

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 800462 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 800462

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D501/58

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 15.02.1980

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 15.02.1980

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 01.01.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuokeus - Prioritet - Priority

26.07.1972 US 275_339

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Bristol-Myers Co, 345 Park Avenue, New York, N.Y. 10022, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Naito, Takayuki, Japan, JAPANI, (JP)

2 • Okumura, Jun, Japan, JAPANI, (JP)

3 • Hoshi, Hideaki, Japan, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**Väliuotteena kefaleksiinin valmistuksessa käytettävä 7 -(D-2,2-dimetyyli-3- nitroso-5-okso-1-imidimidatsolidinyyli)
-3-metyyli-3-kefem-4-karboksy- laatti ja menetelmä sen valmistamiseksi.**

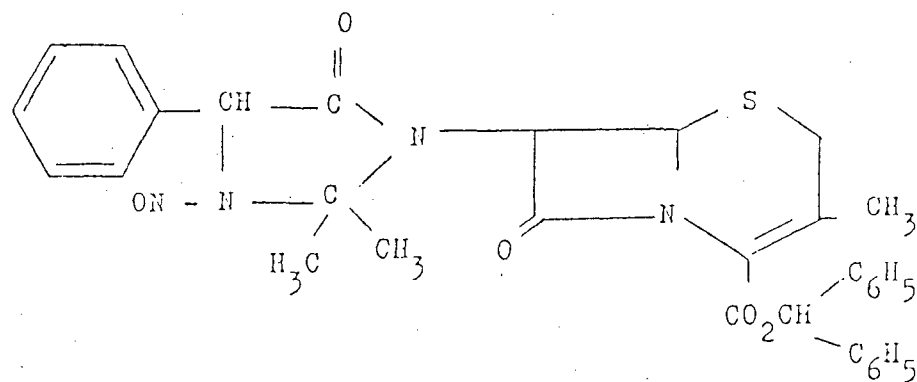
**Såsom mellanprodukt vid framställning av cefalexin användbar 7 -(D2,2-dimetyl-3-nitroso-5- oxo-1-imidazolidiimidazolidinyl)
-3-metyl-3-cefem-4-karboxylat och förfarande för dess framställning.**

Bristol-Myers Company; 345 Park Avenue, New York, N.Y. 10022,
Yhdysvallat

Välituotteena kefaleksiinin valmistuksessa käytettävä 7 β -(D-2,2-dimetyyli-3-nitroso-5-okso-1-imidatsolidinyyli)-3-metyyli-3-kefem-4-karboksylaatti ja menetelmä sen valmistamiseksi - Såsom mellanprodukt vid framställning av cefalexin användbar 7 β -(D-2,2-dimetyl-3-nitroso-5-oxo-1-imidazolidinyl)-3-metyl-3-cefem-4-karboxylat och förfarande för dess framställning

Erotettu jakamalla patenttihakemuksesta n:o 2336/73

Tämän keksinnön kohteena on välituotteena kefaleksiinin valmistuksessa käytettävä 7 β -(D-2,2-dimetyyli-3-nitroso-5-okso-4-fenyyli-1-imidatsolidinyyli)-3-metyyli-3-kefem-4-karboksylaatti, jonka rakennekaava on

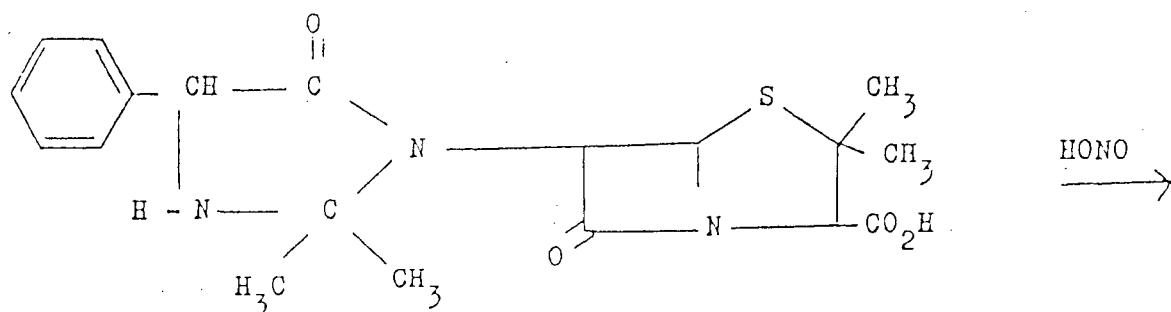


Keksinnön mukaista välituotetta voidaan nimittää myös N-nitrosohetakefaleksiinibentshydryyliesteriksi. Keksinnön mukaisen yhdisteen lähtöaineena on hetasilliini, jonka kemiallinen nimi on 6-(2,2-dimetyyli-5-okso-4-fenyyli-1-imidatsolidinyyli)penisillaanihappo, ja joka on kuvattu esimerkiksi US-patenttijulkaisussa n:o 3 275 626. Keksinnön mukaisesta välituotteesta saatu kefaleksiini on 7-desasetoksekefalosporaanihaposta (7-ADCA) johdettu antibiootti. Kefaleksiini on yleinen nimi yhdisteelle 7-(α -aminofenyyliasetamido)-3-metyyli-3-kefem-4-karboksyylihappo. Kefaleksiiniä on kuvattu esimerkiksi GB-patenttijulkaisussa n:o 1 174 335.

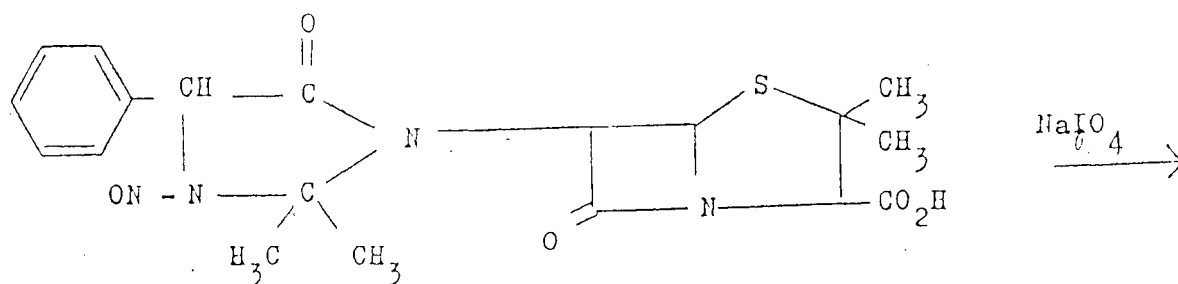
Penisilliinisulfoksidiesterin muuttaminen (lämmittämällä vahvan hapon läsnäollessa) vastaavaksi, samalla tavoin N-asyloidun 7-ADCA-johdannaisen esteriksi on esitetty kirjallisuudessa. Penisilliinisulfoksidiesterin sivuketju on tavallisesti sama kuin käymisteitse saadussa penisilliinissä, kuten esimerkiksi penisilliini G:ssä tai V:ssä, ja tuote on esteri, joka pitää lohkaista esimerkiksi hydraamalla, jotta saataisiin aktiivinen, vapaassa happomuodossa oleva, lopullinen 7-ADCA-johdannainen. Aikaisempien kefaleksiinin valmistuksessa käytettyjen menetelmien haittoina ovat olleet tarve suorittaa sarja reaktioita alkuperäisen sivuketjun korvaamiseksi käytettäessä lähtöaineena käymisteitse saatua penisilliiniä, esimerkiksi penisilliini V:tä, ja tarve ensin kiinnittää ja myöhemmin poistaa suojaryhmät α -aminoryhmästä ja karboksyyli-ryhmästä, jos lähtöaineessa on haluttu sivuketju, so. α -aminobentsyyli.

BE-patenttijulkaisussa n:o 765 596 kuvataan kefaleksiinin valmistus hetasilliinistä seuraavien vaiheiden kautta: nitrosointi tai formylointi, jolloin saadaan N-nitroso- tai N-formyylihetasilliiniä, hapetus, jolloin saadaan vastaavaa sulfoksidia, sulfoksidin

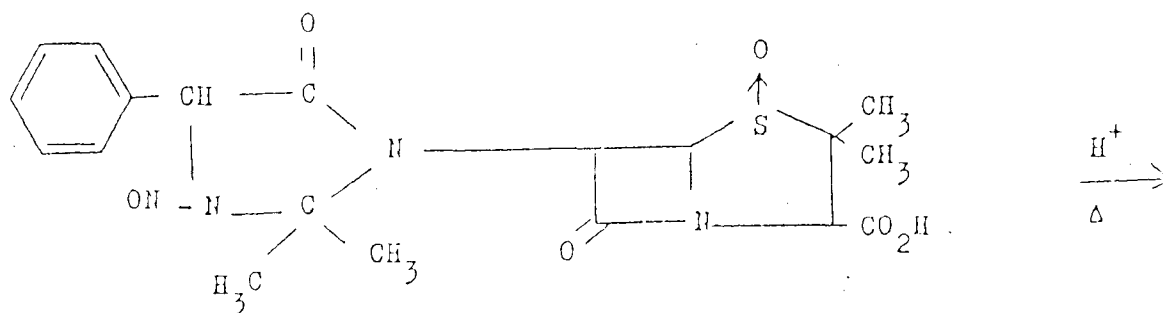
terminen uudelleenryhmitys happokatalyytin läsnäollessa, jolloin saadaan N-nitroso- tai N-formyylihetakefaleksiiniä, nitroso- tai formyyli-ryhmän lohkaiseminen, jolloin saadaan hetakefaleksiiniä ja hetakefaleksiinin hydrolyysi, jolloin saadaan lopputuotteeksi kefaleksiiniä. Tässä patentissa esitetty menetelmä voidaan kuvata seuraavilla reaktioyhtälöillä:



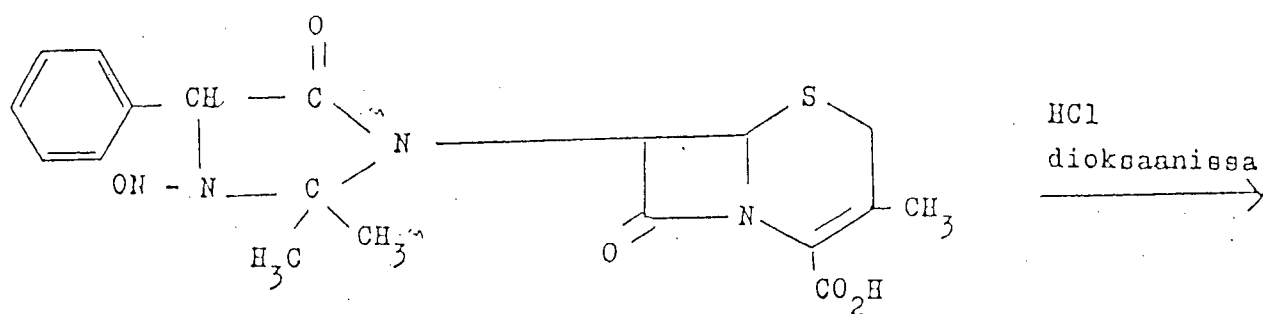
hetasilliini



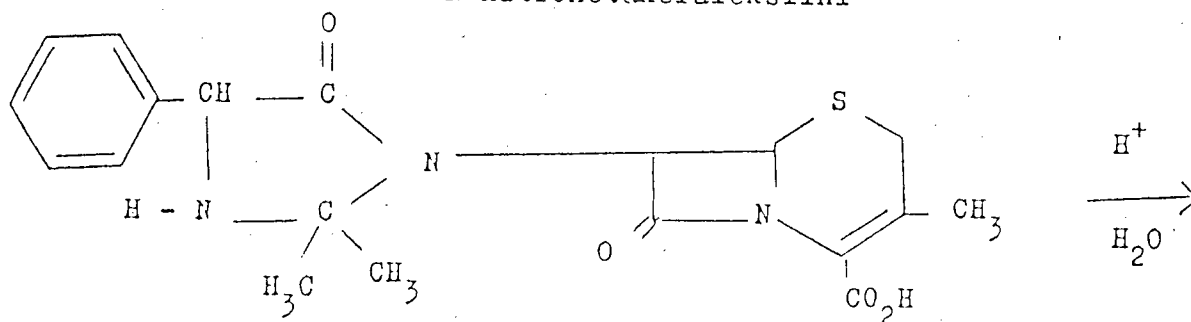
N-nitrosohetasilliini



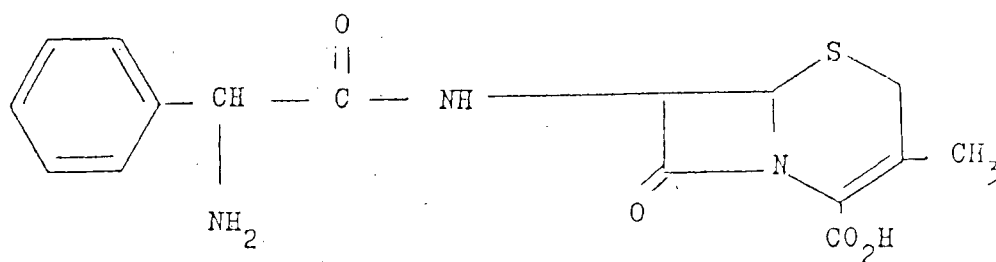
N-nitrosohetasilliinisulfoksidi



N-nitrohetakefaleksiini



hetakefaleksiini



kefaleksiini

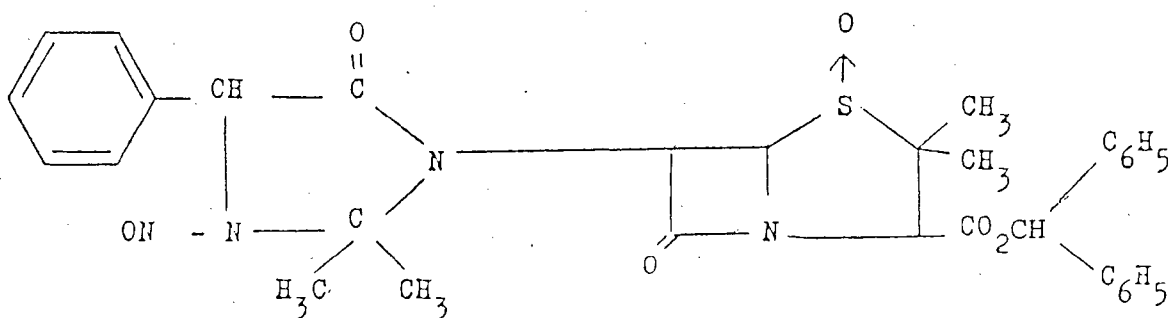
Käyttämällä tämän keksinnön mukaista välituotetta kefaleksiinin valmistukseen, vältetään monia aikaisempien menetelmien vaikeuksia. Kefaleksiinin valmistuksessa käymisteitse saadusta kefalosporiini C:stä suoritetaan sivuketjun poisto, uudelleenasylointi ja jossain vaiheessa 3-asetoksimetyyliryhmän hydraus kefaleksiinin 3-metyyliryhmäksi. BE-patenttijulkaisussa n:o 765 596 esitettyyn menetelmään verrattuna keksinnön mukaista välituotetta käyttämällä saadaan parempia saantoja.

Koko reaktiosarja kefaleksiinin valmistamiseksi käsittää seuraavat vaiheet:

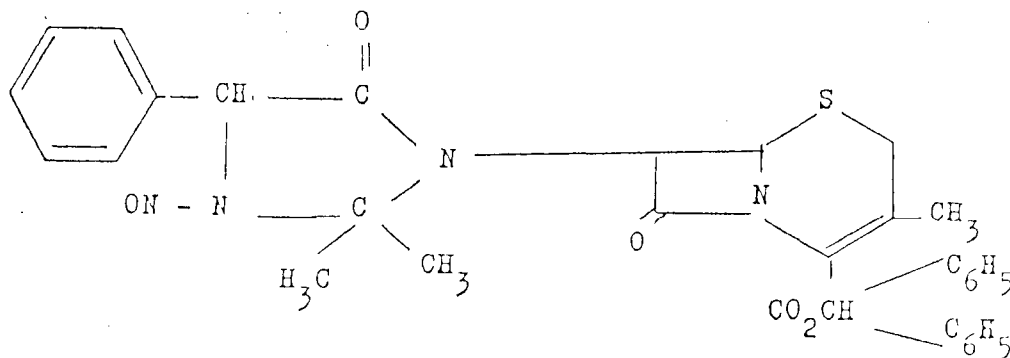
a) hetasilliini nitrosoidaan tunnetuilla menetelmillä N-nitrosohetasilliiniksi,

b) N-nitrosohetasilliini hapetetaan tunnetuilla menetelmillä N-nitrosohetasilliinisulfoksidiksi,

c) N-nitrosohetasilliinisulfoksidi muutetaan vastaavaksi bentshydryyliesteriksi, jonka kaava on



d) bentshydryyliesteriä kuumennetaan orgaanisessa liuottimeksa happokatalyytin läsnäollessa, jolloin saadaan N-nitrosohetakefaleksiinibentshydryyliesteri, jonka kaava on

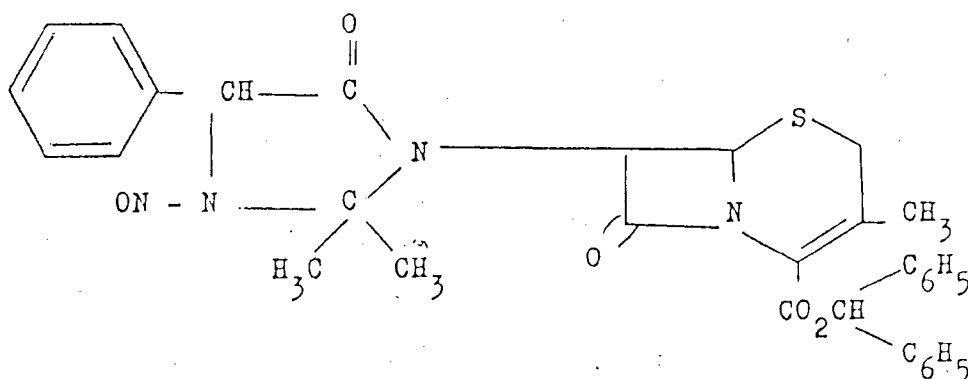


e) bentshydryyliesteriryhmä poistetaan, jolloin saadaan N-nitrosohetakefaleksiiniä,

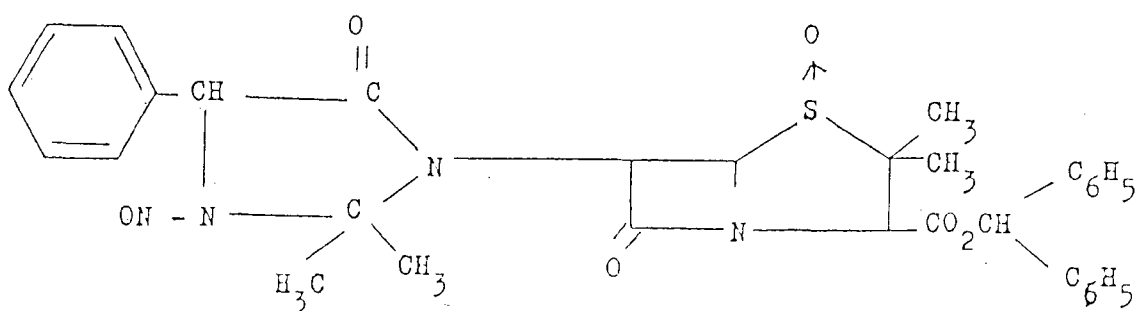
f) N-nitrosoryhmä lohkaistaan, jolloin saadaan hetakefaleksiiniä, ja

g) hetakefaleksiini hydrolysoidaan kefaleksiiniksi, joka haultaessa muutetaan tunnetuilla menetelmillä myrkyttömäksi, farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

Tämän reaktiosarjan tärkein osa koskee avainvaihetta, jossa valmistetaan difenyyylimetyyli-7- β -(D-2,2-dimetyyli-3-nitroso-5-okso-4-fenyyli-1-imidatsolidinyyli)-3-metyyli-3-kefem-4-karboksy-laattia (N-nitrosohetakefaleksiinin bentshydryyliesteriä), jonka kaava on



kuumentamalla difenyyylimetyyli-6- β -(D-2,2-dimetyyli-3-nitroso-5-okso-4-fenyyli-1-imidatsolidinyyli)penisillinaattisulfoksidia (N-nitrosohetasilliinisulfoksidin bentshydryyliesteriä, jonka kaava on:



orgaanisessa liuottimessa, sopivimmin heikosti emäksisessä orgaanisessa liuottimessa, happokatalyytin läsnäollessa, joka katalyytti sopivimmin koostuu haposta ja typpiämäksestä, jonka pK_b on yli 4.

Reaktiovaiheessa (a) lähtöaineena olevan hetasilliinin 3-iminoryhmä suojataan nitrosoimalla seuraavien reaktiovaiheiden ajaksi. Suositeltavaa on suorittaa nitrosointi siten, että hetasilliinin

vesisuspension happamuus lasketaan noin pH 2:een suolahapolla tai laimealla fosforihapolla niin, että liukeneminen tapahtuu, liuos jäädytetään noin 10°C:seen ja sitten lisätään pienin erin natriumnitriittiä samalla sekoittaen, jolloin saadaan N-nitrosohetasilliiniä.

Iminosuojattu hetasilliini tai sen suola hapetetaan tunnetuilla menetelmillä vastaavaksi sulfoksidiksi. Hetasilliini saateetaan reagoimaan hapettimen kanssa siten, että vähintään yksi atomi aktiivista happea on läsnä kutakin tiatsolidiinirikkiatomia kohti. Sopivia hapettimia ovat esimerkiksi natriummetaperjodaatti, vetyperoksidi, peretikkahappo, monoperftaalihappo ja m-klooriperbentsoehappo. Parhaat tulokset saadaan käytettäessä natriummetaperjodaattia hapettimena pH:n ollessa alle 5. Reaktioseoksen pH pidetään alle 5:ssä C-6-epimerisoitumisen välttämiseksi tai ainakin minimoimiseksi.

N-nitrosohetasilliinisulfoksidin muuttaminen bentshydryyliesteriksi voidaan suorittaa tunnetuilla esteröintimenetelmillä. Edullisessa esteröintimenetelmässä N-nitrosohetasilliinisulfoksidia käsitellään difenyyliatsometaanilla myöhemmissä esimerkeissä kuvattulla tavalla.

N-nitrosohetasilliinisulfoksidibentshydryyliesteri muutetaan vastaavaksi kefalosporiiniesteriksi kuumentamalla korkeaan lämpötilaan happokatalyytin läsnäollessa. Sopivia happokatalyyttejä ovat esimerkiksi rikkihappo, fosforihappo ja muut mineraalihatot, p-tolueenisulfonihappo, bentseenisulfonihappo, naftaleenisulfonihappo ja muut sulfonihatot sekä etikkahappoanhydridi, bentsoehappoanhydridi ja muut anhydritit.

Kaikkein sopivimmaksi katalyytiksi termisessä uudelleenryhmitysvaiheessa on osoittautunut yhdistelmä, joka sisältää typpiämäksen, jonka pK_b on yli 4, ja suoloja tai komplekseja muodostavan hapon, joka suola voi syntyä in situ reaktioseoksessa. Katalyytin happo-osaksi sopii mieluiten useampiämäksinen happo, kuten fosforipitoinen happo.

Termisen uudelleenryhmitysvaiheen lopussa voidaan suojaava bentshydryyliesteriryhmä poistaa happohydrolyysillä käyttäen mieluiten trifluorietikkahappoa ja anisolia. N-nitrosohetekefaleksii-nissa oleva suojaava nitrosoryhmä voidaan sitten lohkaista ja näin

syntynyt hetakefaleksiini hydrolysoida kefaleksiiniksi. Nitrosoryhmä voidaan lohkaista happohydrolyysillä, esim. kuivalla kloorivedyllä dioksaanissa, katalyyttisellä hydrauksella, esim. H_2 :lla Raney-nikkelin yllä, tai pelkistyksellä sinkillä ja etikkahapolla. Hetakefaleksiini voidaan muuntaa kefaleksiiniksi joka happo- tai emäshydrolyysillä. Denitrosointi- ja hydrolyysivaiheet voidaan suorittaa peräkkäin ilman hetakefaleksiinin eristämistä. Vaihtoehtoisesti denitrosointi voidaan, esim. käyttämällä kuivaa kloorivetyä, tehdä siten, että hydrolyysi jää mahdollisimman vähäiseksi, ja näin tehdä mahdolliseksi erottaa hetakefaleksiini ennen muuntamista kefaleksiiniksi.

Seuraavat esimerkit selventävät keksintöä. Kaikki lämpötilat on annettu Celsius-asteina.

Esimerkki 1

6-(D-2,2-dimetyyli-3-nitroso-5-okso-4-fenyyli-1-imidatsolidi-nyyli)penisillaanihappo (N-nitrosohetasilliini)

Suspensioon, jossa oli 7,1 g (0,02 moolia) hetasilliinia 350 ml:ssa vettä, lisättiin tipoittain 6N suolahappoa, kunnes hetasilliini liukeni kokonaan. Liuos jäähdytettiin jäähauteessa $10^{\circ}C$:seen ja kerrostettiin 100 ml:lla etyyliasetaattia. 1,4 g (0,02 moolia) natriumnitriittiä liuotettuna 25 ml:aan vettä lisättiin pienin erin viiden minuutin kuluessa. Liuosta sekoitettiin 20 minuuttia $10^{\circ}C$:ssa ja etyyliasetaattikerros erotettiin, pestiin vedellä ja haihdutettiin alipaineessa (15 mm) $5^{\circ}C$:ssa keltaiseksi öljyksi, joka kiteytetyi eetteriin lietettäessä. Tuote uudelleenkiteytettiin metanolin ja veden seoksesta, jolloin saatiin 4,5 g kiteitä (54 % saanto); sp. 195° (hajooa).

Analyysi yhdisteelle $C_{19}H_{24}N_4O_5S$:

laskettu: C 54,54 H 5,30 N 13,39

löydetty: C 54,55 H 5,58 N 13,33

Ir (KBr) 2 800 - 3 600 cm^{-1} (karboksyyli OH), 1 803 ja 1 790

(β -laktaami $\overset{O}{\parallel}C-N$), 1 750 ja 1 730 (karboksyyli $\overset{O}{\parallel}C-N$), 700 (C_6H_5-); nmr (DMSO d_6), 730 ppm δ (s, 5, C_6H_5-), 5,64 (s, 1, $\gg-CH-N$), 5,60 (d, 1, $J=4$ cps, NCHCO), 5,45 (d, 1, $J=4$ cps, NCHS), 4,35 (s, 1, NCHCO), 2,00 (s, 6, CH_3CH_2CN), 1,48 (s, 6, CH_3CH_2CS).

Esimerkki 2

6-(D-2,2-dimetyyli-3-nitroso-5-okso-4-fenyyli-1-imidatsolidinyyli)penisillaanihapposulfoksidi (N-nitrosohetasilliinisulfoksidi)

10 g (0,024 moolia) 6-(D-2,2-dimetyyli-3-nitroso-5-okso-4-fenyyli-1-imidatsolidinyyli)penisillaanihappoa liuotettiin 100 ml:aan vettä siten, että pH pidettiin 8:ssa lisäämällä tipoittain 10-%:ista natriumhydroksidia. Seoksen jäähdyttä 0°C :seen siihen lisättiin liuos, jossa oli 6 g (0,025 moolia) natriummetaperjodaattia 100 ml:ssa vettä, ja sekoitusta jatkettiin kolme tuntia. Liuoksen pH laskettiin 2:een 1:1 fosforihapolla. Tuote uutettiin etyyliasetaattiin, pestiin vedellä, ja liuos aseotropoitiin öljyksi, joka eetteriin lietettynä kiteytyi valkoisiksi kiteiksi, joita saatiin 6,5 g; sp. $>160^{\circ}$ (hidas hajoaminen). Analyysiä varten uudelleenkiteytettiin näyte-erä dimetyylliformamidista ja vedestä, ja näytteelle saatiin seuraavat arvot:

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$:lle:

laskettu: C 52,52 H 5,11 N 12,92

löydetty: C 52,66 H 5,37 N 13,45

Ir (KBr) $3\ 540\ \text{cm}^{-1}$ (hydraatti OH), $2\ 400 - 3\ 400$ (karboksi

OH), $1\ 804$ (-laktaami $\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{N}$), $1\ 720 - 1\ 750$ (imidatsolidinoni $\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{N}$),

$1\ 720 - 1\ 750$ (imidatsolidinoni $\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{N}$ ja karboksyyli $\overset{\text{O}}{\text{C}}$), $1\ 050$ (S $\rightarrow$ O), 705 (C_6H_5-); nmr (DMSO d_6), $7,32\ \text{ppm}$ δ (S, 5, C_6H_5-), $5,77$ (S, 1 $\gg$ CH-N), $5,72$ (d, 1, $J=4,5\ \text{cps}$ NCHCO), $2,12$ ja $2,05$ (S, S, 6 $\text{CH}_3\text{CH}_3\text{CN}$), $1,47$ ja $1,20$ (S, S, 3, 3, $\text{CH}_3\text{CH}_3\text{CS}$).

Esimerkki 3

Difenyyylimetyyli-6 β -(D-2,2-dimetyyli-3-nitroso-5-okso-4-fenyyli-1-imidatsolidinyyli)penisillinaattisulfoksidi

Liuosta, jossa oli 12 g (0,028 moolia) nitrosohetasilliini-sulfoksidia ja 7 g (0,036 moolia) difenyyliidiatsometaania [J.B. Miller, J. Org. Chem. 24, 560 (1959)] 400 ml:ssa etyyliasetaattia, sekoitettiin kolme tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos pestiin perättäisesti vedellä, kyllästetyllä NaHCO_3 -liuoksella, vedellä, 5 % suolahapolla ja lopuksi kyllästetyllä NaCl -liuoksella ja kuivattiin vedettömällä Na_2SO_4 :llä. Suodos haihdutettiin kuiviin alipaineessa alle 40° lämpötilassa. Öljymäinen jäännös hierrettiin eetteri-n-heksaanissa, jolloin saatiin lopputuotteeksi 15,3 g (92 %) difenyy-

limettyyli-6 β -(D-2,2-dimettyyli-3-nitroso-5-okso-4-fenyyli-1-imidatsolidinyyli)-enisillinaattisulfoksidia, jonka sulamispiste oli 115-120°.

IR (KBr, cm⁻¹): 1 800 (β -laktaami C=O), 1 740 ja 1 720 (esteri C=O ja imidatsolidinyyli C=O).

NMR (DMSO d₆, ppm): 0,98 (3H, s, CH₃), 1,47 (3H, s, CH₃), 2,04 (3H, s, CH₃), 2,08 (3H, s, CH₃), 4,58 (1H, s, C-3 H), 4,78 (1H, d, 4 Hz, C-5 H), 5,65 (1H, s, C₆H₅CH-N), 5,66 (1H, d, 4 Hz, C-6 H), 6,85 (1H, s, CO₂CHPh), 7 - 7,5 (15H, m, arom-H).

Esimerkki 4

Difenyyylimettyyli-7 β -(D-2,2-dimettyyli-3-nitroso-5-okso-4-fenyyli-1-imidatsolidinyyli)-3-mettyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

(a) Difenyyylimettyyli-6 β -(D-2,2-dimettyyli-3-nitroso-5-okso-4-fenyyli-1-imidatsolidinyyli)penisillinaattisulfoksidin terminen uudelleenryhmitys happo-tyyppiemäskatalyytin läsnäollessa.

Liuosta, jossa oli 2,4 g (4 mmoolia) difenyyylimettyyli-6 β -(D-2,2-dimettyyli-3-nitroso-5-okso-4-fenyyli-1-imidatsolidinyyli)-penisillinaattisulfoksidia ja 0,49 g (2 mmoolia) monopyridiinium-dikloorimetaanifosfonaattia 20 ml:ssa kuivaa dioksaania, refluksoitettiin kaksi tuntia sekoittaen molekyylisuodattimen läsnäollessa (5 g). Reaktioseos haihdutettiin kuiviin alipaineessa ja jäännös liuotettiin 200 ml:aan etyyliasetaattia. Liuos pestiin perättäisesti vedellä, kyllästetyllä NaHCO₃-liuoksella, vedellä, 5-%:isella suolahapolla, vedellä ja lopuksi kyllästetyllä NaCl-liuoksella ja kuivattiin vedettömällä Na₂SO₄:llä. Aktiivihiilikäsittelyn jälkeen suodos haihdutettiin alipaineessa alle 40° lämpötilassa, ja jäännös hierrettiin eetteri-n-heksaanissa (50 ml + 300 ml), jolloin saatiin 1,9 g (82 %) difenyyylimettyyli-7 β -(D-2,2-dimettyyli-3-nitroso-5-okso-4-fenyyli-1-imidatsolidinyyli)-3-mettyyli-3-kefem-4-karboksylaattia, jonka sulamispiste on 125-130° (hajoaminen), ja joka on haluttu kefalosporiiniesteri. IR- ja NMR-spektrit olivat identtiset niiden spektrien kanssa, jotka saatiin nitrosohetakefaleksiiniä esteröimällä valmistetusta difenyyylimettyyli-7 β -(D-2,2-dimettyyli-3-nitroso-5-okso-4-fenyyli-1-imidatsolidinyyli)-3-mettyyli-3-kefem-4-karboksylaattista.

(b) Difenyyylimettyyli-6 β -(D-2,2-dimettyyli-3-nitroso-5-okso-4-fenyyli-1-imidatsolidinyyli)penisillinaattisulfoksidin terminen uudelleenryhmitys happokatalyytin läsnäollessa.

Liuosta, jossa oli 2,4 g (4 mmoolia) difenyyli-6 β -(D-2,2-dimetyyli-3-nitroso-5-okso-4-fenyyli-1-imidatsolidinyyli)penisillinaattisulfoksidia ja 500 mg tolueenisulfonihappoa 25 ml:ssa tetrametyyliureaa, kuumennettiin sekoittaen 135°C:ssa kaksi tuntia molekyylisuodattimen (5 g) läsnäollessa. Värillinen reaktioseos haihdutettiin 40°C:ssa 1 mm Hg paineessa, ja jäännös liuotettiin 200 ml:aan etyyliasetaatia. Etyyliasetaatiliuosta käsiteltiin kohdassa (a) kuvatulla tavalla, jolloin saatiin 1,26 g (54 %) vaihtoehtoisella menetelmällä valmistetun kanssa identtistä difenyylimetyyli-7 β -(D-2,2-dimetyyli-3-nitroso-5-okso-4-fenyyli-1-imidatsolidinyyli)-3-metyyli-3-kefem-4-karboksylaattia.

(c) Difenyylimetyyli-6 β -(D-2,2-dimetyyli-3-nitroso-5-okso-4-fenyyli-1-imidatsolidinyyli)penisillinaattisulfoksidin terminen uudelleenryhmitys happokatalyytin läsnäollessa.

Liuosta, jossa oli 2,4 g (4 mmoolia) difenyylimetyyli-6 β -(D-2,2-dimetyyli-3-nitroso-5-okso-4-fenyyli-1-imidatsolidinyyli)penisillinaattisulfoksidia ja 2,5 g etikkahappoanhydridiä 50 ml:ssa dimetyyliformamidia (DMF), kuumennettiin sekoittaen 130°C:ssa yksi tuntia. Värillinen reaktioseos haihdutettiin 40°C:ssa 6 mm Hg paineessa, ja jäännös liuotettiin 200 ml:aan etyyliasetaatia. Etyyliasetaatiliuosta käsiteltiin kohdassa (a) kuvatulla tavalla, jolloin saatiin 1,5 g (64 %) difenyylimetyyli-7 β -(D-2,2-dimetyyli-3-nitroso-5-okso-4-fenyyli-1-imidatsolidinyyli)-3-metyyli-3-kefem-4-karboksylaattia, jonka analyysi osoitti identtiseksi vaihtoehtoisella menetelmällä valmistetun näytteen kanssa.

Esimerkki 5

7 β -(D-2,2-dimetyyli-3-nitroso-5-okso-4-fenyyli-1-imidatsolidinyyli)-3-metyyli-3-kefem-4-karboksyylihappo

Liuokseen, jossa oli 1,17 g (2 mmoolia) difenyylimetyyli-7 β -(D-2,2-dimetyyli-3-nitroso-5-okso-4-fenyyli-1-imidatsolidinyyli)-3-metyyli-3-kefem-4-karboksylaattia 1 ml:ssa anisolia, lisättiin 0°C:ssa 3 ml trifluorietikkahappoa (TFA), ja seosta sekoitettiin 5-10°C:ssa viisi minuuttia. Väriltään ruskeaan reaktioseokseen lisättiin 100 ml eetteriä erottamaan 285 mg epäpuhdasta 7 β -(D-2,2-dimetyyli-3-nitroso-5-okso-4-fenyyli-1-imidatsolidinyyli)-3-metyyli-3-kefem-4-karboksyylihappoa, joka kerättiin talteen suodattamalla. Toinen osa (412 mg) saatiin suodoksesta, joka konsentroidiin

tyhjössä 20 ml:ksi, ja sen jälkeen lisättiin 200 ml n-heksaania. Ensimmäinen ja toinen osa yhdistettiin ja pestiin huolellisesti 30 ml:lla eetteriä, jolloin saatiin 550 mg (66 %) haluttua 7 β -(D-2,2-dimetyyli-3-nitroso-5-okso-4-fenyyli-1-imidatsolidinyyli)-3-metyyli-3-kefem-4-karboksyylihappoa, jonka sulamispiste oli 170-180° ja R_F-arvo levykromatografisesti määritettynä 0,35 (silikageeli, EtOH-liuotin), ja jonka levykromatografinen sekä seossulamis-
pisteen määrittäminen osoittivat identtiseksi vaihtoehtoisella menetelmällä valmistetun 7 β -(D-2,2-dimetyyli-3-nitroso-5-okso-4-fenyyli-1-imidatsolidinyyli)-3-metyyli-3-kefem-4-karboksyylihapon kanssa.

Esimerkki 6

7-(D-2,2-dimetyyli-5-okso-4-fenyyli-1-imidatsolidinyyli)-3-metyyli-3-kefem-4-karboksyylihappo (hetakefaleksiini)

Kuivaa kloorivetyä lisättiin viiden minuutin ajan huoneen lämpötilassa seokseen, jossa oli 1 g (0,0025 moolia) 7-(D-2,2-dimetyyli-3-nitroso-5-okso-4-fenyyli-1-imidatsolidinyyli)-3-metyyli-3-kefem-4-karboksyylihappoa 50 ml:ssa dioksaania, joka oli puhdistettu juoksuttamalla alumiinioksidikolonnin läpi. Liuos haihdutettiin 30°C:ssa (15 mm) kumiksi, joka lietettiin etyyliasetaattiin ja kerättiin talteen. Kiinteä aine liuotettiin sitten veteen (50 ml), ja liuoksen pH nostettiin natriumbikarbonaatin vesiliuoksella arvoon 4,8. Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin 30°C:ssa (15 mm) lasiksi, joka vielä kuivattiin etyyliasetaatin kanssa aseotrooppitislamalla. Tuotetta saatiin 600 mg ja se määritettiin 7-(D-2,2-dimetyyli-5-okso-4-fenyyli-1-imidatsolidinyyli)-3-metyyli-3-kefem-4-karboksyylihapon (hetakefaleksiinin) natriumsuolaksi.

Analyysi yhdisteelle C₁₉H₂₀N₃O₄Na·H₂O:lle:

laskettu: C 53,39 H 5,19 N 9,83

löydetty: C 53,63 H 5,00 N 9,76

H₂O 4,30 (Karl Fisher).

IR (KBr): 3 600 - 2 600 cm⁻¹ (H₂O, NH, CH₂, CH₃ ja CH'S),
1 760 cm⁻¹ (-laktaami karbonyyli), 1 690 cm⁻¹ (amidi karbonyyli),
1 590 cm⁻¹ (karboksylaatti karbonyyli ja C=C), 710 cm⁻¹ mono.

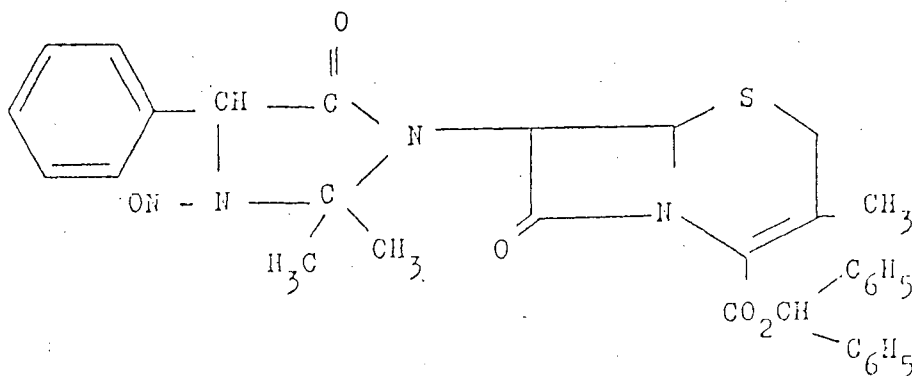
Esimerkki 7

7-(D- α -aminofenyyliaasetamido)-3-metyyli-3-kefem-4-karboksyylisappo (kefaleksiini)

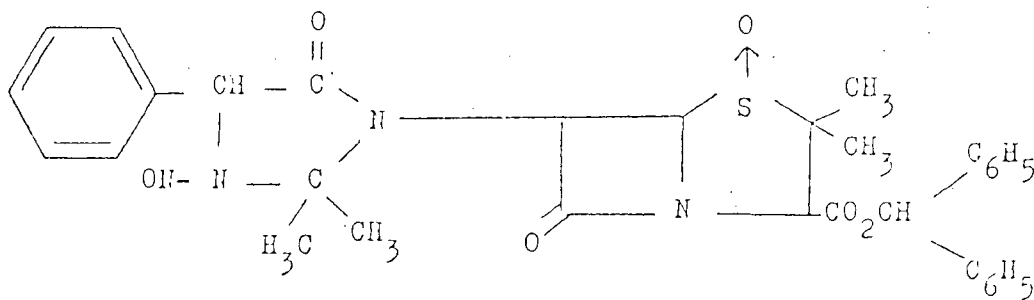
Noin 200 mg natriumhetakefaleksiinia liuotettiin minimimäärään vettä (noin 1 ml), pH säädettiin etikkahapolla arvoon 4-5 ja seos pidettiin 5°C:ssa yön yli Kiteinen aine kerättiin talteen, pestiin vedellä ja lopuksi asetonilla sekä kuivattiin huoneen lämpötilassa (15 minuuttia) P_2O_5 :n yllä, jolloin saatiin 60 mg kiteistä kefaleksiinia, jonka sulamispiste oli 195° (hajoaminen). NMR- ja IR-analyysit osoittivat, että saatu näyte oli identtinen autentisen kefaleksiinin kanssa.

Patenttivaatimukset:

1. Välituotteena kefaleksiinin valmistuksessa käytettävä 7 β -(D-2,2-dimetyyli-3-nitroso-5-okso-4-fenyyli-1-imidatsolidinyyli)-3-metyyli-3-kefem-4-karboksylaatti, jonka rakennekaava on



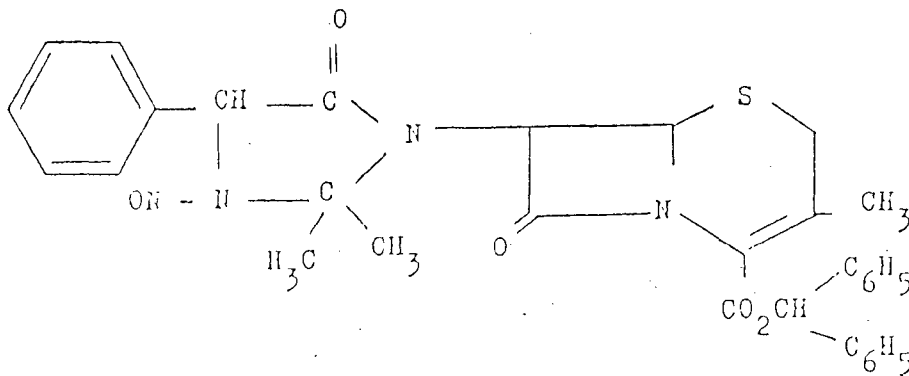
2. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että difenyyylimetyyli- β -(D-2,2-dimetyyli-3-nitroso-5-okso-4-fenyyli-1-imidatsolidinyyli)penidillinaattisulfoksidia, jonka kaava on



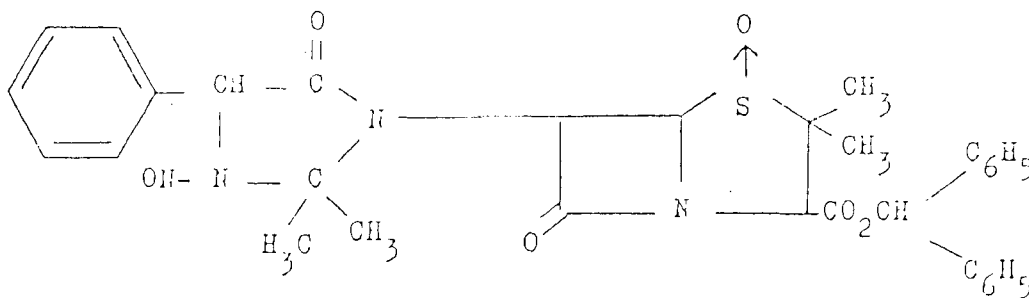
kuumennetaan orgaanisessa liuottimessa happokatalyytin läsnäollessa.

Patentkrav:

1. Såsom mellanprodukt vid framställning av cefalexin användbar 7 β -(D-2,2-dimetyl-3-nitroso-5-oxo-4-fenyl-1-imidazolidinyl)-3-metyl-3-cefem-4-karboxylat med strukturformeln



2. Förfarande för framställning av föreningen enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att difenylmetyl-6 β -(D-2,2-dimetyl-3-nitroso-5-oxo-4-fenyl-1-imidazolidinyl)penicillinat-sulfoxid med strukturformeln



uppvärms i ett organiskt lösningsmedel i närvaro av en syrakatalysator.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

Suomi - Finland 58133

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland _____

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA 3507861 Cord 99/24

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Op.

Allekirjoitus