

申請日期	91.7.20
案 號	91117039
類 別	L07D501/00

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書
新 型

一、發明 名稱	中 文	製備頭孢素之中間體
	英 文	INTERMEDIATES IN CEPHALOSPORIN PRODUCTION
二、發明人 創作	姓 名	1.朱莉亞 格爾 JULIA GREIL 2.喬哈尼斯 路德雪爾 JOHANNES LUDESCHER 3.希格菲得 瓦夫 SIEGFRIED WOLF
	國 籍	均奧地利 AUSTRIA
三、申請人	住、居所	1.奧地利卡蒙沙屈市班登貝格街1號 BRANDENBERGER STRASSE 1, 6233 KRAMSACH, AUSTRIA 2.奧地利貝汀貝屈市卡文桑爾街101號 KLEINSÖLL 101, 6252 BREITENBACH, AUSTRIA 3.奧地利布西格市喬登衛斯街4a號 JUDENWIESE 4A, 6230 BRIXLEGG, AUSTRIA
	姓 名 (名稱)	奧地利商拜歐開勵公司 BIOCHEMIE GESELLSCHAFT M.B.H.
三、申請人	國 籍	奧地利 AUSTRIA
	住、居所 (事務所)	奧地利坎德市A-6250號 A-6250, KUNDL, AUSTRIA
三、申請人	代 表 人 姓 名	1.漢斯 魯道夫 豪斯 HANS RUDOLF HAUS 2.雪樂 伯得摩 SHEILA BODMER

032072

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權英國 2001年08月01日 0118764.0 ☒有☐無主張優先權

有關微生物已寄存於： 寄存日期： ，寄存號碼：

裝

訂

線

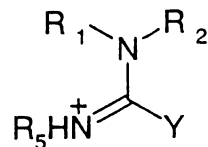
032074

-3-

五、發明說明(2)

其中，

X^+ 是式II之基：



II

以及下列a)及b)中之任一者：

a) Y為式 $-NR_3R_4$ 之基，而且

a1) R_1 至 R_5 彼此相同或不相同，各自為氫、烷基或芳基；或

a2) 取代基 R_1 、 R_2 及 R_5 中之二者，及/或 R_3 及 R_4 共同形成 $-(CH_2)_2-$ 或 $-(CH_2)_3-$ 之基；而且其他的取代基 R_1 至 R_5 之定義如上；或

b) Y與 R_2 共同形成 $-(CH_2)_3-$ 或 $-(CH_2)_5-$ 基，且 R_1 與 R_5 共同形成 $-(CH_2)_3-$ 之基，

與一種 α -胺基-p-羥基苯基醋酸之混合羧酸酐，及

B1)從得自步驟A1)的反應混合物中將頭孢羅齊分離出來；並視情況，

C1)將在步驟B1)中分離出來的頭孢羅齊轉換為呈單一水合物形式之頭孢羅齊。

在另一態樣中，本發明提供製造頭孢羅齊之方法，該頭孢羅齊係呈例如溶媒合物之形式(例如N,N-二甲基甲醯胺(DMF)溶媒合物，例如頭孢羅齊 $\times 1.5$ DMF)，或係呈水合物之形式(例如單一水合物)，該方法包括下列之步驟：

五、發明說明(4)

如氯甲酸烷酯，諸如氯甲酸乙酯)。在步驟A2)中，可存在少量游離的C₄-C₉酸，例如，烷酸(諸如三甲基乙酸或2-乙基己酸)，或芳香酸例如安息香酸，以2-乙基己酸或三甲基乙酸為較佳，彼等例如可催化混合羧酸酐之形成。該游離羧酸的側鏈可與醯化劑的側鏈相同或不相同，但以相同為較佳。在步驟A2)中，適當的溶劑包括鹵化烴，例如，二氯甲烷或乙酸(C₁₋₄)烷基酯，諸如乙酸丁酯或乙酸異丙酯。可以存在助溶劑，其可改善或活化上述Dane鹽與醯化劑的反應，此等助溶劑例如為有機醯胺，如呈N-取代醯胺之形式，例如包括甲醯胺、乙醯胺、N-單甲基或N,N-二甲基醯胺(諸如N,N-二甲基甲醯胺(DMF)，N-甲基乙醯胺、N,N-二甲基乙醯胺)；吡咯烷，諸如N-甲基吡咯烷；脲類，諸如四甲基脲；以及分枝鏈烷醇，諸如異丙醇；其中以DMF為較佳。在步驟A2)中以存在鹼(例如三級胺鹼)以作為催化劑為較佳。較佳的鹼包括吡啶，例如甲基吡啶(諸如3-或4-甲基吡啶)或二甲基吡啶。在步驟A2)中，混合羧酸酐的形成可以在適當溫度(例如，包括-50°C至50°C之溫度，以-40°C至0°C為較佳)下實行。獲得之混合羧酸酐溶液或懸浮液可以原樣進一步用於例如步驟A1)或B2)中，例如未分離出混合羧酸酐而係將該溶液或懸浮液貯存在適當溫度，例如約-60°C至-20°C之溫度。

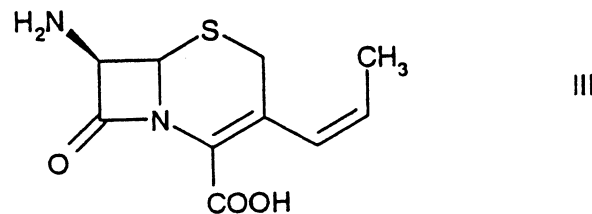
步驟A1)或B2)分別為PACA-脘之胺基與混合羧酸酐(例如根據步驟A2而得者)之醯化反應。

呈脘鹽形式之PACA(例如，式I中X⁺如上文定義之化

五、發明說明 (5)

合物)為新穎。

在另一態樣中，本發明提供為呈脒鹽形式且具式 III 之 PACA



例如定義如上之式 I 中 X^+ 為如上文定義之化合物；例如，式 I 化合物之酸加合鹽形式或溶媒合物形式，或者式 I 化合物之酸加合鹽之溶媒合物形式。

在另一態樣中，本發明提供本發明化合物之用途，例如，作為製備頭孢羅齊之中間物。

以下將如本發明之呈脒鹽形式之 PACA 稱為 "PACA-脒"。

PACA-脒可以游離形式、鹽形式、溶媒合物形式及鹽與溶媒合物之形式存在。呈游離形式的 PACA-脒可轉換成呈鹽形式的 PACA-脒，反之亦然。呈溶媒合物形式或呈鹽與溶媒合物形式的 PACA-脒可轉換成呈非溶媒合物形式的 PACA-脒或呈非溶媒合物形式但為鹽形式之 PACA-脒，反之亦然。

根據本發明，PACA-脒可被用於例如頭孢羅齊之製程，並且為在溶劑或溶劑混合物中呈穩定可溶解形式的 PACA，其可允許在無需藉由矽化作用或使用複雜之溶劑混合物來溶解 PACA 下，輕易地進行進一步反應，例如將在環結

五、發明說明(6)

構之位置7之胺基鹽化。例如就降解或異構作用而言，不管對應鹼的鹼度多高，PACA-脒均為穩定；此外PACA-脒可在許多溶劑或溶劑混合物中溶解，因此允許選擇在進一步的反應步驟(例如在頭孢羅齊之製程)中易於從該進一步反應步驟獲得之反應混合物中回收而再循環使用之溶劑或溶劑混合物。

PACA-脒包括PACA脒鹽與脒鹽(脒係胺基-脒，具有脒的構造且在 $-N=C-N-$ 基的碳原子上另帶有胺基)。適當的脒鹽包括例如，式II化合物中Y代表式 $-NR_3R_4$ 基(其中， R_3 與 R_4 之定義如上)之化合物。

在本文中如無其他限定，則任何含碳原子基團以含有至多20個碳原子為較佳。芳香族包括苯基及萘基。任何基團可以不被取代或被取代，例如可以按照或參照有機化學習知技術(舉例言之，如頭孢素化學之 β -內鹽胺化學)進行適當的取代，溶劑包括含個別溶劑的溶劑混合物(系統)，如對反應所示者。

在式II化合物中，以Y為式 $-NR_3R_4$ 之基，且 R_1 至 R_5 各自獨立，分別為氫、未被取代的烷基或經苯基取代之烷基(例如苯甲基)，或者未被取代的芳基為較佳；以 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 是 (C_{1-4}) 烷基且 R_5 是氫為較佳；或者Y與 R_2 共同形成 $-(CH_2)_3-$ 或 $-(CH_2)_5-$ 之基，及 R_1 與 R_5 共同形成 $-(CH_2)_3-$ 之基。較佳的PACA-脒包括與四甲基脒(TMG)、1,8-二氮雜雙環-[5.4.0]-十一-7-烯(DBU)、1,5-二氮雜雙環-[4.3.0]-壬-5-烯(DBN)形成鹽形式之PACA。

五、發明說明 (7)

PACA-脘鹽的製造為於適當時可實行之鹽形成方法，其以如下述之方法實施為較佳：

可將PACA懸浮在適當的溶劑中並加入脘。提供PACA-脘溶液之適當溶劑系統在下文中說明。例如若PACA呈脘鹽形式且該脘呈游離鹼之形式，則可得到溶液。PACA與脘的比例並不重要。例如每當量的PACA可使用1至2當量的脘，例如1至1.5當量的脘，以使用1至1.2當量的脘為較佳。從混合物得到的PACA-脘可以固體之形式(例如，非結晶形的粉末或泡沫)被分離，例如藉由將溶劑蒸發掉且用反-溶劑處理蒸發後的殘留物。反-溶劑是一種溶劑，PACA-脘在反溶劑中的溶解比在溶劑中差，該反-溶劑包括例如醚，諸如第三丁基甲基醚、乙醚或者烴(如己烷)。若適當，PACA-脘可藉由例如溶劑傾析或過濾而被分離。

提供PACA-脘溶液及提供PACA-脘的適當溶劑系統，包括：例如鹵化烴(以二氯甲烷為較佳)；以及烷醇，例如(C₁₋₄)烷醇諸如乙醇、丁醇、異丙醇，以(C₃₋₄)烷醇為較佳，例如丁醇(諸如正-丁醇、異-丁醇、第三丁醇或第二丁醇)或異丙醇；視情況可與步驟A2)中之上述溶劑組合。視情況亦可存在水。

在另一態樣中，本發明提供一種製備呈脘鹽形式之PACA之方法，其包括將式III之PACA懸浮於適當的溶劑中，加入脘並且分離出呈脘鹽形式之PACA。

為了實施步驟A1)或B2)，宜分別將PACA-脘溶液(例如如上述獲得者)與包含混合羧酸酐之反應混合物(例如根據

五、發明說明 (8)

步驟A2得到者)反應或加入其中。必要時，溶劑(系統)中可存在少量水。又，必要時，可將少量的(C₄₋₉)烷酸(例如包括2-乙基己酸)加入PACA-脒與溶劑之混合物(系統)中。適合的反應溫度包括例如約-60℃至室溫，以-50℃至-15℃之溫度為較佳。可得到例如呈保護形式之頭孢羅齊。呈被保護形式之頭孢羅齊，包括例如頭孢羅齊中接在環形結構第7位置之胺基的甘胺鹽基之胺基被經取代乙烯基保護，該經取代乙烯基為例如在製備混合羧酸酐(如上文步驟A2所述)中使用之Dane鹽。

若所獲得的頭孢羅齊是呈被保護的形式，則頭孢羅齊可被除去保護，例如若適當，可藉由在酸水溶液中水解而將經取代乙烯基分開。如此，可獲得頭孢羅齊並分離之。

可適當地分別實施步驟B1)或C2)，亦即將頭孢羅齊分離，較佳的實施方式如下：

步驟A1)或B2)得到的反應混合物可分別被適當地處理，以及可根據或參照習知方法分離頭孢羅齊。頭孢羅齊以呈溶媒合物之形式被分離為較佳，例如，呈N,N-二甲基甲醯胺溶媒合物(1/1.5)之形式，該形式例如可呈結晶形式，其可藉由加入DMF及將pH值調整在4.5至7之間，然後將得到之N,N-二甲基甲醯胺溶媒合物(DMF-溶媒合物)分別從水液或水/烷醇溶液中結晶出來。呈DMF-溶媒合物之形式(例如結晶形式)之頭孢羅齊的形成被描述於例如US 4,694,079中，該文獻藉由參考方式而全部併入本文中。

可適當地分別實施步驟C1)或D2)，即將例如呈DMF-溶

五、發明說明(9)

媒合物形式的頭孢羅齊轉換成呈水合物形式(例如單一水合物)的頭孢羅齊，且以如下述之方法實施為較佳：

可將頭孢羅齊(例如呈DMF-溶媒合物之形式，例如1/1.5)可與水及無機酸(例如鹽酸)混合；加入例如可促進頭孢羅齊溶解之無機酸。從混合物得到之呈水合物形式(例如單一水合物)之頭孢羅齊，可藉由加入無機鹼(例如包括氫氧化鈉或氨水)，將pH值調整在頭孢羅齊之等電點附近，而在例如適當溫度(例如包括室溫或高於室溫，例如室溫至60℃，諸如30℃至50℃)下結晶出來。另外，可藉由在升高之溫度下(例如30℃至60℃)，在水中加熱溶液或懸浮液，而將例如呈DMF-溶媒合物形式之頭孢羅齊轉換成頭孢羅齊之單一水合物形式。

呈水合物(例如單一水合物)形式(如呈結晶形式)之頭孢羅齊，如適當可藉由例如過濾及離心等從反應混合物中分離出來。

在下述的實施例中所有的溫度都是未經修正的攝氏度數。

使用到之下述的縮寫表示：

DMF：	N,N-二甲基甲醯胺
TMG：	四甲基胍
DBU：	1,8-二氮雜-二環-(5.4.0)十一-7-烯
DBN：	1,5-二氮雜-二環-(4.3.0)壬-5-烯
PACA：	定義如上之式III化合物
ETHER：	第三丁基甲基醚
DMF-溶媒合物：	與DMF形成溶媒合物之頭孢羅齊

五、發明說明 (11)

所得之混合物中，並用25%的氨水將所得之混合物的pH調整至4.2。將DMF-溶媒合物種晶加入所得之混合物中，即，加入頭孢羅齊 $\times$ (1/1.5)DMF溶媒合物。呈頭孢羅齊 $\times$ (1/1.5)DMF溶媒合物形式之頭孢羅齊結晶出來。將得到的懸浮液之pH值調整至6.8，且讓該懸浮液於30°靜置。將呈頭孢羅齊 $\times$ (1/1.5)DMF溶媒合物之頭孢羅齊以結晶的形式過濾出來、洗滌並乾燥。

e) 呈單一水合物形式的頭孢羅齊

將56.3 ml的水加熱至48°。加入40 g呈頭孢羅齊 $\times$ (1/1.5)DMF溶媒合物形式的頭孢羅齊並加以攪拌。攪拌所得的懸浮液，慢慢冷卻並保持在約5°。過濾、洗滌並乾燥呈單一水合物結晶形式之頭孢羅齊。

實施例2

呈TMG鹽形式之PACA

將12.01 g的PACA懸浮於120 ml的 CH_2Cl_2 中，以冰浴冷卻得到的混合物，並加入1.1當量的TMG。將得到的溶液在真空中濃縮，並以乙醚處理蒸發後的殘餘物。傾析出溶劑，乾燥傾析的殘餘物。得到呈TMG鹽形式之PACA，其係呈非結晶的粉末之形式。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{TMS})$: 1.74 (3H, dd, PACA之 CH_3), 2.97 (12H, s, TMG之 CH_3), 3.36及3.62 (1H, AB, S- CH_2 -, H-2), 4.62 (1H, d, CH, H-7), 5.00 (1H, d, CH, H-6), 5.52 (1H, dq, PACA之 $=\text{CH-CH}_3$), 6.39 (1H, d(m), PACA之 CH=)

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 製備頭孢素之中間體)

一種 PACA 與 脒 形 成 之 鹽 及 其 用 於 製 備 頭 孢 羅 齊 (cefprozil) 的 用 途 。

英文發明摘要 (發明之名稱： INTERMEDIATES IN CEPHALOSPORIN PRODUCTION)

A salt of PACA with an amidine and its use in the production of cefprozil.

032073

五、發明說明(1)

年 月 日修(更)正 本

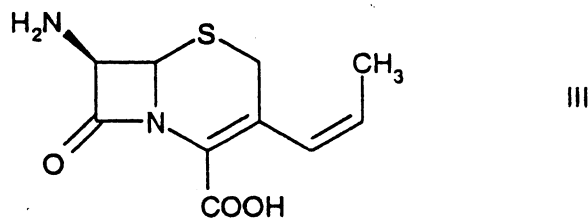
本發明係關於製備頭孢素之中間體。

頭孢羅齊[6R-[6 α ,7 β (R*)]]-7-[[胺基(4-羥基苯基)乙醯基]胺基]-8-酮基-3-(1-丙烯基)-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯基-2-羧酸，其例如呈單一水合物之形式(參閱例如，Merck Index, 12th edition, item 1992)，為一種用途廣泛的頭孢素類抗生素。

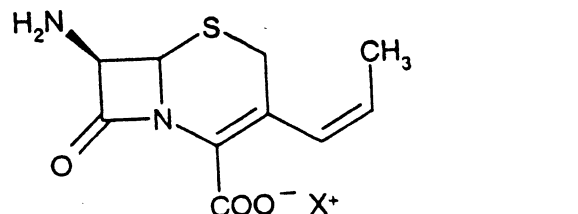
我們目前發現一種簡單經濟(例如可以技術規模)製備頭孢羅齊(例如呈單一水合物之形式，如純化物之形式)之方法。

在一態樣中，本發明提供一種製造例如呈溶媒合物之頭孢羅齊之方法(該溶媒合物例如為水合物，諸如單一水合物)，其包括下列步驟：

A1)使式 III 之 PACA：



之脛鹽形式，例如式 I 之化合物：



93年9月21日 修正

五、發明說明(3)

- A2) 藉由用適當的醃化劑醃化經乙醃基取代的 α -胺基-對-羥苯基乙酸，以製造混合羧酸酐，
- B2) 使從步驟A2)中獲得的混合羧酸酐與呈脛鹽形式之PACA(例如式I中 X^+ 之定義如上述之化合物)反應，
- C2) 分離得自步驟B2)中之頭孢羅齊(例如呈溶媒合物之形式，例如N,N-二甲基甲醃胺溶媒合物，例如呈結晶形狀)；並視情況可
- D2) 將得自步驟C2)中的頭孢羅齊(例如呈N,N-二甲基甲醃胺溶媒合物)轉換為呈水合物形式(例如呈單一水合物)之頭孢羅齊。

如適當，可根據例如與傳統方式相似的方法實施本發明之方法，以如下述之方法實施為較佳：

步驟A1)或步驟B2)分別為與混合羧酸酐進行醃化反應。

適當的混合羧酸酐較佳按照步驟A2)提供，亦即進行醃化反應，例如使N-經乙醃基取代之 α -胺基-對-羥苯基乙酸與適當的醃化劑反應。就醃化反應而言，N-經取代之乙醃基 α -胺基-對-羥苯基乙酸可以游離形式或鹽形式使用，該鹽例如包括戴恩(Dane)鹽，諸如D-N-(1-甲氧基羰基丙烯-2-基)- α -胺基-對-羥苯基乙酸鈉或鉀，或D-N-(1-乙氧基羰基丙烯-2-基)- α -胺基-對-羥苯基乙酸鈉或鉀。適當的醃化劑包括例如呈反應性形式之脂肪族、脂環族或芳香族酸，例如包括烷酸(諸如氯甲酸、三甲基乙酸、2-乙基己酸、安息香酸之類)。反應性形式包括酸鹵化物(例如氯化物，例如包括三甲基乙醃氯、2-乙基己醃氯，苯甲醃氯)以及酯類(例

五、發明說明(10)

年 月 日修(更)正 本
94. 7. 19

實施例 1

頭孢羅齊的製備

a) 混合羧酸酐的形成

將 30.24 g 的 D-N-(1-甲氧羰基丙烯-2-基)- α -胺基對-羥基苯乙酸鉀加入 78.1 ml 之 CH_2Cl_2 、49.7 ml 之 DMF 與 0.3 ml 之 4-甲基吡啶之混合物中。在室溫下攪拌所得之懸浮液並冷卻至 -30° 。將 12.42 ml 之三甲基乙醯氯加入該混合物，並在 -20° 至 -25° 之溫度下攪拌所得到的懸浮液，冷卻至 -50°C 並且藉由加入 41.8 ml 之冷 DMF 而稀釋。

b) 呈 TMG 鹽形式之 PACA

將 148 ml 之 CH_2Cl_2 與 20.77 g 之 PACA 懸浮液冷卻至 -10° ，並加入 11.43 ml 的 TMG。將得到的懸浮液溫熱而得到溶液。將所獲得的該溶液冷卻至 -50° 。

c) 呈 TMG 鹽形式之 PACA 中游離胺基之醯化反應

將步驟 1b) 中所得的溶液，以使溫度不超過 -40° 之速率加到在步驟 1a) 中所得到的懸浮液中，並且在 -45° 下攪拌所得到的混合物約一小時，並在 -35° 下攪拌約兩小時。得到頭孢羅齊中結合於頭孢素環位置 7 之胺基之甘胺醯基之胺基被 1-甲氧羰基丙烯基-2-基保護者。

d) 呈 DMF 溶媒合物形式之頭孢羅齊

將在步驟 1c) 得到的混合物加至 81 ml 之冰水與 18 ml 之濃鹽酸之混合物中，攪拌所得的混合物。將得到的兩相分開。在得到之水層中加入 180 ml 之 DMF，並在約 30°C 下用 25% 的氨水調整所得混合物之 pH 值至 2.5。將 44 ml 的 DMF 加入

五、發明說明 (12)

實施例 3

呈 DBU 鹽形式之 PACA

將 12.01 g 的 PACA 懸浮於 120 ml 的 CH_2Cl_2 中，以冰浴冷卻得到的混合物，並且加入 1.1 當量的 DBU。得到的溶液在真空中濃縮，以乙醚處理濃縮後的殘餘物。傾析出溶劑，乾燥傾析殘餘物。得到呈 DBU 鹽形式的 PACA，其係呈非結晶粉末之形式。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{TMS})$ ：1.60-1.80 (9H, m, CH_3 PACA, $3 \times \text{DBU}$ 之 $\text{C-CH}_2\text{-C}$), 1.99 (2H, tt, DBU 之 $\text{C-CH}_2\text{-C}$), 2.87 (2H, m, DBU 之 $\text{C-CH}_2\text{-C}$), 3.33-3.64 (8H, m, $\text{S-CH}_2\text{-}$, H-2, $3 \times \text{DBU}$ 之 $\text{C-CH}_2\text{-N}$), 4.62 (1H, d, CH, H-7), 5.01 (1H, d, CH, H-6), 5.55 (1H, d(m), CH= 雙鍵), 6.39 (1H, dq, $=\text{CH-CH}_3$)

實施例 4

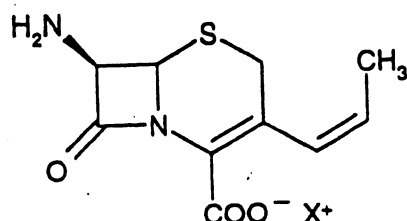
呈 DBN 鹽形式之 PACA

將 12.01 g 的 PACA 懸浮於 120 ml 的 CH_2Cl_2 中，以冰浴冷卻得到的混合物，並且加入 1.1 當量的 DBN。得到的溶液在真空中濃縮，以乙醚處理濃縮的殘餘物。傾析出溶劑，乾燥傾析殘餘物。得到呈 DBN 鹽形式之 PACA，其係呈非結晶粉末之形式。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{TMS})$ ：1.74 (3H, dd, CH_3 PACA), 2.00 (2H, tt, $\text{C-CH}_2\text{-C DBN}$), 2.12 (2H, tt, DBN 之 $\text{C-CH}_2\text{-C}$), 3.10 (2H, t, DBN 之 $\text{C-CH}_2\text{-C}$), 3.37 (2H, t, $\text{C-CH}_2\text{-N DBN}$), 3.46 (2H, t, $\text{C-CH}_2\text{-N DBN}$), 3.58 (2H, t, $\text{C-CH}_2\text{-N DBN}$), 3.36-3.62 (2H, m, $\text{S-CH}_2\text{-}$, H-2), 4.62 (1H, d, CH, H-7), 5.01 (1H, d, CH, H-6), 5.56 (1H, dq, $=\text{CH-CH}_3$ PACA), 6.39 (1H, d(m), CH=PACA)

六、申請專利範圍

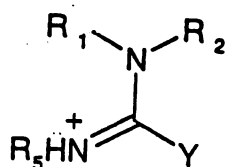
1. 一種製備頭孢羅齊(cefprozil)的方法，其包括下列之步驟：

A1)使呈具下式脒之鹽形式之PACA



其中

X^+ 為具式II之基：



Y為

a) 式 $-NR_3R_4$ 之基，且

R_1 至 R_4 可相同或不相同且各自獨立，分別為(C₁₋₄)

烷基及 R_5 為氫；或

b) 與 R_2 共同形成 $-(CH_2)_3-$ 或 $-(CH_2)_5-$ 基，且 R_1 與 R_5 共

同形成 $-(CH_2)_3-$ 基，

與 α -胺基-對-羥苯基醋酸的混合羧酸酐反應；及

B1)將頭孢羅齊從步驟A1)中所得之反應混合物分離出來；並視情況，

C1)將在步驟B1)中分離出來的頭孢羅齊轉換為呈單一水合物形式之頭孢羅齊。

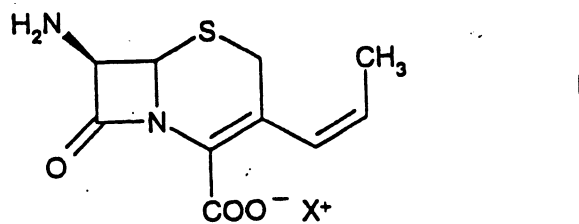
2. 一種製造呈單一水合物形式之頭孢羅齊之方法，其包括

六、申請專利範圍

下列步驟：

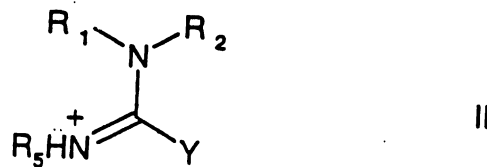
A2)藉由用適當的醯化劑醯化經乙醯基取代之 α -胺基-對-羥基苯基醋酸，以製造混合羧酸酐，

B2)使在步驟A2)中所得之混合羧酸酐與呈下式脒鹽形式之PACA反應，



其中

X^+ 為具式II之基：



Y為

a) 式 $-NR_3R_4$ 之基，且

R_1 至 R_4 可相同或不相同且各自獨立，分別為(C₁₋₄)烷基及 R_5 為氫；或

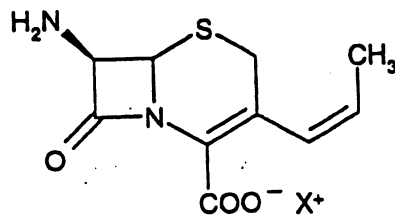
b) 與 R_2 共同形成 $-(CH_2)_3-$ 或 $-(CH_2)_5-$ 基，且 R_1 與 R_5 共同形成 $-(CH_2)_3-$ 基，

C2)分離頭孢羅齊，及

D2)將在步驟C2)中得到的頭孢羅齊轉換為呈單一水合物形式的頭孢羅齊。

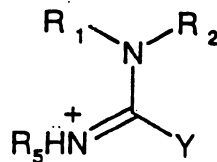
六、申請專利範圍

3. 如申請專利範圍第1或2項之方法，其中頭孢羅齊係以N,N-二甲基甲醯胺溶媒合物(1/1.5)之形式被分離。
4. 如申請專利範圍第3項之方法，其中呈N,N-二甲基甲醯胺溶媒合物形式之頭孢羅齊被轉換為呈單一水合物形式之頭孢羅齊。
5. 一種呈脛鹽形式之PACA，其係下式化合物



其中

X^+ 為具式II之基：



Y為

a) 式 $-NR_3R_4$ 之基，且

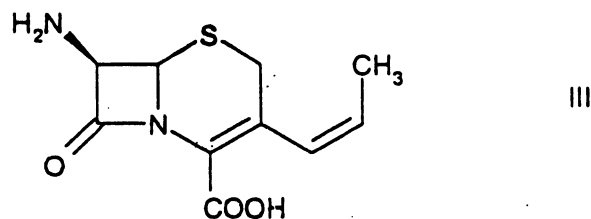
R_1 至 R_4 可相同或不相同且各自獨立，分別為(C₁₋₄)
烷基及 R_5 為氫；或

b) 與 R_2 共同形成 $-(CH_2)_3-$ 或 $-(CH_2)_5-$ 基，且 R_1 與 R_5 共
同形成 $-(CH_2)_3-$ 基。

6. 如申請專利範圍第5項之化合物，其係呈酸加成鹽之形式。

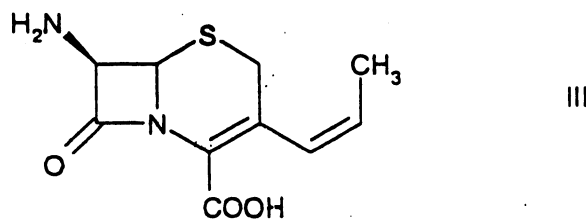
六、申請專利範圍

7. 一種申請專利範圍第5項之化合物的用途，其係用於製備頭孢羅齊。
8. 一種用於製造申請專利範圍第5項之呈脘鹽之形式之PACA的方法，該方法包含將式III化合物



懸浮在適當溶劑中，加入脘，並分離如申請專利範圍第5項定義之呈脘鹽形式之PACA。

9. 如申請專利範圍第5或6項中任一項之化合物，其中式III化合物



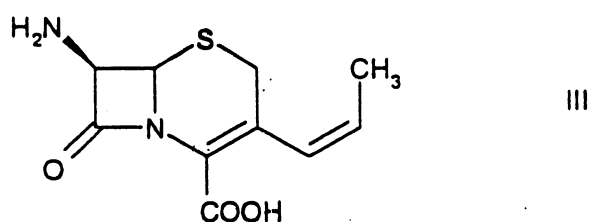
與選自四甲基胍、1,8-二氮雜-雙環-(5.4.0)-十一-7-烯及1,5-二氮雜-雙環-(4.3.0)-壬-5-烯組成之群中之脘形成鹽。

10. 如申請專利範圍第1至4或8項中任一項之方法，其中呈脘鹽形式之PACA，為申請專利範圍第8項之式III化合物與選自四甲基胍、1,8-二氮雜-雙環-(5.4.0)-十一-7-烯及1,5-

六、申請專利範圍

二氮雜-雙環-(4.3.0)-壬-5-烯組成之群中之脒所形成之鹽形式。

11. 如申請專利範圍第7項之用途，其中申請專利範圍第5項之化合物為式III化合物



且該化合物與選自四甲基胍、1,8-二氮雜-雙環-(5.4.0)-十一-7-烯及1,5-二氮雜-雙環-(4.3.0)-壬-5-烯組成之群中之脒形成鹽之形式。