



(12) PATENTSKRIFT

Patent- og
Varemærkestyrelsen

(51) Int.Cl.: C 07 D 501/18 C 07 D 205/08 C 07 D 463/16 C 07 D 501/57 C 07 D 501/59

(21) Patentansøgning nr: PA 1984 02557

(22) Indleveringsdag: 1984-05-24

(24) Løbedag: 1984-05-24

(41) Alm. tilgængelig: 1984-11-27

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 2002-08-12

(30) Prioritet: 1983-05-26 ES 522728

(73) Patenthaver: Biochemie, S.A., Via Augusta 158, Barcelona, Spanien

(72) Opfinder: Juan Cabre Castellvi, Cerdena 190, 4 o 1 a, Barcelona, Spanien
Antonio Luis Palomo Coll, Escuelas Pias 18, 5, Barcelona, Spanien
Alberto Palomo Coll, Doctor Carulla 10, 5, Barcelona, Spanien

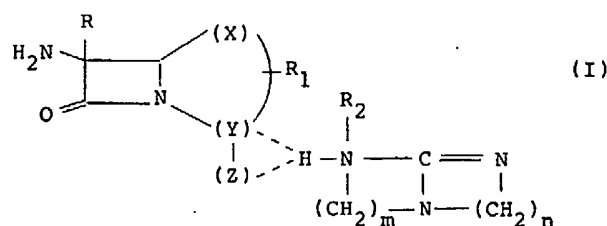
(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Ostenfeld A/S, Vester Søgade 10, 1601 København V, Danmark

(54) Benævnelse: Guanidinsalte af amino- β -lactamsyrer og fremgangsmåde til fremstilling deraf

(56) Fremdragne publikationer:
Ingen

(57) Sammendrag:

Amino- β -lactamsyresalte med formlen:



hvori (X-Y) kan danne et system med 1 til 3 carbonatomer, med eller uden dobbeltbinding, enten a) lukket, i hvilket system X er et atom valgt blandt carbon, oxygen, nitrogen og svovl, Y er methylen og Z er en carboxy-, sulfon- eller phosphongruppe, eller b) åbent, hvilket system kan omfatte en dobbeltbinding, i hvilket X er et hydrogenatom eller en methyl-, hydroxymethyl- eller thiolgruppe, Y er et syreradikal valgt blandt sulfon-, phosphon- og sulfonamidsyre, og Z mangler. R er et hydrogenatom eller en methoxyl- eller ethoxylgruppe. R_1 er, når gruppen er til stede, methyl, acetoxymethyl, acylthiomethyl, såsom acetyl- og benzoylderivater,

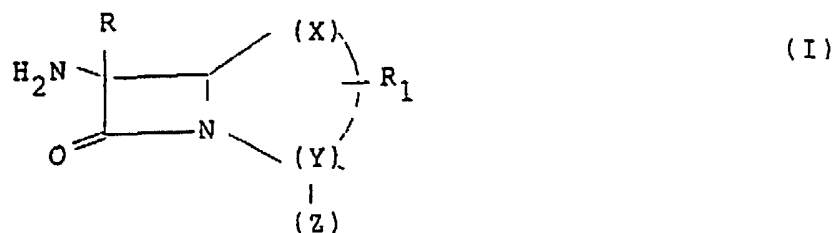
Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte guanidinsalte af amino- β -lactamsyrer, der kan anvendes ved fremstilling af N-acylderivater af de nævnte syrer, og endvidere angår den en fremgangsmåde til fremstilling af de nævnte salte, 5 der har interesse ved fremstilling af monolactam- og bicykliske antibiotika afledt af følgende syrer, f.eks. 7-aminocephalosporansyre, 7-amino-1-(oxo)-cephalosporansyre, 7-amino- α -methoxy-desacetoxycephalosporansyre, 3-amino-nocardicinsyre og 6-amino-2-penem-3-carboxylsyre. Opfindelsen angår tillige 10 fremstillingen af de nævnte salte til anvendelse ved fremstillingen af N-acylderivaterne af de nævnte syrer.

De spanske patentskrifter nr. 497,076 og 504,011 omhandler en fremgangsmåde til fremstilling af opløsninger af 7-amino- 15 cephalosporansyrer ved dannelse af salte deraf med de bicykliske amidiner 1,5-diazabicyklo (4,3,0)-non-5-en (DBN) og 1,8-diazabicyklo (5,4,0)-undec-7-en (DBU). De nævnte patentskrifter beskriver fordelene, som opnås ved anvendelse af disse salte til fremstilling af cephalosporin-antibiotika. 20 Specificeret blandt disse fordele er overvindelsen af de særlige problemer ved uopløseligheden af talrige 7-cephalosporansyrer i organiske opløsningsmidler, umuligheden af at danne opløsninger med triethylamin og vanskeligheden ved at anvende vandige opløsninger af nævnte salte i acyleringsreak- 25 tioner til fremstilling af antibiotika indenholdende cephalosporingruppen.

Det har nu vist sig, at organiske baser med amidinfunktionen 30 omfatter guanidingruppen. Disse organiske baser er forbindelser, hvormed det er muligt at fremstille opløselige guanidinsalte af et mere vidtrækkende interval af amino- β -lactamsyrer. Teknologisk er det en stor fordel at være i stand til at råde over et større antal guanidiner, som kan be- 35 tragtes som værende amino-amidiner, og et par dannet af guanidin og amino- β -lactamsyre kan let dannes til opnåelse af en opløsning i det valgte organiske opløsningsmiddel.

Opfindelsen angår guanidinsalte af amino- β -lactamsyrer, der kan anvendes ved fremstilling af N-acetylderivater af syrerne, hvilke salte har formelen

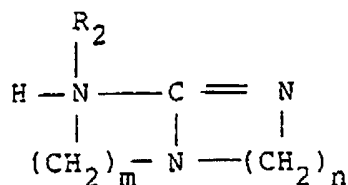
5



10

i form af salte med en guanidin med formelen

15



20 hvor guanidin er den positivt ladede bestanddel, og (Y) eller (Z) i amino- β -lactamsyren er den negativt ladede bestanddel, og hvor

A) (X-Y) danner et system med fra 1 til 3 carbonatomer, med eller uden en dobbeltbinding, og enten

25

a) lukket, hvori

30

X er et atom valgt blandt carbon, oxygen, nitrogen og svovl,

Y er methylen,

35

Z er en carboxy-, sulfon- eller fosfongruppe, eller

b) åbent, hvilket system omfatter en enkelt- eller

en dobbeltbinding, hvori
X er et hydrogenatom eller en methyl-, hydroxymethyl-
eller thiolgruppe,

5 Y er en syregruppe valgt blandt buten-, sulfon-,
phosphon- og sulfonamidsyre, og Z ikke er til stede,

R er et hydrogenatom eller en methoxy- eller ethoxy-
gruppe,

10

R₁ er, når gruppen er til stede, methyl, acetoxyme-
thyl, acetylthiomethyl, benzoylthiomethyl, methoxy,
chlor, carbamoyloxymethyl, phenyloxymethyl, azido,
azidomethyl (α, β)-thioethylamin eller et thiomethyl-
heterocyklisk derivat af thiazol-, thiadiazol-, te-
trazol-, oxazol-, triazol-, pyrimidin- og imidazol-
kernerne,

15

R₂ er et hydrogenatom eller en methyl-, ethyl-, ben-
zyl- eller arylgruppe, og

20

m og n er ens eller forskellige og er fra 1 til 4,
idet der dannes en ring, eller $m = n = 0$ til dannelse
af en åben kæde, eller

25

B) hvor R, R₁, R₂, X, Y, Z, n og m har sådanne betyd-
ninger, at saltet er

B1) et salt af 7-amino-3-(phenyl-thiomethyl)-3-cephem-
4-carboxylat med amidin, tetramethylbenzylguanidin
eller tetramethyl-2-ethylguanidin, eller

30

B2) et salt af 7-amino-3-(γ -pyridyl-thiomethyl)-3-
cephem-4-carboxylat med amidin, tetramethylguanidin,
pentamethylguanidin eller tetramethyl-2-benzylgvan-
din, eller

35

B3) et salt af 7-amino-3-(methoxymethyl-carbonyl-thiomethyl)-3-cephem-4-carboxylat med tetramethyl-2-benzylguanidin, eller

5

B4) et salt af 7-amino-3-(3-methoxy-pyridazin-6-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat med tetramethyl-guanidin, eller

10

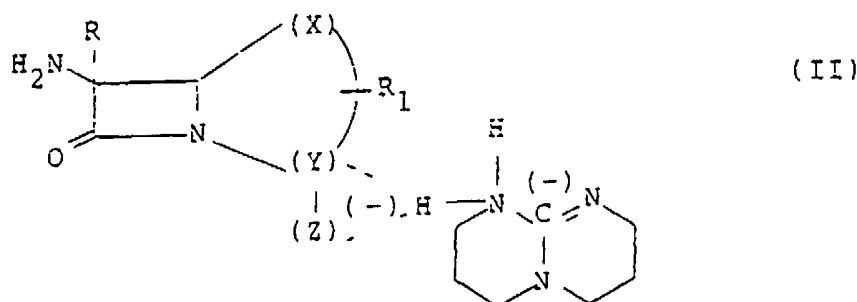
B5) et salt af 7-amino-3-(1-carbonyl-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl-thiomethyl)-3-cephem-4-carboxylat med tetramethyl-2-ethylguanidin eller

15

B6) et salt af 7-amino-3-(3-methylisoxazol-5-yl)-carbonylthiomethyl-3-cephem-4-carboxylat med tetramethyl-2-ethylguanidin

Når R_2 er hydrogen, og $m = n = 3$ i formlen I, har den resulterende forbindelse formlen

20

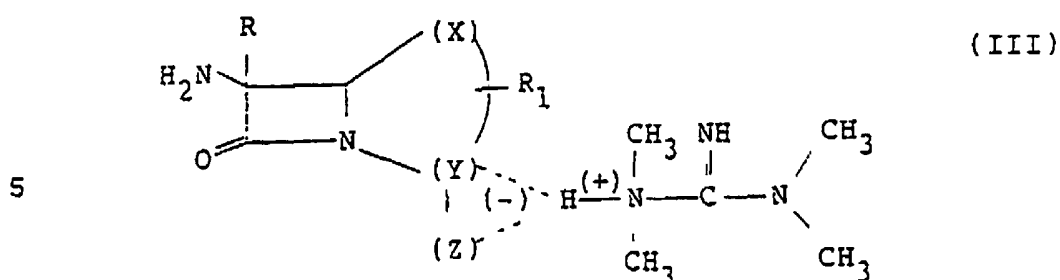


25

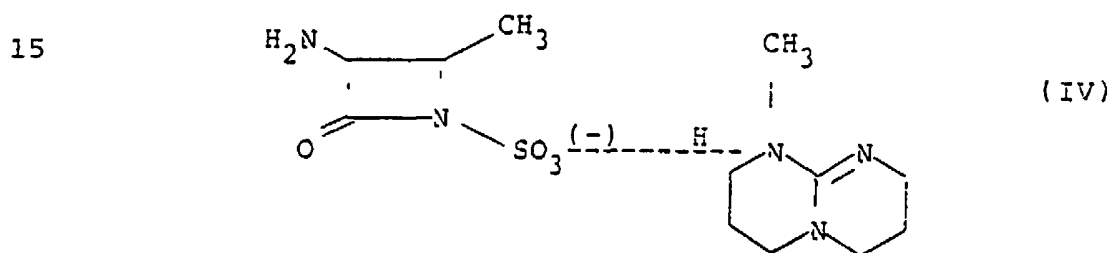
30 Når R_2 er $-\text{CH}_3$, $m = n = 0$ og $-(\text{CH}_2)_m =$ to metnylgrupper og $-(\text{CH}_2)_n =$ én metnylgruppe og et hydrogenatom i formlen I, har den resulterende forbindelse formlen.

35

5

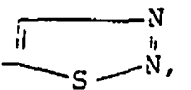


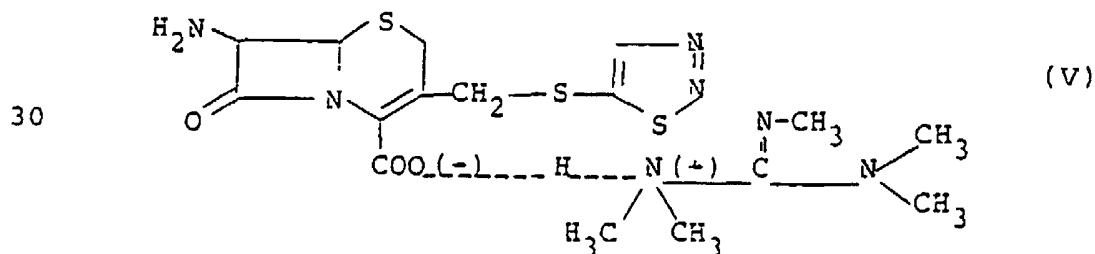
Når $X = -\text{CH}_3$, $Y = -\text{SO}_3^-$, $R = -\text{H}$, $R_2 = -\text{CH}_3$, $m = n = 3$ og Z
 10 og R_1 ikke er til stede i formelen I, har den resulterende
 forbindelse formelen



20

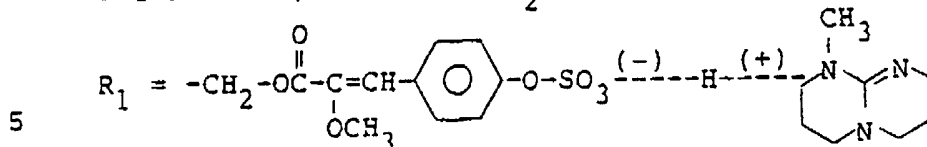
Når $X = -\text{S}-$, $(X-Y) = \text{CH}_2 - \text{C} = \text{C}-$, $Z = -\text{COO}^-$, $R = -\text{H}$,

$R_1 = -\text{CH}_2-\text{S}-$ , $R_2 = -\text{CH}_3$, $m = n = 0$ og $-(\text{CH}_2)_m-$ og
 25 $-(\text{CH}_2)_n-$ er to methylgrupper i formelen I, har den resulterende
 forbindelse formelen:

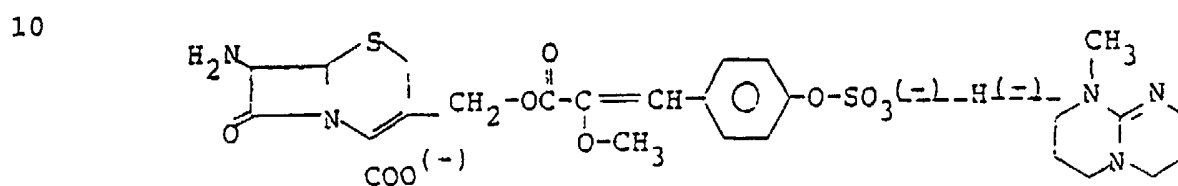


35

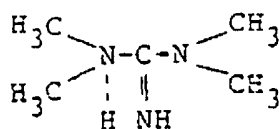
Når $X = -S-$, $(X-Y) = -CH_2-C=C\leq$, $Z = -COO^-$, $R = -H$,



$R_2 = -CH_3$, $m = n = 0$ og $-(CH_2)_m =$ to methylgrupper og $-(CH_2)_n =$ én methylgruppe og ét hydrogenatom i formlen I, har den resulterende forbindelse formlen



15

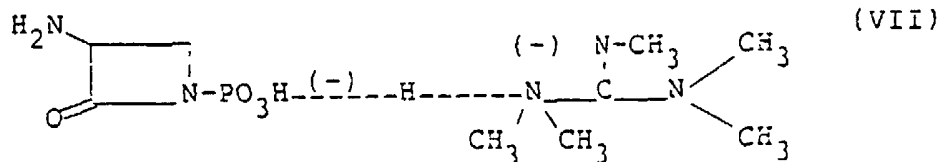


(VI)

20

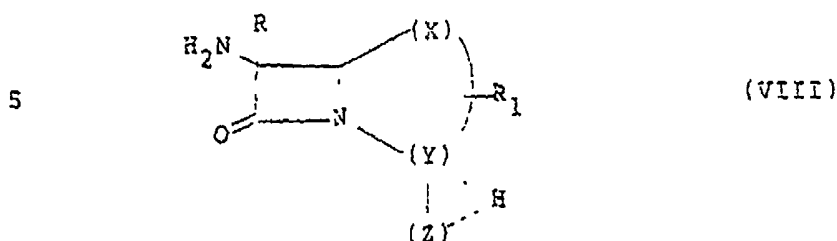
Når $X = -H$, $Y = -PO_3H^-$, $Z = O$, $R = -H$, $R_1 = O$, $R_2 = -CH_3$ og $m = n = 0$, og $-(CH_2)_m =$ og $-(CH_2)_n =$ to methylgrupper i formlen I, har den resulterende forbindelse formlen:

25



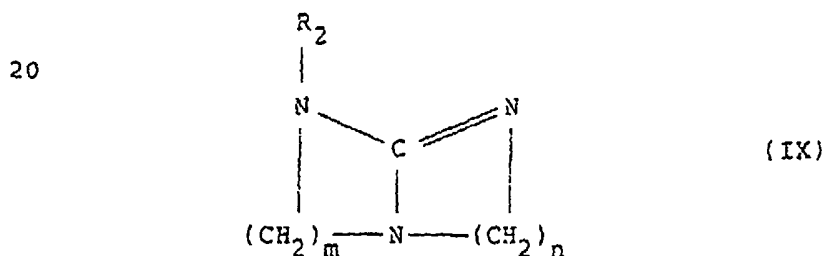
30

Opfindelsen angår endvidere en fremgangsmåde til fremstilling af de nævnte guanidinsalte, ved hvilken en forbindelse med
35 formlen



10

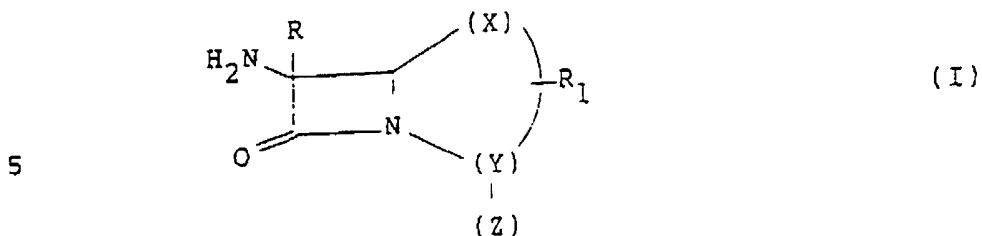
hvor X , Y , $(X-Y)$, Z , R og R_1 er som ovenfor defineret, i
 et opløsningsmiddel ved en temperatur fra -50 til $+25^\circ\text{C}$
 15 omsættes med den støkiometriske mængde af en forbindelse
 med formlen



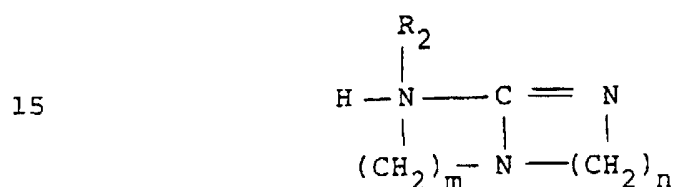
25

hvor R_2 er valgt blandt hydrogen og en methyl-, ethyl-,
 30 benzyl- eller arylgruppe, n er det samme som eller forskellig
 fra m , der kan variere fra 1 til 3 under dannelse af en
 ring, eller hvor m kan være det samme som n og være lig med
 0 til dannelse af en åben kæde, til opnåelse af en opløsning
 af et guanidinsalt af en amino- β -lactamsyre med formlen

35



10 i form af salte med en guanidin med formlen



25 hvor guanidin er den positivt ladede bestanddel, og (Y) eller (Z) i amino- β -lactamsyren er den negativt ladede bestanddel, og hvor

X, Y, (X-Y), Z, R, R₁, R₂, m og n er som ovenfor defineret

30 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af de nævnte salte til anvendelse ved fremstilling af N-acylderivaterne ifølge krav 8 er ejendommelig ved det i krav 10's kendetegnende del angivne

35 Til opfindelsens formål anses et sulfonamid på grund af sine sure egenskaber at være en syrekomponent inden for den her benyttede terminologi

Som anført ovenfor kan forbindelserne med formelen VIII omfatte en dobbeltbinding eller et konjugeret system, og (X-Y)-kæden kan være dannet af 1-3 carbonatomer. Et eksempel på en dobbeltbinding er 6-amino-pen-2-em-3-carboxylsyre og 2-methyl-5
 5 methyl-derivatet deraf. Når ingen bindinger findes mellem (X) og (Y), omfatter forbindelserne med formelen VIII monolactamerne, såsom 3-amino-nocardicinsyrerne og monolactamsyrerne, idet sidstnævnte danner de kendte derivater af 3-amino-4-oxo-azetidinin-1-sulfonsyre.

10

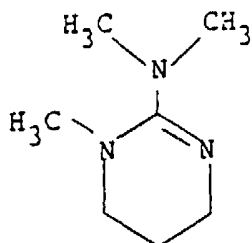
I tilfælde af de bicykliske guanidiner med formelen IX, som ovenfor anført, kan m være det samme som eller være forskellig fra n , fortrinsvis mellem 2 og 4.

15 I de lineære guanidiner med $m = n = 0$ kan nitrogenatomerne være erstattet med methyl-, ethyl-, benzyl- eller arylgrupper, fortrinsvis metnylgrupper og etnylgrupper. Repræsentative forbindelser er tetramethylguanidin, pentamethylguanidin, 20 tetraethylguanidin, tetrametnyletnylguanidin, tetraethylbenzylguanidin og metnylarylguanidiner, der alle har kommerciel anvendelse eller let fremstilles ved hjælp af kendte metoder, som er beskrevet i den videnskabelige og tekniske litteratur (P. Molina et al., Synthetic Communications, 13, 67, 1983). Foretrukne bicykliske guanidiner er 1,5,7-triazabicyklo-(4,4,0)-25 dec-5-en, 7-metnyl-, 7-etnyl-, 7-benzyl- og 7-aryl-derivaterne deraf, som alle er beskrevet i eksemplerne herpå med initialerne henholdsvis TDB, M-TDB, E-TDB, B-TDB og A-TDB med henblik på bedre forståelse.

30 Teknisk kan guanidinerne opfattes som værende amino-amidiner med amingruppen specielt påført på amin-carbonatomet. Den simpleste form er guanidin, hvori R_2 , $(CH_2)_m$ og $(CH_2)_n$ i den almene formel IX er nitrogenatomer. Den simpleste form af en monocyklisk guanidin er forbindelsen med formelen IX, hvori 35 gruppen $(CH_2)_m$ eller også gruppen $(CH_2)_n$ er en ring, hvori n kan variere fra to til fire, idet den anden gruppe er en lige eller åben kæde. I sidstnævnte tilfælde ville m med andre

ord være 0, såsom f.eks. 1 N,N'-trimethyl-N,N''-propylenguanidin, der har følgende formel

5



(IXa)

10

Saltet af forbindelser med formlen I vil omfatte (Y) eller (Z) som syregrupper, afhængigt af den ovenfor anførte betydning. Opløselige salte af ligekædede guanidiner og af bicykliske guanidiner dannes således med β -lactamkernen, og har alle interesse til fremstilling af antibiotika, der opnås ved den efterfølgende N-acyleringsreaktion

Af praktiske grunde bliver den tilsvarende forbindelse med β -lactamkernen med formlen VIII ved fremstilling af opløsninger suspenderet i det valgte opløsningsmiddel. En guanidin med formlen IX tilsættes gradvis under god omrøring ved en temperatur på 5°C eller ved stuetemperatur, f.eks. indtil opløsningen af forbindelsen VIII i form af et salt med den almene formel I netop er opnået. Mængden af forbindelsen med formlen IX, der skal anvendes, bestemmes i det væsentlige af reaktionens støkiometri, generelt 1:1, afhængigt af den forinden analytisk bestemte mængde af produkterne.

Til den således fremstillede opløsning indeholdende en forbindelse med formlen I sættes acyleringsreaktanten efterfulgt af de sædvanlige behandlinger ved anvendelse af aktiverede carboxylsyrer, såsom syrechlorider, anhydrider, blandede anhydrider, aktive estere eller systemer dannet af carboxylsyren og aktiveringstaktanter, såsom carbodiimid og phosphorforbindelser, såsom phosphoramidhydrochlorider og phosphorhydrochlorider. Disse er alle kendte og beskrevet i den videnskabelige og tekniske litteratur

Opløsningsmidler, såsom dichlormethan, 1,2-dichlorethan, chloroform, dimethylacetamid, dimethylformamid, acetonitril, methanol og de binære eller ternære blandinger deraf, hvori acetone, methylethylketon, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran og 5 methyl-tert.-butylether kan inkorporeres, er egnede til fremstilling af forbindelser med formlen I.

Talrige fordele opnås ved fremgangsmåden ved anvendelse af forbindelser med formlen I til fremstilling af antibiotika 10 afledt af VIII. Eksempelvisse fordele kan være:

- 1) anvendelsen af organiske baser afledt af guanidin og bicykliske guanidiner, som står til rådighed på markedet til lav pris.
15
- 2) et bredere interval af baser, hvorfra man kan vælge den mest hensigtsmæssige til opfindelsens formål, står til rådighed.
- 20 3) fremgangsmåden til genvinding af baserne og de organiske opløsningsmidler er ekstremt simple og billige.
- 4) der er intet behov for at anvende en streng kontrol med fravær af fugtighed eller for at anvende en indifferent atmosfære til fremstillingen af forbindelserne med formlen I.
25
- 5) der er ingen begrænsning for anvendelsen af aktive former af carboxylsyrerne.
- 30 6) et bredt interval af opløsningsmidler og temperaturer kan vælges til acyleringsomsætningen af forbindelser med formlen I
- 7) Opløsninger af forbindelser med formlen I kan fremstilles ud fra forbindelser med formlen VIII med høj renhed. Dette muliggør opnåelse af antibiotika, der biologisk og kemisk opfylder de største analytiske krav
35

8) generelt opnås fortrinlige udbytter af antibiotika i be-
tragtning af det bredere til rådighed stående interval af
organiske baser til fremstillingen af forbindelsen med form-
len I, af opløsningsmidlet for acyleringsomsætningen og af
5 opløsningsmidlet til udfældning og isolation.

9) alle de ovennævnte egenskaber er basis for fremstillin-
gen af de omhandlede β -lactam-antibiotika under anvendelse
af en ny, forbedret teknik.

10

10) ingen sekundære reaktioner eller racemiserings-, epime-
riserings- eller isomeriseringsreaktioner, der ville forårs-
age tab af biologisk aktivitet af det fremstillede antibio-
tika, finder sted

15

Forbindelserne med formelen I er faste, hygroskopiske salte,
som kan isoleres fra opløsningerne deraf ved hjælp af afdamp-
ning af opløsningsmidlet. Det er ikke let at bestemme smelte-
punktet deraf med nogen nøjagtighed, eftersom de bliver bløde
20 ved temperaturer tæt ved stuetemperatur. Generelt karakteri-
seres de ved i det infrarøde spektrum at give visninger ved
1740-1755 (β -lactam) og 1600-1605 (COO^-) og signaler ved
3,03 ppm (CH_3 ; TMG), blandt andre i det protonmagnetiske re-
sonansspektrum. Vandige opløsninger, såsom dimethylsulfoxid,
25 kan anvendes til bestemmelse af den optiske aktivitet. Re-
sultaterne opnået ved destillation af det organiske opløs-
ningsmiddel og øjeblikkelig genopløsning er anført i nogle
af eksemplerne

30

Det var muligt at bestemme de optiske aktiviteter af saltene
under disse betingelser. Eksempler på $[\alpha]_D^{20}$ -værdien for tetra-
methylguanidinsaltene af følgende syrer er 7-aminodesacet-
oxycephalosporansyre = + 76,7 (1% dimethylsulfoxid) og - 83,6
(1% vand), 7-aminocephalosporansyre = - 60,3 (1% dimethyl-
35 sulfoxid) og - 88,7 (1% vand), 7-amino-3-azidomethyl-3-cephem-
4-carboxylsyre = + 50,9 (1% dimethylsulfoxid) og + 44,7 (1%
vand) og 7-amino-3-(5-methyl-1,3,4-triazol-2-yl-thiomethyl)-

3-cephem-4-carboxylsyre = -70,4 (1% dimethylsulfoxid) og -57,2 (1% vand).

5 De følgende eksempler anføres til opnåelse af en bedre illustration af opfindelsen.

EKSEMPEL 1

10 Salt af 7-amino-3-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl-trio-methyl)-3-cephem-4-carboxylsyre.

1,3 g tetramethylguanidin (TMG) blev sat til en suspension af 3,28 g af titelsyren i 50 ml dichlormethan, der var kølet
15 til -10°C. En opløsning dannedes øjeblikkeligt. Et ækvivalent triethylamin-2-ethylhexanoat blev sat til ovennævnte opløsning, hvorved intet præcipitat dannedes.

EKSEMPEL 2

20

Det foregående eksempel blev fulgt, men dichlormethan blev erstattet af 30 ml methanol, hvorved en opløsning opnåedes. Tilsætning af thiethylaminpivalat forårsagede ingen udfældning

25

EKSEMPEL 3

Eksempel 1 blev fulgt, men dichlormethan blev erstattet af 30 ml acetonitril, og tetramethylguanidinen blev erstattet
30 af 1,4 g pentamethylguanidin til opnåelse af en opløsning. Tilsætning af triethylaminpivalat forårsagede ingen udfældning.

EKSEMPEL 4

35

Eksempel 1 blev fulgt, men dichlormethan blev erstattet af 40 ml 1,2-dichlorethan, og tetramethyl-guanidinen blev erstattet af 1,9 g tetramethyl-2-ethylguanidin til opnåelse

af en opløsning Tilsætning af triethylamin-2-ethylhexanoat eller triethylaminpivalat forårsagede ingen udfældning.

5 EKSEMPEL 5

Salt af 7-amino-3-[(2-amino-1,3,4-thiadiazol-5-yl) thio-methyl]-3-cephem-4-carboxylsyre.

10 2,2 g tetramethyl-2-benzylguanidin blev under omrøring sat til en suspension af 3,45 g af titelsyren i 20 ml methanol, der var kølet til -10°C . En opløsning dannedes i løbet af ca 10 minutter, og den blev indstillet med nogle få dråber tetramethyl-2-benzylguanidin efter behov Tilsætning af tri-
15 ethylaminpivalat forårsagede ingen udfældning.

EKSEMPEL 6

Eksempel 5 blev fulgt, men methanol blev erstattet med 40
20 ml 1,2-dichlorethan plus 8 ml methanol til opnåelse af en opløsning.

EKSEMPEL 7

25 Eksempel 5 blev fulgt, men methanol blev erstattet med en blanding af 40 ml dichlormethan og 8 ml methanol til opnåelse af en opløsning. Tilsætning af triethylaminpivalat forårsagede ingen udfældning.

30 EKSEMPEL 8

Salt af 7-amino-3-azidometanyl-3-cephem-4-carboxylsyre.

35 1,2 g tetramethylguanidin blev sat til en suspension af 2,51 g af titelsyren i 20 ml dichlormethan, der var kølet til -10°C . Opløsningen blev indstillet med mere base, afhængigt af renheden deraf En opløsning dannedes i løbet af kort tid, og det tilsvarende salt opnåedes i form af en olie ved afdampning

af opløsningsmidlet ved formindsket tryk. Olien blev suspenderet i ethylether og isoleret ved filtrering i form af et meget hydropisk fast stof, som blev tørret under vakuum ved stuetemperatur. IR(KBr) μ max. cm^{-1} : 1755 (C = O, β -lactam), 1602 (COO^-), 2095 og 2025 ($-\text{N}_3$). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm. 3,03 (CH_3 , TMG). $[\alpha]_D^{20} = +50,9^\circ$ (C = 1% dimethylsulfoxid-DMSO), $[\alpha]_D^{20} = +44,7^\circ$ (C = 1% H_2O).

EKSEMPEL 9

10

Eksempel 8 blev fulgt, men dichlormetnan blev erstattet med 1,2-dichlorethan, og en opløsning dannedes.

EKSEMPEL 10

15

Eksempel 8 blev fulgt, men dichlormethan blev erstattet med acetonitril, og en opløsning dannedes.

EKSEMPEL 11

20

Eksempel 8 blev fulgt, men dichlormetnan blev erstattet med dimethylacetamid, og en opløsning dannedes.

EKSEMPEL 12

25

Eksempel 8 blev fulgt, men dichlormethan blev erstattet med dimethylformamid, og tetramethylguanidin blev erstattet med 1,5 g tetramethyl-2-ethylguanidin, og en opløsning dannedes.

30

EKSEMPEL 13

Eksempel 8 blev fulgt, men dichlormethan blev erstattet af nitromethan, og en opløsning dannedes.

35

EKSEMPEL 14

Eksempel 8 blev fulgt, men dichlormethan blev erstattet med

chloroform, og en opløsning dannedes.

EKSEMPEL 15

5

Salt af 7-amino-3-(1-phenyl-tetrazol-5-yl-thiomethyl)-3-cephem-4-carboxylsyre.

1,4 g pentamethylguanidin blev sat til en suspension af 3,90
10 g af titelsyren i 20 ml dichlormethan, der var kølet til
-10°C. Opløsningen indstilledes i overensstemmelse med ba-
sens renhed. En opløsning dannedes øjeblikkeligt. Tilsætning
af triethylamin-2-ethylhexanoat forårsagede ingen udfældning.

15 EKSEMPEL 16

Eksempel 15 blev fulgt, men dichlormethan blev erstattet af
40 ml acetonitril, og pentamethylguanidin blev erstattet af
1,2 g tetramethylguanidin, og en opløsning dannedes. Tilsæt-
20 ning af triethylaminpivalat forårsagede ingen udfældning

EKSEMPEL 17

Salt af 7-amino-3-azidometnyl-3-cephem-4-carboxylsyre

25

1,46 g tetramethyl-2-ethylguanidin blev sat til en suspen-
sion af 2,54 g af titelsyren i 20 ml isopropanol efterfulgt
af indstilling afhængigt af basens renhed. En opløsning dan-
nede i løbet af kort tid, og ingen udfældning forårsagedes
30 af tilsætning af triethylaminpivalat

EKSEMPEL 18

Salt af 7-amino-3-acetoxymetnyl-3-cephem-4-carboxylsyre

35

5,8 g tetrametnylguanidin blev sat til en opløsning af 13,6
g af titelsyren i 100 ml isopropanol efterfulgt af indst-
ling afhængigt af basens renhed. En opløsning dannedes efter

ca. 15 minutters omrøring.

EKSEMPEL 19

5 Salt af 7-amino-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl-
thiomethyl)-3-cephem-4-carboxylsyre.

16,5 g tetramethyl-2-benzylguanidin blev sat til en suspen-
sion af 17,2 g af titelsyren i 100 ml methanol ved -20°C .

10 En opløsning dannedes øjeblikkeligt.

EKSEMPEL 20

15 Salt af 7-amino-3-(1,2,3-triazol-5-yl-thiomethyl)-3-
cephem-4-carboxylsyre

1,2 g tetramethylguanidin blev sat til en suspension af 3,13
g af titelsyren i 30 ml diclormetnan ved -15°C . En opløs-
ning dannedes. Et ækvivalent triethylaminpivalat blev til-
20 sat, hvorved intet præcipitat dannedes.

EKSEMPEL 21

25 Salt af 7-amino-3-(1,3,4-triadiazol-2-yl-thiomethyl)-
3-cephem-4-carboxylsyre.

1,45 g tetramethyl-2-ethylguanidin blev sat til en suspen-
sion af 3,30 g af titelsyren i 30 ml 1,2-dichloretnan efter-
fulgt af indstilling afhængigt af basens renhed. Efter omrø-
30 ring i kort tid ved -5°C dannedes en opløsning. Et ækviva-
lent af triethylaminsaltet af isopelargoncyre blev tilsat,
hvorved intet præcipitat dannedes

EKSEMPEL 22

35

Salt af 7-amino-3-acetyl-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre

2,2 g tetramethyl-2-benzylguanidin blev sat til en suspension af 2,88 g af titelsyren i 30 ml dichlormethan ved -10°C efterfulgt af indstilling afhængigt af basens renhed. Efter omrøring i et kort tidsrum dannedes en opløsning. Et ækvivalent af triethylaminsaltet af pivalinsyre blev tilsat, hvorved intet præcipitat dannedes.

EKSEMPEL 23

10 Eksempel 22 blev fulgt, men titelsyren blev erstattet af et ækvivalent af det tilsvarende 3-pnenylthiomethylderivat til opnåelse af en opløsning. Tilsætning af trimethylaminpivalat forårsagede ingen udfældning

15 EKSEMPEL 24

Salt af 7-8-amino-7- α -metoxy-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylsyre

20 1,2 g tetramethylguanidin blev sat til en suspension af 3,02 g af titelsyren i 30 ml chloroform ved -10°C efterfulgt af indstilling afhængigt af basens renhed. Efter et kort tidsrum dannedes en opløsning. Et ækvivalent triethylaminpivalat blev tilsat, hvorved intet præcipitat dannedes.

25

EKSEMPEL 25

Salt af 7-amino-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-cephem-4-carboxylsyre

30

1,2 g tetramethylguanidin blev sat til en suspension af 2,98 g af titelsyren i 30 ml dichlormethan ved -10°C efterfulgt af indstilling afhængigt af basens renhed. Efter et kort tidsrum dannedes en opløsning. Et ækvivalent N-ethylpiperidin-2-ethylhexanoat blev tilsat, hvorved intet præcipitat dannedes

35

EKSEMPEL 26

Salt af 7-amino-3-(1-H-5-methyl-1,3,4-triazol-2-yl)-
-3-cephem-4-carboxylsyre.

5

1,3 g pentamethylguanidin blev sat til en suspension af 2,81 g af titelsyren i 30 ml dichlormethan ved -5°C efterfulgt af indstilling afhængigt af basens renhed. Efter et kort tidsrum dannedes en opløsning. N-methylmorpholin-isononanoat blev
10 tilsat, hvorved intet præcipitat dannedes.

EKSEMPEL 27

Salt af 7-amino-3-(phenyl-thiomethyl)-3-cephem-4-
15 carboxylsyre

Et ækvivalent amidin, tetramethylbenzylguanidin, tetramethyl-2-ethylguanidin eller en anden lignende forbindelse blev sat til en suspension af 3,23 g af titelsyren i 25 ml dichlormethan ved -10°C . Basemængden blev indstillet afhængigt af dens
20 renhed, og efter en kort tids omrøring opnåedes en opløsning af det tilsvarende salt

EKSEMPEL 28

25

Eksempel 27 blev fulgt, og dichlormethan blev erstattet af chloroform. En opløsning af det tilsvarende salt opnåedes.

EKSEMPEL 29

30

Salt af 7-amino-3- γ -ovridyl-thiomethyl)-3-cephem-4-
carboxylsyre

35 Et ækvivalent amidin, tetramethylguanidin, pentamethylguanidin, tetramethyl-2-benzylguanidin eller en anden lignende forbindelse blev sat til en suspension af 3,24 g af titelsyren i 30 ml acetonitril ved -10°C . Basemængden blev indstillet,

og der opnåedes en opløsning af det tilsvarende salt.

EKSEMPEL 30

5

Salt af 7-amino-3-(1,3-thiazolin-2-yl)thiomethyl-3-
-cephem-4-carboxylsyre.

1,2 g tetramethylguanidin blev sat til en suspension af 3,31
10 g af titelsyren i 50 ml methylenchlorid til opnåelse af en
opløsning af det tilsvarende salt.

EKSEMPEL 31

15 Guanidinsalt af 7-amino-3-(3-methylisoxazol-5-yl)carbonyl-
thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre

1,5 g tetramethyl-2-ethylguanidin blev sat til en suspension
af 3,55 g af titelsyren i 10 ml dimethylacetamid til opnåel-
20 se af en opløsning af det tilsvarende salt.

EKSEMPEL 32

25 Salt af 7-amino-3-(methylcarbonyl-thiomethyl)-3-cephem-
-4-carboxylsyre

2,1 g tetramethyl-2-benzylguanidin blev sat til en suspension
af 2,88 g af titelsyren i 25 ml methylenchlorid til opnåelse
af en opløsning af det tilsvarende salt.

30

EKSEMPEL 33

Salt af 7-8-amino-7- α -metoxy-3-(methylcarbonyl-thiomethyl)-
3-cephem-4-carboxylsyre.

35

1,3 g pentamethylguanidin blev sat til en suspension af 3,18
g af titelsyren i 10 ml dimethylacetamid til opnåelse af en
opløsning af det tilsvarende salt

EKSEMPEL 34

Salt af 7-amino-3-(methoxymethyl-carbonyl-thiomethyl)-
-3-cephem-4-carboxylsyre.

5

2,05 g tetramethyl-2-benzylguanidin blev sat til en suspension af 3,2 g af titelsyren i 10 ml methanol til opnåelse af en opløsning af det tilsvarende salt.

10 EKSEMPEL 35

Salt af 7-amino-3-(3-methoxy-pyridazin-6-yl)thiometyl-
-3-cephem-4-carboxylsyre

15 1,2 g tetramethylguanidin blev sat til en suspension af 3,54 g af titelsyren i 25 ml isopropanol og 25 ml methanol til opnåelse af en opløsningen af det tilsvarende salt.

EKSEMPEL 36

20

Salt af 7- β -amino-7- α -methoxy-3-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-
5-yl)thiometyl-3-cephem-4-carboxylsyre

25 1,2 g tetrametylguanidin blev sat til en suspension af 3,58 g af titelsyren i 25 ml methylenchlorid til opnåelse af en opløsning af det tilsvarende salt.

EKSEMPEL 37

30 Salt af 7-3-amino-7- α -methoxy-3-desacetoxy-3-cephem-4-
carboxylsyre.

35 1,2 g tetrametylguanidin blev sat til en suspension af 2,44 g af titelsyren i 50 ml methylenchlorid til opnåelse af en opløsning af det tilsvarende salt

EKSEMPEL 38

Salt af 7-amino-3-chlor-3-cephem-4-carboxylsyre.

- 5 1,35 g pentamethylguanidin blev sat til en suspension af 2,34 g af titelsyren i 50 ml chloroform til opnåelse af en opløsning af det tilsvarende salt.

10 EKSEMPEL 39

Salt af 7-amino-3-(1-carbonyl-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl-trimethyl)-3-cephem-4-carboxylsyre.

- 15 1,5 g tetramethyl-2-ethylguanidin blev sat til en suspension af 3,7 g af titelsyren i 15 ml dimethylacetamid til opnåelse af en opløsning af det tilsvarende salt

EKSEMPEL 40

- 20 2-oxo-3-amino-3-methoxy-azetid-1-sulfonsyre-tetramethyl-guanidinsalt.

- 25 1,2 g tetramethylguanidin blev sat til en suspension af 1,65 g af titel-monolactamsyren i 10 ml dimethylacetamid til opnåelse af en opløsning af saltet af titelforbindingen.

EKSEMPEL 41

- 30 Når tetramethylguanidin i det foregående eksempel blev erstattet af 1,5 g tetramethyl-2-ethylguanidin, opnåedes en opløsning af det tilsvarende salt.

EKSEMPEL 42

- 35 2-oxo-3-amino-3-methoxy-azetid-1-sulfonsyre-tetramethyl-guanidinsalt

1,2 g tetramethylguanidin blev sat til 1,96 g monolactamsyre i 10 ml acetonitril til opnåelse af en opløsning af titelforbindelsen.

5 EKSEMPEL 43

Når tetramethylguanidin i det foregående eksempel blev erstattet af 1,35 g pentamethylguanidin, opnåedes en opløsning af det tilsvarende salt.

10

EKSEMPEL 44

2-oxo-3-amino-3-methoxy-4-methyl-azetidin-1-sulfonsyre-tetrametnylguanidinsalt.

15

1,2 g tetrametnylguanidin blev sat til 2,1 g monolactamsyre i 5 ml dimethylacetamid og 10 ml methylenchlorid til opnåelse af en opløsning af titelforbindelsen. Når tetramethylguanidin blev erstattet af den ækvivalente mængde pentametnylguanidin, tetramethyl-2-ethylguanidin og tetramethyl-2-benzylguanidin, opnåedes opløsninger af de tilsvarende salte.

20

EKSEMPEL 45

25 2-oxo-3-amino-3-methoxy-4-metnyl-azetidin-1-sulfonsyre-tetramethylguanidinsalt

1,2 g tetramethylguanidin blev sat til 2,09 g monolactamsyre i 10 ml dimethylformamid. Der dannedes en opløsning under omrøring.

30

EKSEMPEL 46

35 Når dimethylformamid og basen i det foregående eksempel blev erstattet af henholdsvis dimetnylacetamid og pentamethylguanidin, opnåedes en opløsning

EKSEMPEL 47

Når dimethylacetamid og basen i det foregående eksempel blev
5 erstattet af henholdsvis acetonitril og tetrametyl-2-ethyl-
guanidin, opnåedes en opløsning af det tilsvarende salt.

EKSEMPEL 48

10 2-oxo-3-amino-3-methoxy-4-methyl-azetidin-1-N-metylsulfon-
syre-pentamethylguanidinsalt.

1,3 g pentametylguanidin blev sat til 2,23 g monolactamsyre
i 5 ml methylenchlorid og 10 ml dimetylformamid til opnåel-
15 se af en opløsning.

EKSEMPEL 49

Når opløsningsmidlet og basen i det foregående eksempel blev
20 erstattet af henholdsvis 10 ml metnylenchlorid, 10 ml dimethyl-
acetamid og den ækvivalente mængde tetrametylguanidin, tetra-
metyl-2-ethylguanidin eller tetramethyl-2-benzylguanidin,
opnåedes opløsninger af de tilsvarende salte.

25 EKSEMPEL 50

α (3-amino-2-oxo-1-azetidinin)- γ -(triacetyl)-butensyre-
A-TDB-salt.

30 2,3 g A-TDB blev sat til en blanding af 2,41 g α (3-amino-2-
oxo-1-azetidinin)- γ -(triacetyl)-butensyre i 20 ml dichlor-
metan, og der opnåedes en opløsning under omrøring

EKSEMPEL 51

35

α (3-amino-2-oxo-1-azetidinin)- γ -(triacetyl)-butensyre-
TDB-salt.

Når A-TDB i det foregående eksempel blev erstattet af 1,45 g TDB, opnåedes en opløsning af syren øjeblikkeligt.

5 EKSEMPEL 52

α -(3-amino-2-oxo-1-azetidinin)- γ -(2-mercapto-5-methyl-1,3,4-thiadiazol)-butensyre-M-TDB-salt.

10 1,54 g M-TDB blev sat til en blanding af 3,00 g α -(3-amino-2-oxo-1-azetidinin)- γ -(2-mercapto-5-methyl-1,3,4-thiadiazol)butensyre i 25 ml dichlormethan, og der opnåedes en opløsning

15 EKSEMPEL 53

α -(3-amino-2-oxo-1-azetidinin)- γ -(2-mercapto-5-methyl-1,3,4-thiadiazol)-butensyre-TDB-salt.

20 Når M-TDB og dichlormethan i det foregående eksempel blev erstattet af henholdsvis 1,40 g TDB og 20 ml methanol opnåedes også en opløsning.

EKSEMPEL 54

25

3-amino-nocardicinsyre-B-TDB-salt

2,30 g B-TDB blev sat til en suspension af 1,83 g 3-amino-nocardicinsyre i 20 ml dichlormethan. Der opnåedes en opløsning ved omrøring ved stuetemperatur

30

EKSEMPEL 55

6-amino-3-methyl-carbapenem-3-carboxylsyre-E-TDB-salt

35

1,67 g E-TDB blev sat til en blanding af 1,83 g 6-amino-3-methyl-carbapenem-3-carboxylsyre i 25 ml dichlormethan, hvorved fuldstændig opløsning opnåedes i løbet af nogle få minutter

EKSEMPEL 566-amino-3-methyl-carbapenem-3-carboxylsyre-E-TDB-salt.

5

Når dichlormethanet i det foregående eksempel blev erstattet af 25 ml dimethylacetamid, opnåedes det samme resultat.

EKSEMPEL 57

10

Thienamycin-TDB-salt.

1,40 g TDB blev sat til en suspension af 2,74 g thienamycin i 20 ml acetonitril under omrøring ved stuetemperatur til
15 opnåelse af en opløsning.

EKSEMPEL 58

7- α -amino-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-
20 carboxylsyre-tetramethylguanidinsalt

1,15 g tetramethylguanidin blev sat til en suspension af 3,32 g 7- α -amino-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylsyre i 25 ml dichlormethan. En opløsning opnåedes
25 ved omrøring ved stuetemperatur

EKSEMPEL 59

7-amino-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]-3-oxacephem-
30 4-carboxylsyre-tetramethylguanidinsalt

ved at følge det foregående eksempel, men under anvendelse af 3,16 g 7-amino-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]-3-oxacephem-4-carboxylsyre, opnåedes også en opløsning.
35

EKSEMPEL 607- β -amino-7- α -methoxy-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]-

3-cephem-4-carboxylsyre-tetramethylguanidinsalt.

Ved at følge eksempel 58, men under anvendelse af 3,62 g
 5 7- β -amino-7- α -methoxy-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl) thiomethyl]-
 3-cephem-4-carboxylsyre opnåedes en opløsning under de samme
 betingelser.

EKSEMPEL 61

10

7-(D- α -amino-onenylacetamido)desacetoxycephalosporansyre
(cepnalexin)

0,266 g γ -picolinhydrochlorid (eller den tilsvarende mængde
 15 pyridin eller β -picolin) blev sat til 10,96 g kalium-N-(1-
 ethoxycarbonylpropen-2-yl)- β -aminopenylacetat i 40 ml methy-
 lenchlorid efterfulgt af 0,8 g N-metylacetamid. Blandingen
 blev kølet til $-35/-40^{\circ}\text{C}$, og 4,22 g 100% pivaloylchlorid blev
 tilsat, idet blandingen blev holdt ved $-35/-38^{\circ}\text{C}$ i 15 minut-
 20 ter, hvorpå der blev tilsat en opløsning, som var for-kølet
 til $-15/-20^{\circ}\text{C}$, af 6,45 g 7-aminodesacetoxycephalosporansyre
 (7-ADCA) i 50 ml methylenchlorid og 3,49 g tetramethylguanidin
 i løbet af 20 minutter. Reaktionsblandingsens temperatur blev
 holdt ved $-55/-50^{\circ}\text{C}$ under tilsætningen, og reaktionsblandin-
 25 gen fik lov til at reagere ved $-38/-40^{\circ}\text{C}$ i 5 timer. Derefter
 tilsattes 0,42 ml diethylamin til nedbrydning af oversku-
 det af anhydrid, hvorpå blandingen blev omrørt ved $-35/-40^{\circ}\text{C}$
 i 15 minutter, og en blanding af 27 ml vand og 6 ml 37,5%
 saltsyre derpå blev tilsat. Reaktionsblandingsens temperatur
 30 var -12°C og fik lov til at stige til 0°C i løbet af ca 10
 minutter. pH-værdien var 0,92-1 og blev indstillet til 0,2034
 i løbet af 10 minutter, og den blev holdt på denne værdi i
 20 minutter. Det samlede forbrug af saltsyre var 7,7 ml, idet
 35 temperaturen blev holdt ved 0°C .

Blandingen blev dekanteret, og 5 ml vand og 40 ml acetonitril
 blev sat til den vandige fase. Udfældning blev frembragt ved
 tilsætning af triethylamin til at have pH-værdien til 3-3,1

ved 25°C, idet der blev opvarmet til 40°C i løbet af 6 minutter. En hurtig udfældning og pH-ændring til 2,5-2,6 iagttoges. Den langsomme tilsætning af basen blev fortsat ved 40-41°C i løbet af 45 minutter til pH 5,45-5,5. Den forbrugte basemængde var 8,25 ml. Blandingen blev omrørt i 30 minutter ved 40°C, filtreret, vasket med en blanding af acetonitril og vand (48 og 12 ml) samt acetonitril (60 ml) og tørret til opnåelse af 9,70 g cephalixin med 5% fugtighed (isolationsudbytte 88,2%), et cephalixin/ADCA-forhold på 1:1,51, og en mikrobiologisk renhed på 99-100%.

Et identisk udbytte opnåedes ved en isoelektrisk pH-værdi på 5 til 5,1, når triethylaminen blev erstattet af ammoniumhydroxid ved udfældningen.

15

Et lignende udbytte blev opnået ved dannelsen af det blandede anhydrid ved at erstatte methylenchloridet med 30 ml acetonitril og de 50 ml methylenchlorid i 7-ADCA-opløsningen med 30 ml acetonitril samt ved at hydrolysere med den samme mængde vand ved pH 0,4-0,5 og udfælde som beskrevet i eksempel 62

20

EKSEMPEL 62

7-D-2-amino-2-(1,4-cyklohexadienyl)acetamidocephalosporansyre (ceonradin)

25

9,89 g natrium-N-(1-methoxycarbonylpropen-2-yl)- α -amino-1,4-cyklohexadienyl-pnenylacetat i 27 ml methylenchlorid blev kølet til -25/-30°C, og 0,8 g N-methylacetamid samt 0,0722 g pyridinhydrochlorid eller det tilsvarende salt af β - eller γ -picolin blev tilsat, hvorpå blandingen blev omrørt i 2 minutter, og 4,22 g 100% pivaloylchlorid blev tilsat. Temperaturen blev forøget til -16°C og holdt mellem -13/-15°C i en halv time. Derpå køledes til -50°C. En opløsning af 6,45 g 7-ADCA, 50 ml methylchlorid og 3,49 g tetramethylguanidin blev kølet til -10/-15°C og blev derpå i løbet af 5 minutter

35

- sat til ovennævnte blanding ved en temperatur mellem -50 og -55°C . Tildrypningstragten med 7-ADCA-opløsningen blev vasket med 4 ml methylenchlorid, der blev sat til reaktionsblanding. Blandingen fik lov til at reagere i 8 timer ved $-38/-39^{\circ}\text{C}$ efterfulgt af tilsætning af 0,47 ml diethylamin. Blandingen blev omrørt i 15 minutter ved $-35/-40^{\circ}\text{C}$, og en opløsning, der var for-kølet til $0/+5^{\circ}\text{C}$, af 25 ml vand og 6 ml 37,5% saltsyre blev tilsat. Temperaturen fik lov til at stige til 0°C i løbet af 5 minutter, idet pH-værdien var 0,68. Blandingen blev omrørt i 5 minutter, og pH-værdien indstilledes til 0,24 i løbet af yderligere 5 minutter, og blev derpå holdt i 20 minutter ved 0°C og pH 0,2. Det samlede forbrug af saltsyre var 7,3 ml
- 15 Systemet omfatter tre faser, methylenchloridet blev dekantet fra, og den mellemliggende fase og den vandige fase blev kombineret, idet tildrypningstragten blev vasket med 4 ml vand. 40 ml acetonitril blev tilsat, idet pH-værdien var 0,33
- 20 Udfældning blev frembragt ved $-20/-21^{\circ}\text{C}$ ved tilsætning af 3,55 ml triethylamin (TEA) til pH 3, ved hvilken værdi udfældningen starter. pH-værdien ændredes i løbet af 20 minutter til 2,29. Tilsætning af triethylamin blev fortsat i 35 minutter indtil pH 5,44 med et samlet TEA-forbrug på 7,025 ml.
- 25 Blandingen blev omrørt i 10 minutter ved 20°C og blev kølet til $0/+5^{\circ}\text{C}$ i løbet af yderligere 10 minutter, hvorpå der blev blandet i 30 minutter, og pH-værdien ved 0°C var 5,58 til 5,6
- 30 Blandingen blev filtreret, vasket med 80% acetonitril og til slut med 100% acetonitril (33,5 ml) til opnåelse af 10,42 g af antibiotikumet med 6% krystalvand. Cephradine/7-ADCA-fornoidet var 1.1,62, og den mikrobiologiske renhed var 99-100%. Når triethylaminen blev erstattet af ammoniumhydroxid ved udfældningen, opnåedes et identisk udbytte ved den isoelektriske pH-værdi på 5 til 5,1
- 35 Et identisk resultat opnåedes, når 40 ml acetonitril blev erstattet af 75 ml isopropanol på udfældningstrinnet med en

pH-slutværdi på 5,4-5,5.

EKSEMPEL 63

5

7-(1(1H)-tetrazolylacetamido)-3-2-(5-methyl-1,3,4-thiadiazolyl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre (cephazolin).

4,9 g tetramethylguanidin blev sat til en suspension af 10,75
10 g teknisk ren 7-amino-3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl-thio-
methyl)-3-cephem-4-carboxylsyre i 150 ml dichlormethan ved
en temperatur på -10°C . En opløsning dannedes øjeblikkeligt.
Til denne opløsning sattes triethylaminpivalat, der var frem-
stillet ud fra 1,5 g pivalinsyre og 4,0 ml triethylamin. Der-
15 på tilsattes 9,5 g tetrazolylacetanhydrid i én portion. Op-
løsningen omrørtes i 90 minutter ved en temperatur på 15°C ,
og 325 ml vand samt nogle få dråber natriumdiactylsulphosuc-
cinatopløsning blev tilsat. Blandingen havde en pH-værdi på
3,5 ved 20°C , som ændredes til pH 3,8 i løbet af et minut
20 og faldt til pH 3,62 efter ca 15 minutter (22°C). Den ringe
mængde grå præcipitat blev isoleret (0,05 g). Den vandige
fase blev dekanteret fra og blev affarvet med 2,5 g aktive-
ret carbon i 15 minutter, idet pH-værdien var 4,48. Den blev
filtreret, og en produktportion på 0,025 g blev isoleret fra
25 det benyttede carbon med en vandig triethylaminopløsning.
250 ml methylisobutylketon blev sat til de vandige væsker,
og pH-værdien steg gradvist til 3,0 (23°C), idet 1 g af et
gulligt produkt blev udskilt. De fradekanterede farveløse
væskers pH-værdi blev langsomt (115 minutter) indstillet til
30 1,04 ved tilsætning af 1N saltsyre. Udfældningen startede
forinden ved pH 2,98. Efter køling til $0/+5^{\circ}\text{C}$ blev blandingen
filtreret, og der blev vasket med vand og tørret ved for-
mindsket tryk. Der opnåedes 12,00 g af titelforbindelsen med
en analytisk renhed på 98/99% og en mikrobiologisk aktivitet
35 på 98-100% i sammenligning med en standard. En yderligere
mængde af titelforbindelsen blev ved hjælp af rensning isole-
ret fra de 1,5 g råprodukt med et samlet udbytte på 92% af
det teoretiske

EKSEMPEL 64

7[(6,7-dihydroxy-4-oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxyamido)-2-
 5 (4-hydroxyphenylacetamido)]-3[(1-carboxymethyl-1H-tetrazol-
5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsvre] svre.

0,5 g pyridinhydrochlorid eller af det tilsvarende hydrobro-
 mid blev sat til 7,9 g kalium-6,7-dihydroxy-4-oxo-4H-1-benzo-
 10 pyran-3-carboxyamido-D(-)α-4-hydroxyphenylacetat i 75 ml me-
 thylenchlorid. Blandingen blev kølet til -20/-25°C, og 2,29
 g 100% pivaloylchlorid efterfulgt af omrøring i 45-60 minut-
 ter ved -10/-15°C, idet syrechlorid-carbonylbåndets forsvin-
 den blev kontrolleret ved hjælp af infrarød spektroskopi.
 15 Blandingen blev kølet til -35/-40°C, og der tilsattes dertil
 i løbet af 30 minutter en opløsning, som var for-kølet til
 -15/-20°C, bestående af 7,1 g 7-amino-3-(1-carbonylmethyl-
 1,2,3,4-tetrazol-5-yl-thiomethyl)-3-cephem-4-carboxylsyre
 i 50 ml metnylenchlorid og 2,3 g tetramethylguanidin. Blan-
 20 dingen omrørtes i 30 minutter, hvorpå temperaturen fik lov
 til at stige til 0/-5°C, og der omrørtes derpå i 120 minut-
 ter. 25 ml vand blev tilsat, og pH-værdien indstilledes fra
 0,5 til 1, hvorpå blandingen blev omrørt i 15 minutter og
 filtreret, og der blev vasket med vand og tørret under vakuum
 25 til opnåelse af titelforbindelsen i et udbytte på 94%.

Dinatriumsaltet af titelforbindelsen blev fremstillet med
 tert -butyl-natriumacetoacetat, således som beskrevet i
 spansk patentskrift nr. 497.309
 30

EKSEMPEL 65

7-(D-α-amino-4-hydroxyphenylacetamido)desacetoxycephalospo-
 35 ransyre (cephadroxy)

0,0722 g pyridinhydrochlorid (eller de tilsvarende β- eller
 γ-picolinsalte eller hydrobromiderne deraf) blev sat til 11,53
 g kalium-N-(1-ethoxycarbonylpropyl)-α-amino-4-hydroxy-

phenylacetat i 27 ml methylenchlorid. Blandingen blev kølet til $-25/-30^{\circ}\text{C}$, og 4,22 g 100% pivaloylchlorid blev tilsat. Temperaturen fik lov til at stige til $-12/-15^{\circ}\text{C}$ og blev holdt i 30 minutter, hvorpå blandingen køledes til $-55/-60^{\circ}\text{C}$, og 5 22,15 ml dimethylacetamid og 11 ml methylenchlorid blev tilsat. Fra en sluttemperatur på -30°C blev blandingen hurtigt kølet til -55°C .

Derpå tilsattes en opløsning, der var for-kølet til $-10/-15^{\circ}\text{C}$, 10 af saltet omfattende 6,45 g 7-ADCA i 52 ml methylenchlorid og 3,49 g tetramethylguanidin. Tilsætningstiden var 25 minutter, idet tildrypningstragten blev vasket med 4 ml methylenchlorid, som blev sat til reaktionsblandingen. Blandingen blev holdt ved $-38/-40^{\circ}\text{C}$ i 8 timer, og 0,47 ml diethylamin 15 blev tilsat til nedbrydning af overskuddet af anhydrid. Blandingen blev omrørt i 15 minutter, filtreret, og en blanding af 22,5 ml vand og 6 ml saltsyre blev tilsat ved en temperatur på -15°C , pH = 2. Temperaturen fik lov til at stige til 0°C i løbet af 5 minutter, pH = 1, hvorpå saltsyre blev tilsat 20 i løbet af 10 minutter indtil pH 0,27, og blandingen blev holdt ved pH 0,2 i 20 minutter.

Efter dekantering blev blandingen vasket med 2 ml vand, og udfældning blev fremkaldt med N-ethylpiperidin, idet pH-værdien 25 steg til 3,47 ved $20/21^{\circ}\text{C}$ under forbrug af 10 ml base. Et rigeligt præcipitat lagttoges. 40 ml acetonitril blev tilsat, pH-værdien var 3,91, og yderligere base blev tilsat i løbet af 40 minutter, på hvilket tidspunkt pH-værdien var 5,4-5,5 og det totale baseforbrug var 12,78 ml. Blandingen 30 blev omrørt i 2 timer ved stuetemperatur, filtreret samt vasket med 30 ml acetonitril indeholdende 20% vand og 40% acetonitril. Der opnåedes 10,6 g produkt med en mikrobiologisk renhed på 99-100%, idet cephadroxyl/7-ADCA-fornoldet var 1:1,64 35

EKSEMPEL 66

7- β -2-(2-triethylaminothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyiminoacet-
 5 amido-3-(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-
carboxylsyre.

- 2,08 g phosphorpentachlorid blev sat til en opløsning af 4,4 g 2-(2-triethylaminothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyiminoeddikesyre
- 10 i 70 ml diclormethan og 1,41 ml triethylamin. Blandingen blev omrørt i 15 minutter ved 0/+5°C og blev indampet til tørhed. Den resulterende rest blev opløst i en blanding af 50 ml diclormethan og 50 ml acetone samt genindampet. 50 ml acetone blev sat til denne rest, og der blev filtreret.
- 15 Filtratet blev kølet og sat til en opløsning af 2,53 g 7-amino-3-(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre i 50 ml diclormethan med 0,88 g tetramethylguanidin og 1,41 ml triethylamin
- 20 Blandingen omrørtes ved 0/+5°C i 30 minutter og ved 20/22°C i 1 time. 75 ml vand blev tilsat, 4N HCl blev tilsat indtil pH 2, og 100 ml vand blev tilsat, hvorpå den organiske fase blev dekanteret fra, og den vandige fase blev ekstraheret tre gange med ethylacetat (150 ml hver gang). Blandingen af
- 25 de organiske faser blev vasket to gange med vand, tørret med magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet afdampedes til opnåelse af 5,7 g af titelforbindelsen

EKSEMPEL 67

30

7-amino-3-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiometylcephalosporansyre-N-dimethyl-N"-methyl-N',N"-propylenguanidinsalt

- 1,42 g N-dimethyl-N"-methyl-N',N"-propylenguanidin blev sat
- 35 til en suspension af 3,28 g 7-amino-3-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiometyl-cephalosporansyre i en blanding af diclormethan (15 ml) og methanol (10 ml), og der opnaedes en opløsning under omrøring ved stuetemperatur.

EKSEMPEL 68Salt af 2-oxo-3-amino-4-methyl-azetidin-1-sulfonsyre.

5

1,53 g M-TDB blev sat til en suspension af 1,80 g 2-oxo-3-amino-4-methyl-azetidin-1-sulfonsyre i 20 ml dichlormethan, og der opnåedes en opløsning af det tilsvarende salt. Dette salt blev isoleret ved inddampning under formindsket tryk.

10 Molekylær formel: $C_{12}H_{23}N_5O_4S$. Molekylvægt 333,38. Mikroanalyse: beregnet: C 43,2%, H 6,9%, N 21,0% og S 9,6%, fundet: C 43,0%, H 6,7%, N 21,3% og S 9,8%. Analysen blev foretaget uden forudgående rensning af produkterne, eftersom udgangsprodukterne var ekstremt rene: IR(KBr) μ max.: 1740 cm^{-1}
 15 (C = O, β -lactam); 1360 cm^{-1} og 1150 cm^{-1} ($-\text{SO}_3^-$).

EKSEMPEL 69

20 Salt af 7- α -amino-3-[(1,2,3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylsyre

1,292 g pentamethylguanidin blev sat til en suspension af 3,304 g af titelsyren i 10 ml dichlormethan, og den tilsvarende saltopløsning opnåedes ved omrøring ved stuetemperatur.
 25 Dette salt blev isoleret ved afdampning af opløsningsmidlet ved formindsket tryk. Molekylær formel: $C_{16}H_{25}N_7O_3S_3$. Molekylvægt 459,59. Mikroanalyse. beregnet: C 41,8%, H 5,5%, N 21,3% S 20,9%, fundet: C 41,6%, H 5,5%, N 21,5% og S 20,7%.
 30 Analysen blev foretaget uden forudgående rensning, eftersom udgangssyren og udgangsbasen var ekstremt rene. IR(KBr) μ max.: 1745 cm^{-1} (C = O, β -lactam) og 1600 cm^{-1} ($-\text{COO}^-$).

EKSEMPEL 70

35 Salt af 7-amino-3(paratetramethylguanidin-sulfat-2-metoxycinnamoyl-3-oxymethyl)-3-cephem-4-carboxylsyre

1,152 g tetramethylguanidin og 1,532 g M-TDB blev successivt sat til en opløsning af 4,865 g 7-amino-3(parabisisulfat-2-

methoxycinnamoyl-3-oxymethyl)-3-cephem-4-carboxylsyre i 20 ml dichlormethan og 10 ml methanol, og det tilsvarende salt opnåedes. Dette blev isoleret ved afdampning af opløsningsmidlet ved reduceret tryk. Molekylær formel: $C_{31}H_{46}N_8O_{10}S_2$.
 5 Molekylvægt: 754,87. Mikroanalyse, beregnet: C 49,3%, H 6,1%, N 14,8% og S 8,5%; fundet: C 49,0%, H 6,0%, N 14,5% og S 8,7%. Analysen blev foretaget uden forudgående rensning, eftersom udgangssyren og udgangsbaserne var ekstremt rene. IR(KBr) μ max.: 1750 cm^{-1} (C = O, β -lactam), 1600 cm^{-1} ($-COO^-$), 1370
 10 cm^{-1} og 1180 cm^{-1} ($-O-SO_3^-$).

EKSEMPEL 71

Salt af 2-oxo-3-amino-azetidín-1-phosphonsyre.

15
 1,292 g pentamethylguanidin blev sat til en suspension af 1,651 g af titelsyren i en blanding af 10 ml dichlormethan og 15 ml methanol, idet det tilsvarende salt opnåedes ved omrøring. Saltet blev isoleret ved afdampning af opløsnings-
 20 midlet ved reduceret tryk. Molekylær formel: $C_9H_{22}N_5O_4P$. Molekylvægt: 295,28. Mikroanalyse, beregnet: C 36,6%, H 7,5%, N 23,7% og P 10,5%. Fundet: C 36,5%, H 7,4%, N 23,5% og P 10,7%. Analysen blev foretaget uden forudgående rensning, eftersom udgangsprodukterne var ekstremt rene IR(KBr) μ max.:
 25 1735 cm^{-1} (C = O, β -lactam).

EKSEMPEL 72

Salt af 7-3-amino-7- α -metnoxy-3-azidomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre

1,16 g tetramethylguanidin blev ved +10/-15°C sat til en suspension af 2,85 g af titelsyren i 20 ml dichlormethan til opnåelse af det tilsvarende salt
 35

EKSEMPEL 73

5 Salt af 7- β -amino-7- α -methoxy-3-azidomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre.

Ved at følge eksempel 72, men ved at erstatte tetramethylguanidinen med 1,55 g M-TDB, opnåedes også en opløsning af det tilsvarende salt.

10

EKSEMPEL 74

Salt af 7-amino-3-methyl-3-cephem-4-carboxylsyre

15 1,16 g tetramethylguanidin blev sat til en suspension af 2,14 g af titelsyren i 25 ml dichlormetnan, der var kølet til 0/-5°C, hvorved en opløsning af det tilsvarende salt opnåedes efter nogle få minutters omrøring ved 10/15°C. Saltet af titelforbindelsen blev isoleret ved afdampning af opløsningsmidlet ved formindsket tryk og suspendering af den halv-
20 faste rest i ethylether samt filtrering og tørring under vakuum. Resultatet var et meget hygroskopisk fast stof med følgende karakteristika. IR(KBr) μ max = 1740 cm^{-1} (C = O, β -lactam) og 1600 cm^{-1} (-COO⁻, bredt bånd). ¹H-NMR (CDCl₃)
25 δ ppm: 2,01 (CH₃-N), 3,03 (CH₃-TMC) [α]_D²⁰ = + 76,7 (C = 1% DMSO), [α]_D²⁰ = + 83,6 (C = 1% H₂O).

EKSEMPEL 75

30 Salt af 7-amino-3-methyl-3-cephem-4-carboxylsyre

1,10 g TDB blev sat til en suspension af 2,14 g af titelsyren i 25 ml dichlormetnan til opnåelse af en opløsning af det tilsvarende salt ved omrøring ved stuetemperatur. Saltet
35 blev isoleret kvantitativt ved afdampning af opløsningsmidlet ved formindsket tryk, suspendering af den resulterende rest i ethylether, filtrering samt tørring under vakuum til opnåelse af et hygroskopisk fast stof med smeltepunkt 145-155°C

(dekomponering). IR(KBr) μ max. = 1750 cm^{-1} (C = O, β -lactam) og 1565 cm^{-1} ($-\text{COO}^-$).

5 EKSEMPEL 76

Salt af 7-amino-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiome-
thyl]-3-cephem-4-carboxylsyre.

- 10 1,16 g tetramethylguanidin blev sat til en suspension af 3,45 g af titelsyren i 20 ml diclormethan. En opløsning af det tilsvarende salt opnåedes hurtigt og blev isoleret ved af-dampning af opløsningsmidlet ved formindsket tryk. Den resul-
terende rest blev suspenderet i ethyletner og filtreret fra.
- 15 Produktet, der var tørret under vakuum, svarede til det nævn-te salt og var et meget hygroskopisk fast stof. IR(KBr) μ max. 1750 cm^{-1} (β -lactam, C = O) og 1600 cm^{-1} ($-\text{COO}^-$).
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2,99 (CH_3 -, tetramethylguanidin), 2,69 (CH_3 — N). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -70,4^\circ$ (C = 1% DMSO), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -57,2^\circ$
20 (C = 1% H_2O).

EKSEMPEL 77

25 Salt af 7-amino-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiome-
thyl]-3-cephem-4-carboxylsyre

- Ved at følge eksempel 76, men ved at erstatte tetramethylguanidi med 1,54 g M-TDB, opnåedes også en opløsning af det tilsva-
rende salt. Saltet blev isoleret som et hygroskopisk fast
30 stof under de samme betingelser. Smeltepunkt $35-40^\circ\text{C}$ med æn-ding af udseende, 70° (dekomponering) IR(KBr) μ max. 1755 cm^{-1} (C = O, β -lactam) og 1595 cm^{-1} ($-\text{COO}^-$), bredt bånd.

35 EKSEMPEL 78

Salt af 7-amino-3-azidometryl-3-cephem-4-carboxylsyre

1,4 g TDB blev sat til en suspension af 2,55 g af titelsyren

20 ml dichlormethan til opnåelse af en opløsning af det tilsvarende salt, som blev isoleret ved afdampning af opløsningsmidlet ved formindsket tryk, hvorved der opnåedes et hygroskopisk fast stof, som blev suspenderet i ethylether, filtreret fra og tørret under vakuum ved stuetemperatur. Smeltepunkt 105-130°C (dekomponering). IR(KBr) μ max. = 1760 cm^{-1} (C = O, β -lactam), 2100 og 2015 cm^{-1} (N_3^-) og 1640 cm^{-1} (bredt bånd).

10 EKSEMPEL 79

7- β -(2-chloracetamido)-7- α -methoxy-3-azidomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre.

15 1,16 g tetramethylguanidin og 1,01 g triethylamin blev successivt sat til en suspension af 5,70 g 7- β -amino-7- α -methoxy-3-azidomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre i 30 ml dichlormethan. Den resulterende opløsning blev kølet til -45/-40°C, og hertil
 20 sattes i løbet af 30 minutter en opløsning af 2,48 g chloracetylchlorid i 10 ml dichlormethan. Reaktionen var fuldstændig i løbet af yderligere 60 minutter ved -35/-40°C. 15 ml vand blev tilsat, og pH-værdien indstilledes til 7,2 med ammoniak ved 0/+5°C, hvorpå den vandige fase blev dekanteret fra og indstillet til pH 0,5 med 37,5% saltsyre. Blandingen
 25 blev filtreret og vasket med vand samt n-hexan til opnåelse af 6,95 g af titelforbindelsen i et udbytte på 96%. IR(KBr) μ max. = 2100 cm^{-1} ($-\text{N}_3$), 1770 cm^{-1} (C = O, β -lactam), 1700 cm^{-1} ($-\text{COOH}$) og 1685 cm^{-1} ($-\text{C}-\text{NH}$).

30

EKSEMPEL 80

7- β -(2-bromacetamido)-7- α -methoxy-3-azidomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre.

35

Ved at følge eksempel 79, men ved at erstatte chloracetylchlorid med 3,46 g chloracetylchlorid, opnåedes 7,47 g (udbyt-

te 92%) af titelforbindelsen. IR(KBr) μ max. = 2100 cm^{-1} ($-\text{N}_3$), 1765 cm^{-1} (C = O, β -lactam), 1700 cm^{-1} ($-\text{COOH}$) og 1685 cm^{-1} ($-\text{CONH}-$). Opløsningens pH-værdi blev indstillet til 6,8

5

EKSEMPEL 817- β -(2-chlorpropionamido)-7- α -methoxy-3-azidomethyl-3-cephem-4-carboxylsyre

10

Ved at følge eksempel 79, men ved at erstatte chloracetylchloridet med 2,79 g 2-chlorpropenylchlorid, opnåedes 6,99 g (udbytte 93%) af titelforbindelsen. IR(KBr) μ max. = 2100 cm^{-1} ($-\text{N}_3$), 1765 cm^{-1} (C = O, β -lactam), 1700 ($-\text{COOH}$) og 1685 ($-\text{CONH}$)

15

EKSEMPEL 82Udvinding af acetonitrilen og tetramethylguanidinen fra cephalixin, ceonradin og cephadroxyl-udfældningsvæskerne.

20

Pulverformet NaOH op til ialt 14,00 g (renhed 97%) blev sat til udfældningsvæskerne sammen med NH_4OH , hvormed antibiotiket var blevet vasket, og der køledes til 0/ -5°C . Temperaturen fik lov til at stige til 15/ 20°C , hvorved der opnåedes en hurtig fuldstændig opløsning og separation af faser. Faserne blev dekanteret, og acetonitrilen blev udvundet fra den organiske fase (øvre) ved hjælp af fraktioneret destillation med et udbytte på 90-95%, og tetramethylguanidinen blev udvundet i et udbytte på 80-95% (IR = til standard og renhed på 97-100% ifølge acidimetrisk titrering).

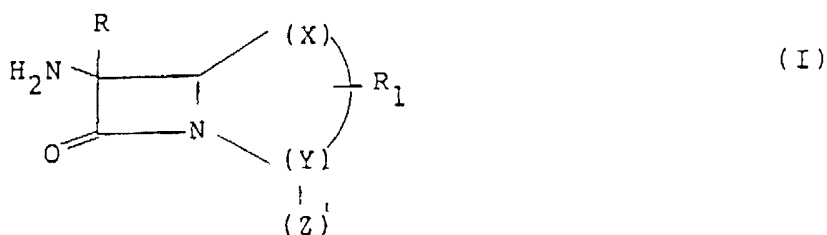
25

30

P A T E N T K R A V .

1 Guanidinsalte af amino- β -lactamsyrer med formelen

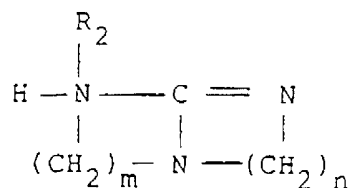
5



10

1 form af salte med en guanidin med formelen

15



20

hvor guanidin er den positivt ladede bestanddel, og (Y) eller (Z) i amino- β -lactamsyren er den negativt ladede bestanddel, og hvor

25

A) (X-Y) danner et system med fra 1 til 3 carbonatomer, med eller uden en dobbeltbinding, og enten

a) lukket, hvori

30

X er et atom valgt blandt carbon, oxygen, nitrogen og svovl,

Y er methylen,

35

Z er en carboxy-, sulfon- eller fosfongruppe, eller

b) åbent, hvilket system omfatter en enkelt- eller en dobbeltbinding, hvori

5 X er et hydrogenatom eller en methyl-, hydroxymethyl- eller thiolgruppe,

Y er en syregruppe valgt blandt buten-, sulfon-, phosphon- og sulfonamidsyre, og Z ikke er til stede,

10

R er et hydrogenatom eller en methoxy- eller ethoxy-gruppe,

15 R₁ er, når gruppen er til stede, methyl, acetoxymethyl, acetylthiomethyl, benzoylthiomethyl, methoxy, chlor, carbamoyloxymethyl, phenyloxymethyl, azido, azidomethyl (α , β)-thioethylamin eller et thiomethyl-heterocyklisk derivat af thiazol-, thiadiazol-, tetrazol-, oxazol-, triazol-, pyrimidin- og imidazol-kernerne,

20

R₂ er et hydrogenatom eller en methyl-, ethyl-, benzyl- eller arylgruppe, og

25 m og n er ens eller forskellige og er fra 1 til 4, idet der dannes en ring, eller m = n = 0 til dannelse af en åben kæde, eller

B) hvor R, R₁, R₂, X, Y, Z, n og m har sådanne betydninger, at saltet er

30 B1) et salt af 7-amino-3-(phenyl-thiomethyl)-3-cephem-4-carboxylat med amidin, tetramethylbenzylguanidin eller tetramethyl-2-ethylguanidin, eller

35 B2) et salt af 7-amino-3-(γ -pyridyl-thiomethyl)-3-cephem-4-carboxylat med amidin, tetramethylguanidin, pentamethylguanidin eller tetramethyl-2-benzylguan-

din, eller

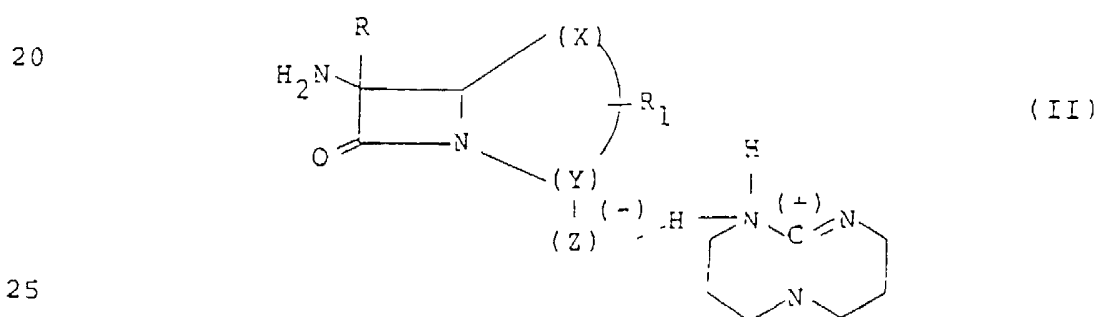
B3) et salt af 7-amino-3-(methoxymethyl-carbonyl-thiomethyl)-3-cephem-4-carboxylat med tetramethyl-2-benzylguanidin, eller

5 B4) et salt af 7-amino-3-(3-methoxy-pyridazin-6-yl)-thiomethyl-3-cephem-4-carboxylat med tetramethyl-guanidin, eller

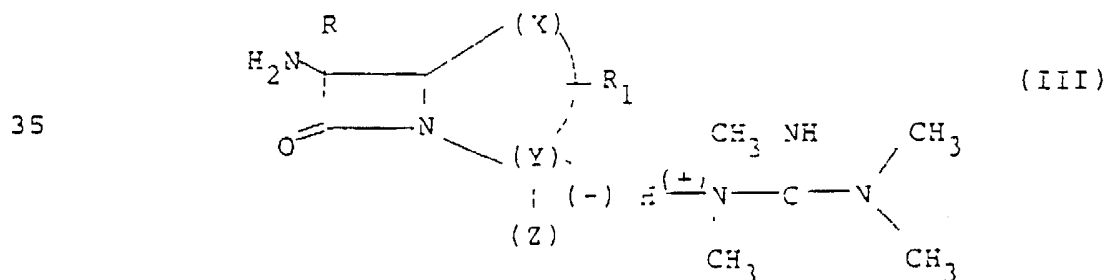
10 B5) et salt af 7-amino-3-(1-carbonyl-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl-thiomethyl)-3-cephem-4-carboxylat med tetramethyl-2-ethylguanidin eller

B6) et salt af 7-amino-3-(3-methylisoxazol-5-yl)-carbonylthiomethyl-3-cephem-4-carboxylat med tetramethyl-2-ethylguanidin

15 2 Salte ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at i formlen I er R_2 hydrogen og $m = n = 3$, idet de resulterende forbindelser har formlen

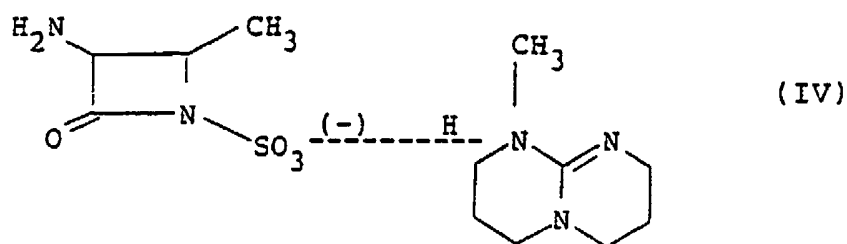


30 3 Salte ifølge krav 1, i hvis formlen I R_2 er $-CH_3$, $m = n = 0$, $-(CH_2)_m =$ to methylgrupper og $-(CH_2)_n =$ én methylgruppe og ét nitrogenatom, hvorved de resulterende forbindelser har formlen



4 Salte ifølge krav 1, i hvis formel I $X = -CH_3$, $Y = -SO_3^-$, $R = -H$, $R_2 = -CH_3$, $m = n = 3$ og Z og R_1 ikke er til stede, idet de resulterende forbindelser har formelen.

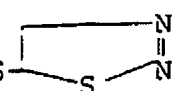
5



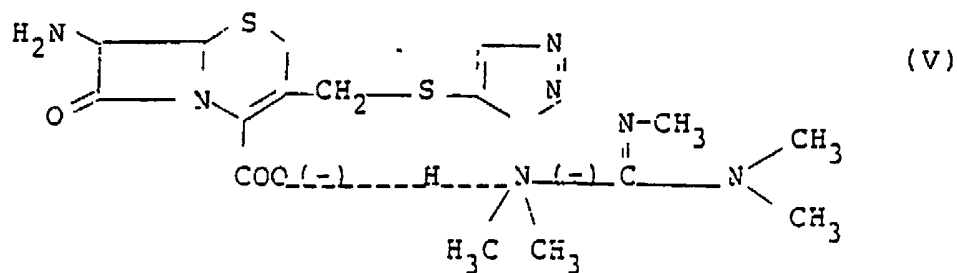
10

5 Salte ifølge krav 1, i hvis formel I $X = -S-$, $(X-Y) =$

15

$CH_2 - C = C -$, $Z = -COO^-$, $R = -H$, $R_1 = -CH_2 - S$ , $R_2 = -CH_3$, $m = n = 0$ og $-(CH_2)_m-$ og $-(CH_2)_n-$ er to methylgrupper, idet de resulterende forbindelser har formelen:

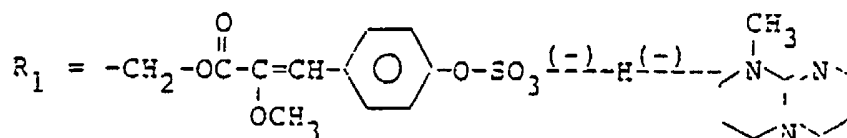
20



25

6. Salte ifølge krav 1, i hvis formel I $X = -S-$, $(X-Y) = -CH_2 - C = C <$, $Z = -COO^-$, $R = -H$,

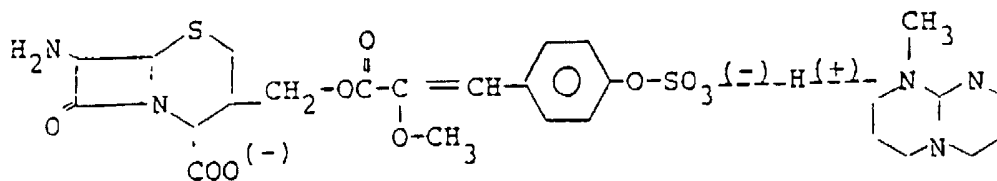
30



$R_2 = -CH_3$, $m = n = 0$ og $-(CH_2)_m =$ to methylgrupper og $-(CH_2)_n =$ én methylgruppe og ét hydrogenatom, idet de resulterende forbindelser har formelen.

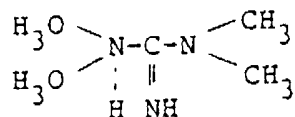
35

44



5

(+) (VI)

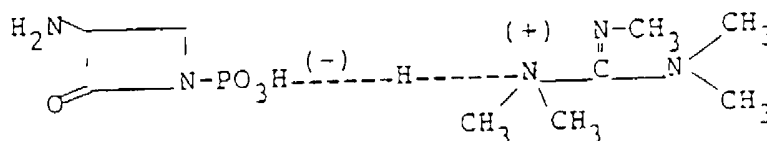


(VI)

10 7 Salte ifølge krav 1, i hvis formel I X = -H, Y = -
 PO₃H⁻, Z ikke er til stede, R = -H, R₁ ikke er til stede,
 R₂ = -CH₃ og m = n = 0, og -(CH₂)_m- og -(CH₂)_n- = to methyl-
 grupper, idet de resulterende forbindelser har formelen

15

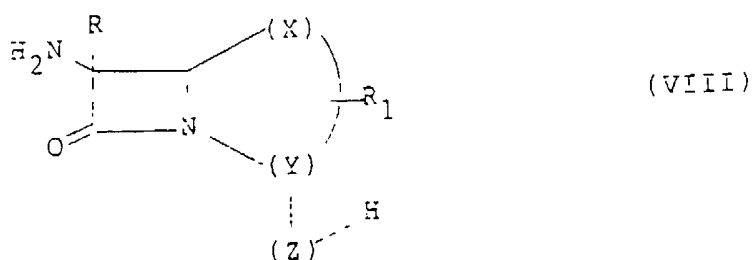
(VII)



20

8 Fremgangsmåde til fremstilling af guanidinsalte af
 amino-β-lactamsyrer med formelen (I) ifølge krav 1, k e n -
 d e t e g n e t ved, at en forbindelse med formelen

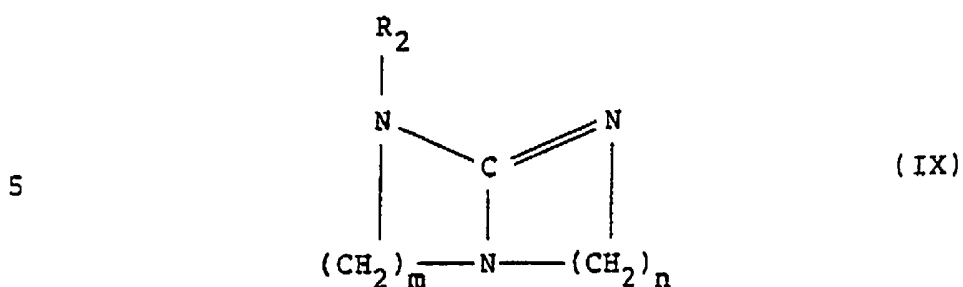
25



(VIII)

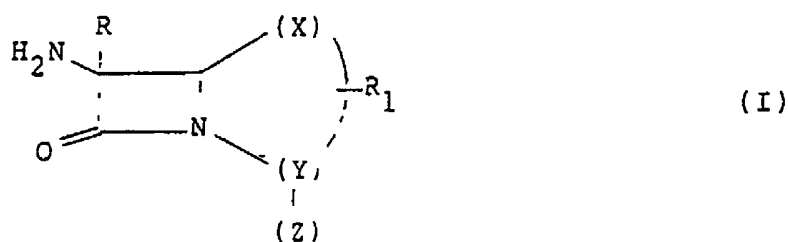
30

hvor X, Y, (X-Y), Z, R og R₁ er som ovenfor defineret, i
 et opløsningsmiddel ved en temperatur fra -50 til +25°C
 35 omsættes med den støkiometriske mængde af en forbindelse
 med formelen



hvor R_2 er valgt blandt hydrogen og en methyl-, ethyl-,
 10 benzyl- eller arylgruppe, n er det samme som eller forskellig
 fra m , der kan variere fra 1 til 3 under dannelse af en
 ring, eller hvor m kan være det samme som n og være lig med
 0 til dannelse af en åben kæde, til opnåelse af en opløsning
 af et guanidinsalt af en amino- β -lactamsyre med formlen

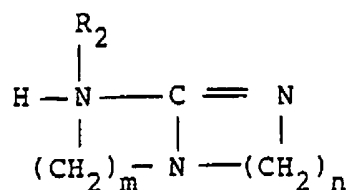
15



20

1 form af salte med en guanidin med formlen

25



30

hvor guanidin er den positivt ladede bestanddel, og (Y)
 eller (Z) i amino- β -lactamsyren er den negativt ladede be-
 standdel, og hvor

35 X, Y, (X-Y), Z, R, R_1 , R_2 , m og n er som ovenfor defineret

9 Fremgangsmåde ifølge krav 8, k e n d e t e g n e t
ved, at opløsningsmidlet er valgt blandt methanol, dichlor-
methan, acetonitril, dimethylacetamid, dimethylformamid,
1,2-dichlorethan, chloroform, acetone, propionitril, nitro-
5 methan og binære blandinger deraf

10. Fremgangsmåde til fremstilling af guanidinsalte af
amino- β -lactamsyrer til anvendelse ved fremstilling af N-
acylderivaterne af nævnte syrer ifølge krav 8, k e n d e -
10 t e g n e t ved, at en forbindelse med formlen I omsættes
med en aktiv carboxyforbindelse valgt blandt et syrechlorid,
et anhydrid og et blandet anhydrid, en aktiv ester, et car-
boxylsyre-carbodiimidssystem og en carboxylsyre-carbonyl-
diimidazol

15