



F10000915308

**(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT****91530****C (46) Patentti myönnetty**
Patent meddelat 11 07 1981

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 501/46**SUOMI-FINLAND****(FI)****Patentti- ja rekisterihallitus**
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	880842
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	23.02.88
(24) Alkuperä - Löpdag	23.02.88
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	26.08.88
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.03.94
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
25.02.87 DE 3706020 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Hoechst Aktiengesellschaft, 6230 Frankfurt am Main 80, BRD, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Lattrell, Rudolf, Heuhohlweg 6, 6240 Königstein/Taunus, BRD, (DE)
2. Dürckheimer, Walter, Im Lerchenfeld 45, 6234 Hattersheim am Main, BRD, (DE)
3. Kirrstetter, Reiner, Altenhainer Strasse 8a, 6233 Kelkheim (Taunus), BRD, (DE)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

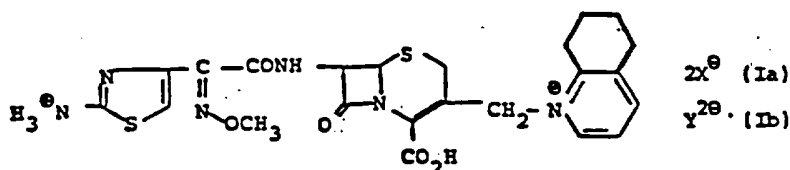
Menetelmä kiteisen kefeemisulfaatin valmistamiseksi
Förfarande för framställning av ett kristallint kefemsulfat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

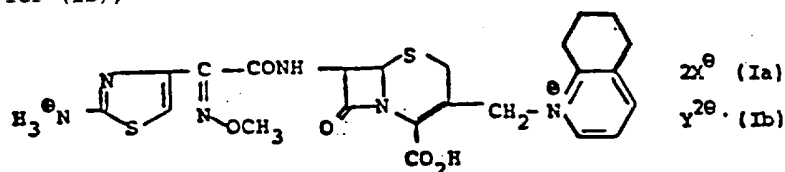
FI C 76094 (C 07D 501/46)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää kiteisten kefeemihappoadditiosuolojen valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava

jossa X^- on yksiarvoisen epäorgaanisen tai orgaanisen hapon anioni ja Y^{2-} on kaksiarvoisen epäorgaanisen tai orgaanisen hapon anioni. Näitä suoloja voidaan käyttää bakteeri-infektioiden torjumiseen.

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av kristallina kefem-syraadditionssalt med den allmänna formeln (Ia) eller (Ib),

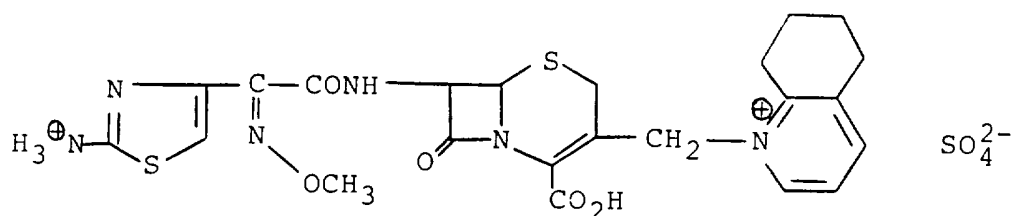
vari X^- är anjonen i en envärd oorganisk eller organisk syra och Y^{2-} är anjonen i en tvåvärd oorganisk eller organisk syra. Dessa salt kan användas för bekämpning av bakteriella infektioner.

Menetelmä kiteisen kefeemisulfaatin valmistamiseksi

Keksintö koskee menetelmää kiteisen kefeemisulfaatin valmistamiseksi, jolla on kaava I

5

10



(I)

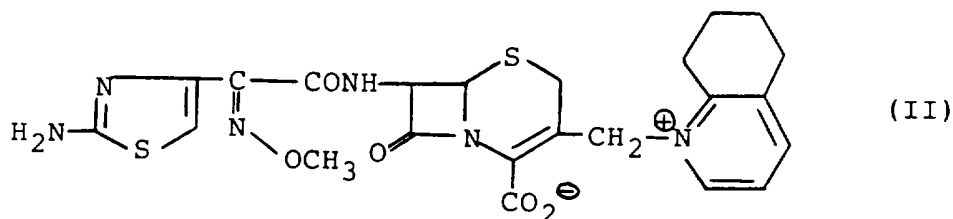
15

Ruansulatuskanavan ulkopuoliseen käyttöön sopii aivan erityisesti sulfaatti, joka on erinomainen siksi, että sen rakenne päästää erittäin vähän orgaanista liuotinta kidehilaan. Dihydrojodidi sopii erityisen hyvin kaavan II mukaisten betaiinien eristämiseen reaktioseok-
sista.

20

Menetelmälle kaavan I mukaisen kiteisen kefeemisulfaatin valmistamiseksi on tunnusomaista, että kefeemibetaiini, jolla on kaava II

25



(II)

30

saatetaan reagoimaan rikkihapon kanssa.

Kaavan I mukaisen sulfaatin taustalla olevan kaavan II mukaisen betaiinin valmistus kuvataan eurooppalaisessa patenttijulkaisussa EP 0064740 (esimerkki 51).

35

Menetelmän mukaisesti kaavan II mukaisen yhdisteen liuos vedessä tai veden ja veteen sekoittuvan orgaanisen

liuottimen, kuten esim. metanolin, etanolin, isopropanolin, asetonin, tetrahydrofuraanin tai asetonitriilin, seoksessa sekoitetaan rikkihapon kanssa. Rikkihappo voidaan lisätä sellaisenaan tai liuoksessa, esim. vedessä tai veteen sekoitettavissa, yllä mainituissa orgaanisissa liuottimissa tai veden ja näiden liuottimien seoksissa.

Kaaan I mukaisen sulfaatin muodostaminen suoritetaan $-20 - +80^{\circ}\text{C}$:een lämpötiloissa, edullisesti lämpötilassa $-5 - +30^{\circ}\text{C}$. Sulfaatti kiteytyy itsestään seisoesaan, sekoitettaessa tai lisättäessä ympärikiteitä tai saostettaessa liuottimella, kuten asetonilla tai etanolilla.

Rikkihappoa on lisättävä vähintään kaksinkertainen ekvimolaarinen määrä, vaikka myös ylimäärää voidaan käyttää.

Rikkihapon lisäyksen jälkeen syntyy seuraavaksi liuos, joka voidaan suodattaa, jolloin saattaa olla edullista kirkastaa liuos aktiivihillen avulla ennen suodattamista.

Menetelmä voidaan suorittaa myös siten, että rikkihappo liuotetaan etukäteen ja kaavan II mukainen kefeemi-emäs lisätään suoraan tai veteen liuotettuna.

Kaavan II mukainen lähtöyhdiste voidaan myös vapauttaa jostain suolastaan käsittelemällä emäksisellä ioninvaihtohartsilla, esim. kiinteällä Amberlite IRA 93-hartsivaihtajalla, tai nestemäisellä Amberlite LA-2-hartsivaihtajalla vesipitoisessa liuoksessa ja saattaa sitten yllä kuvatulla tavalla happoadditiosuolaksi.

Menetelmällä saatu kaavan I mukainen sulfaatti eristetään esimerkiksi suodattamalla tai sentrifugoimalla ja kuivataan sopivasti vettä sitovan aineen, kuten esimerkiksi väkevän rikkihapon tai fosforipentoksidin, avulla normaalipaineessa tai vakuuissa. Näin muodostuu kaavan I mukainen yhdiste kuivausvaatimuksista riippuen hydraattina tai vedettömänä.

Keksinnön mukaisesti saadulla kaavan I mukaisella yhdisteellä on huomattavan hyvät antibakteriaaliset vaikutukset sekä gram-positiivisia että gram-negatiivisia bakteerikantoja vastaan.

5 Kaavan I mukainen yhdiste vaikuttaa odottamattoman hyvin myös penisillinaasia ja kefalosporinaasia muodostavia bakteereja vastaan. Koska sillä on lisäksi suotuisia toksikologisia ja farmakologisia ominaisuuksia, se on arvokas lääkeaine.

10 Kaavan I mukaisesta yhdisteestä voidaan valmistaa lääkevalmisteita imettäväisten (sekä ihmisten että myös eläinten) mikrobiperäisten infektioiden hoitamiseen.

Kaavan I mukaista yhdistettä voidaan käyttää myös yhdessä muiden vaikuttavien aineiden esimerkiksi penisilliinien, kefalosporiinien tai aminoglykosidien kanssa.

15 Kaavan I mukainen yhdiste voidaan antaa ihon alle, lihakseen, valtimoon tai laskimoon, eläimillä myös henkitorveen tai paikallisesti, kuten esimerkiksi maitoa tuottavien eläinten utareisiin.

20 Lääkevalmisteet, jotka sisältävät kaavan I mukaisen yhdisteen, voidaan valmistaa siten, että kaavan I mukainen yhdiste sekoitetaan yhden tai useamman farmakologisesti hyväksyttävän kantaja-aineen tai laimentimen kanssa, kuten esimerkiksi puskuriaineen kanssa, ja saat-
25 taa ruuansulatuskanavan ulkopuoliseen käyttöön sopivaan valmistemuotoon.

Käyttökelpoisia laimentimia ovat esimerkiksi polyglykoli, etanoli tai vesi. Puskuriaineita ovat esimerkiksi orgaaniset yhdisteet, kuten esim. N',N'-dibentsyylietyleenidiamiini, dietanoliamiini, etyleenidiamiini, N-metyyliglusimiini, N-bentsyylifenytyyliamiini, dietyyliamiini tai tris(hydroksimetyyli)aminometaani, tai epäor-
30 gaaniset yhdisteet, kuten esimerkiksi fosfaattipuskuri, natriumbikarbonaatti tai natriumkarbonaatti. Ruuansulatuskanavan ulkopuoliseen käyttöön tulevat kysymykseen
35

edullisesti suspensiot tai vesiliuokset joko puskuraineiden kanssa tai ilman.

Kaavan I mukaisen yhdisteen sopivat annokset ovat ihmiselle annettaessa noin 0,4-20 g/päivä, edullisesti
5 0,5-4 g/päivä noin 60 kg:n painoiselle aikuiselle.

Voidaan antaa kerta- tai yleensä jaettu annos, jolloin vaikuttavan aineen kerta-annos voi sisältää noin 50-100 mg:n määrän, edullisesti noin 1200-500 mg.

Eläimille annettaessa tulevat kysymykseen pää-
10 asiassa kaikki imettäväiset, merkityksensä huomioon ottaen erityisesti koti- ja hyötyeläimet. Annostus vaihtelee yksittäisestä eläinlajista riippuen ja voi olla esimerkiksi noin 2,5-250, edullisesti noin 5-50 mg/kg eläimen ruumiinpainoa kohti.

15 Oli yllättävää, että keksinnön mukaisesti saadun kiteisten kefeemisulfaatin pysyvyys kasvoi odottamattoman paljon verrattuna sekä betaiiniin että myös vastaaviin amorfisiin suoloihin. Niinpä kiteinen sulfaatti säilytti aktiivisuutensa moniviikoisen lämpöaltistuksen aikana,
20 jona aikana muilla vastaavilla mainituilla tuotemuodoilla tapahtui voimakas aktiivisuuden lasku. Näiden odottamattoman hyvien lopputuotteiden ominaisuuksien johdosta niiden avulla valmistetut valmisteet ovat paljon puhtaampia ja varmempia hoitokäytössä.

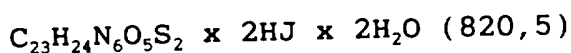
25 Seuraavat suoritusesimerkit keksinnön mukaisesti valmistettaville yhdisteen II, 1-[[[(6R,7R) (Z)-7-[[2-(2-amino-4-tiatsolyyli)(metoksi-imino)asetyyli]amino]-2-karboksi-8-oksi-5-tia-1-atsabisyklo[4,2,0]okt-2-en-3-yyli]-metyyli]-5,6,7,8-tetrahydrokinoliniumhydroksidin, sisäi-
30 nen suola, happoadditiosuolayhdisteille selittävät keksintöä edelleen sitä kuitenkaan rajoittamatta.

Esimerkki 1

Yhdisteen II sulfaatti (menetelmä 1)

Seosta, joka sisältää 8,2 g (0,01 mol) yhdisteen
35 II dihydrojodidisuolaa (esimerkki 2a), 15 ml Amberlite

- LA-2-hartsia (Serva 40610), 30 ml vettä ja 50 ml EtOAc:a sekoitetaan 30 minuutin ajan 20°C:ssa. Dihydrojodidisuola oli liuennut 15 minuutin kuluttua. Faasit erotetaan ja vesifaasi pestään 50 ml:lla tolueenia. Vesifaasia, joka sisältää betaiini II:n, sekoitetaan 0,6 g:n eläinhiiltä lisäyksen jälkeen 15 minuutin ajan, suodatetaan, jäähdytetään 10°C:seen ja tehdään happamaksi 6 N rikkihapolla pH:hon 1,3. Sitten lisätään sekoittaen 60 ml kylmää etanolia. Lyhyen ajan kuluttua sulfaatti alkaa kiteytyä.
- 10 Suspensiota sekoitetaan 4 tunnin ajan 5°C:ssa, suodatetaan, sakka pestään kahdesti 15 ml:lla etanolia ja kuivataan vakuumissa P₂O₅:n päällä, kunnes paino ei enää muutu. Saanto: 5,2 g (80,7 %) värittömiä kiteitä, hajoaa 182°C.
- 15 $C_{23}H_{24}N_6O_5S_2 \times H_2SO_4 \times H_2O$ (644.7)
 Laskettu: C 42,8 H 4,4 N 13,1 S 14,9 H₂O 2,8 %
 Löydetty: C 42,6 H 4,2 N 13,0 S 14,7 H₂O 3,1 %
- Esimerkki 2
 Yhdisteen dihydrojodidi
- 20 a) Yhdisteen II eristys reaktioseoksesta
 22,6 g (0,17 mol) 5,6,7,8-tetrahydrokinoliinia tiputetaan sekoittaen 5°C:seen jäähdytettyyn liuokseen, joka sisältää 28 g (0,14 mol) trimetyylijodidisilaania 200 ml:ssa dikloorimetaania. Sitten liuokseen lisätään sekoittaen 9,1 g (0,02 mol) 7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-(Z)metoksi-iminoasetamido]kefalosporaanihappoa. Seosta kuumennetaan refluksoiden 2 tuntia, jonka jälkeen se jäähdytetään 5°C:seen ja hydrolysoidaan lisäämällä ti-
- 25 poittain 60 ml 57 % jodivetyhappo:vesi:etanoliseosta (1:4:8). Dihydrojodidisuola saostuu kirkkaankeltaisena sakkana. Kun seosta on seisotettu neljän tunnin ajan 0°C:ssa, sakka suodatetaan, pestään 100 ml:lla metyleenikloridia ja 100 ml:lla asetonia ja kuivataan ilmassa. Saanto: 13 g (79,2 %) kirkkaankeltaisia kiteitä, haj.
- 30 > 200°C.
- 35



Laskettu: C 33,7 H 3,7 N 10,2 S 7,8 J 30,9 H₂O 4,3 %

Löydetty: C 32,5 H 3,6 N 9,8 S 7,3 J 30,5 H₂O 3,8 %

b) Yhdisteen II dihydrojodidi (menetelmä 1)

5 Liuokseen, joka sisältää 0,01 moolia esimerkin 1 mukaisesti valmistettua yhdistettä II, lisätään 25 ml 1 N vesipitoista jodivetyhappoa. Heti muodostuu keltainen sakka, joka otetaan talteen imusuodattamalla, pestään vedellä ja kuivataan. Yhdiste on kaikilta ominaisuuksiltaan identtinen yllä kuvatun yhdisteen kanssa.

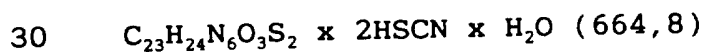
10 c) Yhdisteen II dihydrojodidi (menetelmä 3)

6,45 g (0,01 mol) sulfaattia (esimerkki 1) liuotetaan 200 ml:aan vettä, jonka jälkeen liuokseen lisätään liuos, joka sisältää 5,5 g (0,035 mol) kaliumjodidia 15 ml:ssa vettä. Lyhyen ajan kuluttua alkaa kirkkaankeltainen dihydrojodidisuola kiteytyä. Kahden tunnin kuluttua se otetaan talteen imusuodattamalla, pestään vedellä ja kuivataan. Yhdiste on kaikilta ominaisuuksiltaan identtinen yllä kuvatun yhdisteen kanssa.

20 Esimerkki 3

Yhdisteen II dihydrotiosyanaatti (menetelmä 2)

Liuokseen, joka sisältää 1,06 g (2 mmol) yhdistettä II ja 0,58 g (6 mmol) kaliumtiosyanidia 6 ml:ssa vettä, lisätään sekoittaen 6 ml 1 N HCl:a. Muodostunutta 25 kidesuspensiota sekoitetaan kaksi tuntia 10°C:ssa, sakka otetaan talteen imusuodattamalla ja pestään kahdesti 5 ml:lla jäävettä. Kun sakka on kuivattu P₂O₅:n päällä vaakuimissa, saadaan 0,78 g (59 % teoreettisesta) värittömiä kiteitä, hajoaa 166°C.



Laskettu: C 45,2 H 4,3 N 16,9 S 19,3 H₂O 2,7 %

Löydetty: C 45,0 H 4,4 N 16,5 S 18,3 H₂O 1,5 %

Esimerkki 4

Yhdisteen II dihydronitraatti (menetelmä 1)

35 Liuokseen, joka sisältää 1,06 g (2 mmol) yhdistettä II 6 ml:ssa vettä, lisätään sekoittaen 5 ml 1 N

typpihappoa. Muodostunut kiteinen sakka otetaan talteen imusuodattamalla, pestään kahdesti 3 ml:lla jäävettä ja kuivataan P_2O_5 :n päällä. Saanto: 0,92 g (67 % teoreettisesta) värittömiä kiteitä, hajoaa $> 140^\circ C$.

5 $C_{23}H_{24}N_6O_5S_2 \times 2HNO_3 \times H_2O$ (672,7)

Laskettu: C 41,1 H 4,2 N 16,7 S 9,5 H_2O 2,7 %

Löydetty: C 40,9 H 4,1 N 16,6 S 9,3 H_2O 2,7 %

Esimerkki 5

Yhdisteen II dihydroperkloraatti (menetelmä 1)

10 Liuokseen, joka sisältää 1,06 g (2 mmol) yhdistettä II 6 ml:ssa vettä, lisätään 5 ml 1 N perkloorihappoa. Muodostunut sakka otetaan talteen imusuodattamalla, pestään kolmesti 3 ml:lla vettä ja kuivataan vakuumissa P_2O_5 :n päällä. Saanto: 1,2 g (80 %) värittömiä kiteitä, hajoaa $> 160^\circ C$.

15 $C_{23}H_{24}N_6O_5S_2 \times 2HClO_4 \times H_2O$ (747,6)

Laskettu: C 37,0 H 3,8 Cl 9,5 N 11,2 S 8,6 H_2O 2,4 %

Löydetty: C 36,8 H 3,8 Cl 10,1 N 11,8 S 8,6 H_2O 2,8 %

Esimerkki 6

20 Yhdisteen II dihydrotetrafluoriboraatti (menetelmä 1)

Liuokseen, joka sisältää 1,06 g (2 mmol) yhdistettä II 6 ml:ssa vettä, lisätään 5 ml 1 N tetrafluoriborihappoa. Kun seos on seisonut yhden tunnin ajan jäähauteessa, muodostunut sakka otetaan talteen imusuodattamalla, pestään 2 ml:lla jäävettä ja kuivataan P_2O_5 :n päällä. Saanto: 0,85 g (59 %) värittömiä kiteitä, hajoaa $178^\circ C$.

25 $C_{23}H_{24}N_6O_5S_2 \times 2HBF_4 \times H_2O$ (722,3)

Laskettu: C 38,3 H 3,9 F 21,0 N 11,6 S 8,9 H_2O 2,5 %

30 Löydetty: C 38,5 H 4,1 F 20,3 N 11,4 S 8,6 H_2O 2,8 %

Esimerkki 7

Yhdisteen II dihydrobromidi (menetelmä 1)

35 Liuokseen, joka sisältää 1,06 g (2 mmol) yhdistettä II 6 ml:ssa vettä, lisätään 1 ml 4 N bromivetyhappoa. Kun seos on seisonut neljän tunnin ajan jäähauteessa, muodostunut sakka otetaan talteen imusuodattamalla,

pestään 1 ml:lla jäävettä ja kuivataan P_2O_5 :n päällä.

Saanto: 0,11 g (75 %) värittömiä kiteitä, hajoaa $188^\circ C$.

$C_{23}H_{24}N_6O_5S_2 \times 2HBr \times H_2O$ (708,5)

Laskettu: C 39,0 H 4,0 Br 22,6 N 11,9 S 9,1 H_2O 2,6 %

5 Löydetty: C 38,5 H 3,8 Br 21,8 N 11,6 S 8,9 H_2O 2,9 %

Esimerkki 8

Yhdisteen II dihydrokloridi (menetelmä 1)

Liuos, joka sisältää 1,06 g (2 mmol) yhdistettä

10 II 6 ml:ssa vettä, tehdään happamaksi väkevällä suolaha-
polla pH:hon 1,3. Jonkin ajan kuluttua liuoksesta saos-
tuu sakka. Kun liuos on seisonut 24 tuntia $0^\circ C$:ssa, sak-
ka otetaan talteen imusuodattamalla ja kuivataan P_2O_5 :n
päällä. Saanto: 0,2 g (16 %) värittömiä kiteitä, haj.
190°C.

15 Emäliuokseen lisätään 20 ml etanolia, liuos kon-
sentroidaan vakuuissa ja konsentroituu liuokseen (3 ml)
lisätään vielä 6 ml etanolia. Pienestä hartsimäärästä de-
kantoidaan. Kun liuos on seisonut pidemmän aikaa, siitä
saostuu toinen kidefraktio, joka otetaan talteen imusuo-
20 dattamalla ja kuivataan P_2O_5 :n päällä. Saanto: 0,3 g
(24 %) väritöntä tuotetta, hajoaa $> 180^\circ C$.

$C_{23}H_{24}N_6O_5S_2 \times 2HCl \times H_2O$ (619,5)

Laskettu: C 44,6 H 4,6 Cl 11,4 N 13,6 S 10,3 H_2O 2,9 %

Löydetty: C 44,1 H 4,7 Cl 11,6 N 13,4 S 10,0 H_2O 3,3 %

25 Esimerkki 9

Yhdisteen II divetyemaleinaatti (menetelmä 1)

Liuokseen, joka sisältää 1,06 g (2 mmol) yhdis-

30 tettä II ja 0,58 g (5 mmol) maleiinihappoa 6 ml:ssa
vettä, lisätään 18 ml asetonია. Vähäinen samennus pois-
tetaan suodattamalla. Kun liuos on seisonut yli yön
 $0^\circ C$:ssa, siitä kiteytyy väritön tuote. Tämä otetaan tal-
teen imusuodattamalla, pestään kolmesti 10 ml:lla aseto-
nia ja kuivataan P_2O_5 :n päällä. Saanto: 1,0 g (63 %) vä-
rittömiä kiteitä, hajoaa $135-140^\circ C$.

35 $C_{23}H_{24}N_6O_5S_2 \times C_8H_8O_8 \times H_2O$ (796,8)

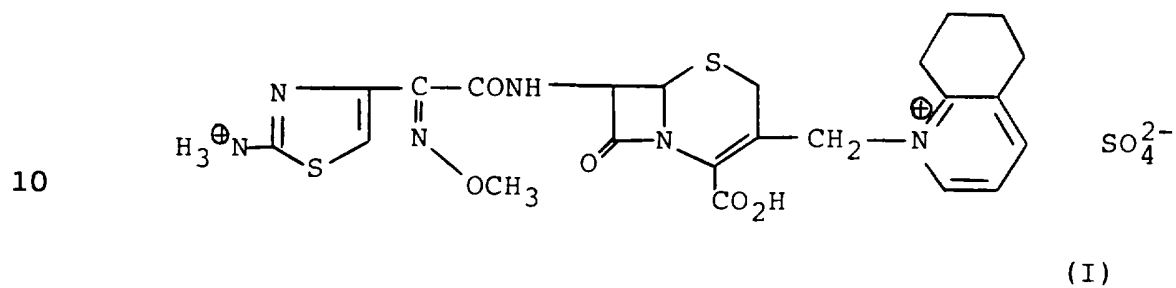
Laskettu: C 46,7 H 4,3 N 10,5 S 8,0 H_2O 2,3 %

Löydetty: C 46,9 H 4,5 N 10,8 S 8,2 H_2O 2,2 %

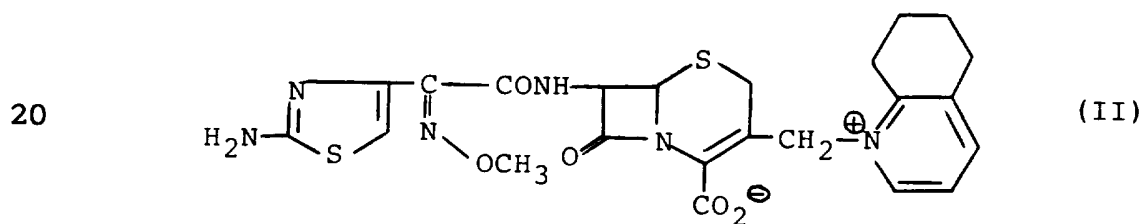
Patenttivaatimus

Menetelmä kiteisen kefeemisulfaatin valmistamiseksi, jolla on kaava I

5



15 tunnettu siitä, että saatetaan kefeemibetaiini, jolla on kaava II



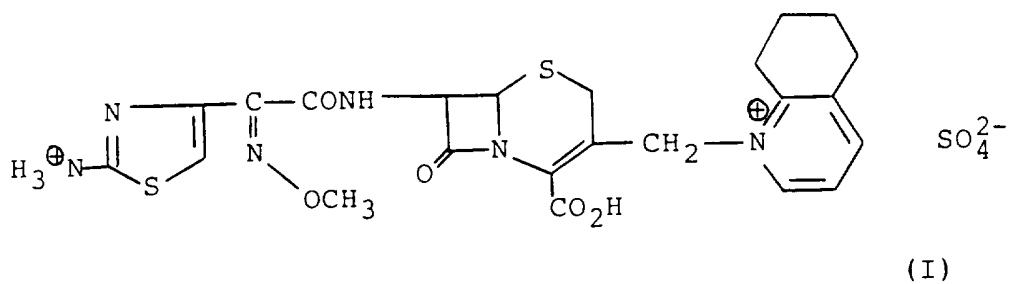
25 reagoimaan rikkihapon kanssa.

Patentkrav

Förfarande för framställning av ett kristallint
kefemsulfat med formeln I

5

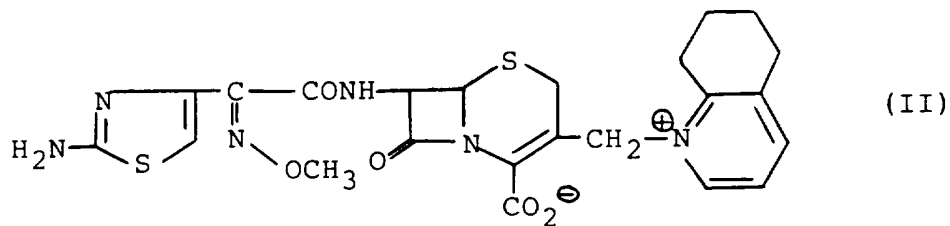
10



15

k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter ett ke-
fembetain med formeln II

20



25

med svavelsyra.