



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 68239
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti myönnetty 12 08 1985
Patent meddelat

(51) Kv.Ik.⁴/Int.Cl.⁴ C 07 D 501/59

SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansökning	800300
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	01.02.80
(23) Alkupäivä — Giltighetsdag	01.02.80
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	02.08.80
(44) Nähtävaksipanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.04.85

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 01.02.79

USA(US) 8468

(71) Eli Lilly and Company, 307 East McCarty Street, Indianapolis,
Indiana 46206, USA(US)

(72) Jack Wayne Fisher, Indianapolis, Indiana, USA(US)

(74) Oy Kolster Ab

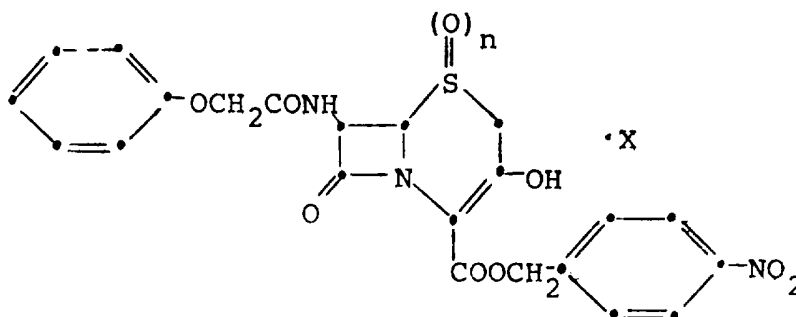
(54) Kiteisiä 3-hydroksikefalosporiinisolvaatteja, jotka ovat välituotteita valmistettaessa kefalosporiinin valmistuksessa välituotteina käytettäviä 3-hydroksikefalosporiineja ja menetelmä näiden solvaattien valmistamiseksi - Kristallina 3-hydroxicefalosporinsolvat som är mellanprodukter vid framställning av 3-hydroxicefalosporiner användbara som mellanprodukter vid framställning av cefalosporiner och förfarande för framställning av dessa solvat

3-hydroksi-3-kefeemejä ja vastaavia sulfoksideja on esitetty välituotteiksi muunnettaessa kemiallisesti penisilliinejä kefalosporiineiksi, joissa 3-asemassa oleva hiili on substituoitu suoraan halogeeniatomilla, alkoksiryhmällä tai muilla toiminnallisilla ryhmillä. Tsuji on esittänyt US-patentissa 4 079 181 3-hydroksi-3-kefeemien valmistusmenetelmän, jossa lähtöaineena on käytetty bisyklisistä tiatsoliiniatsetidinoneista johdettua penisilliinisulfoksidia (US-patentti no 3 705 892). 3-hydroksi-3-kefeemejä on valmistettu myös otsonolysoimalla vastaavia 3-eksometyleenikefaameja ja 3-eksometyleenisulfoksideista johdettua penisilliinisulfoksidia (US-patentti no 4 052 387) Chauvetten US-patenteissa no 3 917 587 ja 4 060 688 kuvaamalla menetelmällä. Myös Hat-

field on äskettäin esittänyt 3-eksometyleenikefaamin ja 3-hydroksikefeemisulfoksidien pelkistysmenetelmän, jolloin syntyy vastaavia sulfideja ja jossa pelkistävänä reagenssina käytetään asetyyllibromidia. Chauvette on esittänyt US-patenteissa no 3 925 372 ja 3 917 587 3-halogeenikefeemien ja 3-hydroksikefeemieettereiden valmistusmenetelmän, jossa lähtöaineena on käytetty 3-hydroksikefeemejä. 7-/D-(2-amino-2-fenyyliasetamido)/-3-kloori-3-kefeemi-4-karboksyylihappo, joka valmistetaan 3-hydroksikefeemivälituotteista, on lääketieteellisesti merkittävä kefalosporiiniantibiootti.

Tämän keksinnön kohteena ovat kiteiset 4'-nitrobentsyyli-7-fenoksisasetamido-3-hydroksi-3-kefeemi-4-karboksylaatin ja vastaavan sulfoksidin etikkahappo-, propionihappo-, metyleenikloridi- ja metanolisolvaatit. Solvaatin avulla 4'-nitrobentsyyli-7-fenoksisasetamido-3-hydroksi-3-kefeemi-4-karboksylaatti ja sen 1-oksidi pystytään helposti eristämään ja puhdistamaan.

Käsillä olevan keksinnön kohteena ovat 4'-nitrobentsyyli-7-fenoksisasetamido-3-hydroksi-3-kefeemi-4-karboksylaattisolvaatit, joilla on kaava



jossa n on 1 tai 0; ja X on CH_3COOH , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ tai CH_3OH , kun n on 1; ja X on CH_3COOH , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ tai $1/2 \text{CH}_2\text{Cl}_2$, kun n on 0. Etikkahapposolvaatit, käsillä olevan keksinnön edullinen suoritusmuoto, sisältävät yhden mooliekvivalentin etikkahappoa yhtä 3-hydroksikefeemimoolia kohti. Ne valmistetaan yksinkertaisesti lisäämällä etikkahappoa liuokseen, jotka sisältävät 4'-nitrobentsyyli-7-fenoksisasetamido-3-hydroksi-3-kefeemi-4-karboksylaattia tai sen 1-oksidia. Liuoksen 3-hydroksikefeemipitoisuudesta ja käytetystä liuottimesta riippuen etikkahapposolvaatti kiteytyy itsestään tai se saadaan kiteytymään käyttämällä tavanomaisia kiteytysmenetel-

miä, joissa liuoksen lämpötilaa lasketaan, liuokseen lisätään anti-liuotinta tai halutun solvaatin kiteitä tai yhdistämällä eri tavoin mainittuja kiteytysmenetelmiä. Kiteiset etikkahapposolvaatit eristetään suodattamalla.

Liuottimet, joista käsillä olevan keksinnön mukaiset etikkahapposolvaatit voidaan kiteyttää, ovat yleensä sellaisia orgaanisia liuottimia, joihin 3-hydroksikefeemi (sulfoksidi) liukenee. Sopivia liuottimia ovat halogenoidut hiilivedyt, kuten metyleenikloridi, kloroformi, etyleenikloridi ja 1,1,2-trikloorietaani, sykliset eetterit, kuten tetrahydrofuraani ja dioksaani, ja amidit, kuten dimetyyliformamidi ja dimetyyliasetamidi. Vaihtoehtoisesti etikkahapposolvaatit voidaan eristää pelkästä etikkahaposta. Anti-liuottimet, joiden avulla keksinnön mukaiset etikkahapposolvaatit voidaan kiteyttää veteen sekoittumattomista liuoksista, ovat alempia alifaattisia hiilivetyjä, kuten pentaania, heksaania, sykloheksaania tai petrolieettereitä. Vettä voidaan käyttää edullisesti kiteytettäessä keksinnön mukaisia etikkahapposolvaatteja veteen sekoittuvista liuottimista, kuten dimetyyliformamidista tai etikkahaposta.

Liuokset joista keksinnön mukaiset etikkahapposolvaatit eristetään, voivat olla reaktioseoksia, joissa 3-hydroksikefeemi (sulfoksidi) on valmistettu, tai tällaisia liuoksia voidaan valmistaa yksinkertaisesti liuottamalla 3-hydroksi-3-kefeemi (sulfoksidi) yleensä epäpuhtaassa muodossa haluttuun liuottimeen, jolloin se saadaan puhdistetuksi kiteyttämällä etikkahapposolvaattina. 4'-nitrobentsyyli-7-fenoksiasetamido-3-hydroksi-3-kefeemi-4-karboksylaatin 1-oksidin etikkahapposolvaatti kiteytyi etikkahappo/vesiseoksesta, ja sen sulamispiste oli 138-140°C.

Käsillä olevan keksinnön mukaiset propionihapposolvaatit valmistetaan, kiteytetään ja eristetään analogisesti etikkahapposolvaatteja valmistettaessa käytettyjen menetelmien mukaisesti korvaamalla etikkahappo propionihapolla. 4'-nitrobentsyyli-7-fenoksiasetamido-3-hydroksi-3-kefeemi-4-karboksylaatti kiteytyi metyleenikloridi/propionihapposeoksesta, ja sen sulamispiste oli 89-91°C, kun taas vastaava 3-hydroksikefeemisulfoksidipropioninapposolvaatti sulii 149-150°C:ssa (kiteytetty dimetyyliformamidi/vesi/propionihappo-seoksesta).

Käsillä olevan keksinnön mukainen metyleenikloridisolvaatti

sisältää 0,5 mooliekvivalenttia metyleenikloridia yhtä 3-hydroksi-3-kefeemiesterimoolia kohti. Se valmistetaan tavanomaisesti lisäämällä 4'-nitrobentsyyli-7-fenoksiasetamido-3-hydroksi-3-kefeemi-4-karboksylaatin metyleenikloridiliuokseen anti-liuotinta, kuten heksaania, niin paljon, että liuos samenee, minkä jälkeen liuos jäähdytetään ja siihen lisätään optimimäärä halutun solvaatin kiteitä.

Kaikille edellä kuvatuille solvaateille on tunnusomaista, että ne eivät hajoa kuivattaessa niitä tyhjöissä korkeissakaan lämpötiloissa (30-50°C). Nostettaessa lämpötila solvaattien pehmenemispisteeseen sitoutunut liuotin kuitenkin irtoaa solvaatista. 4'-nitrobentsyyli-7-fenoksiasetamido-3-hydroksi-3-kefeemi-4-karboksylaatin l-oksidin metanolisolvaatti sisältää yhden mooliekvivalentin metanolia yhtä 3-hydroksikefeemisulfoksidimoolia kohti. Se valmistetaan yksinkertaisesti sekoittamalla näyte edellä kuvattua 4'-nitrobentsyyli-7-fenoksiasetamido-3-hydroksi-3-kefeemi-4-karboksylaatti-l-oksidin etikkahappo- tai propionihapposolvaattia metanoliin lietemäiseksi massaksi 2-3 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Tämä metanolisolvaatti on "heikompi" solvaatti kuin vastaavat etikkahappo- tai propionihapposolvaatit. Täten kuivattaessa metanolisolvaattia tyhjöissä 30-50°C:ssa noin 12-24 tuntia saadaan vedetön näyte 3-hydroksikefeemisulfoksidia, josta liuotin on irronnut. Epäpuhtas 4'-nitrobentsyyli-7-fenoksiasetamido-3-hydroksi-3-kefeemi-4-karboksylaatti-l-oksidi voidaan täten puhdistaa kiteyttämällä se ensin etikkahappo- tai propionihapposolvaattinaan, valmistamalla metanolisolvaatti sekoittamalla happosolvaatti metanoliin lietemäiseksi massaksi ja tyhjökuivaamalla metanolisolvaatti vedettömäksi ei-solvatoituneeksi 3-hydroksikefeemisulfoksidiksi.

4'-nitrobentsyyli-7-fenoksiasetamido-3-hydroksi-3-kefeemi-4-karboksylaatin ja sen l-oksidin valmistusta on kuvattu US-patenteissa 4 044 002 ja 4 060 688. US-patenteissa 4 079 181, 3 917 587, 3 925 372 ja 3 917 588 on edelleen kuvattu näiden yhdisteiden valmistusta ja niiden muuntamista antibioottisiksi yhdisteiksi.

Seuraavissa esimerkeissä käsillä olevaa keksintöä kuvataan tarkemmin.

68239

Esimerkki 14'-nitrobentsyyli-7-fenoksiasetamido-3-hydroksi-3-kefeemi-4-karboksylaatti-metyleenikloridisolvaatti

Liukseen, joka sisälsi 150 g (298,7 mmoolia) 4'-nitrobentsyyli-7-fenoksiasetamido-3-hydroksi-3-kefeemi-4-karboksylaatti-1-oksidia 1500 ml:ssa metyleenikloridia, lisättiin 75 ml (705 mmoolia) amyleenia ja sen jälkeen 54 ml (729 mmoolia) asetyylibromidia pisaroittain 10 minuutin aikana lämpötilan ollessa 20-25°C. 35 minuutin kuluttua huoneen lämpötilassa olevareaktioseos pestiin vedellä (2 x 1250 ml) ja suolaliuoksella (1250 ml), kuivattiin Na₂SO₄:lla ja haihdutettiin tyhjössä 400 ml:ksi. Heksaania (800 ml) lisättiin pisaroittain. Seokseen lisättiin halutun solvaatin kiteitä sen samentuessa heksaania lisättäessä. Tuotteen annettiin kiteytyä. 30 minuutin kuluttua seos suodatettiin. Kiteinen kiinteä aine pestiin 500 ml:lla heksaani/metyleenikloridiseosta (2:1) ja kuivattiin 40°C:ssa alipaineessa yön yli, jolloin muodostui 135,1 g otsikon mukaista tuotetta, sp. 75°C (hajoamislämpötila).
 NMR (DMSO d-6) δ 3,56 (ABq, 2), 4,66 (s, 2), 5,24 (d, 1, J=4 Hz), 5,43 (s, 2), 5,45 (q, 1, J=4 ja 8 Hz), 5,77 (s, 1, 1/2 CH₂Cl₂), 7,0-8,4 (ArH) ja 9,07 (d, 1, J=8 Hz).

Kaavasta C₂₂H₂₀N₃O₈SCl lasketut alkuaineiden määrät paino-%:eina:

C 51,9, H 3,82, Cl 6,72, N 7,96, O 24,24, S 6,07.

Löydetty:

C 51,5, H 3,88, Cl 6,46, N 8,15, O 24,20, S 6,04.

Esimerkki 24'-nitrobentsyyli-7-fenoksiasetamido-3-hydroksi-3-kefeemi-4-karboksylaatti-etikkahapposolvaatti

A) Liukseen, joka sisälsi 4'-nitrobentsyyli-7-fenoksiasetamido-3-hydroksi-3-kefeemi-4-karboksylaatti-1-oksidia, joka oli valmistettu otsonolysoimalla 15 g 4'-nitrobentsyyli-7-fenoksiasetamido-3-metyleenikefaami-4-karboksylaattisulfoksidia, 135 ml:ssa metyleenikloridia 15°C:n lämpötilassa, lisättiin 8,8 ml amyleenia ja 6,1 ml asetyylibromidia. Kahden tunnin kuluttua lisättiin edelleen 1,86 ml amyleenia ja 1,3 ml asetyylibromidia. Tunnin kuluttua lisättiin 25 ml propyleenikarbonaattia, mikä toistettiin kahden tunnin kuluttua 3-hydroksisulfoksidin liukoisuuden lisäämiseksi. Reaktioseoksen lämpötila nostettiin 30-35°C:seen, ja sen

jälkeen lämmitys lopetettiin. Kuuden tunnin kuluttua huoneen lämpötilassa oleva reaktioseos pestiin vedellä (4 x 500 ml) ja haihdutettiin tyhjössä 55 g:n painoiseksi. Otsikon mukainen tuote kiteytyi, kun 75 ml etikkahappoa oli lisätty reaktioseokseen. Kiteinen tuote suodatettiin, pestiin ja kuivattiin, saanto oli 6,93 g, sp. 116-118°C.

Kuivatun tuotteen NMR-spektri oli samanlainen kuin tunnetun ei-solvatoituneen aineen, paitsi että yksi ekvivalentti etikkahappoa oli mukana (NMR-integrointi).

B) Toisessa kokeessa ei-solvatoitunut 4'-nitrobentsyyli-7-fenoksiasetamido-3-hydroksi-3-kefeemi-4-karboksylaatti saatiin vaahtomaisena tuotteena pelkistämällä 4,0 g vastaavaa sulfoksidia PCl_3 :lla. Tuote liuotettiin 25 ml:aan etikkahappoa. Etikkahapposolvaatti (1,44 g) kiteytyi etikkahappoliuoksesta.

C) Liuokseen, joka sisälsi 7,52 g (5 mmoolia) 3-hydroksi-kefeemisulfoksidia 75 ml:ssa metyleenikloridia, lisättiin 4,33 g (16,5 mmoolia) trifenyylifosfiinia ja 2,34 ml (33 mmoolia) asetyyli-likloridia. Seosta keitettiin palautusjäähdyttäen 41°C:ssa noin 4 tuntia. Seos pestiin vedellä (5 x 50 ml) ja suolaliuoksella (25 ml), kuivattiin Na_2SO_4 :lla ja haihdutettiin tyhjössä 22 g:ksi siirappimaista tuotetta. Tuotteen kiteytys onnistui vasta kun tuotetta oli käsitelty 2 ml:lla etikkahappoa. Seos laimennettiin 30 ml:lla heksaani/metyleenikloridiseosta (3:1), suodatettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin 6,30 g otsikon mukaista etikkahapposolvaattia, sp. 111-115°C.

Esimerkki 3

4'-nitrobentsyyli-7-fenoksiasetamido-3-hydroksi-3-kefeemi-4-karboksylaatti-l-oksidi-etikkahapposolvaatti

Epäpuhdasta 4'-nitrobentsyyli-7-fenoksiasetamido-3-hydroksi-3-kefeemi-4-karboksylaatti-l-oksidia (400 g) liuotettiin 1000 ml:aan dimetyyliformamidia. 30 minuutin kuluttua tumma liuos käsiteltiin 4 g:lla Darcoa ja suodatettiin Hyflon lävitse liukenevien aineiden poistamiseksi. Suodos laimennettiin 1200 ml:lla etikkahappoa, ja laimennettuun liuokseen lisättiin halutun solvaatin kiteitä. Noin 15 minuutin kuluttua tuote alkoi kiteytyä. Vettä lisättiin 1200 ml pisaroittain. Kun vesi oli lisätty, odotettiin 30 minuuttia, minkä jälkeen otsikon mukainen tuote suodatettiin ja pestiin 500 ml:lla vesi/etikkahappo-seosta (1:1) ja 500 ml:lla

vettä. Tuote kuivattiin ilmassa yön yli 40°C:ssa. Saanto oli 373,6 g.

NMR (DMSO d-6) δ 1,97 (s, 3, CH₃COOH), 4,09 (bs, 2), 4,78 (bs, 2), 5,12 (d, 1, J=5 Hz), 5,53 (bs, 2), 6,0 (q, 1, J=5 ja 10 Hz) ja 6,9-8,4 (ArH).

Kaavasta C₂₄H₂₃N₃O₁₁S lasketut alkuaineiden määrät paino-%eina:

C 51,34, H 4,13, N 7,48, O 5,71.

Löydetty:

C 50,83, H 4,12, N 7,17, O 5,23.

Esimerkki 4

4'-nitrobentsyyli-7-fenoksiasetamido-3-hydroksi-3-kefeemi-4-karboksylaatti-1-oksidimetanolisolvaatti

A) 100 ml:aan metanolia lisättiin 10 g 4'-nitrobentsyyli-7-fenoksiasetamido-3-hydroksi-3-kefeemi-4-karboksylaatti-1-oksidin etikkahapposolvaattia. Kolmen tunnin kuluttua huoneen lämpötilassa olevaa liuosta jäähdytettiin jäähauteessa 30 minuutin ajan, ja seos suodatettiin. Kiteinen tuote pestiin kylmällä metanolilla ja kuivattiin, saanto 7,85 g. Tuote pehmeni 87-88°C:ssa, minkä jälkeen se jähmettyi ja sulii uudelleen 118-120°C:ssa. NMR-spektri osoitti tuotteen sisältävän yhden ekvivalentin metanolia.

B) 4'-nitrobentsyyli-7-fenoksiasetamido-3-hydroksi-3-kefeemi-4-karboksylaatti-1-oksidin etikkahapposolvaatti (valmistettu otsonolysoimalla vastaavaa 3-metyleenikefaamisulfoksidia metyleenikloridissa käyttäen kiteytykseen etikkahappo/vesi-seosta) suspendoitiin 150 ml:aan metanolia, lisättiin halutun solvaatin kiteitä, ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yhden tunnin ajan. Uudelleen kiteytynyt kiinteä aine näytti puhtaammalta kuin etikkahapposolvaattikiteet. Lietemäistä tuotetta jäähdytettiin jäähauteessa 30 minuutin ajan, ja seos suodatettiin. Metanolisolvaatti pestiin kylmällä metanolilla, kuivattiin yön yli 40-45°C:ssa tyhjöissä ja sen jälkeen neljän tunnin ajan 50-55°C:ssa, jolloin saatiin 13,77 g valkoista jauhemaista tuotetta, sp. 105-110°C (kirkasta 120°C:ssa). NMR-spektri osoitti solvaatin (etikkahapon tai metanolin) puuttuvan tuotteesta.

Esimerkki 5

4'-nitrobentsyyli-(7-fenoksiasetamido)-3-hydroksi-3-kefeemi-4-karboksylaatti-propionihapposolvaatti

5,28 g esimerkin 1 mukaista metyleenikloridisolvaattia liuotettiin huoneen lämpötilassa 25 ml:aan metyleenikloridia. Syntynyt liuos laimennettiin 25 ml:lla propionihappoa. Seosta haihdutettiin sen jälkeen tyhjössä. Haihdutettaessa muodostui otsikon mukaisen tuotteen kiteitä. 20 minuutin kuluttua tuote erotettiin suodattamalla, pestiin 15 ml:lla propionihappoa ja kuivattiin tyhjössä 35°C:ssa. Otsikon mukaista tuotetta eristettiin kaikkiaan 4,09 g.

NMR (CDCl₃) δ 1,16 (t, 3, CH₃CH₂COOH), 2,4 (q, 2, CH₃CH₂COOH), 3,45 (bs, 2, C₂-H), 2,96 (s, 2, C₆H₅OCH₂), 5,13 (d, 1, J=4 Hz, C₆-H), 5,45 (ABq, 2, esteri-CH₂), 5,75 (q, 1, J=4 Hz ja 8 Hz, C₇-H) ja 6,9-8,4 (m, 10, NH+ArH).

Kaavasta C₂₅H₂₅N₃O₁₀S lasketut alkuaineiden määrät paino-%: eina: C 53,66, H 4,50, N 7,51, S 5,73.

Löydetty: C 53,37, H 4,41, N 7,27, S 5,65.

Esimerkki 6

4'-nitrobentsyyli-7-fenoksiasetamido-3-hydroksi-3-kefeemi-4-karboksylaatti-l-oksidi-propionihapposolvaatti

20 g epäpuhdasta 4'-nitrobentsyyli-7-fenoksiasetamido-3-hydroksi-3-kefeemi-4-karboksylaatti-l-oksidia liuotettiin 50 ml:aan dimetyyliformamidia lämmittäen. Syntynyt liuos suodatettiin lasisintterin lävitse käyttäen 10 ml dimetyyliformamidia. Propionihappoa (120 ml) lisättiin suodokseen. Kiteytys saatiin alkamaan vetämällä naarmuja reaktioastiaan, joka sisälsi reaktioseoksen. Kiteytymisen edetessä lisättiin pisaroittain 60 ml vettä. Seosta sekoitettiin 60 minuuttia huoneen lämpötilassa, kiteinen tuote suodatettiin ja pestiin propionihappo/vesi-seoksella (2:1). Tuote kuivattiin tyhjössä yön yli 45-50°C:ssa, ja saatiin 14,76 g vaalean harmaanruskeita kiteitä, sp. 149-150°C.

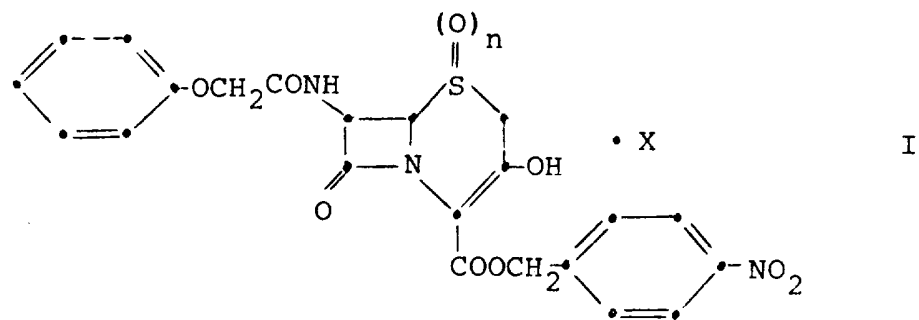
NMR (DMSO d-6) δ 0,96 (t, 3, CH₃CH₂COOH), 2,2 (q, 2, CH₃CH₂COOH), 4,0 (bs, 2, C₂-H), 4,65 (bs, 2, C₆H₅OCH₂-), 5,0 (d, 1, J=4 Hz, C₆-H), 5,45 (bs, 2, esteri-CH₂), 5,86 (q, 1, J=4 ja 10 Hz, C₇-H) ja 6,7-8,2 (ArH).

Kaavasta C₂₅H₂₅N₃O₁₁S lasketut alkuaineiden määrät paino-%: eina: C 52,17, H 4,38, N 7,30, O 30,58, S 5,57.

Löydetty: C 52,26, H 4,26, N 7,18, O 30,72, S 5,55.

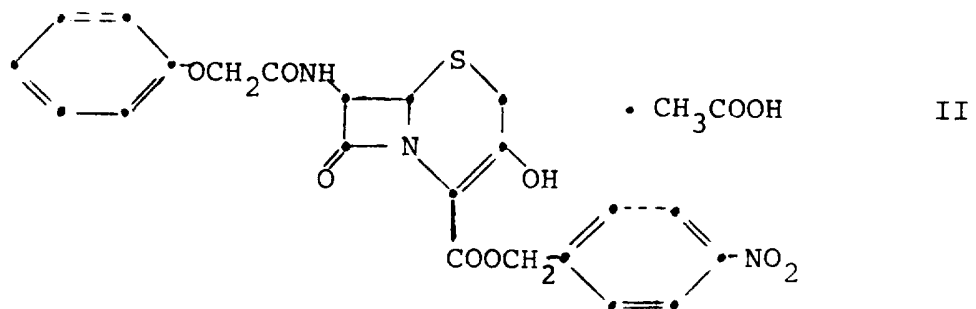
Patenttivaatimukset

1. Kiteinen 3-hydroksikefalosporiinisolvaatti, joka on väli-
tuote valmistettaessa kefalosporiinien valmistuksessa välituottei-
na käytettäviä 3-hydroksikefalosporiineja, t u n n e t t u siitä,
että sillä on kaava I



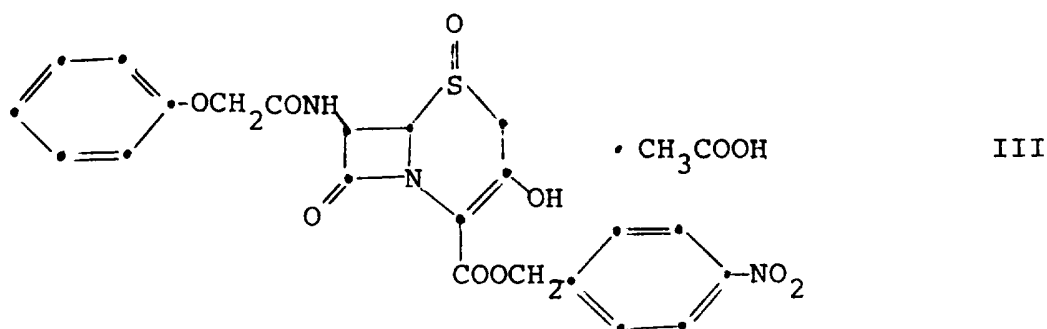
jossa kaavassa n on 1 tai 0; ja X on CH_3COOH , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ tai CH_3OH , kun n on 1, ja X on CH_3COOH , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ tai $1/2 \text{CH}_2\text{Cl}_2$, kun n on 0.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kefalosporiinietikkahappo-
solvaatti, t u n n e t t u siitä, että sillä on kaava II

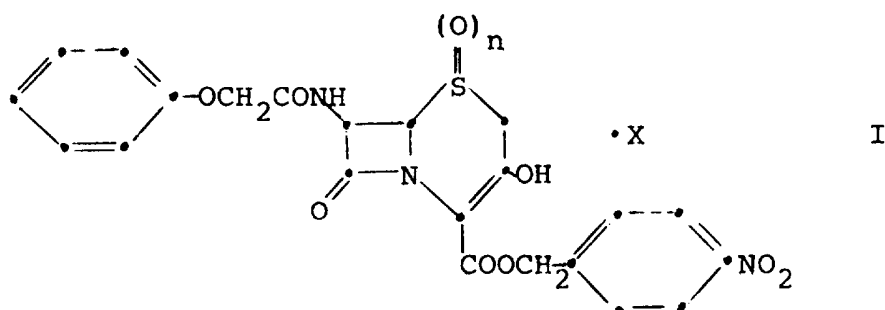


3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kefalosporiinisulfoksidi-
etikkahapposolvaatti, t u n n e t t u siitä, että sillä on kaava
III

68239



4. Menetelmä kaavan I mukaisen kefalosporiinisolvaatin valmistamiseksi



jossa kaavassa n on 1 tai 0; ja X on CH_3COOH , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ tai CH_3OH , kun n on 1, ja X on CH_3COOH , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ tai $1/2 \text{CH}_2\text{Cl}_2$, kun n on 0, t u n n e t t u siitä, että

a) kun n on 1 tai 0, annetaan 4'-nitrobentsyyli-7-fenoksiasetamido-3-hydroksi-3-kefeemikarboksylaattisulfidin tai -sulfoksidin reagoida etikkahapon tai propionihapon kanssa, mahdollisesti veteen sekoittuvan tai veteen sekoittumattoman liuottimen läsnäollessa, ja kiteytetään etikkahappo- tai propionihapposolvaatti liuottimesta;

b) kun n on 0, liuutetaan 4'-nitrobentsyyli-7-fenoksiasetamino-3-hydroksi-3-kefeemikarboksylaattisulfidi metyleenikloridiin ja kiteytetään metyleenikloridisolvaatti siitä.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kefeemisulfidi tai -sulfoksidi liuotetaan veteen sekoittuvaan tai veteen sekoittumattomaan liuottimeen ja sen jälkeen etikkahappo tai propionihappo sekoitetaan liuokseen.

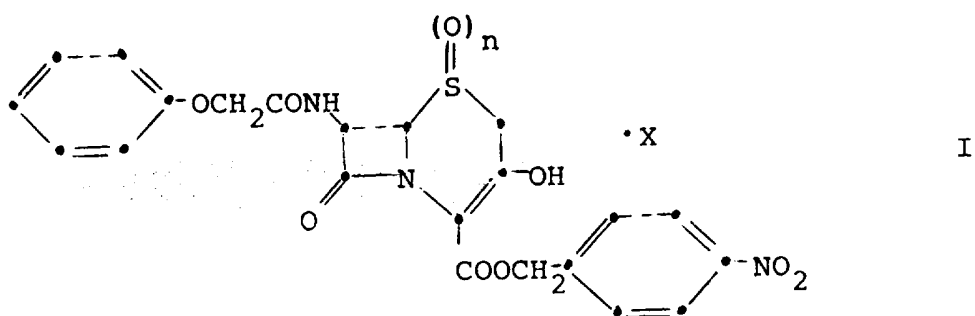
6. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kefeemisulfidi tai-sulfoksidi liuotetaan etikkahappoon ja kiteytys suoritetaan lisäämällä vettä liuokseen.

7. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen solvaatin valmistamiseksi, jossa kaavassa X on metanoli, t u n n e t t u siitä, että sekoitetaan patenttivaatimuksen 4, 5 tai 6 mukaisella menetelmällä valmistettu etikkahappo- tai propionihapposolvaatti metanoliin lietemäiseksi massaksi ja poistetaan muodostunut etikkahappo/metanoli-seos.

Patentkrav

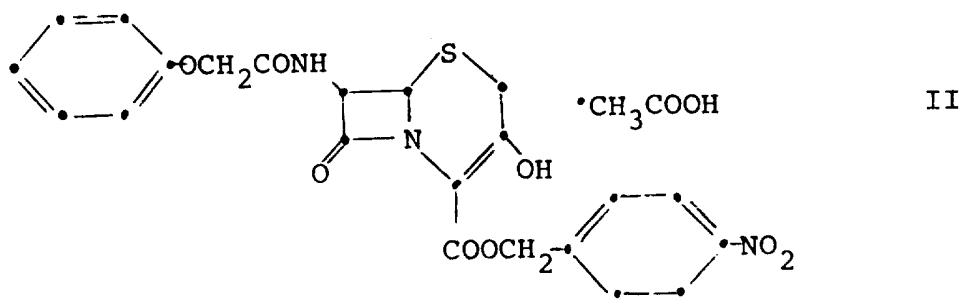
68239

1. Kristallint 3-hydroxicefalosporinsolvat som är mellanprodukt vid framställning av 3-hydroxicefalosporiner användbara som mellanprodukter vid framställning av cefalosporiner, k ä n n e t e c k n a t därav, att det har formeln I

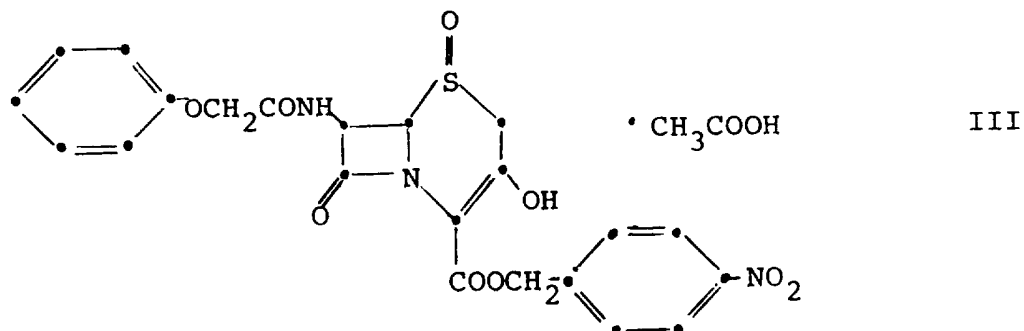


vari n är 1 eller 0; och X är CH_3COOH , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ eller CH_3OH då n är 1, och X är CH_3COOH , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ eller $1/2 \text{CH}_2\text{Cl}_2$ då n är 0.

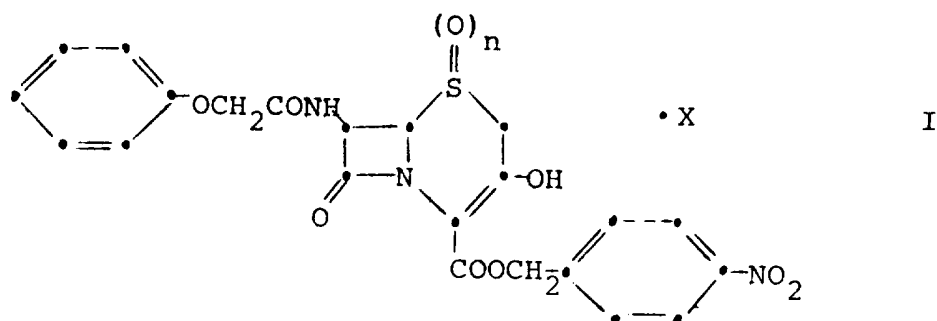
2. Cefalosporinättiksyrasolvat enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att det har formeln II



3. Cefalosporinsulfoxidättiksyrasolvat enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att det har formeln III



4. Förfarande för framställning av ett cefalosporinsolvat med formeln I



vari n är 1 eller 0; och X är CH_3COOH , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ eller CH_3OH då n är 1, och X är CH_3COOH , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ eller $1/2 \text{CH}_2\text{Cl}_2$ då n är 0, k ä n n e t e c k n a t d ä r a v, a t t

a) då n är 1 eller 0, omsätts 4'-nitrobensyl-7-fenoxi-acetamido-3-hydroxi-3-cefem-karboxylatsulfid eller -sulfoxid med ättik- eller propionsyra, eventuellt i närvaro av ett med vatten blandbart eller oblandbart lösningsmedel, och kristalliseras ett ättik- eller propionsyrasolvat d ä r a v;

b) då n är 0, löses 4'-nitrobensyl-7-fenoxiacetamido-3-hydroxi-3-cefem-karboxylatsulfid i metylenklorid och kristalliseras ett metylenkloridsolvat d ä r a v.

5. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a t d ä r a v, a t t cefemsulfiden eller -sulfoxiden löses i ett med vatten blandbart eller oblandbart lösningsmedel och att ättik- eller propionsyra sedan blandas med lösningen.

6. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a t d ä r a v, a t t cefemsulfiden eller -sulfoxiden löses i ättiksyra och kristallisationen utföres genom tillsättande av vatten till lösningen.

7. Förfarande enligt patentkravet 4 för framställning av solvatet med formeln I, vari X är metanol, k ä n n e t e c k n a t d ä r a v, a t t man uppslammar ett ättiksyra- eller propionsyrasolvat, vilket framställts genom förfarandet i patentkravet 4, 5 eller 6, i metanol och avlägsnar den resulterande ättiksyrametanolblandningen.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

-