

(19) DANMARK



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET



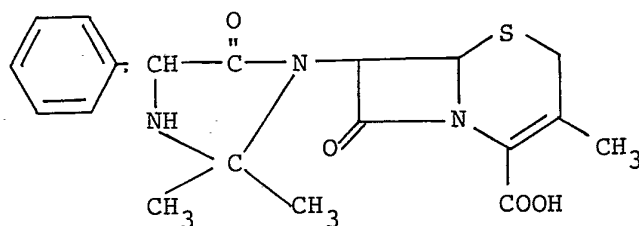
(12) FREMLÆGGESESSKRIFT (11) 144096 B

- (21) Ansøgning nr. 2006/77 (51) Int.Cl.³ C 07 D 501/10
(22) Indleveringsdag 5. maj 1977
(24) Løbedag 4. maj 1972
(41) Alm. tilgængelig 5. maj 1977
(44) Fremlagt 7. dec. 1981
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. 2206/72
(30) Prioritet 11. maj 1971, 143683, US
- (71) Ansøger BRISTOL-MYERS COMPANY, New York, US.
- (72) Opfinder Joseph Rubinfeld, US: Raymond Urgel Lemieux, CA: Rin=
tje Raap, CA.
- (74) Fuldmægtig Th. Ostenfeld Patentbureau A/S.

- (54) Fremgangsmåde til fremstilling af
hetacephalexin eller salte deraf.

Den foreliggende opfindelse angår en ny fremgangsmåde til fremstilling af det antibakterielle middel, hetacephalexin. Det ifølge opfindelsen fremstillede stof er værdifuldt som antibakterielt middel, som ernæringstilskud til dyrefoder og som terapeutisk middel for fjerkræ, dyr og mennesker i behandlingen af infektionssygdomme forårsaget af Gram-positive og Gram-negative bakterier.

Hetacephalexin er det generiske navn for 7-(2,2-dimethyl-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl)-3-methyl-3-cephem-4-carboxylsyre, som har den strukturelle formel



Hetacephalexin er f.eks. beskrevet i belgisk patent nr. 765.596.

Et vigtigt trin i fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse er en direkte omlejring af 6-acylamidopenicillansyre-l-oxider til 7-acylamido-3-methylceph-3-em-4-carboxylsyre uden nødvendigheden af først at esterificere penicillinens 3-carboxylfunktion. Der findes en omfattende, tilgængelig litteratur vedrørende omlejringen af penicillin-l-oxid-estere til de tilsvarende 3-methylceph-3-em-4-carboxylat-estere, men overalt fremgår det som en nødvendighed, at penicillinens 3-carboxylfunktion er i form af en carboxylsyreester, for at der ikke skal ske decarboxylering.

Den nærmest beslægtede, kendte teknik vedrørende dette vigtige trin er følgende:

1. U.S.A. patentskrift nr. 3.275.626, der omhandler omlejring af 6 β -acylamidopenicillansyreester. Det er endvidere i patentskriftet omhandlet, at reaktionen giver et decarboxyleret 3-methyl-3-cephem-omlejningsprodukt (spalte 5, linie 29-36 og spalte 7, linie 24-33), med mindre penicillinsulfoxidet, som anvendes i omlejringen, er i form af en 3-carboxylsyreester.

2. Britisk patentskrift nr. 1.204.394 omhandler omlejringen af 6-acylamidopenicillansyre-sulfoxidestere i et tertiært sulfonamid-opløsningsmiddelsystem.

3. Britisk patentskrift nr. 1.204.972 omhandler omlejringen af 6-acylamidopenicillansyresulfoxidestere i et tertiært carboxamid-eller tertiært urinstof-opløsningsmiddelsystem.

4. U.S.A. patentskrift nr. 3.507.861 omhandler blandt andet decarboxylering af carboxylfunktionen, når den frie syre underkastes "sulfoxidomlejringen".

5. Opfinderne til samme U.S.A. patent har nærmere uddybet deres opdagelser i en publikation med benævnelsen "Chemistry of Cephalosporin Antibiotics. XV. Transformation of Penicillin Sulfoxide", A Synthesis of Cephalosporin Compound, J. Am. Chem. Soc., 91, 1401 (12. marts 1969). Det er i denne publikation entydigt anført, at "det eneste produkt, som kunne isoleres og karakteriseres fra den eddikesyreanhydrid- og

syre-katalyserede omlejring af penicillinsulfoxid-frie syrer var 3-methyl-7-(2-phenoxyacetamido)-3-cephem."

6. I J. Am. Chem. Soc. 85, 1896 (20. juni 1963) har Morin, Jackson et al. anført, at omlejringen af penicilinsulfoxidsyre resulterer i decarboxylering.

7. I sydafrikansk patentskrift nr. 68/2780 er det klart anført, at "I alle tilfælde skal de (de kendte penicilliner) esterificeres og omdannes til det tilsvarende sulfoxid inden behandling", d.v.s. omlejres til 3-methyl-3-cephem-4-carboxylatderivat.

8. I U.S.A. patentskrift nr. 3.197.466 er omhandlet fremstilling af penicillinsulfoxider.

9. Suddal, Morch og Tybring beskriver fremstillingen af penicillinsulfoxidet i en artikel med benævnelsen "Penicillin Oxides, Tetrahedron Letters", 9, side 381 (1962).

10. I sydafrikansk patent nr. 68/5889 er beskrevet en fremgangsmåde til fremstilling af penicillinsulfoxidestere.

11. I sydafrikansk patent nr. 70/1627 er beskrevet omlejring af penicillinsulfoxidestere til 3-methylceph-3-em-4-carboxylsyreestere under anvendelse af syre-aminkomplekser ved hjælp af varme. Der findes ikke på dette sted nogen åbenbaring af, at andre forbindelser end penicillinsulfoxidestere kan omlejres uden decarboxylering af carboxylgruppen. Alle de viste eksempler og patentkravene er rettet på omlejringen af penicillansyresulfoxidestere til 3-methylceph-3-em-4-carboxylatestere.

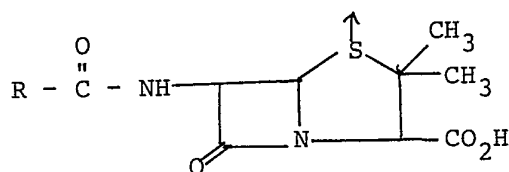
12. I dansk patentansøgning nr. 1677/71 er beskrevet en fremgangsmåde til fremstilling af cephalalexin, ved hvilken hetacillin nitroseres eller formyleres til dannelse af N-nitroso- eller N-formylhetacillin, som derefter oxideres til dannelse af det tilsvarende sulfoxid; dette blokerede sulfoxid kan derefter på fri syreform omlejres til N-nitroso- eller N-formylhetacephalexin, som endelig kan spaltes til frigørelse af cephalalexin. Cephalalexin kan på i og for sig kendt måde omdannes med acetone til hetacephalexin.

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer en forbedret fremgangsmåde til fremstilling af hetacephalexin eller ikke-toxiske salte deraf, ved hvilken omlejringstrinnet til en cephalosporansyreforbindelse foretages i godt udbytte på den frie syreform af et penicillinsulfoxid fremstillet ved oxidation af et ved fermentering fremstillet penicillin. Herved undgår man den etablerede kendte tekniks ulemper ved omlejring på en penicillinsulfoxidester. I forhold til den fremgangsmåde, der som udgangsmateriale anvender hetacillin, opnås dels, at et ved fermentering fremstillet penicillin er et langt lettere tilgængeligt udgangs-

materiale, og dels at man undgår et nitroserings- eller formylerings-trin og efterfølgende afblokering. Fremgangsmåden ifølge opfindelsen gør i øvrigt brug af i og for sig kendte silyleringstrin.

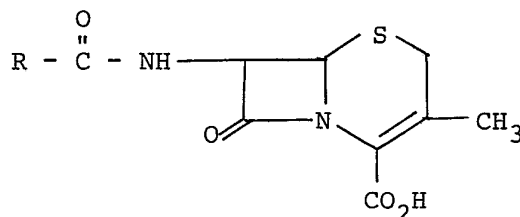
Nærmere betegnet er fremgangsmåden ifølge opfindelsen af den art, som omfatter følgende trin:

A) oxidering af et ved fermentering fremstillet penicillin eller salt deraf til fremstilling af et penicillinsulfoxid med formlen



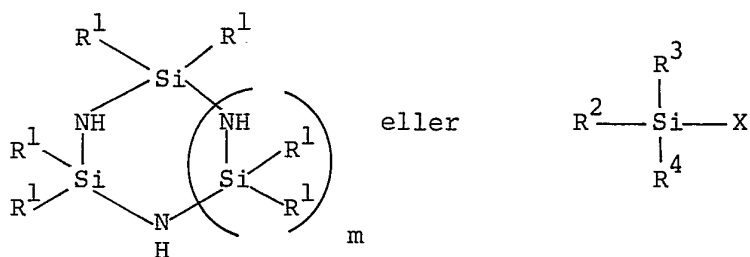
hvor R betegner sidekæden af et ved fermentering fremstillet penicillin;

B) omdannelse af penicillinsulfoxidet til en cephalosporansyreforbindelse med formlen

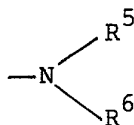


hvor R har den ovenfor anførte betydning;

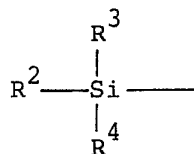
C) omsætning af cephalosporansyreforbindelsen med en silylforbindelse med formlen



hvor R^2 , R^3 og R^4 betegner hydrogen, halogen, (lavere)alkyl, halogen-(lavere)alkyl, phenyl, benzyl, tolyl eller dimethylaminophenyl, idet mindst én af grupperne R^2 , R^3 og R^4 er forskellig fra halogen eller hydrogen; R^1 betegner (lavere)alkyl; m betegner et helt tal 1 eller 2, og X betegner halogen eller



hvor R^5 betegner hydrogen eller (lavere)alkyl, og R^6 betegner hydrogen, (lavere)alkyl eller



hvor R^2 , R^3 og R^4 har den ovenfor anførte betydning, under vandfrie betingelser, i et inert opløsningsmiddel, og i nærværelse af en syredeaktiverende tertiær amin, til dannelselse af den tilsvarende silylester af cephalosporansyreforbindelsen;

D) omsætning af silylesteren med et overskud af et halogeneringsmiddel under vandfrie betingelser i et inert opløsningsmiddel, og i nærværelse af en syredeaktiverende tertiær amin, til dannelselse af det tilsvarende iminohalogenid;

E) omsætning af iminohalogenidet med en alkohol udvalgt fra alifatiske alkoholer med 1-12 carbonatomer, og phenylalkylalkoholer med 1-7 alkylcarbonatomer, til fremstilling af den tilsvarende iminoether;

F) brydning af iminoetherens iminobinding ved hydrolyse eller alkoholyse til fremstilling af 7-aminodeacetoxycephalosporansyre;

G) fremstilling af mono- eller disilylderivatet af 7-aminodeacetoxycephalosporansyre;

H) N-acylering af mono- eller disilylderivatet med et phenylglycin-derivat i nærværelse af acetone; samt

I) fraspaltning ved hydrolyse eller alkoholyse af alle silylgrupper til dannelselse af hetacephalexin eller ved efterfølgende omdannelse fremstilling af et ikke-toxisk, farmaceutisk acceptabelt salt deraf; denne fremgangsmåde er ejendommelig ved, at (1) omdannelsestrinnet (B) består i en omlejring ved opvarmning af den frie syreform af penicillinsulfoxidet i et svagt basisk opløsningsmiddel i nærværelse af en katalysator omfattende en stærk syre enten alene eller i kombination med en nitrogenbase med en pKb -værdi på ikke mindre end 4; (2) monosilylderivatet af 7-aminodeacetoxycephalosporansyre fremstilles enten ved omsætning af 7-aminodeacetoxycephalosporansyre-produktet fra trin (F) med ca. en molær mængde af en silylforbindelse, som defineret i trin (C), eller ved udførelse af hydrolyse- eller alkoholysereaktionen i trin (F) i nærværelse af

mindst ca. et molært overskud af en silylforbindelse, som defineret i trin (F), underkastes alkoholyse og termisk spaltning i nærværelse af mindst ca. et molært overskud af en silylforbindelse, som defineret i trin (C); (3) disilylderivatet af 7-aminodeacetoxycephalosporansyre fremstilles ved omsætning af 7-aminodeacetoxycephalosporansyre-produktet fra trin (F) med mindst 2 mol af en silylforbindelse, som defineret i trin (C), pr. mol 7-aminodeacetoxycephalosporansyre, eller ved gennemførelse af hydrolyse- eller alkoholyse-reaktionen i trin (F) i nærværelse af mindst ca. et dobbelt molært overskud af en silylforbindelse, som defineret i trin (C), eller ved at iminoetherens iminobinding i trin (F) underkastes alkoholyse og termisk spaltning i nærværelse af mindst ca. et dobbelt molært overskud af en silylforbindelse, som defineret i trin (C); og (4) acyleringsreaktionen udføres ved omsætning af mono- eller disilylderivatet med phenylglycylchlorid, hydrochlorid i et inert, ikke-vandigt, organisk opløsningsmiddelsystem i nærværelse af et overskud af acetone, idet acetonen enten er en del af acyleringsblandingen, i hvilket tilfælde silyleret hetacephalexin fremstilles "in situ", eller alternativt acetonen tilsættes efter acylering og isolering af silyleret cephalaxin, i hvilket tilfælde den silylerede hetacephalexin dannes i et yderligere særskilt trin af den silylerede cephalaxin.

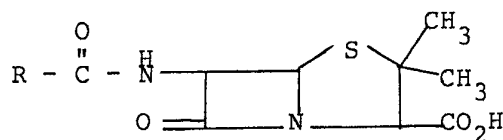
De ikke-toxiske, farmaceutisk acceptable salte omfatter f.eks.

(1) ikke-toxiske, farmaceutisk acceptable salte af den sure carboxylsyregruppe, såsom natrium-, kalium-, calcium-, aluminium- og ammoniumsaltene og ikke-toxiske, substituerede ammoniumsalte med aminer, såsom tri(lavere)alkylaminer, procain, dibenzylamin, N-benzyl- β -phenethylamin, 1-ephenamin, N,N'-dibenzylethylendiamin, dehydroabietylamin, N,N'-bis-dehydroabietylethylendiamin, N-(lavere)alkylpiperidiner, såsom N-ethyl-piperidin og andre aminer, som har været anvendt til at danne salte af benzylpenicillin; og (2) ikke-toxiske, farmaceutisk acceptable syreadditionssalte (d.v.s. salte af det basiske nitrogenatom), såsom (a) mineralsyreadditionssaltene, såsom hydrochloridet, hydrobromidet, hydroiodidet, sulfatet, sulfamatet, sulfonatet, phosphatet, etc., og (b) de organiske syreadditionssalte, såsom maleatet, acetatet, citratet, tartratet, oxalatet, succinatet, benzoatet, fumaratet, malatet, mandelatet, ascorbatet, β -naphthalensulfonatet, p-toluensulfonatet og lignende.

Det i trin (B) anvendte penicillansyresulfoxid er afledt af en ved fermentering fremstillet penicillin.

Udtrykket "ved fermentering fremstillet penicillin" skal i denne forbindelse medtage alle de penicilliner, som det er kendt fremstilles

ved en fermenteringsproces ifølge Behren's regel [Medicinal Chemistry, 3. udgave, p. 382, A. Burger, Wiley - Interscience (pub.)] og det omfatter især penicilliner med formlen



hvor R betegner phenyl, benzyl, phenoxyethyl, phenylmercaptomethyl, sådant phenyl, benzyl, phenoxyethyl og phenylmercaptomethyl substitueret med chlor-, methyl-, methoxy- eller nitrogrupper, samt heptyl og thiophen-2-methyl. Penicilliner med disse repræsentative R-grupper fremstilles mest økonomisk eller lettest ved fermenteringsmetoder. De foretrukne penicilliner er 6-phenyl-acetamidopenicillansyre (penicillin G) og 6-phenoxyacetamidopenicillansyre (penicillin V).

Oxidationstrinnet (A) kan udføres efter de retningslinier, der er beskrevet af Chow, Hall og Hoover (J. Org. Chem. 1962, 27, 1381), bortset fra at det foretrækkes at oxidere den frie penicillinsyre (eller saltet deraf) direkte i stedet for først at esterificere carboxylgruppen som omhandlet i det nævnte litteratursted. Direkte oxidation af en fri penicillinsyre eller et salt er beskrevet af Essery et al. i J. Org. Chem. 30, 1965, 4388. Penicillinen blandes med oxidationsmidlet i en sådan mængde, at der er mindst ét atom aktiv oxygen til stede pr. atom thiazolidinsvovl. Egnede oxidationsmidler omfatter hydrogenperoxid, pereddikesyre, metaperiodsyre, monoperphthalsyre, m-chlorperbenzoesyre og t-butylhypochlorit, idet den sidstnævnte fortrinsvis anvendes i blanding med en svag base, f.eks. pyridin. Et overskud af oxidationsmiddel kan føre til dannelse af 1,1-dioxid. 1-oxidet kan opnås på R- og/eller S-form.

Acylgruppen i 6-aminostillingen for penicillansyresulfoxidet kan være en vilkårlig fra fermentering hidrørende acylgruppe, men bør fortrinsvis være rimeligt stabil under omlejringsbetingelserne. På grund af den særligt lette tilgængelighed af penicillin G og V foretrækkes det ifølge opfindelsen, at R i sulfoxidet betegner benzyl eller phenoxyethyl.

Omløjringstrinnet (B) foretages under katalytiske sure betingelser ved fortrinsvis at anvende polybasiske syrer, såsom orthophosphorsyre, der er partielt neutraliseret med basiske opløsningsmidler, og mest hensigtsmæssigt ved tilsætning af små mængder af et svagt basisk stof, såsom pyridin eller quinolin. Af bekvemmeligheds grunde er disse katalysatorer her beskrevet som komplekser eller salte, selv om det skal være underforstået, at udtrykket "kompleks" kan ombyttes med "salte". Endvidere skal det bemærkes, at saltet eller komplekset under reaktionsbetingelserne kan eksistere på en dissocieret form.

Ifølge et udførelseseksempel tilvejebringes der således en fremgangsmåde til fremstilling af 7-acylamido-3-methylceph-3-em-4-carboxylsyre, som omfatter omløjring af et 6-acylaminopenicillansyre-1-oxid i et svagt basisk, organisk opløsningsmiddel, såsom dioxan eller diglyme, i nærværelse af en katalysator omfattende en stærk syre alene eller i kombination med en nitrogenbase med en pK_b -værdi på ikke mindre end 4. Katalysatoren er fortrinsvis afledt af en nitrogenbase og en syre, der danner salte eller komplekser, hvilket salt kan være dannet in situ i reaktionsblandingen. Syren bør fortrinsvis være en polybasisk syre, såsom en phosphorholdig syre.

Som phosphorholdig syre kan anvendes orthophosphorsyre, polyphosphorsyre, pyrophosphorsyre eller phosphorsyring eller en phosphonsyre. Phosphonsyren kan være en alifatisk, aralifatisk eller arylphosphonsyre; den alifatiske gruppe, aralifatiske gruppe eller arylgruppen for en sådan phosphonsyre kan være en carbonhydridgruppe (f.eks. en lavere alkyl-, phenyl lavere alkyl- eller phenylgruppe) eller en carbonhydridgruppe, der er substitueret med f.eks. et halogenatom eller en nitrogruppe. Eksempler på alifatiske phosphonsyrer omfatter de lavere alkylphosphonsyrer og substituerede (f.eks. halogen) lavere alkylphosphonsyrer, såsom methanphosphonsyre, ethanphosphonsyre, dichlormethanphosphonsyre, trichlormethanphosphonsyre og iodmethanphosphonsyre. Eksempler på arylphosphonsyrer omfatter benzenphosphonsyrer og substituerede (f.eks. halogen eller nitro) benzenphosphonsyrer, f.eks. brombenzenphosphonsyrer og nitro-benzenphosphonsyrer. Til udtrykket "en phosphorholdig syre" skal også medregnes anhydriderne af de ovenfor anførte syrer, f.eks. P_2O_5 .

Udtrykket "nitrogenbase" anvendes her som et bekvemt udtryk for et basisk stof, som indeholder nitrogen, selv om det kan indeholde andre heteroatomer, f.eks. oxygen. Det foretrækkes dog at anvende svagt basiske og organiske aminer. Baser, som kan anvendes, har en pK_b -værdi for protonisering på ikke mindre end 4 (d.v.s. ved måling i vand ved 25°C). Basen kan være en polyfunktionel base med en nitrogenfunktion med en sådan pK_b -værdi for det første protoniseringstrin.

Den organiske base kan være primær, sekundær eller tertiær; dog foretrækkes det at anvende svage tertiære, organiske baser. Eksempler på sådanne tertiære, organiske baser er de umættede heterocykliske baser, såsom pyridin, quinolin, isoquinolin, benzimidazol og homologe deraf, f.eks. de alkylsubstituerede pyridiner og quinoliner, såsom α -, β -, og γ -picoliner og 2- og 4-methylquinoliner. Andre substituerede heterocykliske baser, der kan anvendes, omfatter de med halogen (f.eks. chlor eller brom), acyl (f.eks. formyl eller acetyl), acylamido (f.eks. acetamido), cyano, carboxyl, aldoximino og lignende substituerede.

Andre organiske baser, der kan anvendes, omfatter anilin og kerne-substituerede aniliner, såsom halogenaniliner (f.eks. o-chloranilin, m-chloranilin og p-chloranilin); aniliner (f.eks. o-methylanilin og m-methylanilin); hydroxy- og (lavere)alkoxyaniliner (f.eks. o-methoxyanilin og m-hydroxyanilin); nitroaniliner (f.eks. m-nitroanilin) og carboxyaniliner (f.eks. m-carboxyanilin), samt N-(lavere)alkylaniliner (f.eks. N-methylanilin) og N,N-di(lavere)alkylaniliner.

Foretrukne grupper af katalytiske systemer er sådanne, der opnås ved omsætning af en phosphorholdig syre med en nitrogenbase. Fordelagtige resultater er blevet opnået med fremgangsmåden ifølge opfindelsen, når der som katalysatorer er blevet anvendt salte af orthophosphorsyre. Ligeså fordelagtige resultater er dog blevet opnået, når katalysatoren er dannet in situ. Katalysatorsystemer opnås ved omsætning af praktisk taget molære ækvivalenter af en syre og en aromatisk heterocyklisk, tertiær, organisk nitrogenbase i et svagt basisk opløsningsmiddelsystem. Fordelagtige resultater er blevet opnået med fremgangsmåden ifølge opfindelsen, når der som katalysatorer er blevet anvendt komplekser af pyridin, quinolin, isoquinolin eller derivater deraf substitueret med lavere alkyl, halogen, acyl, acylamido, cyano, carboxy eller aldoximino.

Særligt foretrukne komplekser af nitrogenbaser er sådanne, der opnås ved omsætning af en phosphorholdig syre med en aromatisk heterocyklisk, tertiær, organisk nitrogenbase. Fordelagtige resultater er blevet opnået med fremgangsmåden ifølge opfindelsen, når der anvendes salte af orthophosphorsyre eller en phosphonsyre med pyridin, quinolin,

isoquinolin eller sådanne baser substitueret f.eks. med lavere alkyl, halogen, acyl, acylamido, cyano, carboxy eller aldoximino. Værdifulde katalysatorer omfatter således pyridin; 2-methyl- og 4-methyl-pyridin; quinolin og isoquinolinsalte af orthophosphor-, methanphosphon-, ethanphosphon-, iodmethanphosphon-, dichlormethanphosphon-, trichlormethanphosphon-, brombenzenphosphon- og nitrobenzenphosphonsyrer.

Især foretrækkes det ifølge opfindelsen, at katalysatoren omfatter et kompleks dannet af phosphorsyre eller P_2O_5 og en nitrogenbase udvalgt fra pyridin eller quinolin.

Det ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen anvendte katalytiske system kan udformes ud fra sådanne mængder af syren og basen, at en eller flere af de sure funktioner partielt neutraliseres ved hjælp af basen og/eller opløsningsmidlet. I almindelighed anvendes mindre end den molære mængde nitrogenbase, således at katalysatoren foruden saltet også omfatter noget fri syre.

Det optimale forhold mellem syre og base i det katalytiske system afhænger af forskellige faktorer, herunder naturen af syren og basen, samt naturen af penicillansyresulfoxidet. Det optimale forhold kan bestemmes ved forudgående forsøg.

Et foretrukket katalytisk system til anvendelse ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse er det, der er opnået ved omsætning af 1 mol pyridin og 2 mol orthophosphorsyre i dioxan.

Et andet foretrukket katalytisk system til anvendelse ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fås ud fra quinolin og orthophosphorsyre i et svagt basisk opløsningsmiddel (d.v.s. dioxan). Det sker ved omsætning af praktisk taget et molækvivalent quinolin og to molækvivalente orthophosphorsyre.

Et andet foretrukket katalytisk system, der kan anvendes til trin (B), er det, som fås ved kombinationen af P_2O_5 og pyridin i et svagt basisk opløsningsmiddel, f.eks. dioxan.

En særlig foretrukket katalysator omfatter ifølge opfindelsen et pyridin-di(phosphorsyre)-kompleks, som er til stede i et molært forhold på ca. 0,05 til ca. 0,5 mol pr. mol penicillinsulfoxid.

Trin (B) gennemføres i et svagt basisk, organisk opløsningsmiddel for regulering af surhed, homogenitet og temperatur. Sædvanligvis vil penicillansyresulfoxidet være i opløsning i det organiske opløsningsmiddel. Opløsningsmidlet bør være i det væsentlige inert overfor det ved fremgangsmåden anvendte penicillansyresulfoxid og overfor den ved fremgangsmåden fremstillede 3-methylceph-3-em-4-carboxylsyre.

Opløsningsmidler, som kan anvendes, omfatter sådanne, der er beskrevet i U.S.A. patentskrift nr. 3.275.626 og andre publikationer med beskrivelser af omlejringsreaktionen. Særligt egnede opløsningsmidler omfatter dog ketoner, der koger fra 75-120°C (f.eks. 100-120°C), estere, der koger fra 75-140°C (f.eks. 100-130°C), dioxan og diethylenglycol-dimethylether (diglym). Illustrative eksempler på de ketoner og estere, som kan anvendes ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse, er alifatiske ketoner og estere med passende kogepunkter, herunder ethylmethylketon, isobutylmethylketon, methyl-n-propylketon, n-propylacetat, n-butylacetat, isobutylacetat, sek.-butylacetat og diethylcarbonat. Disse opløsningsmidler er i stand til at protoniseres af en stærk syre og betragtes som sådan som "svagt basiske, organiske opløsningsmidler". Det mest foretrukne opløsningsmiddel er dioxan.

Tiden for opnåelse af optimale udbytter ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen varierer efter hvilket opløsningsmiddel og hvilken temperatur der anvendes. Omlejringerne gennemføres hensigtsmæssigt ved det valgte opløsningsmiddels kogepunkt og for de opløsningsmidlers vedkommende, som koger i den nedre del af de ovenfor anførte intervaller, kan der kræves tilsvarende længere reaktionstider, f.eks. indtil 48 timer, end for de opløsningsmidler, der koger ved højere temperaturer. F.eks. kræver omlejringer i dioxan i almindelighed tider fra 7 til 15 timer for opnåelse af optimale resultater, hvorimod de, der udføres i methylisobutylketon, i almindelighed kræver tider fra 1 til 8 timer. Udbytterne ved omlejringerne afhænger, men i mindre grad, af koncentrationen af katalysator i opløsningsmidlet, og tilsvarende længere reaktionstider kræves ved lavere katalysatorkoncentrationer.

Det foretrækkes især at anvende dioxan som organisk opløsningsmiddel, fordi penicillansyresulfoxidet kan opløses i dette opløsningsmiddel i høj koncentration, og der er i almindelighed ikke noget fald i udbyttet ved forøgelse af koncentrationen indtil størrelsesordenen 35%.

Mængden af stærk syre, som anvendes ved omlejringerne, bør i almindelighed ikke overstige 1,0 mol pr. mol penicillansyresulfoxid; i almindelighed foretrækkes det dog at anvende den i mængder på fra 0,05 til 0,5 mol pr. mol penicillansyresulfoxid.

Mængden af nitrogenholdig base, som anvendes ved omlejringerne, bør i almindelighed ikke overstige 1,0 mol pr. mol penicillansyresulfoxid; det foretrækkes dog i almindelighed at anvende den i mængder på fra 0,025 til 0,25 mol pr. mol penicillansyresulfoxid.

Den egnede varighed for en given reaktion kan bestemmes ved undersøgelse af reaktionsopløsningen ved hjælp af en eller flere blandt følgende metoder:

1. Tyndtlagskromatografi, f.eks. på silicagel, udvikling med 3:1:1 n-butanol-eddikesyre-vand og syneliggørelse af pletterne ved behandling med en svovlsyre-spray.
2. Bestemmelse af rotationen efter passende fortynding af reaktionsblandingen med f.eks. chloroform.
3. Bestemmelse af det ultraviolette spektrum for en prøve af reaktionsblandingen, der er passende fortyndet med ethylalkohol. Denne bestemmelse kan ikke tages i brug, når der som reaktionsmedier anvendes ketoniske opløsningsmidler.
4. NMR (kernemagnetisk resonans).

Selv om tilfredsstillende udbytter kan opnås ved at gennemføre reaktionen under normal tilbagesvaling, kan det være muligt at forbedre udbytterne ved indføring af et tørringsmiddel (f.eks. aluminiumoxid, calciumoxid, natriumhydroxid eller molekylsigter), der er inert i forhold til opløsningsmidler i tilbagesvalingens returlinie for fjernelse af vand, som dannes under reaktionen. Alternativt kan vand dannet under reaktionen fjernes ved anvendelse af en fraktioneringskolonne, idet det dannede vand fjernes ved fraktioneret destillation.

Det skal endvidere bemærkes, at den omhandlede fremgangsmåde kan gennemføres ved forhøjede tryk. Herved kan lavere kogende opløsningsmidler anvendes ved temperaturer over deres kogepunkter. Hvis f.eks. omsætningen udføres i en lukket beholder, kan fremgangsmåden under anvendelse af tetrahydrofuran udføres ved 150°C, hvis dette ønskes, uanset at denne temperatur er over tetrahydrofurans tilbagesvalingstemperatur ved atmosfærisk tryk. Indenfor opfindelsens rammer falder således også de nævnte reaktionsbetingelser under anvendelse af forhøjede tryk.

Efter gennemførelse af reaktionen kan saltet fjernes enten før eller efter koncentration af reaktionsblandingen. Såfremt reaktionsopløsningsmidlet er ublandbart med vand, kan komplekset fjernes ved en simpel udvaskning. Hvis reaktionsmediet derimod er blandbart med vand, er det med rensning for øje hensigtsmæssigt at fjerne reaktionsopløsningsmidlet (dette kan ske ved destillation under reduceret tryk), og dernæst rense remanensen ved en passende metode, f.eks. kromatografering på silicagel, etc., eller udfældning ved saltdannelse, fraktioneret krystallisation, etc.

Det har vist sig, at den grad af omdannelse, som opnås ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, kan være en sådan, at komplicerede rensningsmetoder kan undgås, og remanensen kan koncentreres til en opløs-

ning og anvendes direkte i reaktionens næste trin uden isolering eller rensning, eller den kan isoleres og renses ved hjælp af de ovenfor fremhævede metoder.

Produktet kan ekstraheres over i et opløsningsmiddel og anvendes direkte til det følgende trin, eller kan om ønsket renses ved omkrystallisation fra et passende opløsningsmiddel.

Det har således overraskende vist sig, at det, uanset den kendte lære, er muligt og praktisk gennemførligt at omlejre penicillansyresulfoxidet til 3-methylceph-3-em-4-carboxylsyrer med minimal forekomst af decarboxylering. Denne opdagelse frembyder et utal af fordele frem for fremgangsmåden til omlejring af penicillansulfoxidestere, idet man undgår nødvendigheden af først at esterificere penicillansyren eller penicillansyresulfoxidet og efter omlejringen at deesterificere 3-methylceph-3-em-4-carboxylatesteren.

Efter omlejringen kan den i trin (B) dannede 7-acylamidoforbinding N-deacyleres til dannelse af en tilsvarende 7-aminoforbinding og den sidstnævnte kan dernæst silyleres som beskrevet nedenfor og acyleres med et passende acyleringsmiddel.

Metoder til N-deacylering af cephalosporinderivater med 7-acylamidogrupper er kendte og en egnet fremgangsmåde omfatter behandling af en 7-acylamidoceph-3-em-4-carboxylsyresilylester med en imidhalogenid-dannende komponent, omdannelse af det således opnåede imidhalogenid til iminoetheren og dekomponering af den sidstnævnte. Estergruppen kan dernæst fraspaltes ved hydrolyse eller alkoholyse til dannelse af 4-carboxylsyren. Denne N-deacyleringsmetode er beskrevet mere detaljeret i belgisk patentskrift nr. 719.712 og i U.S.A. patentskrifter nr. 3.499.909 og 3.575.970. British patentskrift nr. 1.227.014 omhandler en N-deacyleringsmetode, der ligner den i de ovennævnte litteratursteder omhandlede, bortset fra at andre 4-carboxylsyreestere, d.v.s. andet end silylester, anvendes i 7-acylamidodesacetoxycephalosporinudgangsmaterialet.

Dannelsen af silylesteren i trin (C) sker ved under vandfri betingelser at omsætte en silylforbinding som defineret i trin (C) med 7-acylamidoforbindingen eller et salt heraf, i et inert organisk opløsningsmiddel i nærværelse af en syredeaktiverende tertiær amin.

Egnede inerte opløsningsmidler omfatter bl.a. methylenchlorid, dichlormethan, chloroform, tetrachlorethan, nitromethan, benzen og diethylether.

Egnede syredeaktiverende, tertiære aminer omfatter bl.a. triethylamin, dimethylamin, quinolin, lutidin, pyridin, etc.. Mængden af syredeaktiverende amin, som anvendes, er fortrinsvis ækvivalent med ca. 75% af den totale syre, som udvikles under processen.

Eksempler på nogle egnede silylforbindelser til trin (C) er: trimethylchlorsilan, hexamethyldisilazan, triethylchlorsilan, methyl-trichlorsilan, dimethyldichlorsilan, triethylbromsilan, tri-n-propylchlorsilan, dimethyldichlorsilan, triethylbromsilan, tri-n-propylchlorsilan, brommethyldimethylchlorsilan, tri-n-butylchlorsilan, methyl-diethylchlorsilan, dimethylethylchlorsilan, phenyldimethylbromsilan, benzylmethylethylchlorsilan, phenylethylmethylchlorsilan, triphenylchlorsilan, triphenylfluorsilan, tri-o-tolyl-chlorsilan, tri-p-dimethylaminophenylchlorsilan, N-ethyltriethylsilylamin, hexaethyldisilazan, triphenylsilylamin, tri-n-propylsilylamin, tetraethyldimethyldisilazan, tetramethyldiethyldisilazan, tetramethyldiphenyldisilazan, hexaphenyldisilazan, hexa-p-tolyl-disilazan, etc.. Den samme virkning frembringes af hexa-alkylcyclotrisilazaner eller octa-alkylcyclotetrasilazaner. Andre egnede silyleringsmidler er silylamider og silylureider, såsom trialkylsilylacetamid og et bis-trialkylsilylacetamid. De mest foretrukne silylforbindelser er trimethylchlorsilan og dimethyldichlorsilan.

Det i trin (D) fremstillede iminohalogenid er fortrinsvis et iminohalogenid eller -bromid, der kan fremstilles ved omsætning af silylesteren for trin (C) med et overskud, f.eks. 2 eller flere mol pr. mol silylester, af et halogeneringsmiddel, såsom phosphorpentachlorid, phosphorpentabromid, phosphortribromid, phosphortrichlorid, oxalylchlorid, p-toluensulfonsyrehalogenid, phosphoroxychlorid, phosgen, etc. under vandfrie betingelser i et inert organisk opløsningsmiddel i nærværelse af en syredeaktiverende, tertiær amin ved temperaturer, der fortrinsvis er under 0°C og mest foretrukket ca. -20°C til -60°C .

Iminoetheren i trin (E) dannes ved omsætning af iminohalogenidet, fortrinsvis under vandfrie betingelser, med en primær eller sekundær alkohol, fortrinsvis ved temperaturer under 0°C og mest foretrukket mellem -10°C og -70°C .

Eksempler på egnede alkoholer til dannelse af iminoethrene er primære og sekundære alkoholer med den almene formel R^7OH , hvori R^7 er udvalgt fra gruppen bestående af (A) (lavere)alkyl med 1-12 carbonatomer, fortrinsvis med 1-3 carbonatomer, såsom methanol, ethanol, propanol, isopropanol, n-butanol, amylalkohol, decanol, etc.; (B) phenylalkyl med 1-7 alkylcarbonatomer, såsom benzylalkohol, 2-phenylethanol-1, etc.; (C) cycloalkyl, såsom cyclohexylalkohol, etc.; (D) hydroxyalkyl med 2-12 carbonatomer, fortrinsvis mindst 3 carbonatomer, såsom 1,6-hexandiol, etc.; (E) alkoxyalkyl med 3-12 carbonatomer, såsom 2-methoxyethanol, 2-isopropoxyethanol, 2-butoxyethanol, etc.; (F) aryloxyalkyl med 3-7 carbonatomer i den alifatiske kæde, såsom 2-p-chlorphenoxyethanol, etc.; (G) aralkoxyalkyl med 3-7 carbonatomer i den alifatiske kæde, såsom 2-(p-methoxybenzyloxy)-ethanol, etc.;

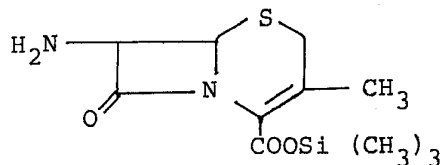
(H) hydroxyalkoxyalkyl med 4-7 carbonatomer, såsom diglycol. Også blandinger af disse alkoholer er egnede til dannelse af iminoethrene.

Efter dannelse af iminoetheren skal iminobindingen brydes til dannelse af 7-aminodeacetoxycephalosporansyre (7-ADCA) eller som forklaret nedenfor et silylderivat deraf. Denne proces udføres ved mild hydrolyse eller alkoholyse. Brugen af silylestrene simplificerer processen, da silylesteren hydrolyserer samtidig med spaltningen af iminobindingen, således at man undgår nødvendigheden af et separat trin til spaltning af 4-carboxylestrene.

Dannelsen af 7-ADCA ved hjælp af fremgangsmåden ifølge opfindelsen er belyst i det følgende eksempel:

2,23 g af N-ethylpiperidinsaltet af N-phenacetyl-3-desacetoxy-7-aminocephalosporansyre suspenderedes i 18 ml methylenchlorid, og efter tilsætning af 1,3 ml dimethylanilin tilsattes 1 ml trimethylchlorsilan til dannelse af den tilsvarende trimethylsilylester. Efter 1 times forløb afkøledes blandingen til -50°C , og 1,1 g PCl_5 tilsattes. I 2 1/4 time holdtes temperaturen på -40°C og sænkedes dernæst til -65°C . En opløsning af 0,3 ml dimethylanilin og 12 ml butanol sættes til den afkølede blanding, og dernæst holdtes temperaturen i 2 1/4 time på -40°C . Reaktionsblandingen hældtes på en blanding af 35 ml vand og 17 ml methanol og bragtes på en gang til en pH-værdi på 3,5 ved hjælp af ammoniumbicarbonat. Efter ca. 20 timers henstand ved 5°C frafiltre-redes bundfaldet, udvaskedes med methanol-vand (1:1), methylenchlorid og acetone, samt tørredes til opnåelse af 0,936 g (92% udbytte) af desacetoxy-7-aminocephalosporansyre.

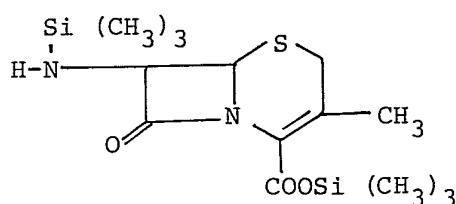
Monosilylderivatet af 7-ADCA kan fremstilles ved omsætning af det under trin (F) dannede 7-ADCA med ca. et mol af en silylforbindelse, som defineret i trin (C), pr. mol 7-ADCA. Som eksempel kan 7-ADCA omsættes med ca. en ækvimolær mængde trimethylchlorsilan i et passende, vandfrit, inert, organisk opløsningsmiddel, i nærværelse af triethylamin til dannelse af det monosilylerede derivat med formlen



Alternativt kan denne monosilylerede 7-ADCA fremstilles ved at gennemføre iminospaltningsreaktionen i trin (F) i nærværelse af i det mindst ca. et molært overskud af en silylforbindelse, som defineret i trin (C). Ved denne fremgangsmåde kan det ønskede monosilylderivat fremstilles uden nødvendigheden af først at isolere 7-ADCA.

Endnu en fremgangsmåde til fremstilling af monosilyleret 7-ADCA indebærer, at iminoetherderivatet i trin (F) underkastes alkoholysen og termisk spaltning i nærværelse af mindst ca. et molært overskud af en silylforbindelse, som defineret i trin (C). Denne metode tillader også, at monosilylderivatet kan dannes uden først at fremstille og isolere 7-ADCA.

Disilylderivatet af 7-ADCA kan fremstilles analogt med de ovenfor diskutererede metoder til fremstilling af monosilylerede 7-ADCA. Den under trin (F) dannede 7-ADCA kan således omsættes med mindst ca. et dobbelt molært overskud af en silylforbindelse, som defineret i trin (C), under de samme reaktionsbetingelser, som omhandlet ovenfor i forbindelse med trin (C) og i forbindelse med fremstilling af monosilyleret 7-ADCA, d.v.s. i et i det væsentlige vandfrit, inert, organisk opløsningsmiddel og i nærværelse af en syredeaktiverende, tertiær amin. Som eksempel kan 7-ADCA omsættes med trimethylchlorsilan i methylenchlorid i nærværelse af triethylamin og i et forhold på ca. to mol trimethylchlorsilan pr. mol 7-ADCA til dannelselse af den disilylerede 7-ADCA med formlen



Alternativt kan iminospaltningsreaktionstrinnet (F) gennemføres i nærværelse af mindst ca. dobbelt molært overskud af en silylforbindelse, som defineret i trin (C) til dannelselse af det disilylerede 7-ADCA-derivat. Denne metode tillader dannelselse af det ønskede disilylderivat uden nødvendigheden af først at danne og isolere 7-ADCA.

Endnu en metode til fremstilling af disilyleret 7-ADCA medfører, at iminoetherderivatet i trin (F) underkastes alkoholyse og termisk spaltning i nærværelse af mindst ca. et dobbelt molært overskud af en silylforbindelse, som defineret i trin (C). Denne metode tillader også fremstilling af det ønskede disilylderivat uden nødvendigheden af først at isolere 7-ADCA.

Enten den mono- eller disilylerede 7-ADCA eller et N-beskyttet derivat deraf kan dernæst N-acyleres med phenylglycylchlorid, hydrochlorid til dannelse af silyleret cephalixin, som efter isolering kan omsættes med et overskud af acetone, fortrinsvis ved en temperatur fra ca. -20°C til ca. 50°C og ved en pH-værdi fra ca. 5 til ca. 9. Selv om en vis omsætning vil finde sted, uanset hvilket molært forhold der anvendes mellem reaktanterne, foretrækkes det til opnåelse af størst mulige udbytter at anvende et molært overskud af acetonen. Reaktionsblandingens pH-værdi bør fortrinsvis være fra ca. 5 til ca. 9 og fortrinsvis på den basiske side. pH-værdien kan indstilles på dette interval, om nødvendigt ved tilsætning af et basisk materiale, som f.eks. natriumhydroxid, natriumcarbonat, kaliumhydroxid, kaliumcarbonat, ammoniumhydroxid, organiske aminer (f.eks. triethylamin), etc.. Temperaturen under reaktionen er ikke kritisk. Reaktionen vil forløbe tilfredsstillende ved stuetemperatur og kan fremmes ved opvarmning. Alle silylgrupper fjernes fra det silylerede hetacephalexin ved hydrolyse eller alkoholyse til dannelse af det ønskede hetacephalexin-slutprodukt.

Belgisk patentskrift nr. 737.761 omhandler N-acylering med konventionelle acyleringsmidler af mono- eller disilyleret 7-ADCA, som er blevet fremstillet ved en anden og mere kompliceret metode. Ingen af de her omhandlede, hidtil ukendte fremgangsmåder til fremstilling af monosilyleret eller disilyleret 7-ADCA er åbenbart i dette patentskrift, og der er heller ikke omhandlet det nye og værdifulde chlorid, hydrochlorid-acyleringstrin. Britisk patentskrift nr. 1.227.014 beskriver N-acylering af 7-ADCA-estere, men kun 2,2,2-trichlorethyl-, benzyloxymethyl-, t-butyl-, p-methoxy-, 3,5-dimethoxybenzyl- og p-methoxybenzylestrene anvendes ved denne fremgangsmåde.

Selv om et hvilket som helst af de phenylglycinderivater, som sædvanligvis anvendes til acylering af 6-APA eller 7-ACA eller derivater deraf, kan anvendes til acylering af den omhandlede mono- eller disilylerede 7-ADCA, anvendes her phenylglycylchlorid, hydrochlorid som acyleringsmiddel. Acyleringstrinnet (H) i fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse er et hidtil ukendt trin, eftersom der ikke

findes kendt teknik, der åbenbarer acylering af silyleret 7-ADCA med syrehalogenid, hydrohalogenid-acyleringsmidler. Anvendelsen af den her omhandlede, særlige acyleringsproces fører til højere udbytter end anvendelsen af konventionelle acyleringsmidler.

De til acyleringsreaktionen anvendelige opløsningsmidler er velkendte for fagmanden og omfatter inerte, ikke-vandige, organiske opløsningsmidler, såsom tetrahydrofuran, dimethylformamid, methylenchlorid, ethylenchlorid og acetonitril.

Det foretrukne temperaturinterval for acyleringstrinnet er fra ca. -20°C til ca. $+70^{\circ}\text{C}$. Temperaturen er dog ikke kritisk, og temperaturer, som er højere eller lavere end de, der ligger indenfor de foretrukne grænser, kan anvendes.

Selv om en vis omsætning vil finde sted, uanset hvilket molært forhold der anvendes mellem reaktanterne, foretrækkes det for opnåelse af de største udbytter at anvende et molært overskud af acyleringsmidlet.

Alternativt kan den silylerede hetacephalexin fremstilles "in situ" under acyleringstrin (H). Monosilyl- eller disilylderivatet af 7-ADCA kan således acyleres med phenylglycylchlorid, hydrochlorid i et inert, ikke-vandigt organisk opløsningsmiddelsystem i nærværelse af et molært overskud af acetone. Ved denne fremgangsmåde dannes silyleret hetacephalexin under acyleringstrinnet uden nødvendigheden af at danne og isolere silyleret cephalalexin. Efter afslutning af acyleringsreaktionen fjernes alle silylgrupper ved hydrolyse eller alkoholyse til dannelselse af det ønskede hetacephalexin-slutprodukt.

Ved en yderligere fremgangsmåde til fremstilling af hetacephalexin kan cephalalexin fremstilles ved fjernelse af alle silylgrupper fra silyleret cephalalexin, f.eks. ved hydrolyse eller alkoholyse, og cephalalexin kan dernæst omsættes med et molært overskud af acetone til fremstilling af hetacephalexin. De foretrukne reaktionsforbindelser for denne proces er i det væsentlige de samme som de ovenfor beskrevne til fremstilling af silyleret hetacephalexin ud fra silyleret cephalalexin, d.v.s. en temperatur fra ca. -20°C til ca. 50°C og en pH-værdi fra ca. 5 til ca. 9.

Hetacephalexin fremstillet i overensstemmelse med den foreliggende opfindelse kan om ønsket omdannes på i og for sig kendt måde til et ikke-toxisk, farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

Eksempel 1Fremstilling af 7-(phenoxyacetamido)desacetoxyccephalosporansyre(2) ved omlejring af penicillin V syresulfoxid (1)

Pyridin-di(phosphorsyre)-komplekset (PDPA) fremstilledes på følgende måde: Pyridin (7,9 g, 0,10 mol) sættes portionsvis til en omrørt og isafkølet opløsning af 85% orthophosphorsyre (23,0 g, 0,20 mol) i 100 ml tetrahydrofuran. Det hvide, faste bundfald opsamledes ved filtrering, udvaskedes med THF og ether og tørredes i vakuum over P_2O_5 , udbytte: 25,4 g (92%).

En blanding af penicillin V sulfoxid (18,3 g, 0,050 mol), PDPA (1,38 g, 0,005 mol) og vandfri dioxan (300 ml) opvarmedes under tilbagesvaling (oliebad) i 8 timer. Den tilbagesvalende dioxan førtes igennem Linde 4A molekylsigter (~ 100 g) i et Soxhlet-apparat, før den returneredes til kolben. Opløsningsmidlet fjernedes under reduceret tryk, og remanensen behandledes med en blanding af ethylacetat (200 ml) og vand (50 ml). Ethylacetatlaget ekstraheredes med 1N vandig natriumbicarbonat (60 ml). Bicarbonatekstrakten afkøledes og gjordes sur med fortyndet saltsyre. Det halvfaste bundfald ekstraheredes over i ethylacetat (125 ml). Denne opløsning tørredes ($MgSO_4$) og koncentreredes til tørhed, hvilket gav 14,0 g af et gult fast skum. Ved NMR-spektroskopi under anvendelse af o-toluinsyre som international standard, skønnedes mængden af det ønskede produkt til 6,30 g (36%). Til en kold opløsning af det rå produkt i 25 ml methanol sættes dibenzylamin (7,9 g, 0,040 mol). Efter tilsætning af nogle podekrystaller, udkrystalliserede dibenzylaminsaltet af 2 let. Efter afkøling natten over ved -15° , opsamledes det faste stof ved filtrering og udvaskedes successivt med kold methanol og ether. Der opnåedes 7,5 g (28%) af et hvidt, luftigt, fast stof, smeltepunkt $135-136^\circ$ (dek.). Det infrarøde spektrum for dette salt faldt sammen med det for dibenzylaminsaltet af autentisk 2 (smeltepunkt $141-142^\circ$ (dek.) efter omkrystallisation fra methanol).

Dibenzylaminsaltet rystedes kort med 75 ml ethylacetat og 30 ml 1N saltsyre. Dibenzylamin, hydrochlorid udkrystalliserede fra denne blanding og opsamledes ved filtrering og tørredes (2,5 g, 78%). Ethylacetatlaget tørredes ($MgSO_4$) og koncentreredes til et volumen på ca. 20 ml. Et hvidt fast stof udkrystalliserede let og opsamledes ved filtrering efter afkøling, udbytte 4,1 g (24%), smeltepunkt $173-175^\circ$ (dek.), $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 3450 (NH), 1760 (β -lactamcarbonyl), 1730 (amidcarbonyl) og 1670 cm^{-1} (carbonyl). Det infrarøde spektrum og NMR-spektret faldt sammen med de tilsvarende spektre for en autentisk prøve af 2, smeltepunkt $177-178^\circ$ (dek.) fremstillet ud fra phenoxyacetylchlorid og 7-

aminodesacetoxycephalosporansyre.

Eksempel 2

Omløjring af penicillin V syresulfoxid (1) til 7-(phenoxyacet-amido)desacetoxycephalosporansyre (2) under forskellige betingelser

Det væsentlige af eksempel 1 gentoges under anvendelse af varierende betingelser, såsom 1) forskellige mængdeforhold mellem sulfoxid og sur katalysator; 2) forskellige opløsningsmidler; 3) forskellige reaktionstider; 4) med eller uden et tørringsmiddel; og 5) forskellige reaktionstemperaturer til opnåelse af de nedenfor gengivne resultater:

7-(phenoxyacetamido)desacetoxycephalosporansyre ved omlejring af penicillin V sulfoxid

Eksperiment nr.	M af 1	Katalysator (molækviv.)	Tørrings- middel	Opløsnings- middel	Reaktions- temperatur	Reaktions- tid	Udbytte % af 2		
							Virkeligt (fra NMR)	Isoleret som (øCH ₂) ₂ NH salt	Isoleret (som rene kryst.)
1	10	DDP (0,05)	Mol.	dioxan	tilbage- svaling	3	14	9	
2	"	" (0,2)		"		3	21	15	
3	"	" (0,1)		"		1	9	6	
4	"	" (0,1)		"		2	15	9	
5	"	" (0,1)		"		3	17	11	
6	"	" (0,1)		"		4	18	15	
7	"	" (0,1)		"		5e	22	17	
8	"	" (0,1)		"		3	14	7	
9	50	" (0,1)		"		4	21	17	14
10	"	" (0,1)		MIBK		3	21	23	17
11	10	MDP (0,1)		dioxan		3	24	14	
12	"	" (0,1)		"		5	22	18	
13	"	" (0,1)		MIBK		3e	15	11	
14	"	" (0,1)		dioxan		5e	19	13	
15	"	MDP (0,1)+ TMOF (2,0)		"		5	13	9	
16	50	MDP (0,1)		"		4	23	22	17
17	10	pyr. (0,1)		"		4	3,5	1	
18	"	pyr. TsOH (0,1)		"		3	7	5,5	
19	10	pyr. H ₃ PO ₄ (0,1) ⁴		"		3	10	6	
20	"	pyr. H ₃ PO ₄ (0,1) ⁴		"		8	23	13	

7-(phenoxyacetamido)desacetoxyccephalosporansyre ved omlejring af penicillin V sulfoxid (fortsat)

Eksperi- ment nr.	M mol af 1	Katalysator (molækviv.)	Tørrings- middel	Opløsnings- middel	Reaktions- temperatur	Reaktions- tid	Udbytte % af 2		
							Virkeligt (fra NMR)	Isoleret som (ϕCH_2) ₂ NH salt	Isoleret (som rene kryst.)
21	10	PDPA (0,1)	Mol.	dioxan	tilbagesva- ling	8	28	23	
22	50	PDPA (0,1)		"		8	36	28	24
23	10	H ₃ PO ₄ (0,1)		"		8	12	8	
24	50	P ₂ O ₅ (0,4)		"		8	22	22	
25	2,7	ingen		"		4	0	-	
26	50	ingen		"		7,5	0	-	
27	10	PDPA ^a	Molekyl- sigter	dioxan C	tilbage- svaling	2	12	10	-
28	10	"	"	"	"	4	25	19	-
29	50	"	ingen	"	"	8	30	22,5	20
30	10	"	Ac ₂ O	"	"	4	25	19,5	-
31	50	"	Ac ₂ O	"	"	6	27,5	22	-
32	50	"	Ac ₂ O	"	"	8	26	23,5	18
33	10	"	Ac ₂ O	"	"	8	22	20	
34	10	"	ingen	"	130-35°	1	20	14,5	
35	10	"	Ac ₂ O	"	130-35°	1	21	17	
36	10	"	Ac ₂ O	diglym	105-10°	2,5	23	20	
37	50	"	ingen	"	110-15°	2	19,5	17	
38	10	"	Ac ₂ O	"	125-30°	1	27	25	
39	10	"	Ac ₂ O	"	125-30°	1	18	12,5	
40	10	"	ingen	"	125-30°	1	22,5	14,5	
41	10	"	Ac ₂ O	"	135±2°	1	14	11,5	
42	10	"	ingen	"	135±2°	1	30	15,5	

7-(phenoxyacetamido)desacetoxycephalosporansyre ved omlejring af penicillin V sulfoxid (fortsat)

Eksperi- ment nr.	M mol af 1	Katalysator (molækviv.)	Tørrings- middel	Opløsnings- middel	Reaktions- temperatur	Reaktions- tid	Udbytte % af 2		
							Virkeligt (fra NMR)	Isoleret (OCH_3) ₂ NH Salt	Isoleret (som rene kryst.)
43	10	PDPA ^a	Ac ₂ O	diglym	140-45°	0,5	23	23	
44	10	pyr. H ₃ PO ₃	Molekyl- sigter	dioxan	Tilbage- svaling	5	10	7	
45	50	H ₃ PO ₄	ingen	"	"	16	15	15	6,5
46	10	H ₂ IO ₂	Molekyl- sigter	"	"	4	2	2	
47	10	pyr. oxal- syre	Molekyl- sigter	"	"	8	3	3	
48	10	pyr. O-NO ₂ OO ₂ H	Molekyl- sigter	"	"	4	2	1,5	
49	10	p-NH ₂ SO ₃ H	ingen	"	"	16		5	
50	10	PDPA	ingen	DMF	105-10°	2,25		3	
51	10	PDPA	ingen	THF	Tilbage- svaling				
52	10	PDPA	ingen	MIBK	"	3	10	10	
53	10	PDPA	MgSO ₄	dioxan	"	4	8	5	
54	10	PDPA	B ₂ O ₃	"	"	4	5	3	
55	10	PDPA	CuSO ₄	"	"	4		0	
56	10	ØN(CH ₃) ₂ , 2H ₃ PO ₄	Molekyl- sigter	"	"	10	16	11	
57	10	ØNH ₂ 2H ₃ PO ₄	"	"	"	8	15	9	
58	10	Et ₃ N, 2H ₃ PO ₄	"	"	"	6	2	2	
59	10	2-picolin, 2H ₃ PO ₄	"	"	"	8	12,5	9,5	

7-(phenoxyacetamido)desacetoxycephalosporansyre ved omlejring af penicillin V sulfoxid (fortsat)

Eksperi- ment nr.	M mol af 1	Katalysator (molekviv.)	Tørrings- middel	Opløsnings- middel	Reaktions- temperatur	Reaktions- tid	Udbytte % af 2	
							Virkeligt (fra NMR)	Isoleret ($(\text{CH}_2)_2\text{NH}$ sølt som kryst.)
60	10	4-picolin, $2\text{H}_3\text{PO}_4$	Molekyl- sigter	dioxan	Tilbage- svaling	5	19,5	14
61	10	quinolin, $2\text{H}_3\text{PO}_4$	Molekyl- sigter	"	"	8	26	19,5
62	10	quinolin, $2\text{H}_3\text{PO}_4$	Ac_2O	"	"	8	21	18,5
63	50	quinolin, $2\text{H}_3\text{PO}_4$	ingen	"	"	8	25	23
64	10	isoquinolin, $2\text{H}_3\text{PO}_4$	Ac_2O	"	"	8	20,5	14
65	100	PDPA	ingen	"	"	8	20	18

24

- PDPA: pyridin-di(phosphorsyre)-kompleks; 0,1 molækvivalent katalysator anvendtes i alle eksperimenter.
- I eksperimenterne med molekylsigter (Linde 4A; ~2 g pr. mmol sulfoxid) anbragtes tørringsmidler i et Sixhlet-apparat; de andre tørringsmidler (2 molækvivalenter) var dele af reaktionsblandingen.
- 0,17 M.-opløsninger anvendtes, bortset fra eksperiment 65, som var 0,20 molar.
- Den i dette eksperiment anvendte dioxan var ikke destilleret fra LiAlH_4 , men blot led gennem aluminiumoxid.
- Intet tørringsmiddel.
- TMO = trimethylorthoformiat.
Pyridin-di(phosphorsyre)
Monopyridiniumdichlormethylphosphonat (MDP)
Dipyridiniumdichlormethylphosphonat (DDP)
Pyridinium-p-toluensulfonat (PYR, TsOH)
Pyridin (PYR)

144096

Eksempel 3Omlejring af (1) til dibenzylaminsalt af (2)

En blanding af penicillin V sulfoxid (18,3 g, 0,05 mol) og P_2O_5 (2,84 g, 0,02 mol) omrørtes med dioxan (300 ml) og opvarmedes på oliebad under tilbagesvaling i 8 timer. Reaktionsblandingen filtreredes dernæst, og det faste stof udvaskedes med dioxan. De forenede filtrater koncentreredes, og remanensen opsamledes i ethylacetat (100 ml) og udvaskedes med vand (2 x 50 ml). Efter tørring over $MgSO_4$ fjernedes opløsningsmidlet, og der opnåedes 15,3 g af et gullig-brunt skum. En prøve blandet med o-toluensyre analyseredes ved NMR-spektroskopi og antydede et udbytte på 22% af 2. Det rå 2 omdannedes dernæst til det rene dibenzylaminsalt af 2 på følgende måde. Skummet (14,8 g) opløstes i methanol (35 ml), og dibenzylamin (7,9 g, 0,04 mol) tilsattes. Efter afkøling natten over ved $-10^{\circ}C$ frafiltreredes det resulterende bundfald, udvaskedes med en smule kold methanol og tørredes til et udbytte på 5,8 g (22%) af et lysfarvet, fast stof, smeltepunkt $135-136^{\circ}$ (dek.). Det faste stof identificeredes som dibenzylaminsaltet af 7-(phenoxyacetamido)desacetoxycephalosporansyre.

Eksempel 4Omlejring af (1) til (2)

En blanding af penicillin V sulfoxid (18,3 g, 0,05 mol), PDPA (1,38 g, 0,005 mol) og bis(2-methoxyethyl)ether (diglym; 300 ml) omrørtes ved $110-115^{\circ}$ i 2 timer. Reaktionsblandingen oparbejdedes som i eksperiment 3 til opnåelse af 4,75 g (17%) af dibenzylaminsaltet, smeltepunkt $130-134^{\circ}$ (dek.), hvorfra 1,75 g (10%) 7-(phenoxyacetamido)desacetoxycephalosporansyre, smeltepunkt $168-170^{\circ}$ (dek.), isoleredes.

Eksempel 5Omlejring af (1) til (2)

En blanding af penicillin V sulfoxid (18,3 g, 0,050 mol) 85% orthophosphorsyre (0,49 g, 0,0043 mol), og dioxan (300 ml) opvarmedes under tilbagesvaling i 16 timer. Reaktionsblandingen oparbejdedes som i eksperiment 3 til opnåelse af 4,0 g (15%) af dibenzylaminsaltet, smeltepunkt $130-132^{\circ}$ (dek.), hvorfra 1,13 g (6,5%) 7-(phenoxyacetamido)desacetoxycephalosporansyre, smeltepunkt $172-173^{\circ}$ (dek.), isoleredes.

Eksempel 6Omlejring af (1) til (2)

En blanding af penicillin V sulfoxid (18,3 g, 0,050 mol), quinolin

(0,65 g, 0,0050 mol), 85% orthophosphorsyre (0,98 g, 0,0085 mol) og dioxan (300 ml) opvarmedes under tilbagesvaling i 8 timer. Reaktionsblandingen oparbejdedes som i eksperiment 3 til dannelsen af 6,3 g (23%) af dibenzylaminsaltet, smeltepunkt 135-136° (dek.), hvorfra 3,5 g (20%) 7-(phenoxyacetamido)desacetoxycephalosporansyre, smeltepunkt 174-175° (dek.), isoleredes.

Eksempel 7

Omløjring af penicillin V syresulfoxid til 7-(phenoxyacetamido)-desacetoxycephalosporansyre

P₂O₅ (123,0 g, 0,866 mol) sættes til 5,0 liter tør dioxan og dernæst tilsættes 47,0 ml (2,60 mol) deioniseret vand og 27,4 ml pyridin. Opslæmningen omrøres og bringes til tilbagesvaling. Til den tilbagesvalende opslæmning sættes en dioxanopløsning af 1000 g (2,60 mol) penicillin V sulfoxidmonohydrat i 10 liter dioxan, kontinuert ved konstant hastighed, så det tager 8 timer. Da reaktionen er afsluttet (ved T.L.C.), afkøles opslæmningen til 30-50° og filtreres dernæst og udvaskes med dioxan til at fuldstændiggøre overføringen af materialer. Filtratet og vaskevæskerne forenes, og rumfanget reduceres under vakuum til fjernelse af det meste af dioxanen. 10,0 liter methylenchlorid (MeCl₂) sættes til olien, og opløsningen omrøres. 15 liter deioniseret vand sættes til MeCl₂-opløsningen, og faserne omrøres grundigt. pH-værdien bør indstilles på 1,8 med HCl. Faserne skilles, og vandfasen kastes bort. Den MeCl₂-rige fase omrøres, og 15,0 liter deioniseret vand tilsættes. 460 g (5,5 mol) NaHCO₃ sættes til den omrørte blanding. pH-værdien indstilles på 8,3-8,4 med 10% NaOH, og faserne omrøres i 15-20 minutter (20°C), og MeCl₂-fasen kastes bort. Den vandige fase omrøres, og 10,0 liter ny MeCl₂ tilsættes, og pH-værdien indstilles på 1,8 med 6N HCl. Faserne omrøres i 15 minutter, og det MeCl₂-rige lag fraskilles og opbevares. En anden ekstraktion på den vandige fase udføres med 5 liter MeCl₂. De forenede, afvandede MeCl₂-faser tørres. MeCl₂-opløsningen befries for MeCl₂ ved vakuumdestillation over i et glas. Udbyttet er 400 g af en forbindelse analyseret ved IR, NMR og iodometrisk undersøgelse som ren 7-(phenoxyacetamido)desacetoxycephalosporansyre.

Eksempel 8

Omløjring af penicillin V syresulfoxid til 7-(phenoxyacetamido)-desacetoxycephalosporansyre, dibenzylaminsalt

Penicillin V sulfoxid (18,3 g, 0,05 mol), pyridin (0,40 g, 0,005

mol) og orthophosphorsyre (3 g af en 75% opløsning, 0,026 mol) i vandfri dioxan (300 ml) omrørtes og opvarmedes under tilbagesvaling i 6 timer på oliebad ved ca. 135° . Dernæst fjernedes opløsningsmidlet, ethylacetat (100 ml) sættes til remanensen, og opløsningen udvaskedes med vand (2 x 50 ml). Det organiske lag tørredes over MgSO_4 , og opløsningsmidlet fjernedes, hvorved 17 g af et gullig-brunt skum opnåedes. Skummet opløstes i methanol (35 ml) og dibenzylamin (7,9 g, 0,040 mol) tilsattes, og den resulterende blanding afkøledes 1 time ved -10 til -15° . Det resulterende bundfald frafiltreredes, udvaskedes med kold methanol og tørredes, hvorved der opnåedes 7,6 g (28,2%) af et lyst, tanfarvet, fast stof, smeltepunkt $133-135^{\circ}$ (dek.).

Eksempel 9

Fremstilling af 7-aminodeacetoxycephalosporansyre (7-amino-3-methylceph-3-em-4-carboxylsyre) (3) ud fra 7-(phenoxyacetamido)desacetoxycephalosporansyre (7-phenoxyacetamido)-3-methylceph-3-em-4-carboxylsyre) (2)

En opløsning af trimethylchlorsilan (0,65 g, 6,0 mmol) i 5 ml CH_2Cl_2 sættes dråbevis i løbet af 3,5 minutter til en omrørt blanding af 2 (1,74 g, 5,0 mmol), trimethylamin (0,50 g, 5,0 mmol) og N,N-dimethylanilin (1,2 g, 10,0 mmol) i 30 ml CH_2Cl_2 ved stuetemperatur under omrøring. Blandingen omrørtes yderligere 30 minutter, og dernæst afkøledes til -55°C . Phosphorpentachlorid (1,15 g, 5,5 mmol) tilsattes, og temperaturen holdtes på -40° under omrøring i 2 timer, hvorefter der igen afkøledes til 60°C , og 15 ml methylalkohol og 0,3 g dimethylanilin tilsattes hurtigt på 3 minutter (temperaturen steg til -50°C). Den resulterende blanding omrørtes ved $-40^{\circ} \pm 4^{\circ}\text{C}$ i 2 timer og hældtes på en iskold blanding af vand (25 ml) og methanol (12 ml) under omrøring. Den omrørte blandings pH-værdi indstilledes på 3,5 (fra starten 1) med ammoniumcarbonat. Blandingen afkøledes i køleskab i 18 timer, og det faste bundfald opsamledes ved filtrering. Det faste stof udvaskedes med ≈ 15 ml portioner isvand (2 gange), methanol (2 gange) og ether. Det faste stof tørredes i vakuum over P_2O_5 til udbytte på 0,83 g (78%) af et hvidt krystallinsk stof, der bestemtes at være identisk med autentisk 3.

Eksempel 10Fremstilling af di(trimethylsilyl)-7-aminodeacetoxycephalosporansyre

Trimethylchlorsilan (2,5 g, 0,022 mol) i tør methylenchlorid (5 ml) sættes langsomt til en omrørt, kold (isbad) blanding af 7-ADCA (2,14 g, 0,01 mol) og triethylamin (2,22 g, 0,022 mol) i tør methylenchlorid (25 ml) med en sådan hastighed, at reaktionsblandingens temperatur holdtes under 10°C. Da tilsætningen er ovre, opretholdes omrøringen ved 5-10°C i 2 timer yderligere, og reaktionsblandingen koncentrerendes under vakuum. n-Hexan (30 ml) sættes til remanensen, og blandingen omrørtes og filtreredes. Filtratet koncentrerendes under reduceret tryk og gav 3,1 g (88%) af en olie, der størknede ved skrabning. Det faste stof opløstes i den mindst mulige mængde hexan og afkøledes, hvorved der dannedes silkeagtige, hvide krystaller. En del centrifugeredes, og det faste stof viste sig at have et smeltepunkt på 64-80°C. IR-spektret og NMR-spektret (benzen) for forbindelsen er i overensstemmelse med den formodede struktur. Forbindelsen er temmelig opløselig i benzen og n-hexan.

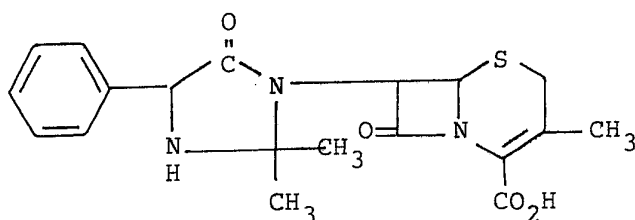
Eksempel 11Fremstilling af mono- og disilylerede 7-ADCA-derivater

4,2 g phenoxyacetamidodesacetoxycephalosporin omrørtes i 90 cm³ methylenchlorid, og 2,1 cm³ triethylamin tilsattes efterfulgt af 7,0 cm³ DMA. Opløsningen afkøledes til 10°C, og 3,1 cm³ trimethylchlorsilan tilsattes ved en temperatur under 25°C. Reaktionsblandingen afkøledes til -40°C, og 4,9 g PCl₅ tilsattes. Reaktionsblandingen holdtes på -40°C i 2 timer og afkøledes dernæst til -70°C. 125 cm³ methanol tilsattes, og temperaturen fik lov at stige til 38°C i løbet af 4 timer. Opløsningsmidlerne fjernedes ved vakuumdestillation ved 20°C, og remanensen genopløstes i 30 cm³ methylenchlorid. Dernæst tilsattes 3,33 g triethylamin ved 0-10°C efterfulgt af 3,6 g trimethylchlorsilan ved 5-10°C. Omrøringen fortsattes i 2 timer ved 10-15°C. Dernæst tilsattes 30 cm³ n-hexan, og blandingen filtreredes. Filtratet koncentrerendes til en remanens under reduceret tryk og gav efter skrabning og triturering med hexan et udbytte på 3,1 g af et fast stof; smeltepunkt 64-80°C. NMR og IR var i overensstemmelse med den formodede struktur for di(trimethylsilyl)-7-ADCA. En lille smule af det faste stof destil-

leredes også ved $140^{\circ}/0,1$ mm til opnåelse af en viskos gummi, der størknede ved skrabning, og hvis IR og NMR var i overensstemmelse med den formodede struktur. Forbindelsen var meget opløselig i benzen, CH_2Cl_2 og hexan. Hvis det monosilylerede derivat ønskes, tilsættes dernæst 1,45 g dimethyldichlorsilan i stedet for 3,6 g TMS, og produktet oparbejdes på lignende måde, bortset fra at når filtratet koncentrerer til en remanens, anvendes remanensen direkte i det næste acyleringstrin og isoleres ikke som et fast stof eller en destillerbar gummi. De mono- eller disilylerede derivater er værdifulde forbindelser, der kan anvendes direkte i efterfølgende acyleringsreaktioner.

Eksempel 12

Fremstilling af 7-(2,2-dimethyl-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl)-3-methylceph-3-em-4-carboxylsyre



0,10 mol 7-ADCA anbringes i 300 ml vandfri methylenchlorid ved $0-10^{\circ}\text{C}$. 28,0 ml (0,204 mol) triethylamin og 15,0 ml (0,118 mol) dimethylanilin tilsættes. Langsomt tilsættes 25,4 ml (0,2 mol) trimethylchlorsilan, idet temperaturen holdes på $5-10^{\circ}\text{C}$. Blandingen tilbagesvales i 30 minutter ved 43°C eller omrøres i 2 timer ved $5-10^{\circ}\text{C}$. Blandingen afkøles til $0-5^{\circ}\text{C}$, og langsomt tilsættes 0,1 mol phenylglycinchlorid, hydrochlorid under omrøring. Der omrøres i 1,5 til 2 timer ved $0,5^{\circ}\text{C}$.

30 ml triethylamin sættes til den vandfrie acyleringsblanding. Straks tilsættes 75 ml acetone (afkølet til $0-5^{\circ}\text{C}$) efterfulgt af 300 ml vand af $0-5^{\circ}\text{C}$. Der omrøres i 15 minutter, og pH-værdien bringes i intervallet fra 7,5 til 8,5 med 6N HCl eller triethylamin, hvis ikke den er i dette interval. Der filtreres gennem filterhjälpemiddel, og kagen udvaskes med 75 ml koldt vand og 75 ml methylenchlorid. Vaskevæskerne sættes til filtratet.

Filtraterne adskilles. Til vandfasen sættes yderligere 150 ml methylenchlorid. Der omrøres 5 minutter og adskilles. Til den vandige fase sættes 300 ml acetone, og pH-værdien indstilles på 8,5-8,9 med 10% natriumhydroxid. Reaktionsblandingen afkøles i 16-20 timer ved

0-5°C. De resulterende krystaller opsamles og bestemmes at være 7-(2,2-dimethyl-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl)-3-methylceph-3-em-4-carboxylsyre; smeltepunkt (som natriumsalt) 205°C dekomponering.

Analyse beregnet for $C_{19}H_{20}N_3O_4Na \cdot H_2O$

C. 53,39; H. 5,19; N. 9,83.

Fundet:

C. 53,63; H. 5,00; N. 9,76.

H_2O . 4,30 (Karl Fischer)

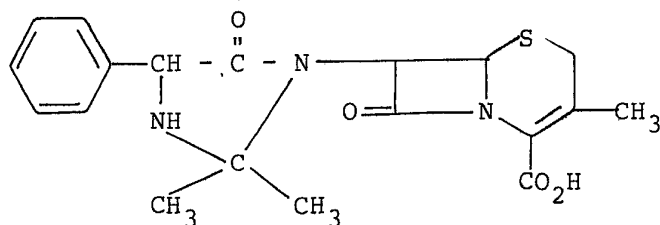
IR (KBr); 3600-2600 cm^{-1} (H_2O , NH, CH_2 , CH_3 og CH'er)
1760 cm^{-1} (β -lactamcarbonyl), 1690 cm^{-1} (amidcarbonyl), 1590 cm^{-1} (carboxylatcarbonyl og C=C), 710 cm^{-1} monosubstitueret phenyl.

NMR (100 MHz) 20 mg. Prøve i 0,4 ml D_2O med 2 dråber 0,1 NHC1:
kemisk skift i ppm fra TSP; 7,52 (S, 5H'er monosubstitueret phenyl),
5,71 (1S, 1H, CH- N^-), 5,28 (AB, 2H'er β -lactam CH'er), 3,48 (AB,
2H'er, S- CH_2 -C=), 2,26 (S, 3H'er= C- CH_3), 1,88 og 1,80 (to S'er,
6 H'er C(CH_3)).

Denne forbindelse viste sig at inhibere *D. pneumoniae* (+5% serum)
ved en koncentration ved 0,3 $\mu g/ml$, *Str. pyogenes* (+5% serum) ved
0,3 $\mu g/ml$, *S. aureus* Smith ved 0,6 $\mu g/ml$, *Sal. enteritidis* ved
4 $\mu g/ml$ og *Pr. mirabilis* ved 8 $\mu g/ml$.

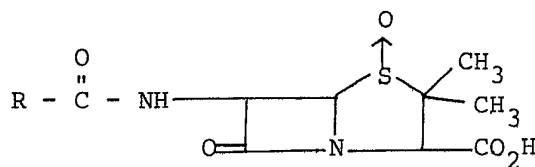
P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåde til fremstilling af hetacephalexin med formlen



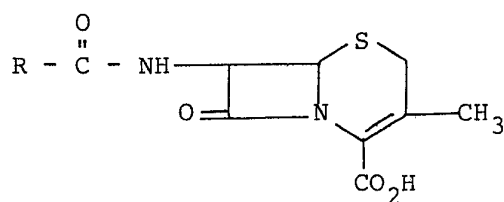
eller ikke-toxiske, farmaceutisk acceptable salte deraf, som omfatter følgende trin:

A) oxidering af en ved fermentering fremstillet penicillin eller salt deraf til fremstilling af et penicillinsulfoxid med formlen



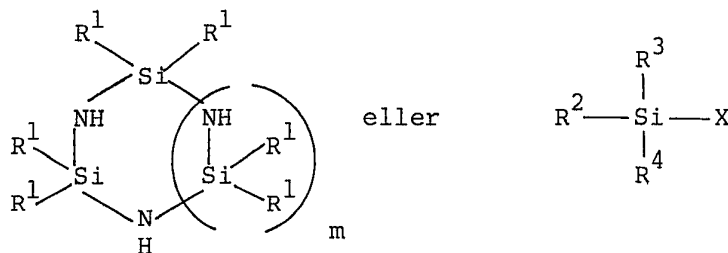
hvor R betegner sidekæden af en ved fermentering fremstillet penicillin,

B) omdannelse af penicillinsulfoxidet til en cephalosporansyreforbindelse med formlen

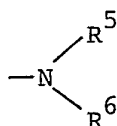


hvor R har den ovenfor anførte betydning,

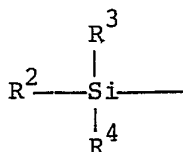
C) omsætning af cephalosporansyreforbindelsen med en silylforbindelse med formlen



hvor R^2 , R^3 og R^4 betegner hydrogen, halogen, (lavere)alkyl, halogen-(lavere)alkyl, phenyl, benzyl, tolyl eller dimethylaminophenyl, idet mindst én af grupperne R^2 , R^3 og R^4 er forskellig fra halogen eller hydrogen, R^1 betegner (lavere)alkyl, m betegner et helt tal 1 eller 2, og X betegner halogen eller



hvor R^5 betegner hydrogen eller (lavere)alkyl, og R^6 betegner hydrogen, (lavere)alkyl eller



hvor R^2 , R^3 og R^4 har den ovenfor anførte betydning, under vandfrie betingelser, i et inert opløsningsmiddel og i nærværelse af en syredeaktiverende tertiær amin, til dannelse af den tilsvarende silyl-ester af cephalosporansyreforbindelsen,

D) omsætning af silylesteren med et overskud af et halogeneringsmiddel under vandfrie betingelser, i et inert opløsningsmiddel og i nærværelse af en syredeaktiverende tertiær amin, til dannelse af det tilsvarende iminohalogenid,

E) omsætning af iminohalogenidet med en alkohol udvalgt fra alifatisk alkoholer med 1-12 carbonatomer og phenylalkylalkoholer med 1-7 alkylcarbonatomer, til fremstilling af den tilsvarende iminoether,

F) brydning af iminoetherens iminobinding ved hydrolyse eller alkoholyse til fremstilling af 7-aminodeacetoxycephalosporansyre,

G) fremstilling af mono- eller disilylderivatet af 7-aminodeacetoxycephalosporansyre,

H) N-acylering af mono- eller disilylderivatet med et phenylglycin-derivat i nærværelse af acetone, samt

I) fraspaltning ved hydrolyse eller alkoholyse af alle silylgrupper til dannelse af hetacephalexin eller ved efterfølgende omdannelse fremstilling af et ikke-toxisk, farmaceutisk acceptabelt salt deraf,

k e n d e t e g n e t ved, at (1) omdannelsestrinnet (B) består i en omlejring ved opvarmning af den frie syreform af penicillinsul-

foxidet i et svagt basisk opløsningsmiddel i nærværelse af en katalysator omfattende en stærk syre enten alene eller i kombination med en nitrogenbase med en pK_b -værdi på ikke mindre end 4, (2) monosilylderivatet af 7-aminodeacetoxycephalosporansyre fremstilles enten ved omsætning af 7-aminodeacetoxycephalosporansyre-produktet fra trin (F) med ca. en molær mængde af en silylforbindelse, som defineret i trin (C), eller ved udførelse af hydrolyse- eller alkoholysereaktionen i trin (F) i nærværelse af mindst ca. et molært overskud af en silylforbindelse som defineret i trin (C), eller ved at iminoetherens iminobinding i trin (F) underkastes alkoholyse og termisk spaltning i nærværelse af mindst ca. et molært overskud af en silylforbindelse som defineret i trin (C), (3) disilylderivatet af 7-aminodeacetoxycephalosporansyre fremstilles ved omsætning af 7-aminodeacetoxycephalosporansyre-produktet fra trin (F) med mindst 2 mol af en silylforbindelse, som defineret i trin (C) pr. mol 7-aminodeacetoxycephalosporansyre, eller ved gennemførelse af hydrolyse- eller alkoholysereaktionen i trin (F) i nærværelse af mindst ca. et dobbelt molært overskud af en silylforbindelse, som defineret i trin (C), eller ved at iminoetherens iminobinding i trin (F) underkastes alkoholyse og termisk spaltning i nærværelse af mindst ca. et dobbelt molært overskud af en silylforbindelse, som defineret i trin (C), og (4) acyleringsreaktionen udføres ved omsætning af mono- eller disilylderivatet med phenylglycylchlorid, hydrochlorid i et inert, ikke-vandigt, organisk opløsningsmiddelsystem i nærværelse af et overskud af acetone, idet acetonen enten er en del af acyleringsblandingen, i hvilket tilfælde silyleret hetacephalexin fremstilles "in situ", eller alternativt acetonen tilsættes efter acylering og isolering af silyleret cephalalexin, i hvilket tilfælde den silylerede hetacephalexin dannes i et yderligere særskilt trin af den silylerede cephalalexin.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at omlejringen foretages på den frie syreform af penicillinsulfoxidet, hvori R betegner benzyl eller phenoxymethyl.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at katalysatoren omfatter et kompleks dannet af phosphorsyre eller P_2O_5 og en nitrogenbase udvalgt fra pyridin eller quinolin.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 3, k e n d e t e g n e t ved, at katalysatoren omfatter et pyridin-di(phosphorsyre)-kompleks, som er til stede i et molært forhold på ca. 0,05 til ca. 0,5 mol pr. mol penicillinsulfoxid.

Fremdragne publikationer:

Danske ans. nr. 5821/63 (pat.121231), 4517/69, 1677/71
Tyske offentliggørelsesskrifter nr. 2011375, 2011376.