimethylformamide werd 6,13 g 7-[2-(2-tert.-amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[(3-chloor-1,2,4-triazoly)]methyl- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur opgelost en aan de ver-
 5 kregen oplossing onder ijskoeling 1 g triëthylamine en 2,9 g pivaloyloxyethyljodide toegevoegd, waarna het verkregen mengsel gedurende 30 minuten in reactie werd gebracht. Na voltooiing van de reactie werd het reactie-
 mengsel in een gemengd oplosmiddel van 300 ml water en 300 ml ethylacetaat geïntroduceerd en de pH van het mengsel met natriumbicarbonaat op 7,0 in-
 10 gesteld. De organische laag werd afgescheiden, achtereenvolgens gewassen met 100 ml water en 100 ml verzadigde waterige oplossing van natriumchloride en met droog magnesiumsulfaat gedroogd, waarna het oplosmiddel door destillatie onder verlaagde druk werd verwijderd. Aan het residu werd diisopropylether toegevoegd, en de verkregen kristallen werden door filtra-
 15 tie verzameld, grondig met diisopropylether gewassen en gedroogd en men verkreeg 6,6 g (opbrengst 90,8%) pivaloyloxymethyl 7-[2-(2-tert. amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[3-chloor-1,2,4-triazoly]methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaet.

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1750, 1720, 1675

20 NMR(CDCl_3) dpm waarde:

0,96 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,30 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$),

1,57 (6H, s, $-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}$),

1,91 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,33 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$),

4,02 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4,89-5,34 (3H, m, $\overset{\text{S}}{\text{C}}-\text{CH}_2-$),

25 $\text{C}_6\text{-H}$), 5,70-6,27 (3H, m, $-\text{COOCH}_2-$, $\text{C}_7\text{-H}$),

7,14 (1H, s, $\overset{\text{N}}{\text{C}}-\text{H}$),

7,90 (1H, s, $\overset{\text{N}}{\text{C}}-\text{H}$),

9,31 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH-}$).

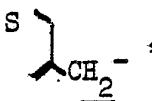
(2) In 33 ml trifluorazijnzuur werd 6,6 g pivaloyloxymethyl 7-[2-(2-tert. amyloxy-carboxamidothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-
 30 [(3-chloor-1,2,4-triazoly)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaet opgelost en de

verkregen oplossing gedurende 30 minuten bij kamertemperatuur in reactie gebracht. Na voltooiing van de reactie werd het oplosmiddel door destillatie onder verlaagde druk verwijderd en aan het residu 80 ml water en 80 ml ethylacetaat toegevoegd, waarna de pH van de verkregen oplossing met natriumbicarbonaat onder ijskoeling op 7,0 werd ingesteld. De organische laag werd gescheiden, en met droog magnesiumsulfaat gedroogd en hieraan onder ijskoeling en roeren een oplossing van droog waterstofchloride in diëthylether toegevoegd, waarna een wit poeder werd neergeslagen. Dit werd door filtratie verzameld, grondig gewassen met diëthylether en gedroogd, en men verkreeg 5,2 g (opbrengst 88,2%) hydrochloride van pivaloyloxymethyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxy-imino-acetamido]-3-[3-chloor-1,2,4-triazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaat met een smeltpunt van 134-136°C (ontleding).

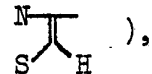
IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1755, 1680

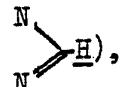
15 NMR(d_6 -DMSO) dpm waarde:

1,17 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3,49 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$),

3,93 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4,95-5,40 (3H, m, ,

$\text{C}_6\text{-H}$), 5,60-6,02 (3H, m, $-\text{COOCH}_2-$, $\text{C}_7\text{-H}$),

6,91 (1H, s, ).

20 8,00 (1H, s, ).

8,83 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$).

Voorbeeld XXXIV

(1) In 20 ml N,N-dimethylformamide werd 2,96 g 7-amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur gesuspenseerd. Vervolgens werd de suspensie omgezet in een oplossing door toevoeging onder ijskoeling van 1,1 g triëthylamine. Hierna werd 2,7 g pivaloyloxymethyl aan de oplossing toegevoegd, en het verkregen mengsel gedurende 1 uur bij 0-5°C in reactie gebracht. Na voltooiing van de reactie werd het reactiemengsel in een gemengd oplosmiddel van 250 ml water en 200 ml ethylacetaat geïntroduceerd en de pH van het mengsel met natriumbicarbonaat op 7,0 ingesteld. Na verwijdering van onoplosbaar materiaal werd de organische laag afgescheiden en met droog magnesiumsulfaat gedroogd, waarna het oplosmiddel door destillatie onder verlaagde druk werd verwijderd. Nadat het

residu met diëthylether was gewassen werd het opgelost in 30 ml ethylacetaat, en een oplossing van 1 g droog waterstofchloride in 30 ml diëthylether aan de verkregen oplossing onder ijskoeling en roeren toegevoegd. De neergeslagen kristallen werden door filtratie verzameld, grondig gewassen met diëthylether en uit chloroform gerekrystalliseerd en men verkreeg 2,72 g (opbrengst 60,9%) hydrochloride van pivaloyloxymethyl 7-amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaat met een smeltpunt van 149-151°C (ontleding).

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1773, 1741, 1730

10 NMR(d_6 -DMSO) dpm waarde:

1,18 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,44 (3H, s, $-\text{CH}_3$),

3,60 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$), 5,23 (2H, s, $\text{C}_6\text{-H}$), $\text{C}_7\text{-H}$,

5,62 (2H, s, $\text{S} \begin{array}{l} \diagup \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array}$),

15 5,78-5,92 (2H,m, $-\text{COOCH}_2\text{O}-$).

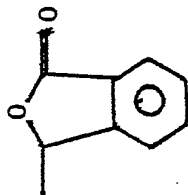
Voor verschillende uitgangsverbindingen aan dezelfde reactie als boven beschreven te onderwerpen werden de overeenkomende verbindingen als vermeld in tabellen X en Y verkregen.

TABEL X

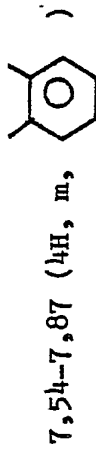
Verbinding R ¹	Smeltpunt (°C)	IR(KBr) cm ⁻¹ : ν C=O	d ₆ -DMSO NMR (CDCl ₃) CDCl ₃ OD	dpm waarde: dpm	Opm. (behandeling)
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CHOC(=O)CH}_2\text{---} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-	1775, 1758	1,28 (3H, t, J=7Hz, -CH ₂ CH ₃), 1,58 (3H, d, J=6Hz, >CHCH ₃), 2,02 (2H, bs, -NH ₂), 2,51 (3H, s, -CH ₃), 3,33 (2H, bs, C ₂ -H), 4,20 (2H, q, J=7Hz, -CH ₂ CH ₃), 4,90 (2H, bs, C ₆ -H, C ₇ -H), 5,61 (2H, bs, ^S CH ₂), 6,69-7,06 (1H, m, >CHCH ₃)		Kolomchromatografie (Wako silicagel C-200, ontwikkeloplosmiddel, benzeen:ethylacetaat = 3:1)

T A B E L X (vervolg)

98-101	1788,	1740	1,80 (2H, s, -NH ₂), 2,42 (1,5H s, -CH ₃), 2,49 (1,5H, s, -CH ₃), 3,27 (1H, s, C ₂ -H), 3,30 (1H, s, C ₂ -H), 4,62-4,95 (2H, m, C ₆ -H, C ₇ -H), 5,30, 5,65 (2H, ABq, J=17Hz, S	Kolomchromatografie (Wako silicagel C-200), ontwikkeloplosmiddel, benzeen:ethylacetaat = 3:1)
--------	-------	------	---	---



), 7,37 (0,5H, s, CH₂⁻), 7,42 (0,5H, s, ≡ CH), ≡ CH), 7,42 (0,5H, s, ≡ CH),



REK

T A B E L X (vervolg)

$\begin{array}{c} \text{-----} \\ \\ \text{---CHOCC(CH}_3\text{)}_3 \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	135-137	1800,	1,14 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,47	Oxaalzuur werd aan de ethylacetaatoplossing toegevoegd ter vorming van oxalaat
	(ontl.)	1735	(3H, d, $\text{J}=6\text{Hz}$, >CH-CH_3), 2,44	
			(3H, s, $\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{---CH}_3 \\ \diagdown \end{array}$), 3,49 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 4,86 (1H, d, $\text{J}=6\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,06 (1H, d, $\text{J}=6\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 5,50 (2H, bs, CH_2), 6,80 (1H, q, $\text{J}=6\text{Hz}$, >CH-CH_3), 7,03 (3H, bs, H_3N^+)	

英

T A B E L X (vervolg)

REFERE	1254130	1790,	1,18 (3H, t, J=7Hz, -CH ₂ CH ₃),	Oxaalzuur werd aan ethylacetaatoplossing toegevoegd ter vorming van oxalaat
	(ontl.)	1780	2,47 (3H, s, -CH ₃), 3,27 (2H, bs, C ₂ -H), 3,55 (2H, q, J=7Hz, -CH ₂ CH ₃), 5,08-5,68 (6H, m, C ₆ -H, C ₇ -H, -COOCH ₂ O-, $\overset{\text{S}}{\text{CH}_2}$)	
REFERE	107-110	1785,	2,08 (3H, s, -OCCH ₃), 2,45 (3H,	
	(ontl.)	1735	$\overset{\text{N}}{\text{N}}=\text{CH}_3$, 3,50 (2H, bs, C ₂ -H), 4,96 (1H, d, J=6Hz, C ₆ -H), 5,11 (1H, d, J=6Hz, C ₇ -H), 5,58 (2H, bs, $\overset{\text{S}}{\text{CH}_2}$), 5,82 (2H, s, -COOCH ₂ O-), 7,66 (3H, bs, H ₃ N [⊕])	

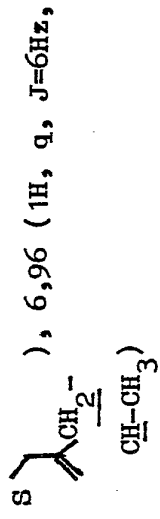
8104386

T A B E L X (vervolg)

Structuur	117-120 (ontl.)	1780, 1750	0,87 (3H, t, J=7Hz, $-(CH_2)_3CH_3$), 1,00-1,90 (4H, m), $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, 2,30-2,54 (2H, m, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2,47 (3H, s, $\begin{matrix} N \\ \diagdown \\ C \\ \diagup \\ N \end{matrix} - CH_3$), 3,52 (2H, bs, C_2-H), 4,96 (1H, d, J=6Hz, C_6-H), 5,14 (1H, d, J=6Hz, C_7-H), 5,42 (2H, bs, s $\begin{matrix} \diagdown \\ CH_2 \\ \diagup \end{matrix}$), 5,74 (2H, s, $-OCH_2O-$), 7,66 (3H, bs, H_{N-}) [⊕]	Oxaalzuur werd aan ethylacetaatoplossing toegevoegd ter vorming van oxalaat
$-CH_2OC(=O)CH_3$				

T A B E L X (vervolg)

$\text{-CHOCO(CH}_2\text{)}_3\text{CH}_3$	0,92 (3H, t, J=6Hz, $\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{CH}_3$), 1,12-1,70 (4H, m, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,60 (3H, d, J=6Hz, >CH-CH_3), 1,89 (2H, s, -NH_2), 2,52 (3H, s, $\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \end{array}$), 3,32 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 4,14 (2H, t, J=6Hz, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,78 (1H, d, J=5Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 4,91 (1H, d, J=5Hz, $\text{C}_7\text{-H}$), 5,44, 5,77 (2H, ABq, J=15Hz,	Kolomchromatografie (WAKO silicagel C-200; ontwikkelop- losmiddel, benzeen/ ethylacetaat = 5:1)
---	---	---



FEH

T A B E L X (vervolg)

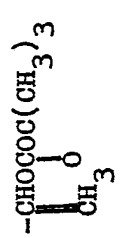
$-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ $(4\text{H}, \text{m}, -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ $\text{N}=\text{CH}_3$ $\text{N}=\text{CH}_3$	118-120 (ontl.)	1800, 1700	0,87 (3H, t, J=7Hz, 1,10-1,75 2,48 (3H, s, (2H, bs, C ₂ -H), 3,64 (2H, t, J=7Hz, -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 5,00 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,17 (1H, d, J=5Hz, C ₇ -H), 5,44 (2H, s, -OCH ₂ O-), 5,64 (2H, s, CH_2^+), 7,83 (3H, bs, -NH ₃ ⁺)	Oxaalzuur werd aan ethylacetaatoplossing toegevoegd ter vorming van oxalaat
--	--------------------	---------------	--	--

⊗

T A B E L X (vervolg)

1,55 (9H, s, -C(CH₃)₃),
 1,66 (3H, d, J=6Hz, >CH-CH₃),
 2,20 (2H, s, -NH₂), 2,60 (3H,
 $\begin{matrix} \text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH} \\ \diagup \\ \text{N} \end{matrix}$ -CH₃), 3,44 (2H, bs
 C₂-H), 4,98 (1H, d, J=5Hz,
 C₆-H), 5,11 (1H, d, J=5Hz,
 C₇-H), 5,80 (2H, bs, $\begin{matrix} \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \end{matrix}$),
 7,10 (1H, q, J=6Hz, >CH-CH₃)

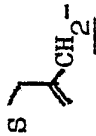

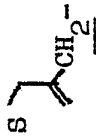

1770,
1750



IR

Opm.: REFEREE Oxalaat

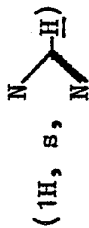
T A B E L Y

Verbinding R ¹	Smeltpunt (°C)	Ir(KBr) cm ⁻¹ ν _{C=O}	NMR(CDCl ₃ ^{#2}) dpm waarde	d ₆ -DMSO ^{#1} NMR(CDCl ₃ ^{#2}) dpm waarde	Opm. (behandeling)
$\begin{array}{c} \text{#3} \\ \\ -\text{CH}_2\text{OCC}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	152-155 (ontl.)	1803, 1750	1,13 (9H, s, -C(CH ₃) ₃), 3,39 (2H, bs, C ₂ -H), 4,90 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,10 (2H, bs, S  , 5,72 (1H, d, J=5Hz, C ₇ -H), 6,28 (3H, bs, H ₃ N ⁺), 7,89 (1H, s, 	1,13 (9H, s, -C(CH ₃) ₃), 3,39 (2H, bs, C ₂ -H), 4,90 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,10 (2H, bs, S  , 5,72 (1H, d, J=5Hz, C ₇ -H), 6,28 (3H, bs, H ₃ N ⁺), 7,89 (1H, s, 	Oxaalzuur werd aan ethylacetaatoplos- sing toegevoegd ter vorming van oxalaat

#1

T A B E L Y (vervolg)

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	146-148	1778	1,27 (3H, t, J=7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,57 (3H, d, J=6Hz, $>\text{CHCH}_3$), 3,22 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 4,17 (2H, q, J=7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,70 (1H, d, J=5Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 4,86 (1H, d, J=5Hz, $\text{C}_7\text{-H}$), 4,91, 5,51 (2H, ABq, J=15Hz, $\text{C}_8\text{-H}$), 6,85	Kolomchromatografie (Wako silicagel C-200); ontwikkeloplosmid- del, benzeen:ethyl- acetaat = 3:1)
		1720	(1H, q, J=6Hz, $>\text{CH-CH}_3$), 7,73 (1H, s, N-H)	

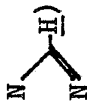


#4

#2

T A B E L Y (vervolg)

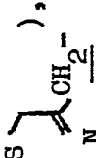

$\begin{array}{c} \# \\ \text{---CHOCOCH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	67-70	1780,	1,32 (3H, t, J=7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,59 (3H, d, J=6Hz, $>\text{CH}-\text{CH}_3$), 1,86 (2H, s, $-\text{NH}_2$), 3,20 (2H,	Kolomchromatografie (Wako silicagel C-200; ontwikkeloplosmiddel, benzeen: ethylacetaat = 3:1)
	1760	s, $\text{C}_2\text{-H}$), 4,20 (2H, q, J=7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,72 (1H, d, J=5Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 4,87 (1H, d, J=5Hz, $\text{C}_7\text{-H}$), 4,99, 5,52 (2H, ABq, J=15Hz, CH_2), 6,95 (1H, q, J=6Hz, $>\text{CH}-\text{CH}_3$), 7,75 (1H, s,		



#5

#2

TABEL Y (vervolg)

№ 3 -CH ₂ O(CH ₂) ₃ CH ₃	128-135	1773, 1720	0,90 (3H, t, J=7Hz, -(CH ₂) ₃ CH ₃), 1,15-1,71 (4H, m, -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3,30-3,65 (4H, m, C ₂ -H, -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 4,95-5,40 (6H, m, -OCH ₂ O-, C ₆ -H, C ₇ -H, ) , 8,01 (1H, s, ) , 8,84 (3H, bs, -NH ₃ ⁺)	Oxaalzuur werd aan ethylacetaatoplos- middel toegevoegd ter vorming van oxalaat
--	---------	---------------	--	---

Opm.: № Optisch isomeer

№3 Oxalaat

№4 Bovencomponent

№5 Ondercomponent

Voorbeeld XXXV

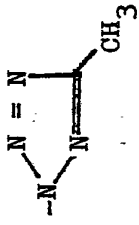
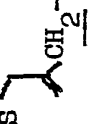
Aan een gemengd oplosmiddel van 8 ml droog methyleenchloride en 2,2 ml N,N-dimethylaceetamide werd 3,7 g fosforoxychloride bij 0-5°C toegevoegd en het verkregen mengsel bij deze temperatuur gedurende 30 mi-
5 nuten in reactie gebracht. Vervolgens werd het reactiemengsel tot een temperatuurgebied van -15 tot -10°C gekoeld, en hieraan 2,4 g 2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoazijnzuur toegevoegd, waarna het verkregen mengsel bij dezelfde temperatuur gedurende 20 minuten in reactie werd gebracht. Hierna werd een oplossing van 4,47 g hydrochloride van
10 pivaloyloxymethyl-7-amino-3-[2-(5-methyl-2-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaat en 1,01 g triëthylamine in 20 ml droog methyleenchloride in het voornoemde reactiemengsel gedruppeld bij een temperatuur van -10°C. Na het indruppelen werd het mengsel gedurende 30 minuten bij -10°C, gedurende 30 minuten bij 0°C en gedurende 30 minuten bij kamer-
15 temperatuur in reactie gebracht. Na voltooiing van de reactie werd het oplosmiddel door destillatie onder verlaagde druk verwijderd, terwijl aan het residu 50 ml water en 50 ml ethylacetaat werden toegevoegd, waarna de pH van het mengsel met natriumbicarbonaat op 7,0 werd ingesteld.
20 De organische laag werd afgescheiden, achtereenvolgens gewassen met 30 ml water en 30 ml verzadigde waterige oplossing van natriumchloride en met droog magnesiumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel werd door destillatie onder verlaagde druk verwijderd en aan het residu diëthylether toegevoegd. De verkregen kristallen werden door filtratie verzameld en
25 men verkreeg 5,1 g (opbrengst 86%) pivaloyloxymethyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoaceetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaat met een smeltpunt van 127-128°C (ontleding).

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1743, 1675


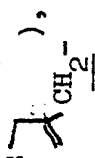


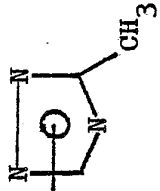

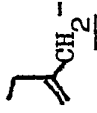


30. Voorbeeld XXXVI

Door verschillende uitgangsverbindingen aan dezelfde reactie te onderwerpen als in voorbeeld XXXIII-XXXV werden de overeenkomende verbindingen als vermeld in tabellen Z, AA en BB verkregen.

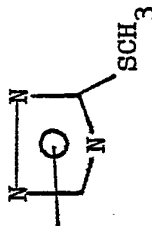
T A B E L Z

Verbinding R ²	Smeltpunt (°C)	IR(KBr) cm ⁻¹ ν _{C=O}	NMR(d ₆ -DMSO) dpm waarde:
	144-148 (ontl.)	1790, 1750, 1675	1,17 (9H, s, -C(CH ₃) ₃), 2,46 (3H, s, N-CH ₃), 3,55 (2H, bs, C ₂ -H), 3,96 (3H, s, -OCH ₃), 5,19 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,39-6,00 (5H, m, ) 6,96 (1H, s, -CONH-)
			9,84 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

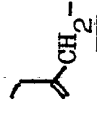


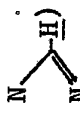
T A B E L L E (vervolg)

	119-123 (ontl.)	1780, 1740, 1670	<p>1,15 (9H, s, -C(CH₃)₃), 3,18, 3,60 (2H, ABq, J=18Hz, C₂-H), 3,58-4,22 (2H, m, , S), 3,93 (3H, s, -OCH₃), 5,17 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,48-6,02 (3H, m, -OCH₂O-, C₇-H), 6,92 (1H, s, , S), 7,21 (5H, bs, , S), 9,85 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>
	144-146 (ontl.)	1780, 1745, 1660	<p>1,16 (9H, s, -C(CH₃)₃), 2,39 (3H, s, , S), 3,56 (2H, bs, C₂-H), 3,88 (3H, s, -OCH₃), 4,85-5,46 (3H, m, , S), 5,52-6,01 (3H, m, -OCH₂O-, C₇-H), 6,86 (1H, s, , S), 7,80 (1H, s, , S), 9,74 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)</p>

TABELL Z (vervolg)


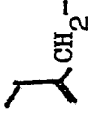
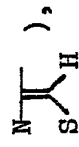
	135-137 (ontl.)	1785, 1745, 1672	<p>1,17 (9H, s, $-C(CH_3)_3$), 2,49 (3H, s, $-SCH_3$), 3,52 (2H, bs, C_2-H), 3,93 (3H, s, $-OCH_3$), 4,87-5,38 (3H, m, C_6-H), 5,50-6,05 (3H, m, $-OCH_2O-$, C_7-H), 6,92 (1H, s, N), 8,50 (1H, s, H), 9,80 (1H, d, $J=8Hz$, $-CONH-$)</p>
	133-135 (ontl.)	1780, 1740, 1680 S 1620	<p>1,16 (9H, s, $-C(CH_3)_3$), 1,81 (3H, s, $-COCH_3$), 3,46 (2H, bs, C_2-H), 3,61-4,18 (2H, m, C_7-H), 3,80 (3H, s, $-OCH_3$), 5,05 (1H, d, $J=5Hz$, C_6-H), 5,49-6,00 (3H, m, $-COOCH_2-$, C_7-H), 6,66 (1H, s, N), 7,12 (2H, bs, $-NH_2$), 7,78-8,09 (1H, m, $-NHCO-$), 9,45 (1H, d, $J=8Hz$, $-CONH-$)</p>

T A B E L Z (vervolg)



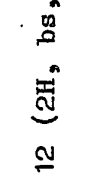
130-132 (ontl.)	1780,	1,21 (9H, s, -C(CH ₃) ₃), 3,50 (2H, bs, C ₂ -H),
	1745,	3,90 (3H, s, -OCH ₃), 4,88-5,30 (3H, m,
	1665	S  C ₆ -H), 5,64-6,04 (3H, m, -COOCH ₂ -),
		C ₇ -H), 6,72 (1H, s, ) , 7,83 (1H, s, ) ,
		8,37 (1H, s, ) , 9,46 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

Opn.: \neq Hydrochloride

T A B E L A A


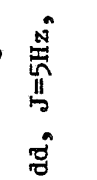
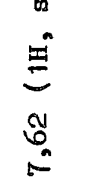
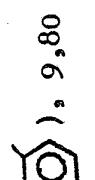
R ¹	Smeltpunt (°C)	IR(KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}	NMR(d ₆ -DMSO) dpm waarde:
⊖			2,48 (3H, s, ) 3,53 (2H, bs, C ₂ -H), 3,81
-CH ₃	154 (ontl.)	1785, 1730, 1655	(3H, s, -COOCH ₃), 3,96 (3H, s, -OCH ₃), 5,23 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,61 (2H, bs, ) , 5,83 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C ₇ -H), 6,95 (1H, s, )) 9,88 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

T A B E L AA (vervolg)

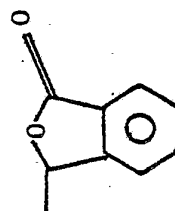
2,10 (3H, s, -OCCH₃), 2,46 (3H, s, , 3,52 (2H, bs, C₂-H), 3,82 (3H, s, -OCH₃), 5,19 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,59 (2H, bs, , 5,78 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 5,83 (2H, s, -COOCH₂-), 6,69 (1H, s, , 7,12 (2H, bs, -NH₂), 9,55 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

121-124 1780,
(ontl.) 1745,
1670


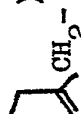
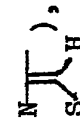

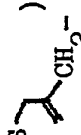
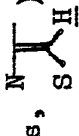


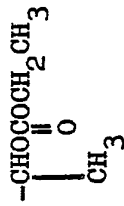
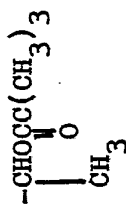
2,41 (3H, s, , 3,58 (2H, bs, C₂-H), 3,93 (3H, s, -OCH₃), 5,19 (1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,62 (2H, bs, , 5,78 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,88 (1H, s, , 7,62 (1H, s, , 9,80 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

166-168 1775,
(ontl.) 1745,
1665



T A B E L AA (vervolg)

		1,14 (9H, s, -C(CH ₃) ₃), 1,48 (3H, d, J=5,5Hz,
		>CH-CH ₃ , 2,45 (3H, s, ) 3,48 (2H, bs,
		C ₂ -H), 3,82 (3H, s, -OCH ₃), 5,19 (1H, d, H=5Hz,
		C ₆ -H), 5,54 (2H, bs, ) 5,83 (1H, dd,
		J=5Hz, J=8Hz, C ₇ -H), 6,69 (1H, s, ) ,
		6,86 (1H, q, J=5,5Hz, >CH-CH ₃), 7,11 (2H, bs,
		-NH ₂), 9,56 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)
		1,20 (3H, t, J=7Hz, -CH ₂ CH ₃), 1,51 (3H, d,
		J=6Hz, >CH-CH ₃), 2,45 (3H, s, ) 3,55
		(2H, bs, C ₂ -H), 3,85 (3H, s, -OCH ₃), 4,16 (2H,
		q, J=7Hz, -CH ₂ CH ₃), 5,20 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H),
		5,55 (2H, bs, ) 5,81 (1H, dd, J=5Hz,
		J=8Hz, C ₇ -H), 6,71 (1H, s, ) 6,81 (1H, q,
		J=6Hz, >CH-CH ₃), 9,60 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)



T A B E L AA (vervolg)

$-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	148-152 (ontl.)	1785, 1730, 1675	0,88 (3H, t, J=7Hz, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1,5-1,75 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,45 (3H, s, $\text{N}-\text{CH}_3$), 3,45 (2H, t, J=7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,55 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,87 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 5,23 (1H, d, J=5Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,43 (2H, s, $-\text{COOCH}_2\text{O}-$), 5,62 (2H, bs, $\text{S}-\text{CH}_2-$), 5,86 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,74 (1H, s, $\text{N}-\text{H}$), 9,63 (1H, d, J=8Hz, $-\text{CONH}-$)
$-\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	107-108	1780, 1760, 1670	0,87 (3H, t, J=7Hz, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1,0-1,7 4H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,25-2,55 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,45 (3H, s, $\text{N}-\text{CH}_3$), 3,33 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,85 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 5,20 (1G, d, J=5Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,58 (2H, bs, $\text{S}-\text{CH}_2-$), 5,88 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 5,73-5,97 (1H, m, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,70 (1H, s, $\text{N}-\text{H}$), 7,18 (2H, bs, $-\text{NH}_2$), 9,60 (1H, d, J=9Hz, $-\text{CONH}-$)

T A B E L. AA (vervolg.)

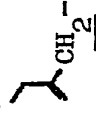
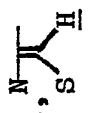

$\begin{array}{c} \text{---CHOCO(CH}_2\text{)}_3\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	125-130 (ontl.)	1780, 1760, 1667	<p>0,87 (3H, t, J=6Hz, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1,15-1,70 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,53 (3H, d, J=6Hz, $>\text{CH}-\text{CH}_3$), 2,46 (3H, s, $\text{N}-\text{CH}_3$), 3,54 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,86 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4,11 (2H, t, J=6Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5,23 (1H, d, J=5Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,59 (2H, bs, CH_2^-), 5,85 (1H, dd, J=5Hz, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,76 (1H, s, $\text{N}-\text{H}$), 6,81 (1H, q, J=6Hz, $>\text{CH}-\text{CH}_3$), 9,65 (1H, d, J=8Hz, $-\text{CONH}-$)</p>
---	--------------------	------------------------	--

T A B E L AA (vervolg)

$\begin{array}{c} \text{-CHOCOC(CH}_3\text{)}_3 \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	128-135	1780, 1755, 1665	<p>1,41 (9H, s, $-(\text{CH}_3)_3$), 1,51 (3H, d, $J=7\text{Hz}$, $>\text{CH-CH}_3$), 2,50 (3H, s, $\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH}_3 \\ \diagdown \end{array}$), 3,56 (2H, bs $\text{C}_2\text{-H}$), 3,92 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 5,29 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,63 (2H, bs, $\text{S} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH}_2 \\ \diagdown \end{array}$), 5,92 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,84 (1H, s, $\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{H} \\ \diagdown \end{array}$), 6,91 (1H, q, $J=7\text{Hz}$, $>\text{CH-CH}_3$), 9,75 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{NHCO-}$)</p>
--	---------	------------------------	---

Opm.: * Hydrochloride

T A B E L B B

R ¹	Smeltpunt (°C)	IR(KBr) cm ⁻¹ : V C=O	NMR(d ₆ -DMSO) dpm waarde:
-CH ₂ O(CH ₂) ₃ CH ₃	125-130	1780, 1722, 1670	0,87 (3H, t, J=7Hz, -(CH ₂) ₃ CH ₃), 1,15-1,58 (4H, m, -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3,45 (2H, bs, C ₂ -H), 3,48 (2H, t, J=7Hz, -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3,83 (3H, s, -OCH ₃), 5,10 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,25 (1H, dd, J=5Hz, C ₇ -H), 5,30 (2H, s, -COOCH ₂ O-), 5,41 (2H, bs,  , 6,71 (1H, s, ), 7,18 (2H, bs, -NH ₂), 8,01 (1H, s,  , 9,57 (1H, d, J=8Hz, -CONH-))

TABEL BB (vervolg)

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	133-135	1778,	1,23 (3H, t, J=7Hz, -CH ₂ CH ₃), 1,52 (3H, d, J=5Hz, >CH-CH ₃), 3,49 (2H, bs, C ₂ -H), 3,84 (3H, s, -OCH ₃), 4,19 (2H, q, J=7Hz, -CH ₂ CH ₃), 4,95-5,52
		1755,	(3H, m, C ₆ -H, $\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$), 5,81 (1H, dd, J=5Hz,
	1670		J=8Hz, C ₇ -H), 6,71 (1H, s, $\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{H} \end{array}$), 6,76 (1H, q, J=5Hz, >CH-CH ₃), 7,16 (1H, bs, -NH ₂), 8,04 (1H, s, $\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{H} \end{array}$), 9,60 (1H, d, J=8Hz, -CONH-)

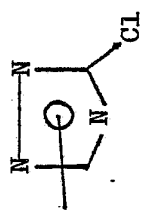
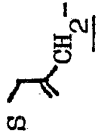
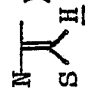


Opm.: # Optisch isomeer

#1 De bovencomponent als verkregen volgens tabel X werd toegepast als uitgangsverbinding.


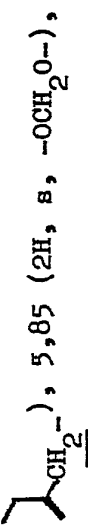
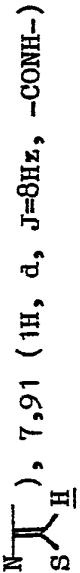

Voorbeeld XXXVII

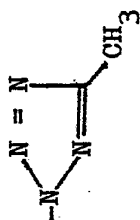
De reactie en behandeling werden uitgevoerd volgens voorbeeld XXXIII-(1) en men verkreeg een verbinding als vermeld in tabel CC.

T A B E L CC

$-R^2$	Smeltpunt ($^{\circ}C$)	IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$	NMR($CDCl_3$) dpm waarde:
	65-81 (ontl.)	1785, 1750, 1675	<p>1,20 (9H, s, $-C(CH_3)_3$), 3,25 (2H, bs, C_2-H), 3,98 (3H, s, $-OCH_3$), 5,00, 5,45 (2H, ABq, $J=15Hz$, ) , 5,03 (1H, d, $J=5Hz$, C_6-H), 5,84 (2H, s, $-OCH_2O-$), 5,91 (1H, dd, $J=5Hz$, $J=8Hz$, C_7-H), 7,68 (1H, d, $J=2Hz$, ) , 7,75 (1H, s, ) , 7,93 (1H, d, $J=8Hz$, $-CONH-$), 8,77 (1H, d, $J=2Hz$, )</p>

T A B E L O C (vervolg)

1,20 (9H, s, -C(CH ₃) ₃), 2,47 (3H, s, )			
3,30 (2H, bs, C ₂ -H), 3,98 (3H, s, -OCH ₃), 5,04 (1H, d, J=5Hz, C ₆ -H), 5,39, 5,76 (2H, ABq, J=15Hz, )	1785, 1745, 1675	71-81 (opt.l.)	
5,94 (1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C ₇ -H), 7,69 (1H, d, J=2Hz, )			
8,77 (1H, d, J=2Hz, )			

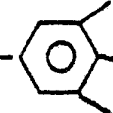


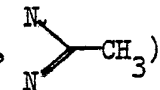
Voorbeeld XXXVIII

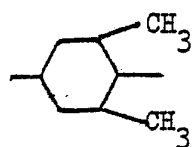
Een oplossing van 2,5 g mesityleensulfonzuur dihydraat in 20 ml ethylacetaat werd toegevoegd aan een oplossing van 5,93 g pivaloyloxymethyl-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaate in 50 ml ethylacetaat. De neergeslagen kristallen werden door filtratie verzameld, gewassen met ethylacetaat en gedroogd en men verkreeg 7,39 g (opbrengst 93,2%) mesityleensulfonzuurzout van pivaloyloxymethyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido)-3-]-2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl- Δ^3 -cefem-4-carboxylaate met een smeltpunt van 218-220°C (ontleding).

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1782, 1745, 1680

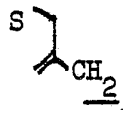
NMR(d_6 -DMSO) dpm waarde:

1,15 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,14 (3H, s, CH_3 -) ,

2,43 (3H, s, ) ,

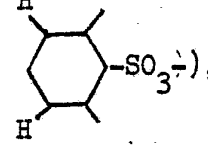
15 2,53 (6H, s, ) ,

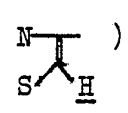
3,52 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,93 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),

5,20 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,56 (2H, bs, ) ,

5,78 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$),

5,85 (2H, s, $-\text{COOCH}_2\text{O}-$), 6,50 (3H, bs, H_3N^+),

20 6,75 (2H, s, ) ,

6,93 (1H, s, ) ,

9,81 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$).

Voorbeeld XXXIX

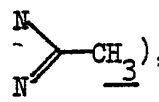
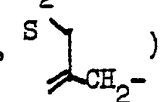

Onder toepassing van pivaloyloxymethyl 7-amino-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaate werden de reactie en

25 behandeling uitgevoerd volgens voorbeeld XII-(1) en voorbeeld XXVIII-(1)

en (2) en men verkreeg pivaloyloxymethyl 7-[2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaar. Verder werd deze verbinding behandeld in ethyl-acetaar met een oplossing van droog waterstofchloride in diëthylether en men verkreeg hydrochloride van pivaloyloxymethyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaar met een smeltpunt van 142-145 C (ontleding).

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1785, 1750, 1675

NMR(d_6 -DMSO) dpm waarde:

- 1,20 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,49 (3H, s, ,
 3,55 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 5,26 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$),
 5,63 (2H, bs, ,
 5,78-5,95 (3H, m, $\text{C}_7\text{-H}$, $-\text{COPCH}_2\text{O}-$),
 6,84 (1H, s, ,
 9,76 (1H, d, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$).

Bereidingsvoorbeeld 1

Volgens de hierna beschreven samenstelling werd het hoofdingrediënt vooraf gemengd en aangewreven met lactose. Aan het mengsel werd een waterige oplossing van hydroxypropylcellulose toegevoegd. Het verkregen mengsel werd gekneed, gedroogd en verpoederd, waarbij een poeder werd verkregen. Het poeder werd gemengd met magnesiumstearaat dat vooraf met zetmeel was aangewreven, waarna het verkregen mengsel tot tabletten werd gevormd.

Samenstelling

Hydrochloride van pivaloyloxymethyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaar	130 mg
lactose	20 mg
zetmeel	44 mg
hydroxypropylcellulose	5,4 mg
magnesiumstearaat	0,6 mg
	200 mg/tablet

Wanneer in plaats van de bovengenoemde verbinding andere verbindingen worden toegepast kunnen op soortgelijke wijze tabletten worden verkregen.

Bereidingsvoorbeeld 2

5 Volgens de hierna vermelde samenstelling werden een portie zetmeel en magnesiumstearaat gemengd en aangewreven, en het aldus aangewreven produkt gemengd met de resterende portie zetmeel, hydroxypropylcellulose en de hoofdcomponent. Het aldus verkregen mengsel werd volgens een voor capsules gebruikelijk verpakkingsprocédé tot capsules gevormd.

10 Samenstelling

Hydrochloride van pivaloyloxymethyl-
7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-
methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-
methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]-

15	Δ^3 -cefem-4-carboxylaar	136 mg
	zetmeel	54 mg
	hydroxypropylcellulose	6 mg
	magnesiumstearaat	<u>4 mg</u>
		200 mg/capsule

20 Wanneer in plaats van de bovengenoemde verbinding andere verbindingen worden toegepast kunnen op soortgelijke wijze capsulepreparaten worden verkregen.

Bereidingsvoorbeeld 3

25 Volgens de hierna vermelde samenstelling werd de hoofdcomponent vooraf gemengd en met lactose aangewreven. Aan het mengsel werd een waterige oplossing van hydroxypropylcellulose toegevoegd. Het verkregen mengsel werd gekneet, gedroogd en verpoederd, waarbij een poeder werd verkregen. Het poeder werd gemengd met magnesiumstearaat, dat tevoren met zetmeel was aangewreven, en het verkregen mengsel tot tabletten gevormd.

Samenstelling

Mesityleensulfonzuurzout van	
pivaloyloxymethyl 7-[2-(2-	
aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-	
5 methoxyiminoaceetamido]-3-[2-(5-	
methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]-	
Δ^3 -cefem-4-carboxylaar	130 mg
lactose	20 mg
zetmeel	44 mg
10 hydroxypropylcellulose	5,4 mg
magnesiumstearaat	<u>0,6 mg</u>
	200 mg/tablet

Wanneer in plaats van de bovengenoemde verbinding andere ver-
bindingen worden toegepast kunnen op soortgelijke wijze tabletten worden
15 verkregen.

Bereidingsvoorbeeld 4

Volgens de hierna vermelde samenstelling werden een deel zetmeel
en magnesiumstearaat gemengd en aangewreven, waarna het aldus aangewreven
produkt met het resterende deel zetmeel, hydroxypropylcellulose en de
20 hoofdcomponent werd gemengd. Het aldus verkregen mengsel werd volgens een
voor capsules gebruikelijk verpakkingsprocédé tot capsules gevormd.

Samenstelling:

Mesityleensulfonzuurzout van	
pivaloyloxymethyl 7-[2-(2-	
25 aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-	
methoxyiminoaceetamido]-3-[2-(5-	
methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)-	
methyl]- Δ^3 -cefem-4-carboxylaar	136 mg
zetmeel	54 mg
30 hydroxypropylcellulose	6 mg
magnesiumstearaat	<u>4 mg</u>
	200 mg/capsule

Wanneer in plaats van de bovengenoemde verbinding andere verbin-
dingen worden toegepast kunnen op soortgelijke wijze capsulepreparaten
35 worden verkregen.

Bereidingsvoorbeeld 5

Een mengsel van natriumbicarbonaat met 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-

2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]-
A³-cefem-4-carbonzuur werd op gebruikelijke wijze behandeld, waarbij
een gevriesdroogd en gesteriliseerd natriumzout werd verkregen. 1 g (acti-
viteit) natriumzout werd in 20 ml fysiologische pekeloplossing opgelost,
5 waarbij een injectiepreparaat werd verkregen.

Bereidingsvoorbeeld 6

Een gram (activiteit) van het in bereidingsvoorbeeld 5 gevries-
droogde produkt werd in 4 ml 0,5% w/v waterige lidocainehydrochloride-
oplossing opgelost, waarbij een verdunbaar injectiepreparaat werd verkre-
10 gen.

Bereidingsvoorbeeld 7

Een gram (activiteit) van het in bereidingsvoorbeeld 5 verkregen
gevriesdroogde produkt werd opgelost in 20 ml 5%'s glucose-oplossing,
waarbij een injectiepreparaat werd verkregen.

15 De andere verbindingen (vrije carbonzuren) volgens de uitvinding
voorgesteld door formule (1) kunnen tevens tot de overeenkomstige gevries-
droogde produkten (natriumzouten) of injectiepreparaten worden gevormd
door op dezelfde wijze te werk te gaan als volgens bereidingsvoorbeel-
den 5-7.

C O N C L U S I E S

1. Cefalosporine voorgesteld door de formule 1 of een zout daarvan, met het kenmerk, dat R¹ een waterstofatoom of een carboxyl-beschermende groep voorstelt; R² een al dan niet gesubstitueerde aryl-, acylamino-, aromatische heterocyclische, triazolyl- of tetrazolylgroep voorstelt, 5 welke aromatische heterocyclische groep op de 3-plaats van de cefemring via een koolstof-koolstofbinding aan de exomethyleengroep is gebonden, en welke triazolyl- of tetrazolylgroep op de 3-plaats van de cefemring via een koolstof-stikstofbinding aan de exomethyleengroep is gebonden; R³ een waterstof- of halogeenatoom voorstelt; R⁴ een waterstofatoom of een amino- 10 groep voorstelt die naar keuze beschermd of gesubstitueerd kan zijn;

A een groep met formule CH₂-, of een groep met formule



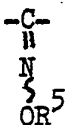
15 voorstelt, waarin R⁵ een waterstofatoom of een alkylgroep is en de binding ~ betekent dat de verbinding een syn- of een anti-isomeer of een mengsel daarvan kan zijn; terwijl B een waterstofatoom of een lagere alkoxygroep voorstelt.

2. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 1, met het 20 kenmerk, dat B een waterstofatoom is,

3. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat R² een al dan niet gesubstitueerde arylgroep is.

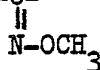
4. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat A een groep volgens de formule -CH₂- voorstelt.

25 5. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat A een groep volgens de formule



30 voorstelt, waarin R⁵ de voornoemde betekenissen heeft.

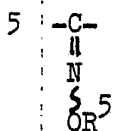
6. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 5, met het kenmerk, dat A een groep volgens de formule -C- (syn-isomeer voorstelt).



7. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 2, met het 35 kenmerk, dat R² een al dan niet gesubstitueerde acylaminogroep is.

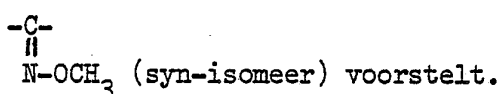
8. Cefalosporine of een zout daarvan, volgens conclusie 7, met het kenmerk, dat A een groep volgens de formule $-\text{CH}_2-$ voorstelt.

9. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 7, met het kenmerk, dat A een groep volgens de formule



voorstelt, waarin R^5 de voornoemde betekenissen heeft.

10. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 9, met het kenmerk, dat A een groep volgens de formule

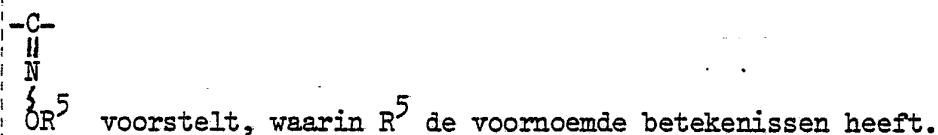


11. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat R^2 een al dan niet gesubstitueerde aromatische heterocyclische groep is, die op de 3-plaats van de cefemring via een koolstof-koolstofbinding aan de exomethyleengroep is gebonden.

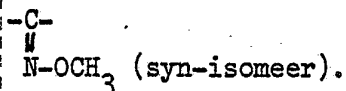
12. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 11, met het kenmerk, dat A een groep volgens de formule



13. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 11, met het kenmerk, dat A een groep volgens de formule



14. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat A wordt voorgesteld door de formule



15. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R^2 een al dan niet gesubstitueerde triazolyl- of tetrazolyl-groep is, die op de 3-plaats van de cefemring via een koolstof-stikstofbinding aan de exomethyleengroep is gebonden.

16. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 15, met het kenmerk, dat A een groep volgens formule $-\text{CH}_2-$ voorstelt.

17. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 16, met het kenmerk, dat R^2 een al dan niet gesubstitueerde 1,2,4-triazolyl- of 2-(1,2,3,4-tetrazolyl)groep is die op de 3-plaats van de cefemring via

een koolstof-stikstofbinding aan de exomethyleengroep is gebonden.

18. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 17, met het kenmerk, dat R^2 een 1,2,4-triazolyl- of 2-(1,2,3,4-tetrazolyl)groep is, die naar keuze gesubstitueerd kan zijn met ten minste een substituent ge-
5 kozen uit halogeen, alkyl, aralkyl, aryl, alkenyl, hydroxyl, beschermde hydroxyl, oxo, alkoxy, alkylthio, nitro, cyano, amino, beschermde amino, alkylamino, dialkylamino, acylamino, acyl, acyloxy, acylalkyl, carboxyl, beschermde carboxyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl, aminoalkyl, N-alkyl amino-
10 alkyl, N,N-dialkylaminoalkyl, hydroxyalkyl, hydroxyiminoalkyl, alkoxy-alkyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonyl alkyl, aralkoxycarbonylalkyl, sulfo-alkyl, sulfo, sulfomoylalkyl, sulfamoyl, carbamoylalkyl, carbamoylalkenyl en N-hydroxycarbamoylalkyl.

19. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 18, met het kenmerk, dat R^2 een 1,2,4-triazolyl- of 2-(1,2,3,4-tetrazolyl)groep is,
15 die naar keuze gesubstitueerd kan zijn met ten minste een substituent ge-kozen uit halogeen, alkyl, aryl, alkylthio, amino, acylamino, alkoxycarbo-nyl en alkoxycarbonylalkyl.

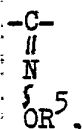
20. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 19, met het kenmerk, dat R^3 en B een waterstofatomen zijn.

20 21. Cefalosporine en een zout daarvan, volgens conclusie 20, met het kenmerk, dat R^4 een aminogroep is.

22. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 21, met het kenmerk, dat R^1 een waterstofatoom of een estervormende groep is die ge-
makkelijk uit een levende organisme verwijderbaar is.

25 23. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 22, met het kenmerk, dat R^2 een 2-(1,2,3,4-tetrazolyl)groep is, die naar keuze ge-
substitueerd kan zijn met ten minste een substituent gekozen uit halogeen,
alkyl, aryl, alkylthio, amino, acylamino, alkoxycarbonyl en alkoxycarbonyl-
alkyl.

30 24. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 15, met het kenmerk, dat A een groep voorstelt volgens de formule



35 waarin R^5 de voornoemde betekenissen heeft.

25. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 24, met het kenmerk, dat R^2 een al dan niet gesubstitueerde 1,2,4-triazolyl- of

2-(1,2,3,4-tetrazolyl)groep is die op de 3-plaats van de cefemring via een koolstof-stikstofbinding aan de exomethyleengroep is gebonden.

26. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 25, met het kenmerk, dat R^2 een 1,2,4-triazolyl- of 2-(1,2,3,4-tetrazolyl)groep is, die naar keuze gesubstitueerd kan zijn met ten minste een substituent gekozen uit halogeen, alkyl, aralkyl, aryl, alkenyl, hydroxyl, beschermde hydroxyl, oxo, oxyalkylthio, nitro, cyano, amino, beschermde amino, alkyl-amino, dialkylamino, acylamino, acyl, acyloxy, acylalkyl, carboxyl, beschermde carboxyl, alkoxy-carbonyl, carbamoyl, aminoalkyl, N-alkylamino-alkyl, N,N-dialkylaminoalkyl, hydroxyalkyl, hydroxyiminoalkyl, alkoxyalkyl, carboxyalkyl, alkoxy-carbonyl, alkyl, aralkoxy, carbonyl, alkyl, sulfoalkyl, sulfo, sulfamoyl alkyl, sulfamoyl, carbamoyl alkyl, carbamoyl alkenyl en N-hydroxycarbamoylalkyl.

27. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 26, met het kenmerk, dat R^2 een 1,2,4-triazolyl- of 2-(1,2,3,4-tetrazolyl)groep is die naar keuze gesubstitueerd kan zijn met ten minste een substituent gekozen uit halogeen, alkyl, aryl, alkylthio, amino, acylamino, alkoxy-carbonyl en alkoxy-carbonylalkyl.

28. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 27, met het kenmerk, dat R^3 en B waterstofatomen zijn.

29. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 28, met het kenmerk, dat R^4 een aminogroep is.

30. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 29, met het kenmerk, dat R^1 waterstofatoom of een estervormende groep is die gemakkelijk uit een levende organisme verwijderbaar is.

31. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 30, met het kenmerk, dat A een groep volgens formule $\begin{matrix} -C- \\ | \\ N-OCH_3 \end{matrix}$ (syn-isomeer) is.

32. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 31, met het kenmerk, dat R^2 een 2-(1,2,3,4-tetrazolyl)groep is, die naar keuze gesubstitueerd kan zijn met ten minste een substituent gekozen uit halogeen, alkyl, aryl, alkylthio, amino, acylamino, alkoxy-carbonyl en alkoxy-carbonyl-alkyl.

33. 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[(3-aceetamido-1,2,3-triazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur, een ester daarvan met een estervormende groep, die gemakkelijk uit een levende organisme verwijderbaar is, of een zout daarvan.

34. 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-(furan-2-yl-carboxamido)methyl- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur, een ester daarvan met een estervormende groep, die gemakkelijk uit een levende organisme verwijderbaar is, of een zout daarvan.
- 5 35. 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-acetamidomethyl- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur, een ester daarvan met een estervormende groep, die gemakkelijk uit een levend organisme verwijderbaar is, of een zout daarvan.
36. 7-[3-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-(4-10 hydroxybenzyl)- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur, een ester daarvan met een estervormende groep, die gemakkelijk uit een levende organisme verwijderbaar is of een zout daarvan.
37. 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-hydroxyiminoacetamido]-3-[2-15 (5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur, een ester daarvan met een estervormende groep, die gemakkelijk uit een levende organisme verwijderbaar is, of een zout daarvan.
38. 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-(1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur, een ester daarvan met een estervormende groep, die gemakkelijk uit een levende organisme ver-20 wijderbaar is, of een zout daarvan.
39. 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[1-(1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur, een ester daarvan met een estervormende groep, die gemakkelijk uit een levende organisme verwijderbaar is, of een zout daarvan.
- 25 40. 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)methoxyiminoacetamido]-3-[2-(5-amino-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur, een ester daarvan met een estervormende groep, die gemakkelijk uit een levende organisme verwijderbaar is, of een zout daarvan.
41. 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-4-[2-30 (5-acetamido-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur, een ester daarvan met een estervormende groep, die gemakkelijk uit een levende organisme verwijderbaar is, of een zout daarvan.
42. 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-35 (5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur, een ester daarvan met een estervormende groep, die gemakkelijk uit een levende organisme verwijderbaar is, of een zout daarvan.
43. 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[2-

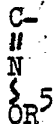
(5-ethyl-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur, een ester daarvan met een estervormende groep, die gemakkelijk uit een levende organisme verwijderbaar is, of een zout daarvan.

44. 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(syn)-methoxyiminoacetamido]-3-[(3-chloor-1,2,4-triazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur, een ester daarvan met een estervormende groep, die gemakkelijk uit een levende organisme verwijderbaar is, of een zout daarvan.

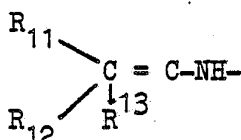
45. 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-[2-(5-aceetamido-1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur, een ester daarvan met een estervormende groep, die gemakkelijk uit een levende organisme verwijderbaar is, of een zout daarvan.

46. 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-[2-(1,2,3,4-tetrazolyl)methyl]- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur, een ester daarvan met een estervormende groep, die gemakkelijk uit een levende organisme verwijderbaar is of een zout ervan.

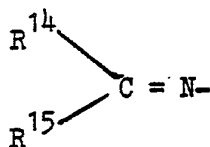
47. Werkwijze ter bereiding van een cefalosporine voorgesteld door de formule 1 of een zout daarvan, met het kenmerk, dat R¹ een waterstofatoom of een carboxyl-beschermende groep voorstelt; R² een al dan niet gesubstitueerde aryl-, acylamino-, aromatische heterocyclische, triazolyl- of tetrazolylgroep voorstelt, welke aromatische heterocyclische groep op de 3-plaats van de cefemring via een koolstof-koolstofbinding aan de exomethyleengroep is gebonden, en welke triazolyl- of tetrazolylgroep op de 3-plaats van de cefemring via een koolstof-stikstofbinding aan de exomethyleengroep is gebonden; R³ een waterstof- of halogeenaatoom voorstelt; R⁴ een waterstofatoom of een aminogroep voorstelt, die naar keuze beschermd of gesubstitueerd kan zijn; A een groep volgens formule -CH₂- of een groep volgens de formule



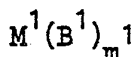
30 voorstelt, waarin R⁵ een waterstofatoom of een alkylgroep is en de binding ~ betekent dat de verbinding een syn-isomeer of een anti-isomeer of een mengsel daarvan kan zijn; en B een waterstofatoom of een lagere alkoxygroep voorstelt; met het kenmerk, dat [A] een verbinding met de formule 3 of een zout daarvan, waarin R¹⁰ een aminogroep of een groep met
35 de formule



voorstelt, waarin R^{11} , R^{12} en R^{13} die gelijk of verschillend kunnen zijn, waterstofatomen of organische resten voorstellen, die niet aan de reactie deelnemen, of een groep volgens de formule



5 waarin R^{14} en R^{15} , die gelijk of verschillend kunnen zijn, waterstofatomen of organische resten voorstellen die niet aan de reactie deelnemen, en R^1 , R^2 en B de bovengenoemde betekenissen hebben, in reactie wordt gebracht met een verbinding voorgesteld door formule 6, waarin R^3 , R^4 en A de voornoemde betekenissen hebben, of met een reactief carboxylgroepderi-
10 vaat van genoemde verbinding, of [B] een verbinding volgens formule 4 of een zout daarvan, waarin R^{16} een halogeenatoom voorstelt en R^1 , R^2 , A en B de voornoemde betekenissen hebben, in reactie wordt gebracht met een verbinding voorgesteld door formule 11, waarin R^4 de voornoemde betekenissen heeft; [C] een verbinding volgens formule 5 of een zout daarvan, waar-
15 in R^1 , R^2 , R^3 , R^4 en B de voornoemde betekenissen hebben, in reactie wordt gebracht met een verbinding voorgesteld door de formule H_2NOR^5 of een zout daarvan, waarin R^5 de voornoemde betekenissen heeft, of [D] een verbinding volgens formule 1e of een zout daarvan, waarin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 en A de voornoemde betekenissen hebben, in aanwezigheid van een lagere alco-
20 hol in reactie wordt gebracht met een lager alkalialcoholaat of een lager aardalkalialcoholaat voorgesteld door de formule



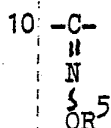
waarin B^1 een lagere alkoxygroep voorstelt, M^1 een alkali- of aardalkali-
metaal voorstelt; en m^1 1 of 2 is; en het reactieprodukt vervolgens met
25 een halogeneringsmiddel in reactie wordt gebracht en desgewenst na de trap volgens [A], [B], [C] of [D] de beschermende groep die de carboxylgroep beschermt wordt verwijderd of het produkt in een zout wordt omgezet.

48. Werkwijze volgens conclusie 47, met het kenmerk, dat de verbinding
30 voorgesteld door formule 3 of een zout daarvan, waarin R^1 , R^2 , R^{10} en B de betekenissen volgens conclusie 47 hebben, in reactie wordt gebracht

met een verbinding voorgesteld door formule 6, waarin R^3 , R^4 en A de voornoemde betekenissen hebben, of met een reactief carboxylgroepderivaat van genoemde verbinding; en vervolgens desgewenst de beschermende groep, die de carboxylgroep beschermt, wordt verwijderd of het produkt in een zout wordt omgezet.

49. Werkwijze volgens conclusie 48, met het kenmerk, dat A een groep volgens de formule $-\text{CH}_2-$ voorstelt.

50. Werkwijze volgens conclusie 48, met het kenmerk, dat A een groep volgens de formule



voorstelt, waarin R^5 en de binding \sim de betekenissen van conclusie 47 hebben.

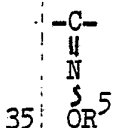
51. Werkwijze volgens conclusie 49 of 50, met het kenmerk, dat R^2 een al dan niet gesubstitueerde 1,2,4-triazolyl- of 2-(1,2,3,4-tetrazolyl)-groep voorstelt.

52. Werkwijze volgens een van de conclusies 48-51, met het kenmerk, dat de reactie wordt uitgevoerd bij een temperatuur van -50 tot $+40^\circ\text{C}$.

53. Werkwijze volgens conclusie 47, met het kenmerk, dat een verbinding voorgesteld door formule 16, waarin R^1 , R^2 , R^4 , A en B de betekenissen volgens conclusie 47 hebben, wordt bereid door een verbinding volgens formule 4 of een zout daarvan, waarin R^1 , R^2 , R^{16} , A en B de betekenissen volgens conclusie 47 hebben, in reactie te brengen met een verbinding voorgesteld door formule 11, waarin R^4 de betekenissen volgens conclusie 47 heeft, en vervolgens desgewenst de beschermende groep, die de carboxylgroep beschermt, wordt verwijderd of het produkt in een zout wordt omgezet.

54. Werkwijze volgens conclusie 53, met het kenmerk, dat A een groep voorstelt volgens de formule $-\text{CH}_2-$.

55. Werkwijze volgens conclusie 53, met het kenmerk, dat A een groep voorstelt volgens de formule



waarin R^5 en de binding \sim de betekenissen volgens conclusie 47 hebben.

56. Werkwijze volgens conclusie 54 of 55, met het kenmerk, dat R^2 een

al dan gesubstitueerde 1,2,4-triazolyl- of (1,2,3,4-tetrazolyl)groep voorstelt.

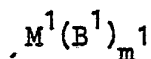
57. Werkwijze volgens een van de conclusies 53-56, met het kenmerk, dat de reactie wordt uitgevoerd bij een temperatuur van 0-100°C.

5 58. Werkwijze volgens conclusie 47, met het kenmerk, dat de verbinding voorgesteld door de formule 1c of een zout daarvan, waarin R¹, R², R³, R⁴, R⁵ en de binding ~ de betekenissen volgens conclusie 47 hebben, wordt bereid door een verbinding volgens de formule 5 of een zout daarvan, waarin R¹, R², R³ en R⁴ en B de betekenissen volgens conclusie 47
10 hebben, in reactie te brengen met een verbinding voorgesteld door de formule H₂NOR⁵, of een zout daarvan, waarin R⁵ de betekenissen volgens conclusie 47 heeft, en desgewenst de beschermende groep, die de carboxylgroep beschermt, wordt verwijderd of het produkt in een zout wordt omgezet.

15 59. Werkwijze volgens conclusie 58, met het kenmerk, dat R² een al dan niet gesubstitueerde 1,2,4-triazolyl- of 2-(1,2,3,4-tetrazolyl)groep voorstelt.

60. Werkwijze volgens conclusie 58 of 59, met het kenmerk, dat de reactie wordt uitgevoerd bij een temperatuur van 0-100°C.

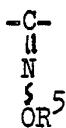
20 61. Werkwijze volgens conclusie 47, met het kenmerk, dat een verbinding voorgesteld door de formule 1' waarin R¹, R², R³, R⁴, A en B¹ de betekenissen volgens conclusie 47 hebben, wordt bereid door een verbinding voorgesteld door de formule 1e of een zout daarvan, waarin R¹, R², R³, R⁴ en A de betekenissen volgens conclusie 47 hebben, in aanwezigheid van een
25 lagere alcohol in reactie te brengen met een lagere alkalialcoholaat of een lager aardalkalialcoholaat voorgesteld door de formule 1



30 waarin B¹, M¹ en m¹ de betekenissen volgens conclusie 47 hebben, het reactieprodukt vervolgens in reactie te brengen met een halogeneringsmiddel en de beschermende groep, die de carboxylgroep beschermt, te verwijderen of het produkt in een zout om te zetten.

62. Werkwijze volgens conclusie 61, met het kenmerk, dat A een groep
35 volgens formule -CH₂ is.

63. Werkwijze volgens conclusie 61, met het kenmerk, dat A een verbinding volgens de formule

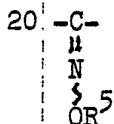


5 voorstelt waarin R^5 en de binding \sim de betekenissen volgens conclusie 47 hebben.

64. Werkwijze volgens conclusie 62 of 63, met het kenmerk, dat R^2 een al dan niet gesubstitueerde 1,2,4-triazolyl- of 2-(1,2,3,4-tetrazolyl)-groep voorstelt.

65. Werkwijze volgens conclusies 61-64, met het kenmerk, dat de reactie wordt uitgevoerd bij een temperatuur van -120 tot -10°C .

66. Cefalosporine voorgesteld door formule 4 of een zout daarvan, met het kenmerk, dat R^1 een waterstofatoom of een carboxyl-beschermende groep voorstelt; R^2 een al dan niet gesubstitueerde aryl-, acylamino-, aromatische heterocyclische, triazolyl- of tetrazolylgroep voorstelt, welke aromatische heterocyclische groep op de 3-plaats van de cefemring via een koolstof-koolstofbinding aan de exomethyleengroep is gebonden en welke triazolyl- of tetrazolylgroep op de 3-plaats van de cefemring via een koolstof-stikstofbinding aan de exomethyleengroep is gebonden; A een groep volgens de formule $-\text{CH}_2-$ of een groep volgens de formule



voorstelt, waarin R^5 een waterstofatoom of een alkaligroep is en de binding betekent dat de verbinding een syn-isomeer of een anti-isomeer of een mengsel daarvan kan zijn; R^{16} een halogeenatoom voorstelt; en B een waterstofatoom of een lagere alkoxygroep is.

67. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 66, met het kenmerk, dat R^2 een al dan niet gesubstitueerde acylaminogroep of een al dan niet gesubstitueerde triazolyl- of tetrazolylgroep is, die op de 3-plaats van de cefemring via een koolstof-stikstofbinding aan de exomethyleengroep is gebonden.

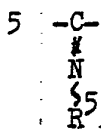
68. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 67, met het kenmerk, dat B een waterstofatoom is.

69. Cefalosporine of een zout daarvan, volgens conclusie 68, met het kenmerk, dat A een groep volgens de formule $-\text{CH}_2-$ voorstelt.

70. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 69, met het kenmerk, dat R_2 een al dan niet gesubstitueerde 1,2,4-triazolyl of 2-(1,2,3,4-

tetrazolyl)groep is die op de 3-plaats van de cefemring via een koolstof-stikstofverbinding aan de exomethyleengroep is gebonden.

71. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 68, met het kenmerk, dat A een groep volgens de formule



voorstelt, waarin R^5 en de binding \sim de betekenissen volgens conclusie 66 hebben.

10 72. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 71, met het kenmerk, dat R^2 een al dan niet gesubstitueerde 1,2,4-triazolyl- of 2-(1,2,3,4-tetrazolyl)groep is die op de 3-plaats van de cefemring via een koolstof-stikstofbinding aan de exomethyleengroep is gebonden.

73. Cefalosporine voorgesteld door de formule 5 of een zout daarvan, 15 met het kenmerk, dat R^1 een waterstofatoom of een carboxylbeschermende groep voorstelt; R^2 een al dan niet gesubstitueerde aryl-, acylamino-, aromatische heterocyclische, triazolyl- of tetrazolylgroep voorstelt, welke aromatische heterocyclische groep op de 3-plaats van de cefemring via een koolstof-koolstofbinding aan de exomethyleengroep is gebonden, en 20 welke triazolyl- of tetrazolylgroep op de 3-plaats van de cefemring via een koolstof-stikstofbinding aan de exomethyleengroep is gebonden; R^3 een waterstof- of halogeenatoom voorstelt; R^4 een waterstofatoom of een aminogroep voorstelt, die naar keuze beschermd of gesubstitueerd kan zijn; en B een waterstofatoom of een lager alkoxygroep voorstelt.

25 74. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 73, met het kenmerk, dat B een waterstofatoom is.

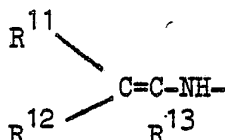
75. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 74, met het kenmerk, dat R^2 een al dan niet gesubstitueerde 1,2,4-triazolyl- of 2-(1,2,3,4-tetrazolyl)groep is, die op de 3-plaats van de cefemring via 30 een koolstof-stikstofbinding aan de exomethyleengroep is gebonden.

76. Cefalosporine of een zout daarvan, volgens conclusie 75, gekenmerkt dat R^3 een waterstofatoom is.

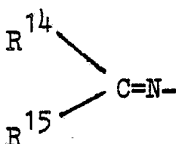
77. Cefalosporine of een zout daarvan volgens conclusie 76, met het kenmerk, dat R^4 een aminogroep is.

35 78. 7-(al dan niet gesubstitueerd amino)-3-gesubstitueerd ethyl- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur voorgesteld door de formule 3b of een zout daarvan, met het kenmerk, dat R^1 een waterstofatoom of een carboxyl-beschermende

groep voorstelt; R^2 B een al dan niet gesubstitueerde 1,2,4-triazolyl- of 2-(1,2,3,4-tetrazolyl)groep voorstelt die op de 3-plaats van de cefemring via een koolstof-stikstofbinding aan de exomethyleengroep is gebonden; R^{10} een aminogroep, een groep volgens de formule



voorstelt, waarin R^{11} , R^{12} en R^{13} , die gelijk of verschillend kunnen zijn, waterstofatomen of organische resten voorstellen die niet aan de reactie deelnemen; of een groep volgens de formule



10 waarin R^{14} en R^{15} , die gelijk of verschillend kunnen zijn, waterstofatomen of organische resten voorstellen die niet aan de reactie deelnemen; en B een waterstofatoom of een lagere alkoxygroep voorstelt.

79. 7-(al dan niet gesubstitueerd amino)-3-gesubstitueerd methyl- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur of een zout daarvan volgens conclusie 78, met het kenmerk, dat B een waterstofatoom is.

80. 7-(al dan niet gesubstitueerd amino)-3-gesubstitueerd methyl- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur of een zout daarvan volgens conclusie 79, met het kenmerk, dat R^{2b} een 1,2,4-triazolyl- of 2-(1,2,3,4-tetrazolyl)groep is, die naar keuze gesubstitueerd kan zijn met ten-minste een substituent gekozen uit halogeen, alkyl, aralkyl, aryl, alkenyl, hydroxyl, beschermde hydroxyl, oxo, alkoxy, alkylthio, nitro, cyano, amino, beschermde amino, alkylamino, dialkylamino, acyl, acyloxy, acylalkyl, carboxyl, beschermde carboxyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl, aminoalkyl, N-alkyl aminoalkyl, N,N-dialkylaminoalkyl, hydroxyalkyl, hydroxyiminoalkyl, alkoxyalkyl, carboxy-
20 alkyl, alkoxycarbonylalkyl, aralkoxycarbonylalkyl, sulfoalkyl, sulfo, sulfamoylalkyl, sulfamoyl, carbamoylalkenyl en N-hydroxycarbamoylalkyl.

81. 7-(al dan niet gesubstitueerd amino)-3-gesubstitueerd methyl- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur of een zout daarvan volgens conclusie 80, met het kenmerk, dat R^{2b} een 1,2,4-triazolyl- of 2-(1,2,3,4-tetrazolyl)groep is die

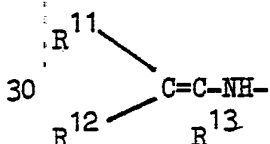
naar keuze gesubstitueerd kan zijn met tenminste een substituent gekozen uit halogeen, alkyl, hydroxyl, beschermde hydroxyl, aralkyl, alkoxy, alkylthio, cyano, amino beschermde amino, carboxyl, beschermde carboxyl, alkoxy alkyl aminoalkyl, N-alkylaminoalkyl, halogeenalkyl, acyl, acylamino, aryl, alkoxycarbonylalkyl en alkoxycarbonyl.

82. 7-(al dan niet gesubstitueerd amino)-3-gesubstitueerd methyl- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur of een zout daarvan, volgens conclusie 81, met het kenmerk, dat R^{10} een aminogroep is.

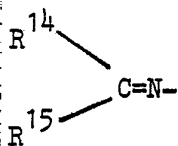
83. 7-(al dan niet gesubstitueerd amino)-3-gesubstitueerd- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur of een zout daarvan volgens conclusie 82, met het kenmerk, dat R^{2b} 2-(5-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl), 2-(5-aceetamido-1,2,3,4-tetrazolyl), 2-(5-ethoxycarbonylmethyl-1,2,3,4-tetrazolyl), 2-(5-fenyl-1,2,3,4-tetrazolyl), 2-(1,2,3,4-tetrazolyl), 2-(5-broom-1,2,3,4-tetrazolyl), 2-(5-methylthio-1,2,3,4-tetrazolyl), 2-(5-amino-1,2,3,4-tetrazolyl), 2-(5-ethyl-1,2,3,4-tetrazolyl) of 2-(5-ethoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrazolyl) is.

84. 7-(al dan niet gesubstitueerd amino)-3-gesubstitueerd methyl- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur of een zout daarvan volgens conclusie 82, met het kenmerk, dat R^{2b} een 1,2,4-triazolylgroep is gesubstitueerd met een substituent gekozen uit de groep bestaande uit 1,2,4-triazol-1-yl) die op de 3-plaats van de cefemring via een koolstof-stikstofbinding aan de exomethyleengroep is gebonden, methyl, methylthio, chloor en ethoxycarbonyl.

85. Werkwijze ter bereiding van een 7-(al dan niet gesubstitueerd amino)-3-gesubstitueerd methyl- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur voorgesteld door de formule 3a of een zout daarvan, waarin R^1 een waterstofatoom of een carboxyl- beschermende groep voorstelt; R^{2a} een al dan niet gesubstitueerde triazolyl- of tetrazolylgroep voorstelt die op de 3-plaats van de cefemring via een koolstof-stikstofbinding aan de exomethyleengroep is gebonden; R^{10} een aminogroep of een groep volgens de formule



waarin R^{11} , R^{12} en R^{13} , die gelijk of verschillend kunnen zijn, waterstofatomen voorstellen of organische resten die niet aan de reactie deelnemen, of een groep volgens de formule



5 waarin R¹⁴ en R¹⁵, die gelijk of verschillend kunnen zijn, waterstofatomen of organische resten voorstellen, die niet aan de reactie deelnemen, voorstelt; en B een waterstofatoom of een lagere alkoxygroep voorstelt, door een cefalosporanzuur, voorgesteld door de formule 2, waarin R¹⁰ en B de voornoemde betekenissen hebben; R¹⁷ een al dan niet gesubstitueerde acyloxy- of carbamoyloxygroep voorstelt; en Y >S of >S → O of een carboxygroepderivaat daarvan of een zout daarvan voorstelt, in een organisch oplosmiddel in aanwezigheid van een zuur of een complexe verbinding van het zuur in reactie te brengen met een al dan niet gesubstitueerde triazool- of tetrazoolgroep en vervolgens desgewenst de beschermende groep die de carboxylgroep beschermt, te verwijderen of het produkt in een zout om te zetten.

15 86. Werkwijze ter vorming van een 7-(al dan niet gesubstitueerd amino)-3-gesubstitueerd methyl-Δ³-cefem-4-carbonzuur of een zout daarvan volgens conclusie 85, met het kenmerk, dat B een waterstofatoom is.

87. Werkwijze ter bereiding van een 7-(al dan niet gesubstitueerd amino)-3-gesubstitueerd methyl-Δ³-cefem-4-carbonzuur of een zout daarvan 20 volgens conclusie 86, met het kenmerk, dat het zuur of de complexe verbinding van het zuur een protonzuur, een Lewiszuur of een complexe verbinding van het Lewiszuur is.

88. Werkwijze ter bereiding van een 7-(al dan niet gesubstitueerd amino)-3-gesubstitueerd methyl-Δ³-cefem-4-carbonzuur of een zout daarvan 25 volgens conclusie 87, met het kenmerk, dat het protonzuur een zwavelzuur, een sulfonzuur of een superzuur is.

89. Werkwijze ter bereiding van een 7-(al dan niet gesubstitueerd amino)-3-gesubstitueerd methyl-Δ³-cefem-4-carbonzuur of een zout daarvan, volgens conclusie 87, met het kenmerk, dat het Lewiszuur of de complexe 30 verbinding van het Lewiszuur boriumtrifluoride of een complexe verbinding daarvan is.

90. Werkwijze ter bereiding van een 7-(al dan niet gesubstitueerd amino)-3-gesubstitueerd methyl-Δ³-cefem-4-carbonzuur of een zout daarvan volgens een van de conclusies 85-89, met het kenmerk, dat het organische 35 oplosmiddel een organisch carbonzuur, een keton, een ether, een ester, een

nitriël, een nitroalkaan of een sulfolaan is.

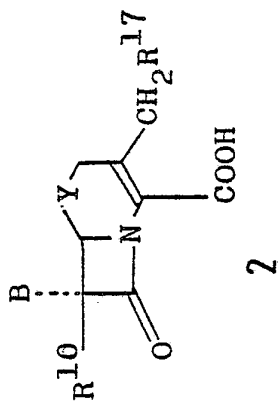
91. Werkwijze ter bereiding van een 7-(al dan niet gesubstitueerd amino)-3-gesubstitueerd methyl- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur of een zout daarvan, volgens een van de conclusies 85-90, met het kenmerk, dat R¹⁷ een
5 acetoxagroep is.

92. Werkwijze ter bereiding van een 7-(al dan niet gesubstitueerd amino)-3-gesubstitueerd methyl- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur of een zout daarvan volgens een van de conclusies 85-91, met het kenmerk, dat R^{2a} een al dan niet gesubstitueerde 1,2,4-triazolyl- of 2-(1,2,3,4-tetrazolyl)groep
10 is.

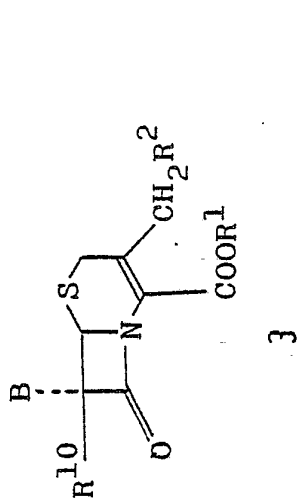
93. Werkwijze ter bereiding van een 7-(al dan niet gesubstitueerd amino)-3-gesubstitueerd methyl- Δ^3 -cefem-4-carbonzuur of een zout daarvan volgens een van de conclusies 85-92, met het kenmerk, dat de reactietemperatuur 0-80°C is.

15 94. Farmaceutisch preparaat geschikt voor de behandeling van bacteriële infecties bij mensen en dieren, met het kenmerk, dat dit een voor antibacteriële doeleinden effectieve hoeveelheid van een cefalosporine of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan volgens conclusies 1, 16 24 of 31, in combinatie met een farmaceutisch aanvaardbaar inert verdunningsmiddel
20 of inerte drager omvat.

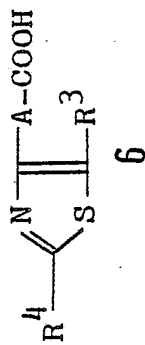
A



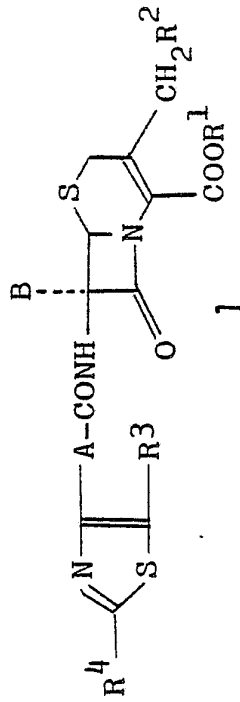
OF CARBOXYL GROEP
DERIVAAT OF ZOUT ERVAN



OMZETTING SREACTIE BIJ 3-PLAATS

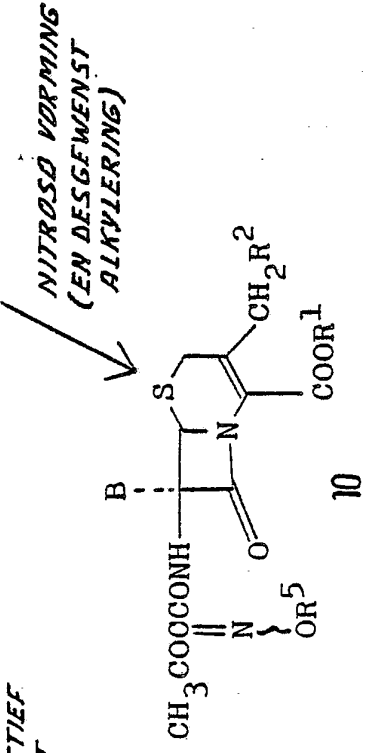
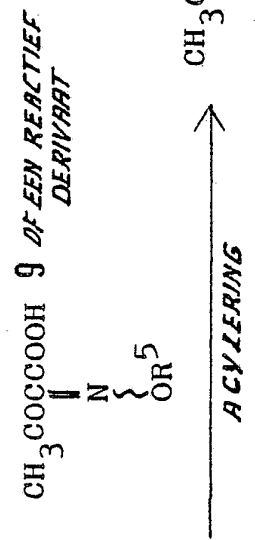
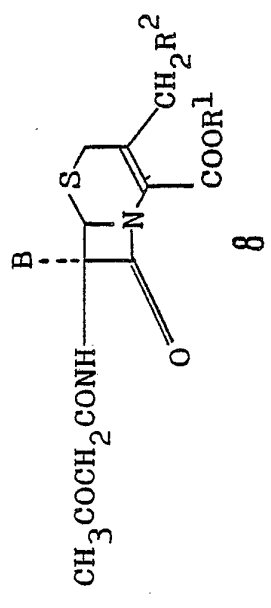
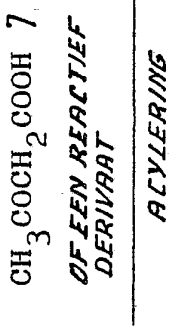


OF EEN REACTIEF DERIVAAT
ACYLERING

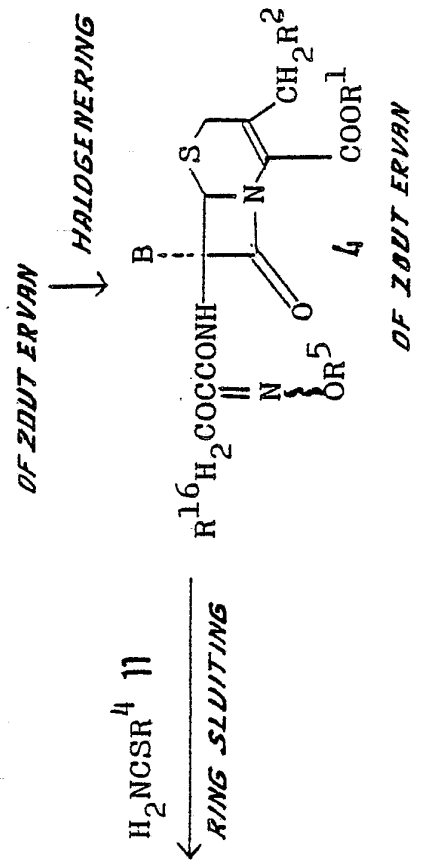
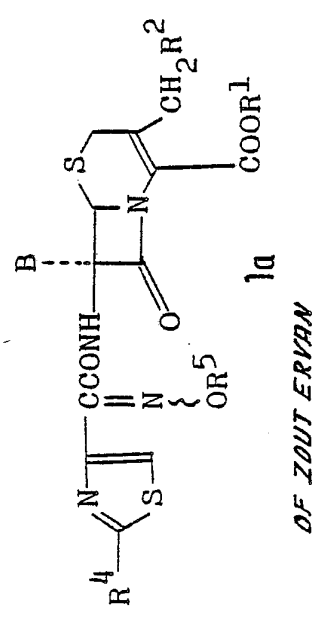


OF ZOUT DAARVAN

B



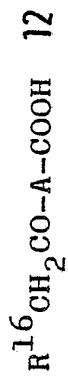
3 OF ZOUT ERVAN



8104386

8104386

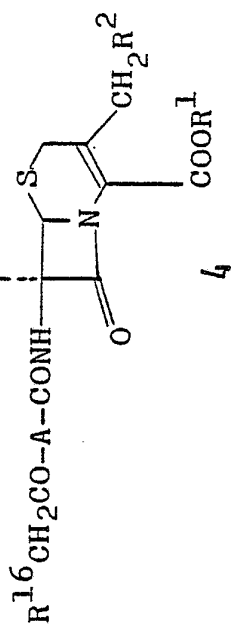
C



OF REACTIEF DERIVAAT

3 OF ZOUT ERVAN

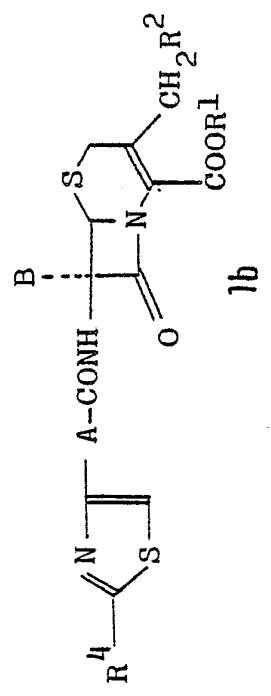
ACYLERINGS



OF ZOUT ERVAN

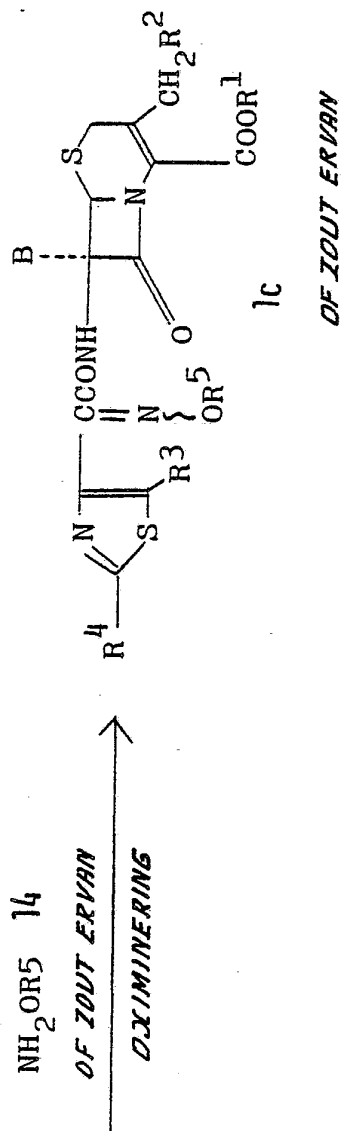
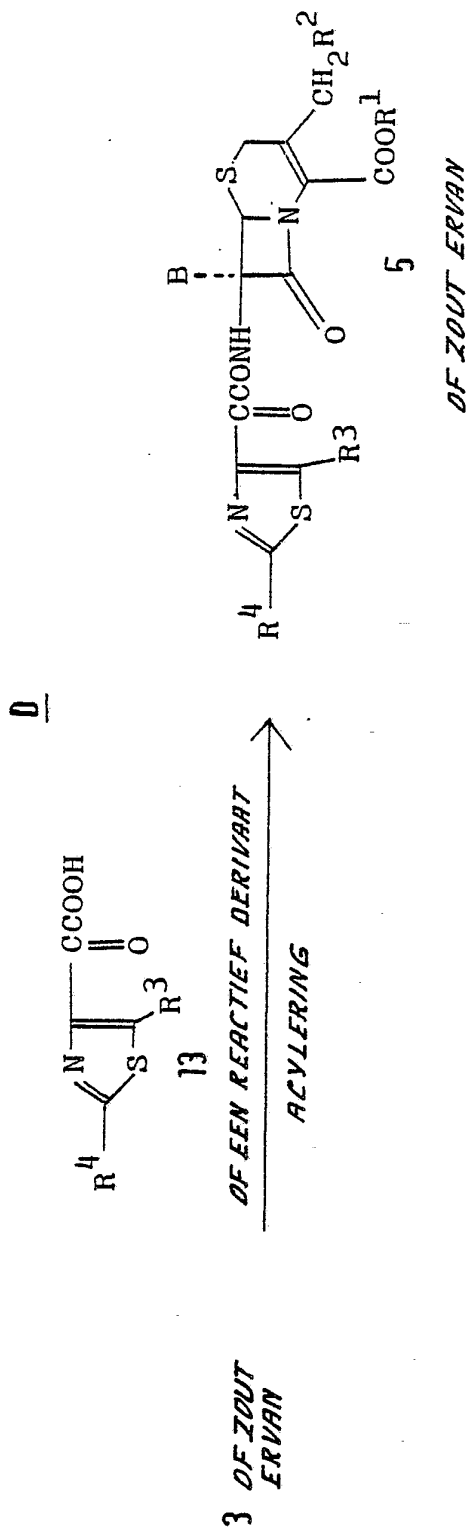
11

RING SLUITING

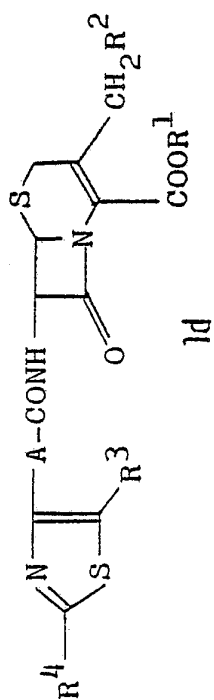


OF ZOUT ERVAN

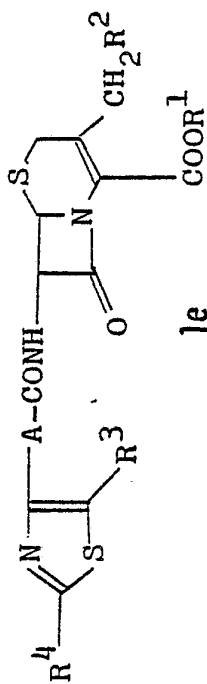
8104386



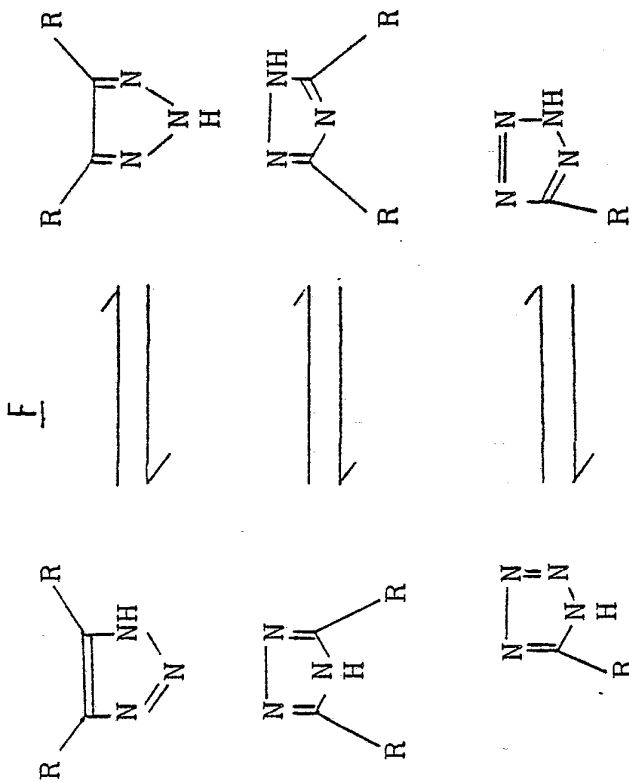
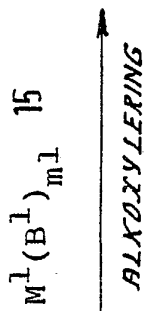
E



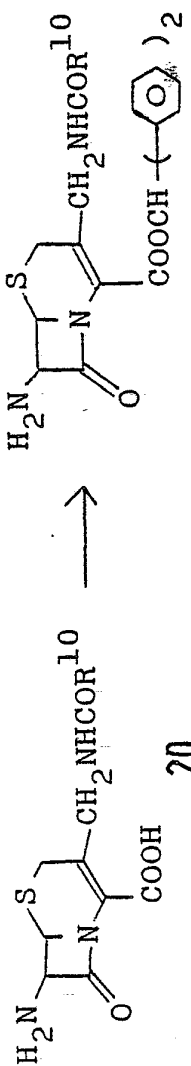
OF ZOUT ERVAN

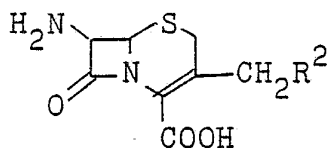
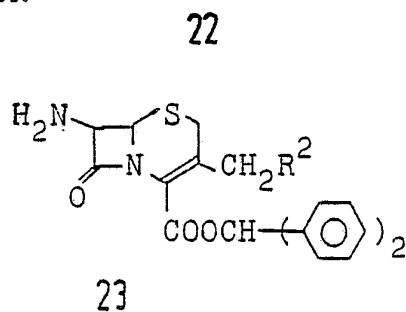
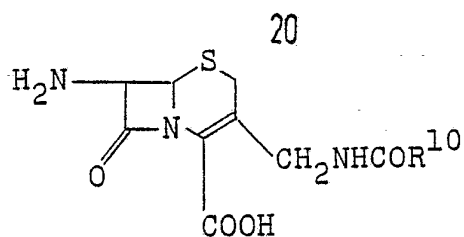
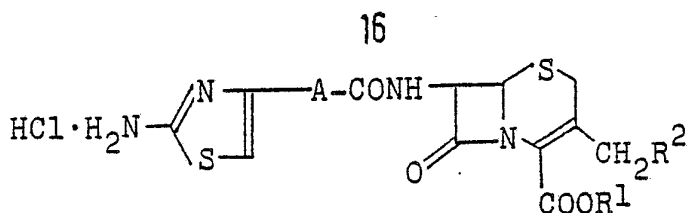
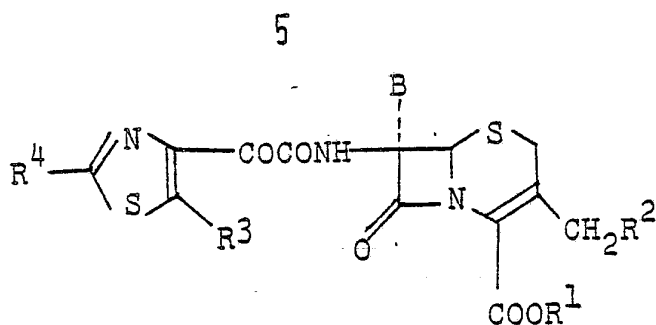
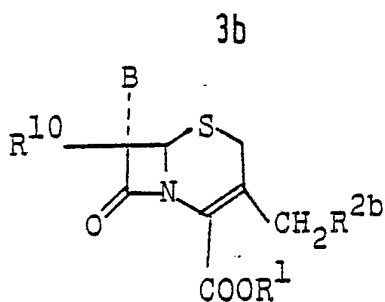
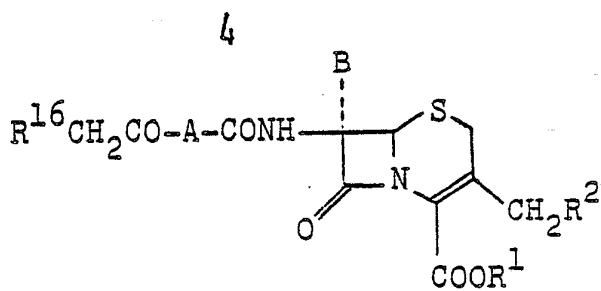
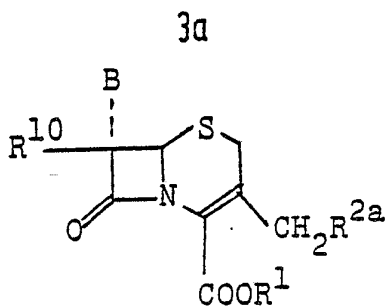
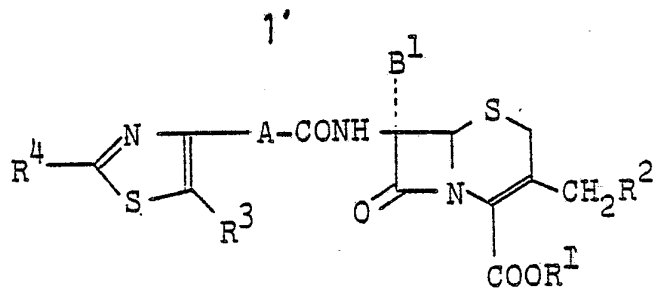
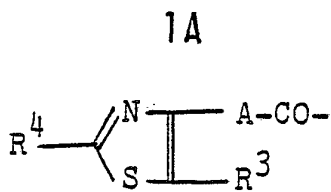


DF ZOUT ERVAN

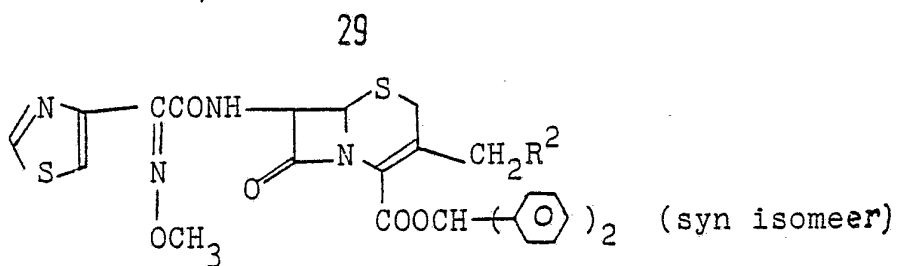
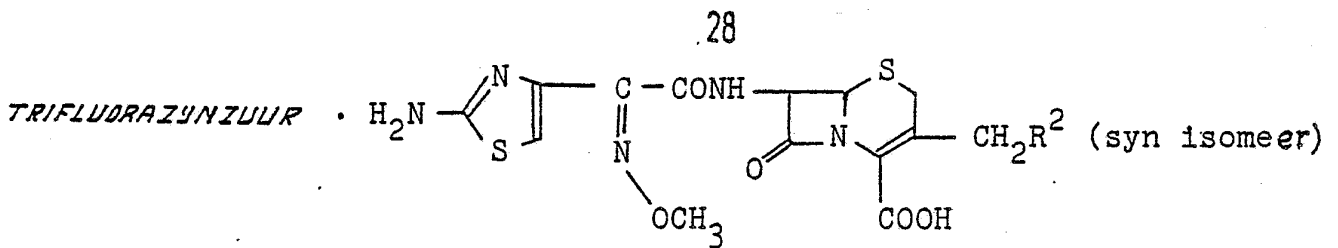
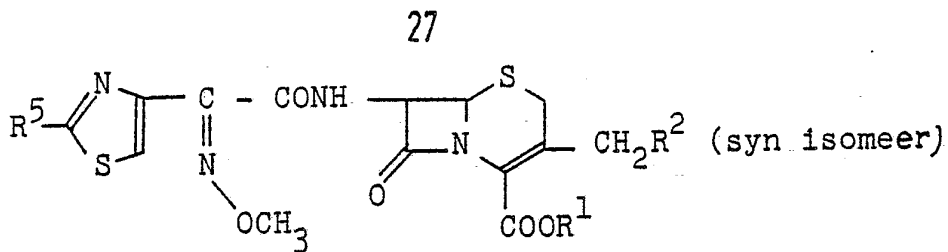
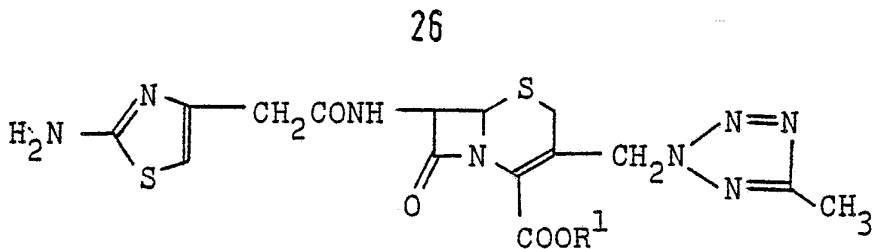
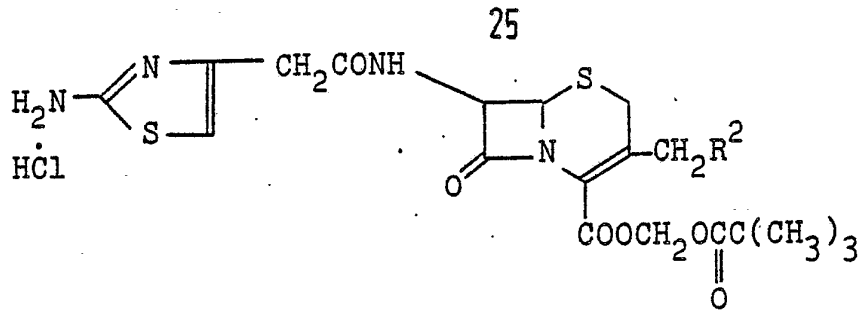
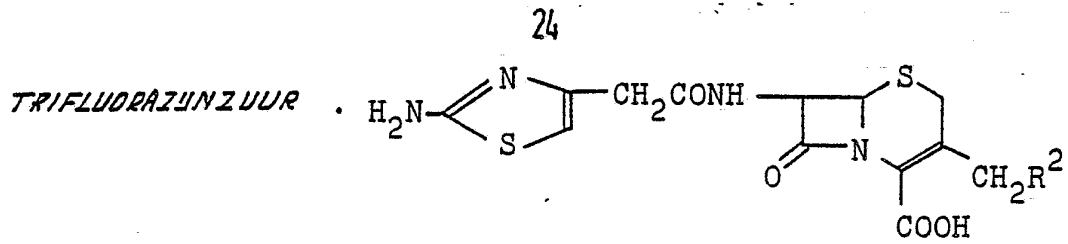


6



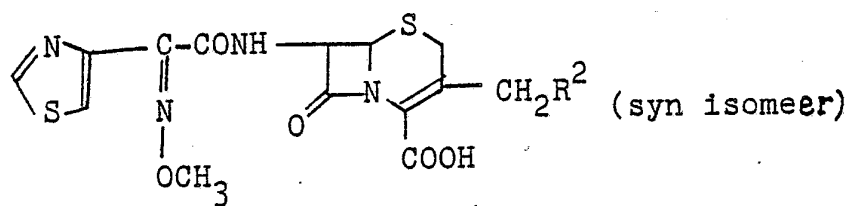


8104386

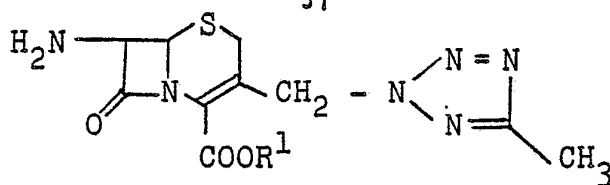


8104386

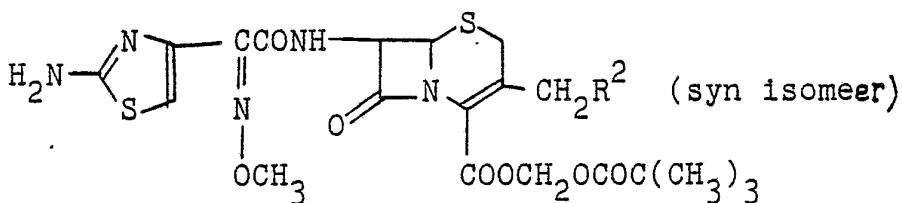
30



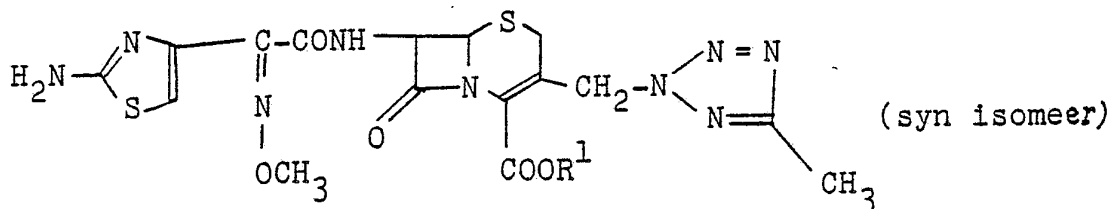
31



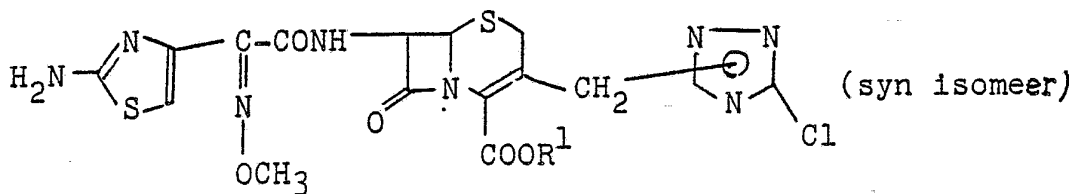
32



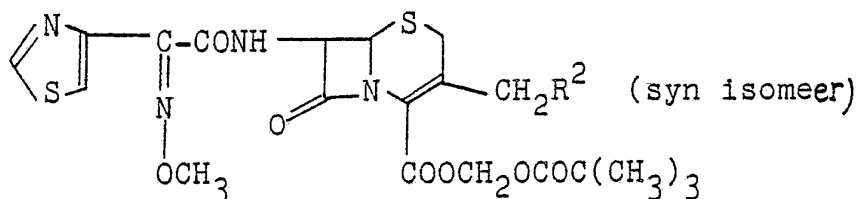
33



34



35



8104386