

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

奧地利國(地區) 申請專利，申請日期：1997.1.16 案號：A62/97，☒有 ☐無主張優先權
 奧地利 1997.1.16 A61/97

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

有關微生物已寄存於：

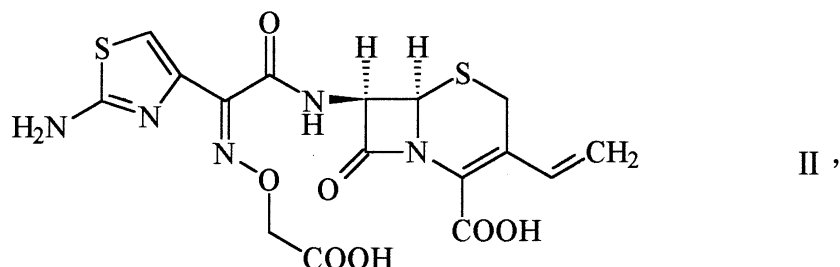
，寄存日期：

，寄存號碼：

五、發明說明 ()

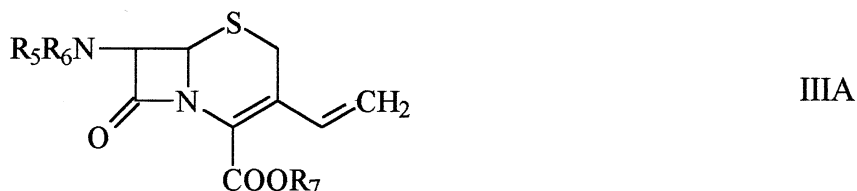
本發明有關西費克辛(cefixime)之純化方法。

式II之西費克辛

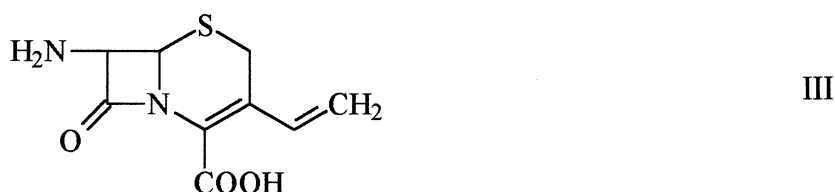


例如在三水合物形式，為一現代化的可口服之頭孢菌素抗生素（參見，例如，H. Yamanaka et al., J. Antibiotics (1985), 38(12), pp. 1738-1751），具有優良抗細菌性質及高β-內醯胺酶安定性。

根據先前技術，西費克辛例如可用一7-胺-3-乙烯-3-西費(cephem)-4-甲酸，例如式III之化合物



（式IIIa中之R₅及R₆代表氫或離去基及R₇代表氫、烷基、環烷基、烷芳基、芳基或芳烷基），像式III之7-胺-3-乙烯-3-西費-4-甲酸

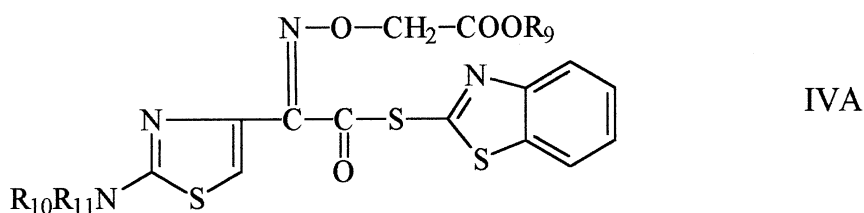


與一式IVA之2-(胺噻唑-4-基)-2-(羧甲氧亞胺)乙酸反應，

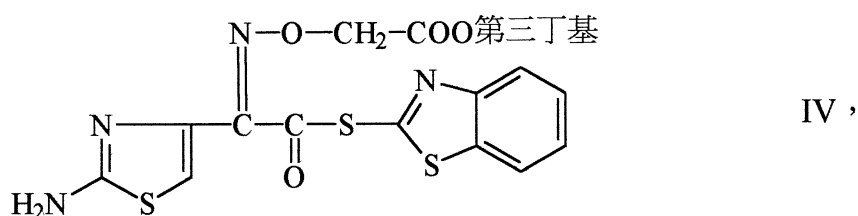
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

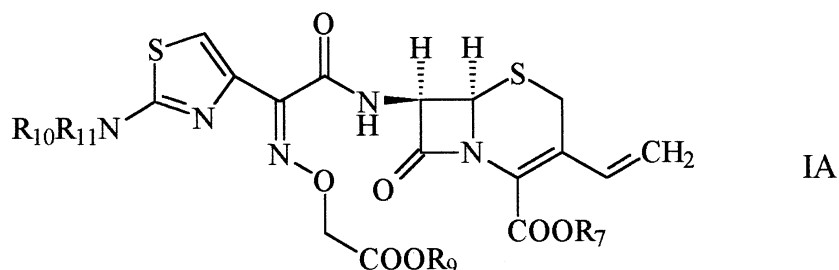
五、發明說明 ()



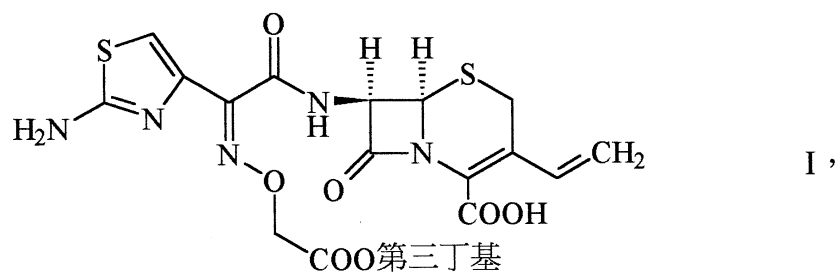
(式 IVA 中之 R_9 代表烷基、環烷基、烷芳基、芳基或芳烷基及 R_{10} 與 R_{11} 代表氫、矽烷基或鹽基)，例如反應性形式，像式 IV 之 2-(胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙酸 S-巰苯并噻唑酯



產生一 7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(羧甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸，例如式 IA 之化合物



(式 IA 中之 R_7 、 R_9 、 R_{10} 及 R_{11} 如上定義)，例如式 I 之 7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸



五、發明說明 ()

並分裂出基 R_9 (像第三丁基) 及, 若存在時, 任何不為氫之 R_7 及 / 或 R_{11} , 得到式 II 之西費克辛, 例如在三水合物形式。

先前技術方法可能有缺點。

式 IA 化合物 (例如式 I 化合物) 可以非晶形獲得。已發現, 由於其高溶解度, 單離時要使用之通常具有低溶解效果之溶劑 (像醚) (例如依照專利案 EP 030630, 參見例如實施例 53), 因而除了式 IA 化合物 (例如式 I 化合物) 之外, 可能有必須分離出之不想要之副產物沉澱出。自由酸形式之式 IA 化合物 (例如式 I 化合物) 之單離亦可從水中完成, 但水之去除在後續乾燥方法中造成困難。在酸性條件下去除式 IA 化合物 (例如式 I 化合物) 之保護基以取得西費克辛可能造成困難, 例如純化要經由層析術進行, 如在 Yamanaka et al., J. Antibiotics (1985), 38(12), pp. 1738-1751 (產率 34.1%) 及專利案 AU 9526702 (WO 95/33753) 中所述。依照專利案 EP 030630, 實施例 168, 西費克辛係在加入通常具有低溶解效果之異丙醚分裂出保護基後沉澱, 因而可能額外地有不想要之副產物沉澱出。

依照本發明, 已驚異地發現一生產高純度形式之西費克辛之新方法。本發明之方法可避免先前技術之缺點, 例如利用提供中間體之方法, 像式 I、II 及有時式 IV 之晶狀化合物, 其可對終產物西費克辛具有高純化效果。

在一方面, 本發明提供一式 II 之西費克辛之生產方法, 該方法包括:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

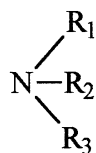
五、發明說明 ()

- a. 用一式 IIIA 之 7-胺-3-乙 烯-3-西 費-4-甲酸 (其中之 R_5 及 R_6 代表氫或離去基及 R_7 代表氫、烷基、環烷基、烷芳基、芳基、芳烷基或矽烷基)，例如式 III 之 7-胺-3-乙 烯-3-西 費-4-甲酸，例如自由形式或鹽形式，

與一式 IVA 之 2-(胺 噻 啉-4-基)-2-羧 甲 氧-亞 胺)乙 酸 (其中之 R_9 代表烷基、環烷基、芳基或芳烷基， R_{10} 代表氫及 R_{11} 代表氫、矽烷基或醯基)，例如式 IV 之 2-(胺 噻 啉-4-基)-2-(第三丁氧 羰 甲 氧 亞 胺)乙 酸 S-萼 苯 并-噻 啉 酯，例如自由形式或鹽形式及 / 或溶劑合物形式，像 N,N-二 甲 基 乙 醯 胺 溶 劑 合 物 形 式，反 應；

產生一式 IA 之 7-[2-(胺 噻 啉-4-基)-2-(羧 甲 氧 亞 胺)-乙 醯 胺]-3-乙 烯-3-西 費-4-甲酸 (其中之 R_7 、 R_9 、 R_{10} 及 R_{11} 如上定義)，例如自由形式或鹽形式，像式 I 之 7-[2-(胺 噻 啉-4-基)-2-(羧 甲 氧 亞 胺)乙 醯 胺]-3-乙 烯-3-西 費-4-甲酸；

- b. 用一式 IA 之 7-[2-(胺 噻 啉-4-基)-2-(羧 甲 氧 亞 胺)-乙 醯 胺]-3-乙 烯-3-西 費-4-甲酸 (其中之 R_7 、 R_9 、 R_{10} 及 R_{11} 如上定義)，例如式 I 之 7-[2-(胺 噻 啉-4-基)-2-(羧 甲 氧 亞 胺)-乙 醯 胺]-3-乙 烯-3-西 費-4-甲酸，與一式 VI 之胺反應，



VI

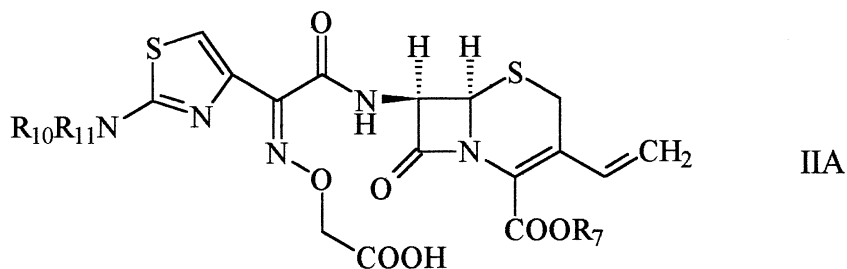
(式 VI 中之 R_1 、 R_2 及 R_3 各自獨立，代表氫、烷基、環烷基、烷芳基、芳基或芳烷基)，產生一式 IA 化合物 (其中之 R_7 、 R_9 、 R_{10} 及 R_{11} 如上定義)，例如式 I 化合物，與式 IV 之胺之晶狀鹽 (其中之 R_1 、 R_2 及 R_3 如上定義)；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

- c. 用一式 IA 之化合物（其中之 R_7 、 R_9 、 R_{10} 及 R_{11} 如上定義），例如自由形式或鹽形式，與硫酸反應，得到一晶狀硫酸加成鹽形式之 7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(羧甲氧亞胺)-乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸，例如式 IIA 之化合物，



（式 IIA 中之 R_7 、 R_{10} 及 R_{11} 如上定義），例如式 II 之 7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(羧甲氧亞胺)-乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸，及，需要時，

- d. 將式 IIA 化合物之硫酸加成鹽（其中之 R_9 、 R_{10} 及 R_{11} 如上定義），例如式 II 化合物之硫酸加成鹽，轉化成式 II 之西費克辛，例如溶劑合物形式，像水合物形式，如三水合物形式。

此處描述之任何起始化合物可依本案描述之方法產生，或依照（例如類似之）已知方法產生。

步驟 a. 可如下進行：

可用一 7-胺-3-乙烯-3-西費-4-甲酸（如式 IIIA 之化合物，其中之 R_5 及 R_6 代表氫或離去基（包括例如矽烷基），例如， R_5 代表氫及 R_6 代表氫或矽烷基，較適宜者為氫；及 R_7 代表一基（如在 H. Yamanaka et al., J. Antibiotics (1985), 38(12), pp. 1738-1751、專利案 AU 9526702 (WO 95/33753) 及 EP 030630（其內容在此處併入參考）中描述之相當基），且，例如，包括氫、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 ()

烷基（像低級烷基，如第三丁基）、環烷基烷芳基（如（低級烷）芳基）、芳烷基（如二苯甲基）或矽烷基；像氫、烷基或芳烷基，較適宜者為氫，在自由形式或鹽形式，如酸加成鹽形式，或在 R_7 代表氫之情況，在羧酸基與鹼之鹽形式，如胺鹽形式；較適宜者為胺鹽形式；包括如式 III 之化合物，與

一 2-(胺噻唑-4-基)-2-(羧甲氧亞胺)乙酸，例如式 IVA 化合物  其中之 R_9 、 R_{10} 及 R_{11} 代表一基（如在 H. Yamanaka et al., J. Antibiotics (1985), 38(12), pp. 1738-1751、專利案 AU 9526702 (WO 95/33753) 及 EP 030630（其內容在此處併入參考）中描述之相當基），且包括 R_9 之意義為烷基、環烷基、烷芳基、芳基或芳烷基，較適宜者為烷基（像低級烷基，如丁基，像第三丁基）者；及包括 R_{10} 及 R_{11} 之意義為氫、矽烷基或鹽基者，例如 R_{10} 代表氫及 R_{11} 代表氫、矽烷基或鹽基（如甲鹽基、烷鹽基（像乙鹽基）或芳烷鹽基（像苯甲鹽基）），較適宜者為甲鹽基或氫，例如氫；例如在 2-(胺噻唑-4-基)-2-(羧甲氧亞胺)乙酸之活性衍生物之形式，像是例如在 H. Yamanaka et al., J. Antibiotics (1985), 38(12), pp. 1738-1751、專利案 AU 9526702 (WO 95/33753)、EP 030630 及 US 5,003,073（其內容在此處併入參考）中描述之形式，自由形式、鹽形式及／或溶劑合物形式  反應；最好是與式 IV 之 2-(胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧-羧甲氧亞胺)乙酸 S-羧苯并噻唑酯（例如溶劑合物形式，像 N,N-二甲基乙鹽胺溶劑合物形式）反應。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明()

經發現式IV化合物之N,N-二甲基乙醯胺溶劑合物在本發明方法中特別有用，因為其可以高純度形式（如晶體形式）獲得且其可以晶體形式用在反應作用，例如用在3-乙烯-3-西費-4-甲酸之反應（如醯化反應）中。式IV化合物之N,N-二甲基乙醯胺溶劑合物可在適當溫度下，例如在室溫左右，像在室溫下，將2-(胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧羰-甲氧亞胺)乙酸S-莖-苯并噻唑酯溶於N,N-二甲基乙醯胺中獲得。在反應混合物中可有反溶劑，像腓（如乙腓）、酯（像乙酸乙酯）、醚（像甲基第三丁基醚）或水存在。可得到N,N-二甲基乙醯胺溶劑合物形式之式IV化合物晶體。N,N-二甲基溶劑合物之量不重要。合宜地，每克式I化合物可使用，例如，0.5毫升至4毫升，較適宜者為1毫升至3毫升（像1.5毫升至2.5毫升）N,N-二甲基乙醯胺。2-(胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧羰-甲氧亞胺)乙酸S-莖-苯并噻唑酯亦可直接從其生產反應混合物中單離，例如，由2-(胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧羰-甲氧亞胺)乙酸與二硫化苯并噻唑基及三苯膦之反應獲得晶狀N,N-二甲基乙醯胺溶劑合物形式。得到之式IV晶狀化合物可被單離出（例如被過濾出）。N,N-二甲基乙醯胺溶劑合物形式之式IV化合物為新化合物且亦成為本發明之一部份。

在另一方面，本發明提供如上述之一方法，其中2-(胺噻唑-4-基)-2-(羧甲氧亞胺)乙酸為2-(胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧羰-甲氧亞胺)乙酸S-莖-苯并噻唑酯，例如式IV之化合物，例如N,N-二乙醯胺溶劑合物形式及例如式IV之N,N-二甲基乙醯胺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 ()

溶劑合物形式之2-(胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙酸S-巰苯并噻唑酯。

7-胺-3-乙炔-3-西費-4-甲酸與2-(胺噻唑-4-基)-2-(羧甲氧亞胺)乙酸之反應可利用慣用方法進行，例如，依照類似於H. Yamanaka et al., J. Antibiotics (1985), 38(12), pp. 1738-1751、專利案AU 9526702 (WO 95/33753)、EP 030630及US 5,003,073中描述之方法進行。

在本發明之一偏愛之具體實施例中，7-胺-3-乙炔-3-西費-4-甲酸（例如式III者，例如鹽形式者，像胺鹽形式，包括如與第三胺（像三乙胺或三丁胺）、脒（像1,5-二吡雙環[4.3.0]壬-5-烯(DBN)或1,8-二吡雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)）或胍（像四甲胍），較適宜者為三乙胺，之鹽），可在一有機溶劑（包括，例如，鹵化烴（像二氯甲烷）、酯（像乙酸乙酯或乙酸丁酯）及酮（像甲基異丁基酮），較適宜者為酯（像乙酸乙酯））中，及，需要時，在一共溶劑（像醇，例如乙醇或甲醇）、水或鹽胺（像二甲基甲鹽胺），較適宜者為水，或個別溶劑（如上所述）之混合物存在下，與2-(胺噻唑-4-基)-2-(羧甲氧亞胺)乙酸（如反應性衍生物形式，像2-(胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙酸S-巰-苯并噻唑酯，如式IV者，如N,N-二甲基乙鹽胺形式），在適當溫度下，例如在低於室溫下，在室溫左右或在高於室溫下，像在大約0°C至大約60°C，例如0°C至60°C，像10°C至50°C下（例如在室溫下）反應。可得到式IA之7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 ()

(羧甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙炔-3-西費-4-甲酸 (如式I者, 如與胺 (像第三胺) 之鹽形式)。

單離 7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(羧甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙炔-3-西費-4-甲酸 (例如式IA者, 像式I者) 時, 可將水加入反應混合物中 (例如在一鹼, 像胺、碳酸氫鹽或氫氧化物 (如鉀鹽、鈉鹽) 存在下)。形成之兩相可予分離。水相可含式I化合物 (如鹽形式, 像與胺 (如第三胺) 之鹽形式)。水性混合物可予以酸化, 例如, 得到一 1.5 至 3 (如 2 至 2.5) 之 pH (例如, 加入一酸, 像無機酸, 如磷酸), 可加入有機溶劑 (如上述之溶劑, 較適宜者為乙酸乙酯), 需要時, 可將水相及有機相分離。有機相可含自由形式之 7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(羧甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙炔-3-西費-4-甲酸 (如式IA者, 像式I者)。適當時, 可將任何不為氫之 R_7 及 / 或 R_{11} (如上述) 分離出 (例如利用慣用方法), 得到 7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(羧甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙炔-3-西費-4-甲酸, 其中噻唑基環中之胺基及 / 或 4 位上之羧酸基可為自由形式, 例如式I化合物。

步驟b. 可如下進行:

一自由形式或鹽形式之 7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(羧甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙炔-3-西費-4-甲酸 (例如式IA者, 其中之 R_7 、 R_9 、 R_{10} 及 R_{11} 如上定義), 如式I之 7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(丁氧羧甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙炔-3-西費-4-甲酸), 可與一式VI之胺 (其中之 R_1 、 R_2 及 R_3 如上定義, 例如, R_1 、 R_2 及 R_3 各自獨立, 代表氫、烷基、環烷基、芳烷基、芳基或烷芳基, 如氫、烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

基、環烷基或芳烷基，像氫、烷基或環烷基，每一個 R_1 、 R_2 及 R_3 宜代表環烷基或烷基，較適宜者為烷基，如低級烷基，像乙基；或 R_1 及 R_2 代表烷基或環烷基，較適宜者為環烷基，及 R_3 代表氫；或 R_1 及 R_2 代表氫及 R_3 代表烷基或環烷基，較適宜者為烷基，像 (C_{1-12}) 烷基) 反應；每當量 7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(羧甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸使用，例如，大約 1 至 3，較適宜者為 1 至 2 當量式 VI 之胺，例如，在一有機溶劑（包括，例如，酯（如乙酸酯，像乙酸乙酯或乙酸丁酯）、酮（如二烷基酮，像甲基異丁基酮）及氯化烴（像氯化烷烴，例如二氯甲烷））存在下，需要時，在一共溶劑（像醇（例如甲醇、乙醇及異丙醇）或水）存在下反應。適當之反應溫度包括低於室溫、室溫左右或高於室溫之溫度，像從大約 0°C 高至使用溶劑之沸點（例如在反應條件下），如在使用二氯甲烷作為溶劑之情況，宜為大約 0°C 至溶劑（混合物）之沸點，包括用於反應混合物之二氯甲烷之沸點，像大約 10°C 至 50°C 。

若此案未另外定義，烷基包括 (C_{1-22}) 烷基，如 (C_{1-18}) 烷基，像 (C_{1-12}) 烷基，如 (C_{1-10}) 烷基，如 (C_{1-8}) 烷基，像 (C_{1-6}) 烷基，如 (C_{1-4}) 烷基。低級烷基包括 (C_{1-6}) 烷基，如 (C_{1-5}) 烷基，例如 (C_{1-4}) 烷基。環烷基包括 (C_{3-8}) 環烷基，像 (C_{4-7}) 環烷基，如 (C_{5-6}) 環烷基。芳基包括 (C_{5-18}) 芳基，像 (C_{6-12}) 芳基，較適宜者為苯基、萘基，如苯基。矽烷基包括矽烷基保護基，如慣用之矽烷基保護基，像三烷矽烷基，例如三甲矽烷基。離去基包括可輕易被分離之基（如在醯化反應期間），包

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 ()

括矽烷基。醯基包括(C₁₋₂₄)醯基，像甲醯基、烷醯基、芳烷醯基、芳醯基及烷芳醯基，較適宜者為甲醯基。

7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(羧甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸，例如式IA者（其中之R₇、R₉、R₁₀及R₁₁如上定義），如式I之7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(丁氧羰甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸與式VI之胺（其中之R₁、R₂及R₃如上定義）生成之晶狀鹽可從反應混合物中單離出（例如，適當時，利用過濾法）。結晶之開始與完全可獲改進，例如，用一上述之溶劑（像得到該胺鹽之反應中使用之溶劑）稀釋反應混合物而改進，及／或，在共溶劑之情況（例如使用一醇），例如在反應步驟b.中，適當時，將該共溶劑蒸餾出。

7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(羧甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸（如式IA者，其中之R₇、R₉、R₁₀及R₁₁如上定義，像式I者）與式VI之胺（其中之R₁、R₂及R₃如上定義）生成晶狀鹽可改進終產物（如西費克辛）之純度。式IA化合物與式VI之胺生成晶狀鹽為新化合物且亦成為本發明之一部份。

在另一方面，本發明提供式IA化合物（其中之R₇、R₉、R₁₀及R₁₁如上定義，像式I者）與式VI之胺（其中之R₁、R₂及R₃如上定義，如三乙胺、二環己胺或第三辛胺）之晶狀鹽。

7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸（如式IA者，像式I者）與式VI之胺之晶狀鹽亦可直接從在反應步驟a.中得到之反應混合物中獲得（例如在式VI之胺存在下），而不需單離如在反應步驟a.中產生

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

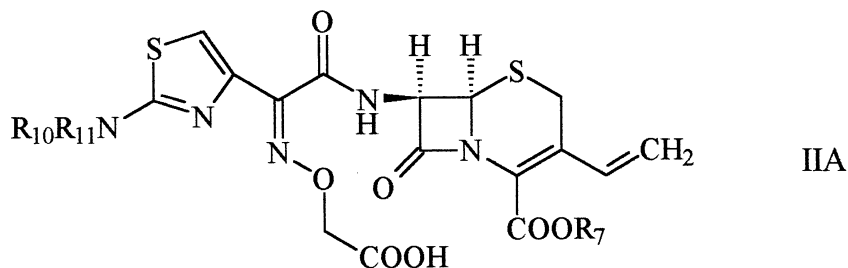
五、發明說明 ()

之 7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(羧甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸。

7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(羧甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸 (如式 IA 者, 其中之 R_7 、 R_9 、 R_{10} 及 R_{11} 如上定義, 像式 I 者) 與式 VI 之胺生成晶狀鹽可轉化成高純度自由形式之 7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(羧甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸 (其中之 R_7 、 R_9 、 R_{10} 及 R_{11} 如上定義, 像式 I 者) (例如在酸性試劑 (如無機酸或有機酸) 存在下)。可去除任何不為氫之 R_7 及 / 或 R_{11} (如上述) (例如利用慣用方法), 得到 7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(羧甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸 (其中噻唑基環中之胺基及 / 或環系之 4 位上之羧酸基可為自由形式), 例如得到式 I 化合物。

步驟 c. 可如下進行:

7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(羧甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸 (如式 IA 者, 其中之 R_7 、 R_9 、 R_{10} 及 R_{11} 如上定義, 像式 I 者), 例如自由形式或鹽形式者, 像胺鹽形式, 如與式 VI 之胺生成鹽形式, 例如在反應步驟 b. 中得到之鹽形式者, 可用硫酸處理轉化成自由形式、鹽形式及 / 或溶劑合物形式 (如水合物形式, 像單水合物形式, 如晶狀) 之式 IIA 化合物,



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

(式IIA中之 R_7 、 R_{10} 及 R_{11} 如上定義，如式II化合物)；例如在一有機(如極性)溶劑或溶劑混合物(包括如腈，像乙腈)中，需要時，在共溶劑(包括水、亞砒(如二甲亞砒)或砒)或個別溶劑(如上述)之混合物存在下；例如在一酸(如有機酸，像甲酸、乙酸)存在下轉化。可使用之硫酸之量不重要，原則上每當量式IA化合物(如式I化合物)可使用大約1至3(如1至2)當量硫酸。若使用與鹼(像胺，如式VI之胺)生成之鹽形式之式IA化合物(如式I化合物)，可調整硫酸之量，例如每當量胺可使用一額外當量硫酸。適宜地，每克式IVA之7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸(如式IV者)，可使用，例如，0.2毫升至0.6毫升(像0.3至0.4毫升)之95%硫酸。反應溫度不重要。溫度可為低於室溫、在室溫左右或高於室溫，像從大約 0°C 至大約 80°C ，例如從 0°C 至 80°C ，像從 10°C 至 50°C ，例如在室溫下。在 R_7 及/或 R_{11} 不為氫且應去除之情況，可使用更高溫度以獲得式II化合物(例如，同時斷裂在式IVA化合物中之 R_7 及/或 R_{11} 及 R_9)。

可去除任何不為氫之 R_7 及/或 R_{11} (如上述)，得到式IIA化合物(其中之噻唑基環中之胺基及/或環系之4位上之羧酸基可為自由形式者，如式II化合物，例如在硫酸處理期間)，適當時，在甲酸及/或乙酸及/或水存在下(其可加速基例如保護基之斷裂)，或利用一適當方法(如慣用方法)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明()

可得到晶狀硫酸加成鹽形式之式IIA化合物（其中之 R_7 、 R_{10} 及 R_{11} 如上定義，如式II化合物，如水合物形式，像單水合物形式）；將反溶劑（如腈，像乙腈）加入反應混合物中可加速結晶。可得到單水合物形式之式II之西費克辛之硫酸加成鹽，其可，例如，利用乾燥脫水。可得到水含量少於2%（如1.3%及更少）之式II之西費克辛之硫酸加成鹽（例如在真空中乾燥）。乾燥之式II之西費克辛之硫酸加成鹽（暴露在，例如，常壓濕氣中）可吸收大氣壓濕氣，並可得到水含量大約如3.4至3.6%之式II之西費克辛之硫酸加成鹽，其水含量與單水合物形式之西費克辛之硫酸加成鹽之理論水含量（即3.16%）相近。

在反應步驟c.中驚異地可得到容易單離之式IIA之西費克辛（像式II化合物）與硫酸生成單水合物形式之晶狀鹽（純度非常高），例如改進在本發明方法中得到之西費克辛之純度。式IIA之西費克辛（如式II化合物）與硫酸生成晶狀鹽（如單水合物形式）為新化合物且亦成為本發明之一部份。

在另一方面，本發明提供式IIA化合物之硫酸加成鹽，其中之 R_7 、 R_{10} 及 R_{11} 如上定義（如溶劑合物形式，像水合物形式，如單水合物形式），如式II之西費克辛之硫酸加成鹽。

步驟d.可如下進行：

式IIA化合物之硫酸加成鹽（其中之 R_9 、 R_{10} 及 R_{11} 如上定義，如式II化合物之硫酸加成鹽）轉化成式II之西費克辛

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明()

(如溶劑合物形式，像水合物形式，如三水合物形式)之反應可，例如，利用慣用方法進行(即化合物之酸加成鹽轉化成自由形式化合物之反應)，例如在鹼，如氨、碳酸鹽(如碳酸鈉、碳酸鉀)、碳酸氫鹽(如碳酸氫鈉或碳酸氫鉀)、氫氧化物(如氫氧化鈉或氫氧化鉀)之存在下，在溶液(如水)中進行。可得到式IIA化合物(如式II之西費克辛)之二鈉鹽、二鉀鹽或二銨鹽。在適當酸存在下，例如加入適當酸(例如利用慣用方法)，及，需要時，在有機溶劑，像酮(如丙酮)或醇(如乙醇)存在下，可得到式IIA化合物，像式II化合物晶體(如溶劑合物形式，如水合物形式，像三水合物形式)。式IIA化合物，如式II之西費克辛(如三水合物形式)亦可直接從含如硫酸加成鹽形式之式IIA化合物，如式II之西費克辛(如水合物形式)之反應混合物中獲得，例如，加入一適當鹼(例如利用慣用方法)中和反應混合物中之硫酸而得。

由式IIA(其中之 R_7 、 R_{10} 及 R_{11} 如上所述)之化合物中去除任何不為氫之 R_7 、 R_{10} 及 R_{11} ，得到式IIA之化合物(其中噻唑基環中之胺基及/或環系上之4位中之羧酸基可為自由形式之化合物，例如式II化合物)，例如，依照一慣用方法，在式IIA化合物(如式II化合物)之硫酸加成鹽轉化成自由形式之式II化合物(如溶劑合物形式)之前或在此轉化反應之後。

N,N-二甲基乙醯胺溶劑合物形式之2-(胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙酸S-莠苯并-噻唑酯、式IA之7-[2-(胺噻唑-4-

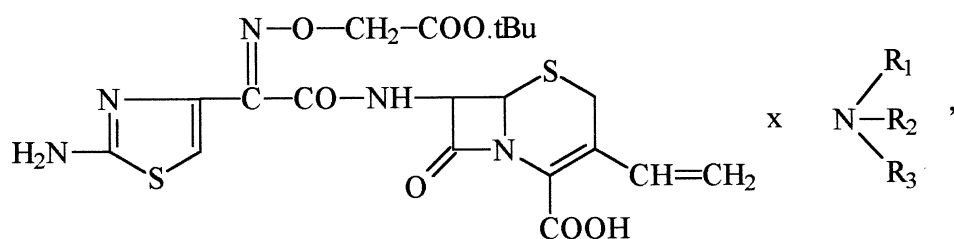
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

基)-2-(羧甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙炔-3-西費-4-甲酸（其中之 R_7 、 R_9 、 R_{10} 及 R_{11} 如上定義）與式 VI 之胺（其中之 R_1 、 R_2 及 R_3 如上定義）生成晶狀鹽及式 IIA 化合物之硫酸加成鹽（其中之 R_7 、 R_{10} 及 R_{11} 如申請專利範圍第 1 項中之定義）為式 II 之西費克辛之生產方法中之有用化合物，因為這些化合物皆可證明具有高純化效果，並促進本發明方法中終產物西費克辛之純度。依照本發明方法可得到純度很高之西費克辛，且本發明方法可用於純化（如不純之）西費克辛。

在另一方面，本發明提供N,N-二甲基乙醯胺溶劑合物形式之2-(胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙酸S-巰苯并-噻唑酯、式IA之7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(羧甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸（其中之R₇、R₉、R₁₀及R₁₁如申請專利範圍第1項中之定義）與式VI之胺（其中之R₁、R₂及R₃如申請專利範圍第1項中之定義）生成晶狀鹽及式IIA化合物之硫酸加成鹽（其中之R₇、R₁₀及R₁₁如申請專利範圍第1項中之定義）在式II之西費克辛之生產方法中之用途。

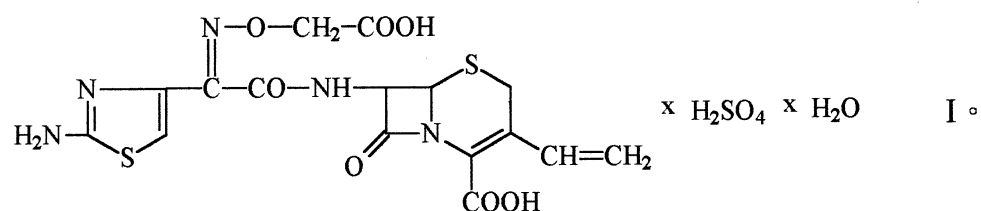
在另一方面，本發明提供下式之 7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸之晶狀鹽，



式中之 R₁、R₂ 及 R₃ 各代表乙基，或 R₁ 及 R₂ 為環己基及 R₃ 為氫，或 R₁ 及 R₂ 為氫及 R₃ 為第三辛基。

五、發明說明 ()

在另一方面，本發明提供式I之西費克辛之晶狀鹽，



在以下之實施例中（其可說明本發明，但不限制其範圍），所有的溫度單位皆為℃。

實施例1

N,N-二甲基乙醯胺溶劑合物形式之2-(胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙酸-S-巰苯并噻唑酯

將100克2-(胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙酸-S-巰苯并噻唑酯（純度96.9%，HPLC面積%）溶於200毫升N,N-二甲基乙醯胺中，使N,N-二甲基乙醯胺溶劑合物形式之2-(胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙酸-S-巰苯并噻唑酯結晶，將沉澱物過濾出，用乙腈清洗並乾燥，得到晶狀N,N-二甲基乙醯胺溶劑合物形式之2-(胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙酸-S-巰苯并噻唑酯。

產率：75.3克；

HPLC純度：99.2%（面積百分比）；

熔點（分解）：115-125°。

實施例2

第三辛胺（2-胺-2,4,4-三甲基戊烷）鹽形式之7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸

將15克7-胺-3-乙烯-3-西費-4-甲酸懸浮在300毫升乙酸乙酯中。將40克N,N-二甲基乙醯胺溶劑合物形式之2-(胺噻唑-4-基)-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 ()

2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙酸-S-巯苯并噻唑酯溶於30毫升水之溶液加入反應混合物中。將8克三乙胺溶於30毫升乙酸乙酯之溶液在大約1小時內，逐滴加入反應混合物中。在室溫下，將反應混合物攪拌約16小時，並加入300毫升水。將形成之兩相分離。在攪拌下，於水相中加入200毫升乙酸乙酯。將形成之混合物之pH調至大約2.2（加入大約70-80克之75%磷酸）。將兩相分離，並將水相用200毫升乙酸乙酯萃取。在攪拌下及大約30分鐘內，於收集之乙酸乙酯相中加入12克第三辛胺溶於50毫升乙酸乙酯之溶液，使第三辛胺鹽形式之7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸結晶，將沉澱物過濾出並乾燥，得到晶狀第三辛胺鹽形式之7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸。

¹H NMR (MeOH-d₄)：如以下之實施例5中所述。

實施例3

三乙胺鹽形式之7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸

在攪拌下，將10克7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸溶於250毫升乙酸乙酯之溶液用大約15毫升甲醇處理。將得到之溶液在大約20分鐘內，逐滴用2.1克三乙胺溶於20毫升乙酸乙酯之溶液處理，使三乙胺鹽形式之7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸結晶，過濾出，用乙酸乙酯清洗

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

並乾燥，得到晶狀三乙胺鹽形式之 7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸。

熔點：在 200° 分解。

¹H NMR (MeOH-d₄): 7.08 (雙重二重峰，J = 11.2 及 17.6 Hz, 1H); 6.92 (單峰，1H); 5.84 (二重峰，1H); 5.45 (二重峰，1H); 5.22 (二重峰，1H); 5.17 (二重峰，1H); 4.66 (單峰，2H); 3.73 及 3.59 (AB，二重峰，J = 17.5 Hz, 1H); 3.19 (四重峰，2H); 1.48 (單峰，9H); 1.30 (三重峰，3H)。

實施例 4

二環己胺鹽形式之 7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸

在 35° 下，將 5.1 克 7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸溶於 50 毫升乙酸乙酯、5 毫升乙醇及 0.25 毫升水中。在攪拌下加入 2 毫升二環己胺，在反應混合物種晶，使二環己胺鹽形式之 7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸結晶，將沉澱物過濾出，用乙酸乙酯清洗並乾燥，得到晶狀二環己胺鹽形式之 7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸。

¹H NMR (MeOH-d₄): 7.02 (雙重二重峰，11.2 及 17.7 Hz, 1H); 6.92 (單峰，1H); 5.79 (二重峰，1H); 5.31 (二重峰，1H); 5.12 (二重峰，1H); 5.10 (二重峰，1H); 4.65 (單峰，2H); 3.65 及 3.54 (AB，二重峰，J = 17.3 Hz, 1H); 3.21 - 3.14 (多重峰，2H); 2.05 (多重峰，4H); 1.8 (多重峰，4H); 1.6 (多重峰，2H); 1.48 (單峰，9H); 1.2 - 1.4 (多重峰，10H)。

實施例 5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

第三辛胺鹽形式之 7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸

將 5.1 克 7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸溶於 50 毫升乙酸乙酯、10 毫升乙醇及 1 毫升水中。將得到之溶液加熱至 35° 並種晶。在攪拌下加入 1.7 毫升第三辛胺，使第三辛胺鹽形式之 7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸結晶，過濾出，用乙酸乙酯清洗並乾燥，得到晶狀第三辛胺鹽形式之 7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸。

¹H NMR (MeOH-d₄): 7.02 (雙重二重峰，11.2 及 17.7 Hz, 1H); 6.92 (單峰，1H); 5.79 (二重峰，1H); 5.32 (二重峰，1H); 5.13 (二重峰，1H); 5.11 (二重峰，1H); 4.65 (單峰，2H); 3.66 及 3.55 (AB，二重峰，J = 17.3 Hz, 1H); 1.66 (單峰，2H); 1.49 (單峰，9H); 1.06 (單峰，9H)。

實施例 6

第三辛胺鹽形式之 7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸（直接從醯化反應混合物中獲得）

在室溫下，將 20 克 7-胺-3-乙烯-3-西費-4-甲酸懸浮在 200 毫升二氯甲烷中。將 45 克 2-(胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙酸-S-萘苯并噻唑酯、4 毫升水及 10 克三乙胺加入反應混合物中，並將混合物迴流加熱至大約 30° 至 35°。在大約 3.5 小時內得到一幾乎澄清之溶液。加入 5 毫升甲醇並將混合物過濾。將濾液加熱至大約 35°，並加入 22 克第三辛胺溶於 100 毫

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 ()

升二氯甲烷之溶液。開始結晶（例如在種晶後）。將大約100毫升溶劑蒸餾出，並同時加入大約200毫升二氯甲烷。將得到之懸浮液冷卻至 -10° ，使晶狀第三辛胺鹽形式之7-[2-(胺嘧啶-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸沉澱，過濾出，用冷卻之(-20°)二氯甲烷清洗並乾燥，得到晶狀第三辛胺鹽形式之7-[2-(胺嘧啶-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸。

熔點： 190° （分解）；

副產物含量：0.23%；

自由西費克辛含量：0.03%；

$^1\text{H NMR}$ ($\text{MeOH}-d_4$)：如實施例5中所述。

實施例 7

三乙胺鹽形式之7-[2-(胺嘧啶-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸（直接從醯化反應混合物中獲得）

將10克7-胺-3-乙烯-3-西費-4-甲酸懸浮在100毫升二氯甲烷中，並將得到之懸浮液冷卻至 0° 。加入10毫升水，並將10克三乙胺逐滴加入反應混合物中。將反應混合物之溫度調整至大約 20° ，並加入22克2-(胺嘧啶-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙酸-S-萸苯并嘧啶酯。在室溫下，將反應混合物再攪拌3小時，使三乙胺鹽形式之7-[2-(胺嘧啶-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸沉澱，過濾出，在100毫升二氯甲烷中攪拌，過濾出並乾燥，得到晶狀三乙胺鹽形式之7-[2-(胺嘧啶-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 ()

^1H NMR (MeOH- d_4) : 如實施例3中所述。

參考實施例

7-[2-(胺嘧啶-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸

在攪拌下，將0.982公斤三乙胺及2.56公斤2-(胺嘧啶-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙酸-S-巯苯并嘧啶酯加入1.044公斤7-胺-3-乙烯-3-西費-4-甲酸、25.4升乙酸乙酯、0.94升水與2.4升甲醇之混合物中，冷卻至 10° 。將得到之反應混合物冷卻至 2° ，並攪拌20小時。將反應混合物加熱至 20° 。加入3.5N鹽酸，將pH調至大約2.0與2.3之間。將形成之兩相分離，並將水相用乙酸乙酯萃取。在攪拌下，將0.234公斤活性炭加入收集之乙酸乙酯相中，並將活性炭過濾出。將23.4升水加入濾液中，並加入大約0.93升之5N氫氧化鈉溶液，將pH調至8.0。將兩相分離，並將有機相用水萃取。將混合物中之乙酸乙酯微跡利用蒸發去除。在攪拌下，將水相與0.053公斤活性炭混合，並將活性炭過濾出。將6N鹽酸加入反應混合物中，使pH調至大約2.3。將懸浮液冷卻至 5° ，並在該溫度下攪拌30分鐘，使7-[2-(胺嘧啶-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸沉澱，利用離心單離，用水清洗並乾燥，得到固狀之7-[2-(胺嘧啶-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸。

HPLC 含量：85.9%； H_2O : 4.3%；自由西費克辛：1.6%。

純度，HPLC 面積%：92.84%。

實施例8

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

單水合物形式之 7-[2-(2-胺嘧啶-4-基)-2-(羧甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸之硫酸加成鹽

在室溫下，於 40 克 7-[2-(2-胺嘧啶-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸、40 毫升甲酸與 400 毫升乙腈之混合物中，加入 12 毫升之 95% H_2SO_4 ，使單水合物形式之 7-[2-(2-胺嘧啶-4-基)-2-(羧甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸之硫酸加成鹽結晶，過濾出，用乙腈清洗並乾燥，得到晶狀單水合物形式之 7-[2-(2-胺嘧啶-4-基)-2-(羧甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸之硫酸加成鹽。

西費克辛含量： 76.3% (HPLC)

H_2SO_4 含量： 19.0% (離子層析術)

乙腈含量： 0.84% (GC)

水含量： 1.3% (KF)

將乾燥後得到之一部份單水合物形式之 7-[2-(2-胺嘧啶-4-基)-2-(羧甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸在空氣中平衡過夜。水含量：3.4% (KF)。

實施例 9

單水合物形式之 7-[2-(2-胺嘧啶-4-基)-2-(羧甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸之硫酸加成鹽

於 20 克第三辛胺鹽形式之 7-[2-(2-胺嘧啶-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸、20 毫升甲酸與 200 毫升乙腈之溶液中，在 5 分鐘內逐滴加入 8 毫升之 95% H_2SO_4 ，混合物種晶，並在室溫下及冰浴中攪拌，使單水合物形式之 7-[2-(2-胺嘧啶-4-基)-2-(羧甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

費-4-甲酸之硫酸加成鹽結晶，過濾出，用乙腈清洗並乾燥，得到晶狀單水合物形式之7-[2-(2-胺嘧啶-4-基)-2-(羧甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸之硫酸加成鹽。

純度(HPLC)： 99%(HPLC面積%)

西費克辛含量： 75.7%(HPLC)

H₂SO₄含量： 18.6%(離子層析術)

乙腈含量： 1.8%(GC)

水含量： 1.9%(KF)

實施例 10

得自單水合物形式硫酸加成鹽之西費克辛產物

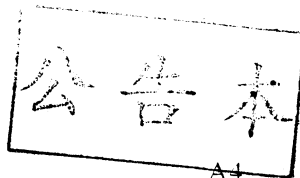
將14.87克單水合物形式之7-[2-(2-胺嘧啶-4-基)-2-(羧甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸之硫酸加成鹽懸浮在148毫升水中，並加入稀氨，將pH調至6.0。加入2.97克活性炭，在室溫下攪拌反應混合物，並將活性炭過濾出。將濾液用水稀釋成總體積大約600毫升，與300毫升乙醇混合，並加熱至28°。加入6N HCl，將pH調至大約3.5。加入種晶用晶體，使三水合物形式之西費克辛結晶。在28°下，將形成之懸浮液攪拌一小時，將pH調至大約2.5，並在室溫下及冰浴中攪拌懸浮液。將晶狀三水合物形式之西費克辛過濾出，用水清洗並乾燥，得到晶狀三水合物形式之西費克辛。

純度(HPLC)： 99.4%(HPLC面積%)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

A4
C4

申請日期	87.1.18
案 號	87100131
類 別	CO7D501/04,501/22

(以上各欄由本局填註) 年 月 日 修正 中文說明書修正頁(90年2月)

發明專利說明書 538045

一、發明 名稱	中 文	西費克辛(Cefixime)之純化方法
	英 文	PROCESS FOR PURIFYING CEFIXIME
二、發明 創作人	姓 名	1. 約翰內斯·盧德攝 2. 盧得維詩·米勒 3. 胡伯特·史突姆 4. 威諾·費特 5. 馬丁·得奎斯托佛 6. 季格費·握佛
	國 籍	均奧地利
	住、居所	1. 奧地利，6252寬河，克來索街101號 2. 奧地利，6020茵斯布克，三聖街33號 3. 奧地利，6020茵斯布克，里歐帕街40號 4. 奧地利，6330庫府斯坦，王獵街27號 5. 奧地利，6112瓦敦斯，卡文特街6號 6. 奧地利，A-6230必克斯雷，布格街4號
三、申請人	姓 名 (名稱)	奧地利商拜歐開勵公司
	國 籍	奧地利
	住、居所 (事務所)	奧地利坎德市A-6250號
	代 表 人 姓 名	漢斯·魯道夫·蒙斯 雪樂·伯得摩

O:\56\56379-1.DOC\en

- 1 -

四、中文發明摘要(發明之名稱: 西費克辛(Cefixime)之純化方法)

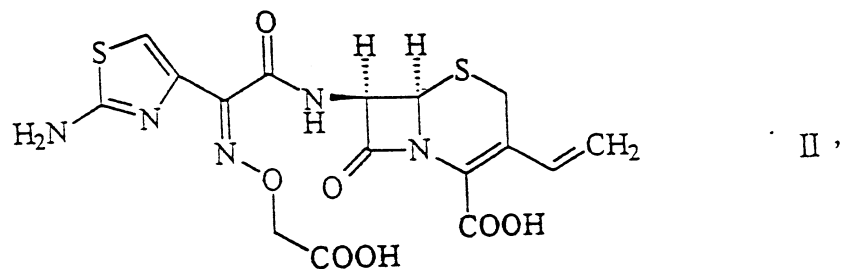
N,N-二甲基乙醯胺溶劑合物形式之晶狀2-(胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧羰甲氧亞胺)乙酸S-巰-苯并-噻唑酯、7-[2-(胺噻唑-4-基)-2-(羧甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費(cephem)-4-甲酸與式 $N(R_1)(R_2)(R_3)$ 之胺之晶狀鹽(其中之 R_1 、 R_2 及 R_3 具有不同意義)、7-[2-(2-胺噻唑-4-基)-2-羧甲氧亞胺)乙醯胺]-3-乙烯-3-西費-4-甲酸之晶狀硫酸加成鹽及這些鹽在生產西費克辛(cefixime)(例如三水合物形式)上之用途。

英文發明摘要(發明之名稱: "PROCESS FOR PURIFYING CEFIXIME")

Crystalline 2-(aminothiazol-4-yl)-2-(tert.butoxycarbonylmethoxyimino)acetic acid-S-mercapto-benzo-thiazolylester in form of an N,N-dimethylacetamide solvate; a crystalline salt of a 7-[2-(aminothiazol-4-yl)-2-(carboxymethoxyimino)acetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylic acid with an amine of formula $N(R_1)(R_2)(R_3)$, wherein R_1 , R_2 and R_3 have various meanings, an crystalline sulphuric acid addition salt of a 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-carboxymethoxyimino)acetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylic acid; and the use of these salts in the production of cefixime, e.g. in form of a trihydrate.

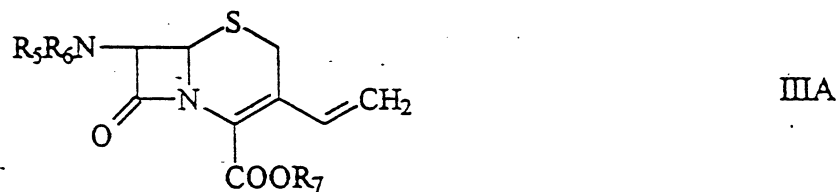
六、申請專利範圍

1. 一種生產式II之西費克辛(cefixime)之方法，



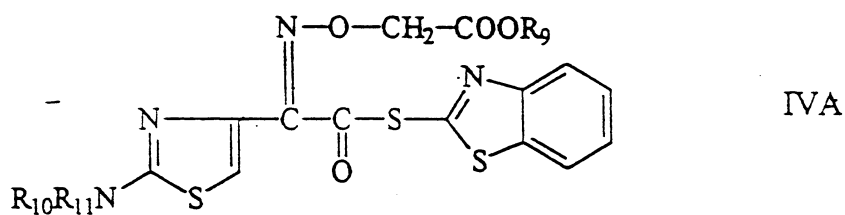
該方法包括

a. 用一式IIIA之7-胺基-3-乙烯基-3-西費(cephem)-4-羧酸，



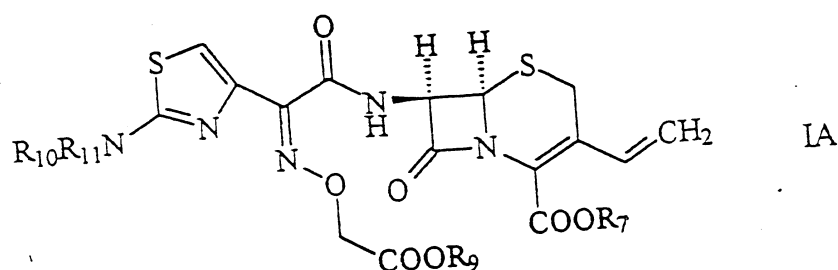
(式IIIA中之R₅及R₆代表氫或離去基及，R₇代表氫、(C₁₋₈)-烷基、(C₃₋₈)-環烷基、烷芳基、(C₆₋₁₂)-芳基、芳烷基或矽烷保護基)；

與一式IVA之2-(2-胺噻唑-4-基)-2-羧甲氧亞胺基)乙酸反應，



六、申請專利範圍

(式 IVA 中之 R_9 代表 (C_{1-8}) -烷基、 (C_{3-8}) -環烷基、烷芳基、 (C_{6-12}) -芳基或芳烷基， R_{10} 代表氫，及 R_{11} 代表氫、矽烷保護基或 (C_{1-24}) -鹵基)，產生一式 IA 之 7-[2-(2-胺噻唑-4-基)-2-(羧甲氧亞胺基)-乙醯胺基]-3-乙烯基-3-西費-4-羧酸，



(式 IA 中之 R_7 、 R_9 、 R_{10} 及 R_{11} 如上定義)，

- b. 用一式 IA 之 7-[2-(2-胺噻唑-4-基)-2-(羧甲氧亞胺基)-乙醯胺基]-3-乙烯基-3-西費-4-羧酸(其中之 R_7 、 R_9 、 R_{10} 及 R_{11} 如上定義)與一式 VI 之胺反應，

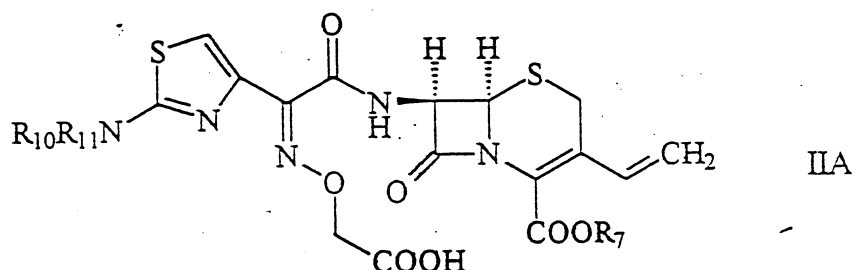


(式 VI 中之 R_1 、 R_2 及 R_3 各自獨立代表氫、 (C_{1-8}) -烷基、 (C_{3-8}) -環烷基、烷芳基、 (C_{6-12}) -芳基或芳烷基)，產生一式 IA 化合物(其中之 R_7 、 R_9 、 R_{10} 及 R_{11} 如上定義)與式 VI 之胺(其中之 R_1 、 R_2 及 R_3 如上定義)之晶狀

六、申請專利範圍

鹽；

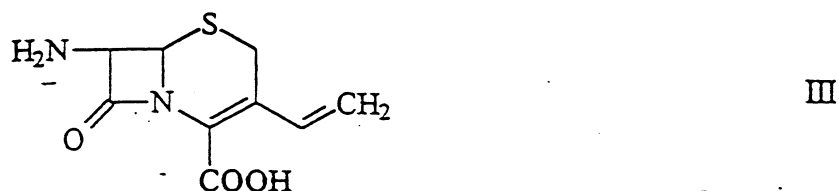
- c. 用可得自步驟 b 之式 IA 之 7-[2-(2-胺噻唑-4-基)-2-(羧甲氧亞胺基)-乙醯胺基]-3-乙烯基-3-西費-4-羧酸之該晶狀鹽(其中之 R_7 、 R_9 、 R_{10} 及 R_{11} 如上定義)與硫酸反應，得到呈晶狀硫酸加成鹽形式之式 IIA 化合物，



(式 IIA 中之 R_7 、 R_{10} 及 R_{11} 如上定義)，及，需要時，

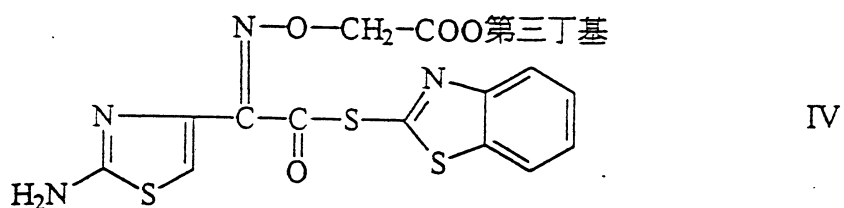
- d. 將式 IIA 之 7-[2-(2-胺噻唑-4-基)-2-(羧甲氧亞胺基)-乙醯胺基]-3-乙烯基-3-西費-4-羧酸化合物之硫酸加成鹽(其中之 R_7 、 R_{10} 及 R_{11} 如上定義)轉化成式 II 之西費克辛。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中式 IIIA 化合物為式 III 之 7-胺基-3-乙烯基-3-西費-4-羧酸，



六、申請專利範圍

3. 如申請專利範圍第1至2項中任一項之方法，其中式IVA化合物為呈N,N-二乙醯胺溶劑合物形式之式IV之2-(2-胺噻唑-4-基)-2-(第三丁氧羰基甲氧亞胺基)乙酸S-巰苯并-噻唑酯



4. 如申請專利範圍第1至2項中任一項之方法，其中式II之西費克辛為三水合物形式。