



**SUOMI—FINLAND**  
**(FI)**

**Patentti- ja rekisterihallitus**  
**Patent- och registerstyrelsen**

**[B] (11) KUULUTUSJULKAISU**  
**UTLÄGGNINGSSKRIFT 59415**

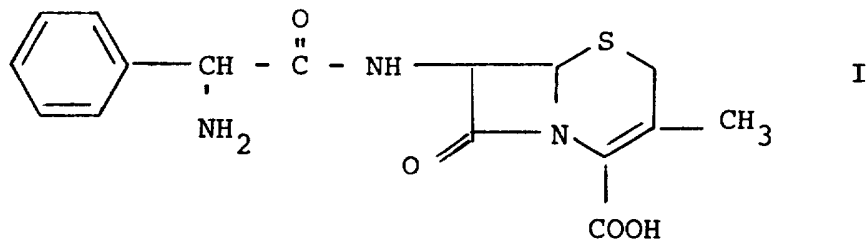
C (45) Patentti myönnetty 10.08.1991  
Patent meddelat

(51) Kv.lk.<sup>3</sup>/Int.Cl.<sup>3</sup> C 07 D 501/22, 501/10

(21) Patentihakemus — Patentansökning 792793  
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 07.09.79  
(23) Alkuperäpäivä — Giltighetsdag 13.07.71  
(41) Tullut julkaiseksi — Blivit offentlig 07.09.79  
(44) Nähtäväksiapanon ja kuul.julkaisun pvm. —  
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 30.04.81  
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 05.10.70  
USA(US) 78165

- (71) Bristol-Myers Company, 345 Park Avenue, New York, N.Y., USA(US)  
(72) William Joseph Gottstein, Fayetteville, New York, Lee Cannon Cheney,  
Fayetteville, New York, USA(US)  
(74) Oy Kolster Ab  
(54) Menetelmä kefaleksiinin valmistamiseksi - Förfarande för framställning  
av cefalexin  
(62) Jakamalla erotettu hakemuksesta 1993/71 (patentti 58133) -  
Avdelad från ansökan 1993/71 (patent 58133)

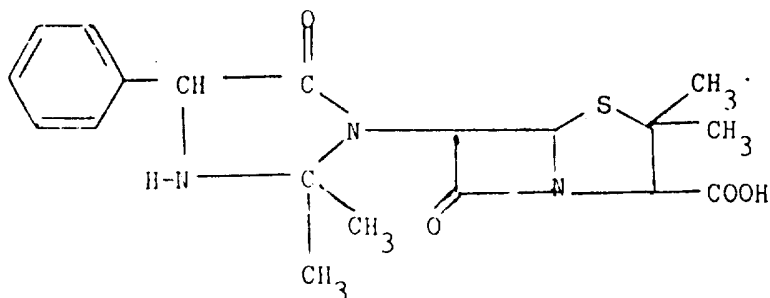
Keksinnön kohteena on uusi menetelmä kefaleksiinin valmistamiseksi, jonka kaava on



tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi.

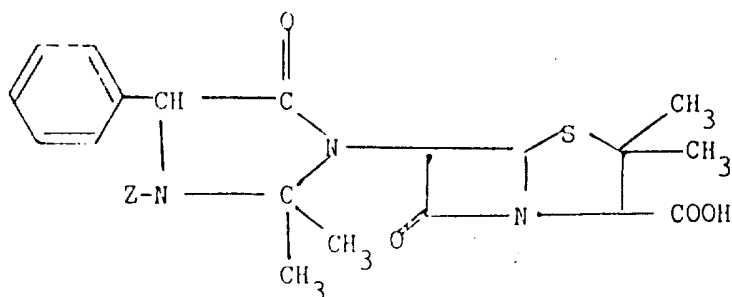
Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että

A) kaavan III mukaisen yhdisteen



III

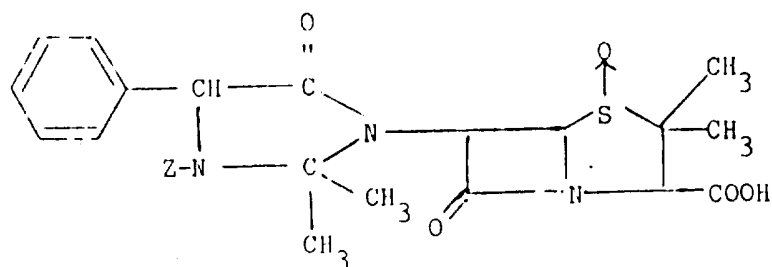
3-iminoryhmä suojataan nitrosoimalla tai formyloimalla välituotteen muodostamiseksi, jonka kaava on



IV

jossa Z on nitroso tai formyyli,

B) mainittu välituote tai sen suola hapetetaan natriummetaperjodaatilla pH-arvossa alle 5, jolloin muodostuu sulfoksidi, jonka kaava on

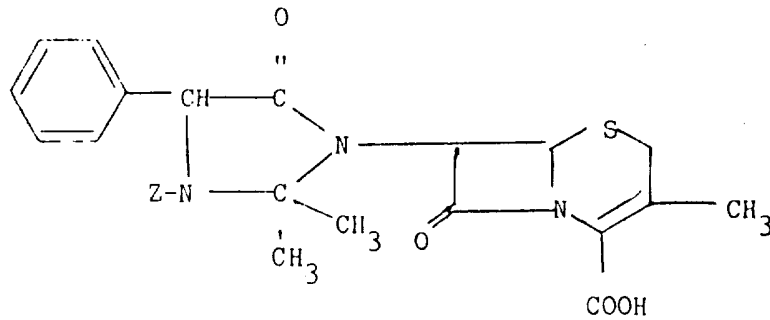


V

tai sen suola,

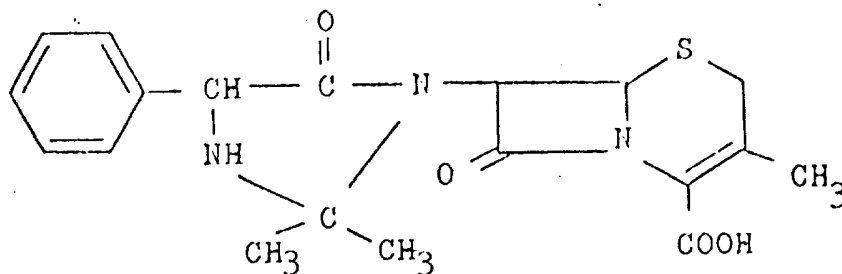
C) saatua sulfoksidi-välituotetta kuumennetaan etikkahappo-

anhydridissä tai tetrametyyliureassa happokatalyytin läsnäollessa, jona on p-tolueenisulfonihappo tai etikkahappoanhydridi, lämpötilassa noin 120-140°C noin 30-120 minuutin ajan kefalosporiini- välituotteen saamiseksi, jonka kaava on



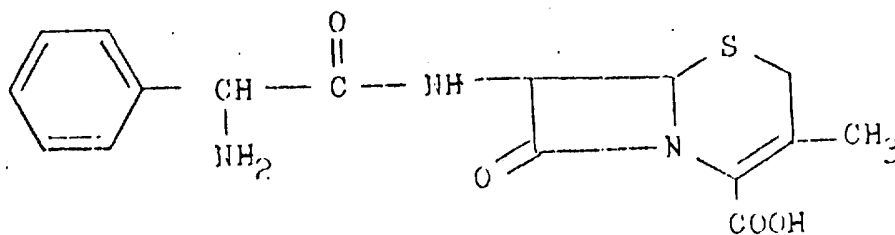
jossa Z merkitsee samaa kuin edellä ja

D) lohkaistaan imino-suojaryhmä hydrolyysillä tuotteen muo-  
dostamiseksi, jolla on kaava



ja

E) hydrolysoidaan saatu kaavan II mukainen hetakefaleksiini kefaleksiiniksi, jonka kaava on



tai sen ei-myrkyllisen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan muodostamiseksi.

Lopputuote, kefaleksiini, eli 7-( $\alpha$ -aminofenyyliasetamido)-3-metyyli-3-kefeemi-4-karboksyylihappo, on tunnettu antibakteerinen aine. Se voidaan myös valmistaa 7-desasetoksikefalosporaanihaposta (7-ADCA), ja se on kuvattu esimerkiksi julkaisussa J. Med. Chem., 12, 310-313 (1969), GB-patentissa 1 174 335, ZA-patentissa 67/1260 (Farmdoc 28,654), JA-patentissa 16871/66 (Farmdoc 23231), BE-patentissa 696 026 (Farmdoc 29494).

Välituote hetakefaleksiini eli 7-(2,2-dimetyyli-5-okso-4-fenyyli-1-imidatsolidinyyli)-3-metyyli-3-kefeemi-4-karboksyylihappo on uusi yhdiste.

Hetakefaleksiinin fysikaaliset ominaisuudet on esitetty esimerkissä 3.

Penisilliinisulfoksidiesterin muuttaminen (kuumentamalla voimakkaan hapon läsnäollessa) 7-ADCA:n vastaavasti N-asyloidun johdannaisen vastaavaksi esteriksi on kuvattu USA-patentissa 3 275 626 ja julkaisuissa J. Amer. Chem. Soc., 85, 1896 (1963) ja 91(6), 1401-1407 (1969). Muunnelmia tästä menetelmästä on esitetty NL-patenttijulkaisuissa 68/06532 (Farmdoc 34,685) ja 68/06533 (Farmdoc 34,686). Sellaisissa patenteissa sivuketju on tavallisesti käymiskykyisen penisilliinin, kuten penisilliinin G tai V sivuketju (katso saraketta 7 US-patentissa 3 275 626), ja tuote on esteri, joka on lohkaistava esim. hydrauksella 7-ADCA:n lopullisen johdannaisen aktiivisen vapaan hapon muodostamiseksi. GB-patentin 1 174 335 esimerkki 3 kuvaa tämän "sulfoksidi-uudelleenryhmittämisen" soveltamista ampisilliinisulfoksidin esteriin, jossa  $\alpha$ -amino-ryhmä on myös suojattu, so. 6-/N-(2,2,2-trikloorietyylikarboxyyli-D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -fenyyliasetamido/-penisillaanihapposulfoksidi-2,2,2-trikloorietyyliesteriin kuumentamalla ja sen jälkeen käyttämällä sinkkiä ja etikkahappoa kahden suojaryhmän poistamiseksi ja kefaleksiinin muodostamiseksi.

Tekniikan taso käsittää lukuisia muita penisilliinisulfoksidien ja niiden valmistuksien kuvauksia, kuten esimerkiksi on kuvattu julkaisuissa Chow et al., J. Org. Chem., 27, 1381 (1962), Guddal et al., Tetrahedron Letters No. 9, 381 (1962), Essery et al., J. Org. Chem., 30, 4388 (1965), joihin myös sisältyy ampisilliini-

sulfoksidi, ja US-patentissa 3 197 466.

Asetonin reaktiotuote kefaloglysiinin, mutta ei kefaleksiinin kanssa on kuvattu US-patentissa 3 303 193. Tiettyjen rengas-substituoitujen kefaleksiinien reaktio asetonin kanssa on kuvattu yleisenä US-patenteissa 3 489 750, 3 489 751 ja 3 489 752.

Myrkyttömät farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat käsittävät esimerkiksi (1) happamen karboksyylihapporyhmän farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, kuten natrium-, kalium-, kalsium-, alumiinium- ja ammoniumsuolat ja ei-myrkylliset substituoidut ammoniumsuolat amiinien, kuten tri(alempi)-alkyyliamiinien, prokaiinin, dibentsyyliamiinin, N-bentsyyli-beta-fenyyliamiinin, l-efeeniamiinin, N,N'-dibentsyylietyleenidiamiinin, dehydroabietyyliamiinin, N,N'-bis-dehydroabietylietyleenidiamiinin, N-(alempi)alkyyli-piperidiinien, kuten N-etyyli-piperidiinin ja muiden amiinien kanssa, joita käytetään bentsyyli-penisilliinien suolojen muodostamiseksi; ja (2) ei-myrkylliset farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat (esim. emäksisen tyypin suolat) kuten (a) mineraalihappoadditiosuolat, kuten hydrokloridi-, hydrobromidi-, hydrojodidi-, sulfaatti-, sulfamaatti, sulfonaatti-, fosfaatti- jne. suolat ja (b) orgaanisen hapon additiosuolat, kuten maleaatti-, sitraatti-, tartraatti-, oksalaatti-, sukkinaatti-, bentsoaatti-, fumaraatti-, malaatti-, mandelaatti-, askorbaatti-,  $\beta$ -naftaleenisulfonaatti-, p-tolueenisulfonaatti- ja sen kaltaiset suolat. Kefaleksiini voi myös esiintyä vapaana happona, joka luonnollisesti esiintyy amfoteerisenä ionina.

Reaktiovaiheessa (A) hetasilliini-lähtöaineen 3-iminoryhmä suojataan suorittamalla nitrosoiminen tai formyloiminen. Edullinen nitrosoimismenetelmä käsittää hetasilliinin vesisuspension tekemisen happameksi pH-arvoon noin 2 kloorivetyhapolla tai laimealla fosforihapolla siihen saakka kunnes muodostuu liuos, jäädyttämällä liuos noin 10°C:seen ja sen jälkeen lisäämällä natriumnitriittiä pienissä erissä samalla sekoittaen N-nitroso-hetasilliinin muodostamiseksi. N-formyylihetasilliini voidaan valmistaa esim. antamalla muurahaishapon ja hetasilliinin reagoida keskenään.

Imino-suojattu hetasilliini tai sen suola hapetetaan tunnetulla menetelmällä, esim. käyttäen menetelmää, jonka Chow, Hall ja Hoover julkaisussa J. Org. Chem., 27, 1381 (1962)

vastaavan sulfoksidin V:n muodostamiseksi. Hetasilliinin annetaan reagoida hapetusaineen kanssa sellaisessa määrässä että ainakin yksi aktiivisen hapen atomi on läsnä yhtä atomia kohti tiatsolidiinirikkiä. Sopiva hapetusaine on natriummetaperjodaatti. Parhaat tulokset saadaan käytettäessä natriummetaperjodaattia hapetusaineena pH-arvossa alle 5. Reaktioseosta pidetään pH-arvossa alle 5, jotta estettäisiin tai tehtäisiin mahdollisimman pieneksi C-6-epimerisointuminen.

Vaiheessa (B) saatu sulfoksidi-välituote muutetaan vastaavaksi kefaloksimoriini-välituotteeksi kuumentamalla korotettuun lämpötilaan happokatalyytin läsnäollessa. Käytettyjä happokatalyyttejä ovat p-tolueenisulfonihappo ja etikkahappoanhydridi.

Mitä tahansa orgaanista nestettä voidaan käyttää reaktioväliaineena uudelleenryhmittämistä varten edellytettynä että se on olennaisesti inertti muihin reaktiokomponentteihin nähden käytetyissä olosuhteissa. Edullisia liuottimia ovat etikkahappoanhydridi ja tetrametyyliurea ja kaikkein edullisin on tetrametyyliurea. Reaktiolämpötilan on oltava alueella noin 100-140°C, edullisesti noin 120-140°C. Reaktioaika pidetään niin lyhyenä kuin mahdollista ei-haluttujen sivutuotteiden muodostumisen estämiseksi. Parhaat tulokset saadaan silloin kun reaktio suoritetaan 30 minuutista noin 120 minuuttiin välisenä aikana.

Nitroso- tai formyylimuokaryhmä poistetaan sen jälkeen happamalla hydrolyysillä, esim. käyttäen kuivaa HCl dioksaanissa, katalyyttisellä hydrauksella, esim. käyttäen H<sub>2</sub> ja Raney-nikkeliä tai pelkistämällä sinkki etikkahapolla hetakefaleksiinin (II) saamiseksi. Hetakefaleksiini muutetaan kefaleksiiniksi joko happamalla tai emäksisellä hydrolyysillä. Haluttaessa saada hetakefaleksiini on kaikkein edullisin lohkaisumenetelmä kuivan HCl:n käyttäminen, esim. käyttäen HCl dioksaanissa, jotta voitaisiin saada hydrolyysi kefaleksiiniksi mahdollisimman pieneksi.

Edellä on kuvattu parannettu menetelmä arvokkaan tunnetun antibakteerisen aineen kefaleksiinin valmistamiseksi. Kuvattu menetelmä on taloudellisesti hyvin käyttökelpoinen menetelmä kefaleksiinin valmistamiseksi ja siinä vältetään useat tunnettujen menetelmien ongelmat.

Seuraavat esimerkit kuvaavat esillä olevaa keksintöä. Kaikki lämpötilat on ilmoitettu Celsiusasteina. "Skellysolve B" on petroolieetterifraktio, jonka kiehumapiste on 60-68°C ja joka sisältää olennaisesti n-heksaania.

Esimerkki 1

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

Suspensioon, jossa on 7,1 g (0,02 moolia) hetasilliiniä 350 ml:ssa vettä, lisätään huoneen lämpötilassa 6N kloorivetyhappoa pisaroittain siihen saakka kunnes kaikki hetasilliini on liuennut. Liuos jäädytetään jäähauteella 10°C:ssa ja päälle kaadetaan 100 ml etyyliasettaattia. Lisätään pienissä erissä 5 minuutin aikana kaikkiaan 1,4 g (0,02 moolia) natriumnitriittiä liuotettuna 25 ml:aan vettä. Liuosta sekoitetaan 20 minuuttia 10°C:ssa ja etyyliasetattikerros erotetaan, pestään vedellä ja haihdutetaan 5°C:ssa vähennyssä paineessa (15 mm), jolloin saadaan keltaista öljyä, joka kiteytyy sekoitettaessa eetterin kanssa. Tuote kiteytetään uudelleen metanoli/vedestä, jolloin saadaan 4,5 g kiteistä (54 %:n saalis);

sp. 195°C (hajoaa). Analyysi: Laskettu yhdisteelle  $C_{19}H_{24}N_4O_5S$ :  
C, 54,54; H, 5,30; N, 13,39. Löydetty: C, 54,55; H, 5,58; N, 13,33.

IR (KBr) 2800-3600  $cm^{-1}$  (karboksi OH), 1803 ja 1790 ( $\beta$ -laktaami C-N), 1750 ja 1730 (karboksi  $C=O$  ja imidatsolidinoni  $C=O$  N), 700 ( $C_6H_5^-$ ); nmr (DMSO  $d_6$ ), 7,30 ppm (s, 5,  $C_6H_5^-$ ), 5,64 (s, 1,  $\gg$ —SH-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,  $CH_3CH_3CN$ ), 1,48 (s, 6,  $CH_3CH_3CS$ ).

Esimerkki 2

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

Kaikkiaan 10 g (0,024 moolia) 6-(D-2,2-dimetyyli-3-nitroso-5-okso-4-fenyyli-1-imidatsolidinyyli)-penisillaanihappoa liuotetaan 100 ml:aan vettä pH-arvossa 8 lisäämällä pisaroittain 10 %:sta

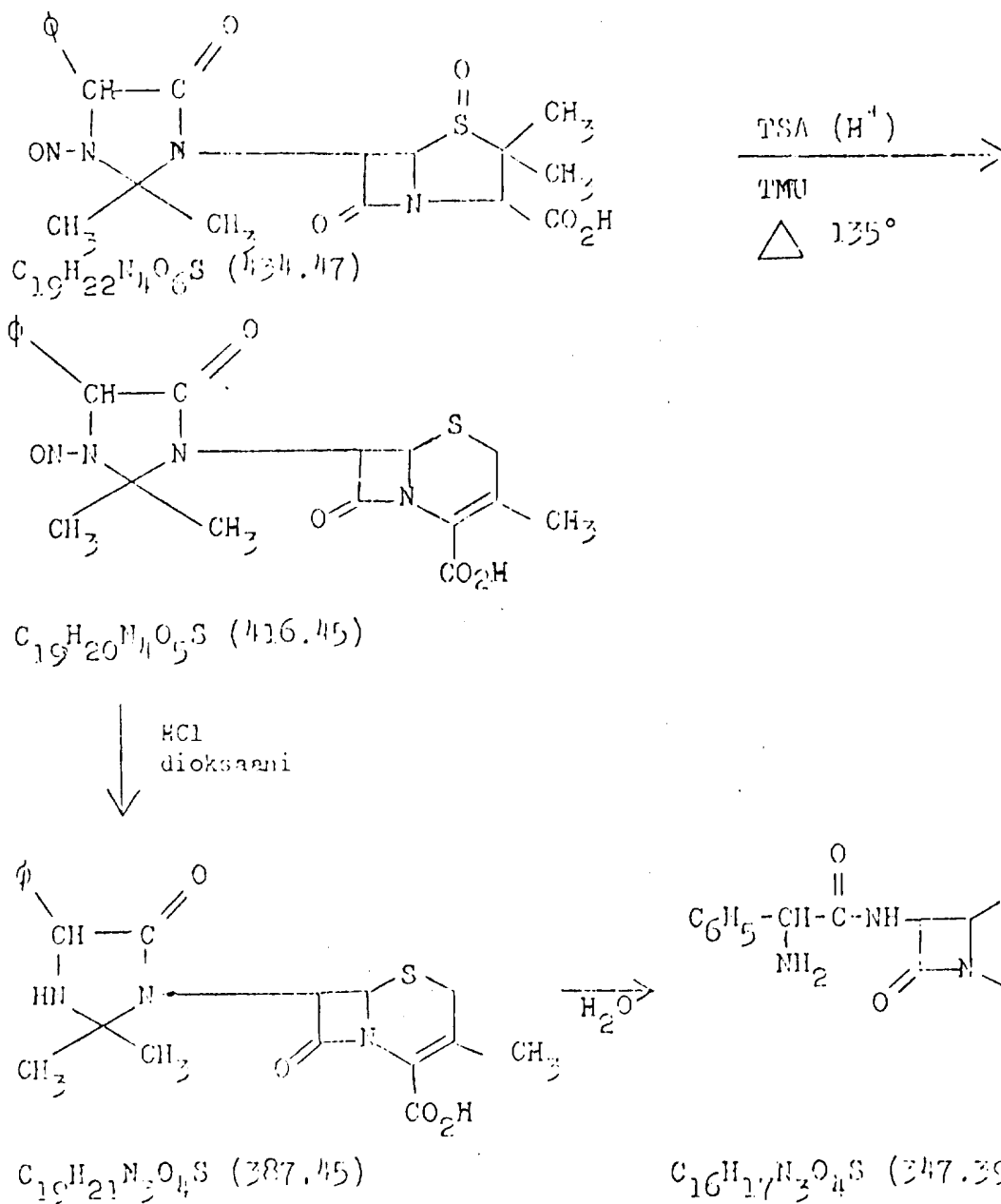
natriumhydroksidia. Sen jälkeen kun on jäädytetty 0°C:seen lisätään liuos, jossa on 6 g (0,025 moolia) natriummetaperjodaattia 100 ml:ssa vettä, ja sekoittamista jatketaan 3 tuntia. Liuoksen pH lasketaan arvoon 2 käyttäen 1:1 fosforihappoa. Tuote uutetaan etyyliasetattiin, pestään vedellä ja liuos haihdutetaan aseotrooppisesti öljyksi, joka sekoitettaessa eetterin kanssa kiteytyy, jolloin saadaan 6,5 g valkoisia kiteitä; sp. > 160°C (hajoaa hitaasti). Analyytin näyte kiteytetään uudelleen dimetyyli/foramidista ja vedestä.

Analyysi yhdisteelle C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S:

Laskettu: C, 52,52; H, 5,11; N, 12,92

Löydetty: C, 52,66; H, 5,37; N, 13,45.

IR (KBr) 3540 cm<sup>-1</sup> (hydraatti OH), 2400-3400 (karboksi OH), 1804 (β-laktaami C $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{smallmatrix}$ —N), 1720-1750 (imidatsolidinoni C $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{smallmatrix}$ —N ja karboksyyli C $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{smallmatrix}$ ), 1050 (S→O), 705 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-);  
 nmr (DMSO d<sub>6</sub>), 7,32 ppm δ (s, 5, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-), 5,77 (s, 1) CH-N), 5,72 (d, 1, J=4,5 cps NCHCO), 4,83 (d, 1, J=4,5 cps, NCHS), 4,30 (s, 1, NCHCO), 2,12 ja 2,05 (s, s, 6 CH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>CN), 1,47 ja 1,20 (s, s, 3, 3, CH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>CS).

Esimerkki 3

7-(D-2,2-dimetyyli-3-nitroso-5-okso-4-fenyyli-1-imidatsolidinyli)-3-metyyli-3-kefeemi-4-karboksyylihappo

Liousta, jossa on 21 g (0,0487 moolia) 7-(D-2,2-dimetyyli-3-nitroso-5-okso-4-fenyyli-1-imidatsolidinyli)-penisillaanihappo-sulfoksidia ja 5 g p-tolueeni-sulfonihappoa (vedetön) (TSA) 500 ml:ssa tetrametyyliureaa (TMU) kuumennetaan lämpötilassa 135°C 2 tun-

tia samalla sekoittaen. Liuotin poistetaan lämpötilassa  $40^{\circ}\text{C}/0,1$  mm, jolloin saadaan öljy, joka liuotetaan 250 ml:aan etyyliasetaattia. Etyyliasetaatti pestään kahdesti 100 ml:n erillä vettä ja uutetaan laimealla natriumbikarbonaattiliuoksella. Lopullinen pH-arvo on 6,7. Vesikerros erotetaan ja sekoitetaan 100 ml:n kanssa etyyliasetaattia. pH säädetään arvoon 2 käyttäen 1:1  $\text{H}_3\text{PO}_4$  ja vesiliuos uutetaan kahdesti etyyliasetaatilla. Etyyliasetaatti pestään vedellä ja tislataan aseotrooppisesti öljyksi lämpötilassa  $35^{\circ}\text{C}/15$  mm. Jäännös sekoitetaan "Skellysolfe B" kanssa ja saadaan amorfinen jauhe, joka painaa 10,0 g. Se suspendoidaan 150 ml:aan vettä ja lisätään kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta siihen saakka kunnes kaikki aine on liuennut (lopullinen pH-arvo 7,5). Lisätään liuos, jossa on 4 g (0,011 moolia) dibentsyylietyleenidiamiinidiasetaattia 75 ml:ssa vettä ja seosta sekoitetaan 150 ml:n kanssa 4-metyyli-2-pentanonia kaksi-faasijärjestelmässä. Seosta sekoitetaan 1/2 tuntia huoneenlämpötilassa ja kiteinen suola otetaan talteen, pestään vedellä ja lopuksi asetonilla ja kuivataan ilmassa, jolloin saadaan 7,1 g; sp.  $150-152^{\circ}\text{C}$  samalla hajoten.

Analyysi yhdisteelle  $\text{C}_{54}\text{H}_{60}\text{N}_{10}\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ :

Laskettu: C, 57,53; H, 5,90; N, 12,43

Löydetty: C, 57,54; H, 6,21; N, 12,71.

57,40      6,38

IR (KBr)  $3200-3600$   $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NRH}_2^+$ ); OH (vesi); 1760-1770

0                      0  
"                      "  
( $\beta$ -laktaami-C-N); 1600 (C-O-); 755, 700  $\text{C}_6\text{H}_5$ .

7,1 g N,N-dibentsyylietyleenidiammonium-7-(D-2,2-dimetyyli-3-nitroso-5-okso-4-fenyli-1-imidatsolidinyyli)-3-metyyli-3-kefeemi-karboksylaattia suspendoidaan 50 ml:aan 1:1 fosforihappoa ja 150 ml:aan vettä. Seos peitetään 150 ml:lla etyyliasetaattia ja ravistellaan voimakkaasti siihen saakka kunnes kaikki suola on liuennut. Etyyliasetaatti poistetaan, pestään vedellä ja haihdutetaan  $40^{\circ}\text{C}$ :ssa (15 mm) kiteiseksi aineeksi, joka painaa 3,1 g, sp.  $175-180^{\circ}\text{C}$  samalla hajoten. IR- ja NMR-spektrit ovat identtiset autenttisen N-nitrosohetakefaleksiinin spektrien kanssa.

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

1 g:aan (0,0025 moolia) 7-(D-2,2-dimetyyli-3-nitroso-5-okso-4-fenyyli-1-imidatsolidinyyli)-3-metyyli-3-kefeemi-4-karbonihappoa 50 ml:ssa dioksaania (puhdistamalla antamalla juosta alumiinioksidikolonnin lävitse), lisätään kuivaa kloorivetyä 5 minuutin ajan huoneenlämpötilassa. Liuos haihdutetaan 30°C:ssa (15 mm) kumimaiseksi aineeksi, joka lietetään etyyliasettiin kanssa ja otetaan talteen. Sitten aine liuotetaan veteen (50 ml) ja tehdään emäksiseksi vesipitoisella natriumbikarbonaattiliuoksella pH-arvoon 4,8 saakka. Seos suodatetaan ja suodos haihdutetaan 30°C:ssa (15 mm) lasimaiseksi aineeksi, joka kuivataan atseotrooppisella tislauksella etyyliasettiin kanssa. Natriumsuolan saalis on 600 mg; tuote määrätään ja se on 7-(D-2,2-dimetyyli-5-okso-4-fenyyli-1-imidatsolidinyyli)-3-metyyli-3-kefeemi-4-karboksyylihapon (hetakefaleksiini) natriumsuola; sp. 205°C samalla hajoten.

Analyysi yhdisteelle  $C_{19}H_{20}N_3O_4SNa \cdot H_2O$ :

Laskettu: C, 53,39; H, 5,19; N, 9,83

Löydetty: C, 53,63; H, 5,00; N, 9,76

$H_2O$ , 4,30 (Karl Fischer)

IR (KBr); 3600-2600  $cm^{-1}$  ( $H_2O$ , NH,  $CH_2$ ,  $CH_3$  ja CH'S) 1760  $cm^{-1}$  ( $\beta$ -laktaami-karbonyyli), 1690  $cm^{-1}$  (amidi-karbonyyli), 1590  $cm^{-1}$  (karboksylaattikarbonyyli ja C=C), 710  $cm^{-1}$  mono-substituoitu fenyyli.

NMR (100  $MH_2$ ) 20 mg näyte 0,4 ml:ssa  $D_2O$ , jossa on 2 pisaraa 0,1 NHCl; kemialliset siirtymät ppm:ssa TSP:stä; 7,52 (S, 5H's monosubstituoitu fenyyli), 5,71 (1S, 1H, CH-N<sup>-</sup>), 5,28 (AB, 2H's  $\beta$ -laktaami CH'S), 3,48 (AB, 2H's, S- $CH_2$ -C=), 2,26 (S, 3H'S=C- $CH_3$ ), 1,88 ja 1,80 (kaksi S's, 6H's C( $CH_3$ )).

Tämä yhdiste estää D.pneumoniae (+5 % seerumia) väkevyytenä 0,3 mcg/ml, Str.pyogenes (+5 % seerumia) väkevyytenä 0,3 mcg/ml, S.aureus Smith väkevyytenä 0,6 mcg/ml, Sal.enteritidis väkevyytenä 4 mcg/ml ja Pr.mirabilis väkevyytenä 8 mcg/ml.

7-(D- $\alpha$ -aminofenyyliasetamido)-3-metyyli-3-kefeemi-4-karboksyylihappo (kefaleksiini)

Noin 200 mg natriumhetakefaleksiinia liuotetaan mahdollisen pieneen määrään vettä (noin 1 ml), tehdään happameksi pH-arvoon 4-5

etikkahapolla ja annetaan seistä 5°C:ssa yli yön. Kiteinen aine otetaan talteen, pestään vedellä ja lopuksi asetonilla, jolloin saadaan kuivaamisen jälkeen huoneenlämpötilassa (15 minuuttia) käyttäen P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 60 mg kiteistä kefaleksiiniä, sp. 195°C samalla hajoten, NMR- ja IR-spektrit ovat identtiset autenttisen kefaleksiinin kanssa.

#### Esimerkki 4

7-(D- $\alpha$ -aminofenyliasetamido)-3-metyyli-3-kefeemi-4-karbonihappo pelkistämällä N-nitrosohetakefaleksiini sinkillä ja etikkahapolla

500 mg:aan 7-(D-2,2-dimetyyli-3-nitroso-5-okso-4-fenyylilimidatsolidinyyli)-3-metyyli-3-kefeemi-4-karbonihappoa liuotettuna 20 ml:aan 90-% etikkahappoa, lisätään 500 mg sinkkipölyä. Seosta sekoitetaan 5°C:ssa jäähauteella 3 tuntia. Sinkki otetaan talteen suodattamalla ja suodos haihdutetaan paineessa 0,1 mm öljyksi, joka sekoitetaan eetterin kanssa, jolloin saadaan 420 mg kiinteätä ainetta. IR-spektri osoittaa  $\beta$ -laktaamin kohdassa 1755 cm<sup>-1</sup>, amidikarbonyylin kohdalla 1695 cm<sup>-1</sup> ja voimakkaan karboksylaatin kohdassa 1580 cm<sup>-1</sup>. Tämän aineen bioautogrammi (B.subtilis-siemennettyä agar-levyä vastaan) paperiliuskalla What. No 1 järjestelmässä n-butanoli, etanoli ja vesi (4:1:5) osoittaa biologisesti aktiivista täplää vastaten R<sub>F</sub>-arvoa, joka on identtinen autenttisen 7-(D- $\alpha$ -aminofenyliasetamido)-3-metyyli-3-kefeemi-4-karbonihapon (kefaleksiini) arvon kanssa. Puhdistetaan edelleen 420 mg ainetta liuottamalla se 7 ml:aan vettä pH-arvossa 8 lisäämällä NaSH. Sinkkisulfidi otetaan talteen ja suodos haihdutetaan öljyksi, joka jähmettyy, jolloin saadaan 31 mg ainetta. Infrapunaspektri on identtinen autenttisen kefaleksiinin spektrin kanssa.

#### Esimerkki 5

7-(D-2,2-dimetyyli-3-nitroso-5-okso-4-fenyylilimidatsolidinyyli)-3-metyyli-3-kefeemi-4-karbonihapon hydrogenolyysi Raney-nikkelin avulla kefaleksiinin saamiseksi

Suspensiota, jossa on 1 g (0,0024 moolia) 7-(D-2,2-dimetyyli-3-nitroso-5-okso-4-fenyylilimidatsolidinyyli)-3-metyyli-3-kefeemi-4-karbonihappoa ja 1 g märkää Raney-nikkeliä No 28, ravistellaan 2 päivää vetypaineessa 3,5 kg/cm<sup>2</sup> 1 päivän kuluttua lisä-

tään vielä 2 g katalyyttiä 25 ml:ssa vettä. Sen jälkeen kun 2,5 ekvivalenttia vetyä on kulunut poistetaan nikkeli suodattamalla ja liuos säädetään pH-arvoon 2 käyttäen 2-n kloorivetyhappoa. Seos suodatetaan ja suodos säädetään pH-arvoon 4,7 käyttäen 10-% natriumhydroksidia ja haihdutetaan lämpötilassa 35°C/0,1 mm, jolloin kefaleksiini saadaan valkoisena aineena, joka painaa 0,6 g. Tämän aineen paperikromatogrammi (B.subtilissiemennettyä agar-levyä vastaan; What No 1) kehitettynä n-butanolilla, etanolilla ja vedellä 4:1:5 osoittaa estovyöhykettä, joka vastaa tarkalleen autenttisen kefaleksiinin estovyöhykkeen  $R_f$ -arvoa.

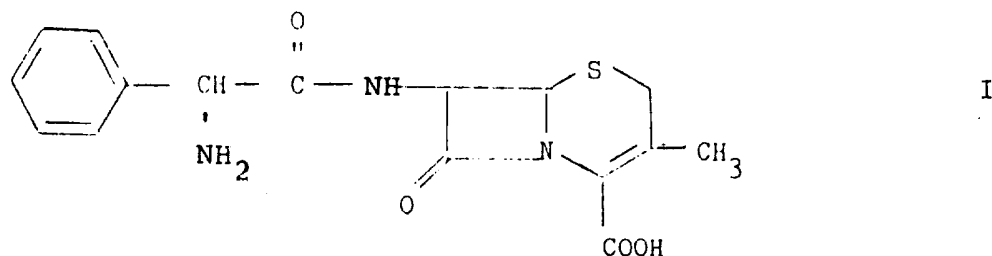
Esimerkki 6

7-(D-( $\alpha$ -aminofenyyliaetamido)-3-metyyli-3-kefeemi-4-karboksyylihappo lohkaisemalla kloorivedyllä N-nitrosohetakefaleksiini

Liuokseen, jossa on 2 g (0,05 moolia) 7-(D-2,2-dimetyyli-3-nitroso-5-okso-4-fenyylilimidatsolidinyyli)-3-metyyli-3-kefeemi-4-karbonihappoa liuotettuna 50 ml:aan dioksaania, annetaan kuplia kuivaa kloorivetykaasua 5 minuutin ajan. Liuosta sekoitetaan 5 minuuttia ja liuotin poistetaan lämpötilassa 30°C/15 mm. Jäännöstä sekoitetaan etyyliasetaatin kanssa ja saadaan 1,9 g raakatuotetta. Aine liuotetaan laimeaan kloorivetyhappoon pH-arvossa 2,5 ja käsitellään hiilellä (Darko KB) 5 minuutin ajan ja suodos säädetään pH-arvoon 4 käyttäen 10-% natriumhydroksidia. Vesi haihdutetaan lämpötilassa 40°C/15 mm, jolloin saadaan 1,1 g vapaata aminohappoa. Infrapunaspektri on yhdenmukainen autenttisen kefaleksiinispektrin kanssa. Jäännös-NaCl on 38,34 %. Bioanalyysi on 350  $\checkmark$ /mg. Kemiallinen analyysi on 365  $\checkmark$ /mg.

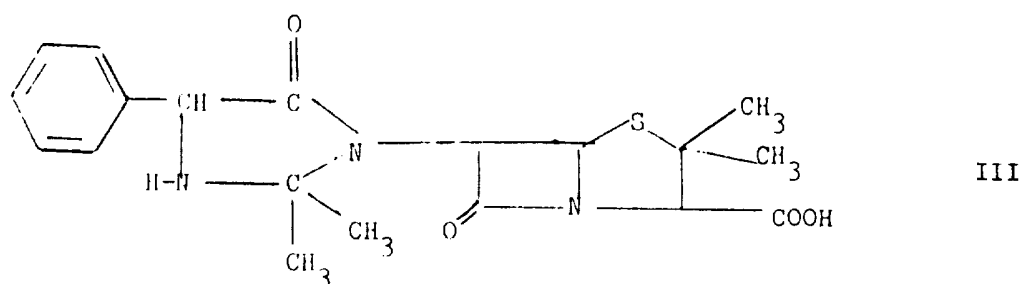
## Patenttivaatimus:

Menetelmä kefaleksiinin valmistamiseksi, jonka kaava on

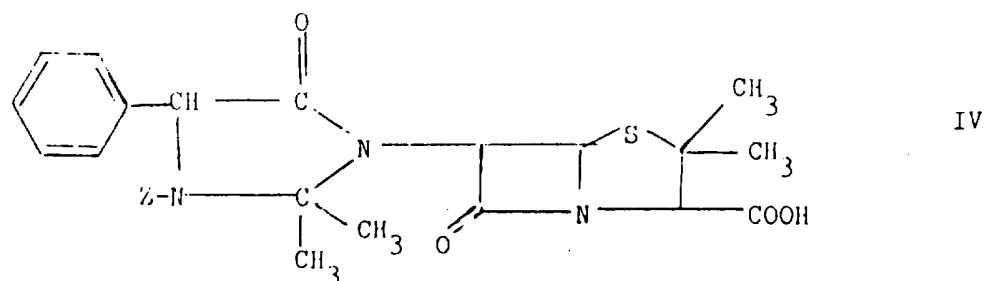


tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi,  
t u n n e t t u siitä, että

A) kaavan III mukaisen yhdisteen

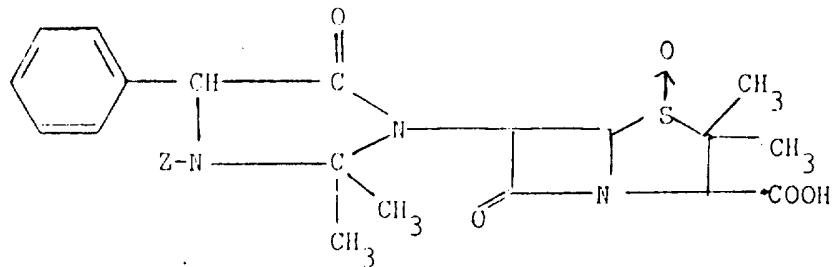


3-iminoryhmä suojataan nitrosoimalla tai formyloimalla välituotteen muodostamiseksi, jonka kaava on



jossa Z on nitroso tai formyyli

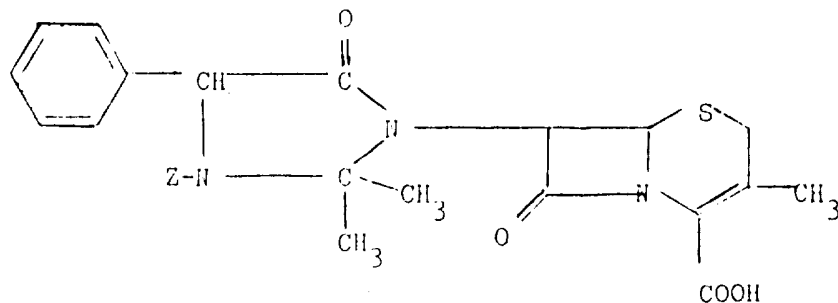
B) mainittu välituote tai sen suola hapetetaan natrium-  
metaperjodaatilla pH-arvossa alle 5, jolloin muodostuu sulfoksidi,  
jonka kaava on



V

tai sen suola

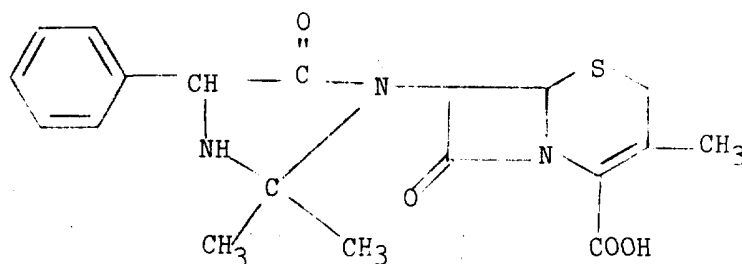
C) saatua sulfoksidi-välituotetta kuumennetaan etikkahappoanhydridissä tai tetrametyyliureassa happokatalyytin läsnäollessa, jona on p-tolueenisulfonihappo tai etikkahappoanhydridi, lämpötilassa noin 120-140°C noin 30-120 minuutin ajan kefalosporiini-välituotteen saamiseksi, jonka kaava on



VII

jossa Z merkitsee samaa kuin edellä,

D) iminosuojaryhmä lohkaistaan hydrolyysillä tuotteen muodostamiseksi, jolla on kaava II,



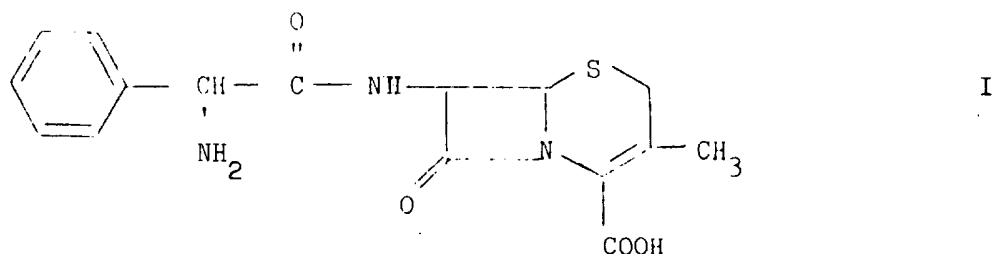
II

ja

E) saatu kaavan II mukainen hetakefaleksiini hydrolysoidaan kaavan I mukaiseksi kefaleksiiniksi.

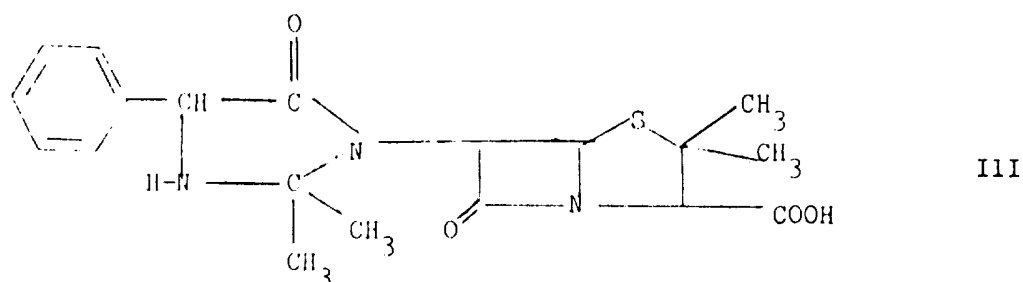
## Patentkrav:

Förfarande för framställning av cefalexin med formeln

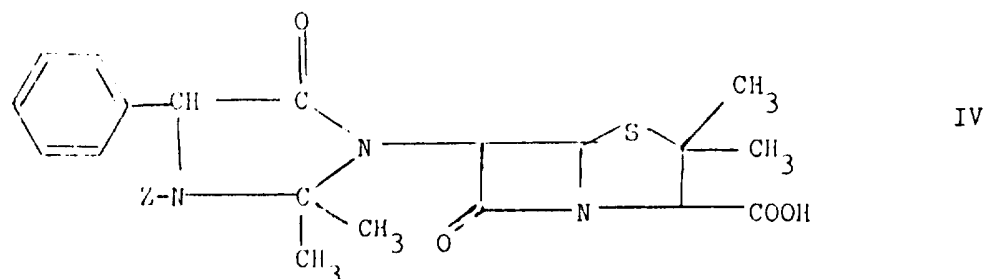


eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav, k ä n n e t e c k -  
n a t därav, att

A) 3-iminogruppen i en förening med formeln



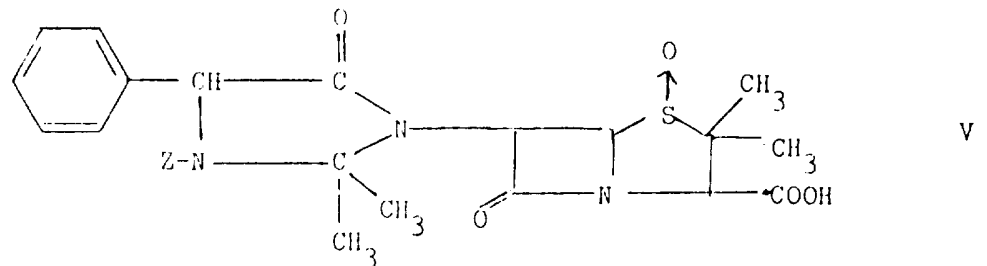
skyddas genom nitrosering eller formylering för bildande av en  
mellanprodukt med formeln



vari Z är nitroso eller formyl,

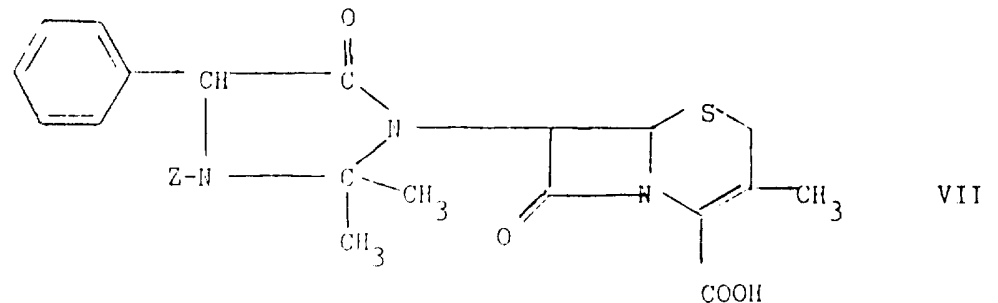
B) nämnda mellanprodukt eller ett salt därav oxideras med

natriummetaperjodat vid ett pH-värde under 5, varvid bildas en sulfoxid med formeln



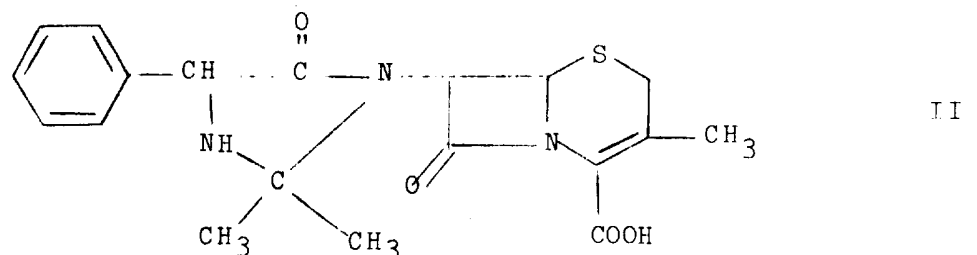
eller ett salt därav;

C) den erhållna sulfoxid-mellanprodukten upphettas i ättiksyraanhydrid eller tetrametylurea i närvaro av en syrakatalysator, vilken utgöres av p-toluensulfonsyra eller ättiksyraanhydrid, vid en temperatur av cirka 120-140°C för en tid av cirka 30-120 minuter för erhållande av en cefalosporin-mellanprodukt med formeln



vari Z har ovan angiven betydelse,

D) iminoskyddsgruppen avspaltas genom hydrolys för bildande av en produkt med formeln II,



och

E) det erhållna hetacefalexinet med formeln II hydrolyseras till cefalexin med formeln I.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer