



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU 60565**
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti myönnetty 10 02 1982
Patent meddelat

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 D 501/22

SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansökning	145/72
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	20.01.72
(23) Alkupäivä — Giltighetsdag	20.01.72
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	21.07.72
(44) Nähtäväksiapanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.10.81
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	20.01.71

USA(US) 108218

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

(72) William Lee Garbrecht, Indianapolis, Indiana, USA(US)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Kefaleksiinin valmistuksessa välituotteena käyttökelpoinen kefaleksiini-bis-(N,N-dimetyyliformamidi)-solvaatti ja menetelmä sen valmistamiseksi - Cefalexin-bis-(N,N-dimetyyliformamid)-solvat användbart som mellanprodukt vid framställningen av cefalexin och förfarande för framställning av detta

Keksintö koskee uutta kefaleksiini-bis-(N,N-dimetyyliformamidi)-solvaattia ja menetelmää sen valmistamiseksi. Kefaleksiiniä valmistetaan etupäässä asyloimalla 7-aminodesasetoksekefalosporaanihapon p-nitro-bentsyyliesteriä (7-ADCA-esteriä) asetonitriilissä fenyyliiglysiinin C₁-C₄-alkyylliseka-anhydridillä. Tässä glysiinijohdannaisessa aminotyyppi suojataan enamiinina metyyliasetoasetaatilla. Sen jälkeen poistetaan p-nitrobentsyyliesteriryhmä käsittelemällä kefaleksiini-esterin asetonitriiliseosta pelkistysaineella kuten sinkkipölyllä ja hapolla. Tämän happamen pelkistyskäsitteilyn jälkeen, joka käsittely myös poistaa enamiinin, säädetään saadun pH arvoon noin 4,5-5,0 emäksellä, jolloin saostuu raakaa kefaleksiiniä kahtaisionin muodossa.

Vaikkakin tämä happapelkistys tehokkaasti hajottaa p-nitrobentsyyliesteriryhmän, syntyy myös määrättyjä epäpuhtauksia, joita

on vaikeata poistaa kefaleksiinikahtaisionituotteesta. Tällaisten epäpuhtauksien joukossa uskotaan olevan pieniä määriä 7-ADCA:ta, fenyyliiglysiiniä ja epäpuhtautta, jonka rakennetta ei vielä ole varmuudella selvitetty. Tämä viimeksimainittu epäpuhtaus sisältää diatsotoitavissa olevaa tyyppiä kuten on mitattu jäljempänä kuvattavalla Bratton-Marshall-menetelmällä. Kefalosporiini-antibiootteihin perehtyneet suosittelevat diatsotoitavissa olevan tyyppiepäpuhtauden eliminoimista kokonaan tai sen määrän pienentämistä merkityksettömäksi kefaleksiini-tuotteessa.

Keksinnön tarkoituksena on saada aikaan menetelmä kefaleksiinin valmistamiseksi, jossa ei muodostu em. epäpuhtauksia eikä varsinkaan yhdistettä, jossa on diatsotoitavissa oleva tyyppiä. Nyt on havaittu, että tämä saavutetaan muuttamalla kefaleksiinin p-nitrobentsyyliesteri kefaleksiini-bis-(N,N-dimetyyliformamidi)-solvaatiksi, josta sen jälkeen haluttu kefaleksiini vapautetaan. Keksinnön mukainen kefaleksiini-bis-(N,N-dimetyyliformamidi)-solvaatti valmistetaan

a) sekoittamalla N,N-dimetyyliformamidia kefaleksiinin p-nitrobentsyyliesterin kanssa,

b) käsittelemällä vaiheesta a) saatua seosta sinänsä tunnetulla tavalla pelkistysaineella happamassa väliaineessa, ja

c) säätämällä vaiheesta b) saadun seoksen pH arvoon noin 6,5-7,5 ja erottamalla saostuneet kiteet.

Halutun kefaleksiinin vapauttaminen em. solvaatista tapahtuu siten, että

1) liuotetaan kefaleksiini-bis-(N,N-dimetyyliformamidi) seokseen, joka sisältää N,N-dimetyyliformamidia ja enintään noin 40 tilavuusprosenttia polaarista nestemäistä laimennusainetta, jolloin samalla suoritetaan hapotus,

2) säädetään vaiheesta 1) saadun seoksen pH arvoon noin 6,5-7,5 emäksellä ja erotetaan saostuneet kiteet, ja

3) liuotetaan vaiheesta 2) saatu kiinteä aine hapotettuun veteen, lämmitetään liuosta 40-70°C:seen, säädetään liuoksen pH arvoon noin 4,5-5 emäksellä ja erotetaan saostunut kefaleksiini.

Keksinnön mukaisen solvaatin valmistuksessa voidaan vaiheessa

b) pelkistysaineena käyttää esimerkiksi sinkkimetallia hienojakoisessa muodossa tai pelkistys voidaan myös suorittaa vedyllä hydrauskatalysointorin kuten hiili- tai bariumsulfaattikantajalla olevan palladiumin tai rodiumin tai hydrausväliaineeseen suspendoidun palla-

dium- tai rodiumyhdisteen läsnäollessa. Happamana väliaineena voidaan käyttää mitä tahansa ei-hapettavaa happoa, mutta on edullista käyttää kloorivetyhappoa.

Reaktio päättyy lyhyessä ajassa, mutta käytännössä seoksen annetaan seistä muutamia tunteja, jotta reaktio olisi täydellinen ja mahdolliset jäännökset ja reagoimaton sinkki laskeutuisivat. Reaktioseos voidaan sen jälkeen erottaa suodattamalla, dekantoinnalla tai sentrifugoinnalla.

Vaiheesta b) saadun seoksen käsittelemiseksi voidaan käyttää mitä tahansa sopivaa emästä. Valinta riippuu yleensä kustannuksista, saannin helppoudesta ja käsittelyn turvallisuudesta. Edullisesti käytetään ammoniakkaa, ammoniumhydroksidia tai N,N,N-tris-alkyyliamiinia, jonka alkyyli-ryhmät sisältävät 1-4 hiiliatomia kuten trietyyliamiinia. Voidaan myös käyttää alkalihydroksideja kuten natriumhydroksidia tai kaliumhydroksidia.

Keksinnön mukainen kefaleksiini-bis-(N,N-dimetyyliformamidi)-solvaatti on uusi, kiteinen aine, jolla on kaikki kemiallisen yhdisteen ominaisuudet. Se antaa röntgendiffraktiokuvioita, jotka ovat ominaisia kiteisille aineille. Ultraviolettispektroskooppitutkimus antaa tulokseksi n. 70-72 % kefaleksiinia ja 28-30 % DMF:ää. Solvaatti on pysyvä huoneenlämpötilassa ja se voidaan kuivata 30-50°C:ssa vakiopainoiseksi.

Keksinnön mukainen solvaatti voidaan edelleen puhdistaa kuten vaiheessa 1) vapaan kefaleksiinin valmistuksessa liuottamalla se happamaksi tehtyyn seokseen, jossa on N,N-dimetyyliformamidia ja enintään n. 40 tilavuusprosenttiin polaarista nestemäistä laimenninta. Seos sisältää edullisesti n. 90 tilavuus-% DMF:ää ja n. 10 tilavuus-% vettä. Muita käyttökelpoisia polaarisia nestemäisiä laimentimia ovat C₁-C₃-alkanolit, kuten metanoli, etanoli, isopropanoli ja muut yhdisteet kuten aseton, asetonitriili, nitrometaani tai metyyli-etyyliketoni. Vaihtoehtoisesti voidaan puhdistettava solvaatti liuottaa polaariseen nesteeseen hapon avulla ja saatua liuosta sitten käsitellä DMF:llä. Yleensä käytetään ei-hapettavaa happoa kuten kloorivetyhappoa. Kefaleksiinin puhdistamiseksi ja valmistamiseksi solvaatista vaiheessa 2) käytetään emäksenä sopivasti ammoniumhydroksidia tai trietyyliamiinia. Puhdistuskäsittely voidaan uusien tai useamman kerran kunnes solvaatti osoittaa toivotun alhaista diatsotoitavissa olevan tyyppien ja muiden ei-toivottujen epäpuhtauksien, kuten 7-aminodesasetoksefalo-*Sporanin* (7-ADCA) pitoisuuksia.

Edullisesti tämä puhdistuskäsittely toistetaan kunnes diatsotoituva typpimäärä on alle 0,1 % määritettynä jäljempänä esitetyllä menetelmällä.

Kefaleksiinin valmistamiseksi pannaan kefaleksiini-bis-(N,N-dimetyyliformamidi)-solvaatti veteen, johon lisätään happoa pH:n alentamiseksi 1-2:een, sekoitusta lämmitetään 40-70°C:seen, edullisesti 50-60°C:een, monohydraatin muodostamiseksi ja säädetään emäksellä, kuten ammoniumhydroksidilla tai trietyyliamiinilla pH arvoon, jossa kefaleksiini-kahtaisioni ja monohydraatti saostuu. Tämä pH-arvo on välillä n. 4,5-5,0. Jos halutaan kefaleksiinia ilman liuotinta, voidaan kompleksi liuottaa vesipitoiseen asetonitriili-seokseen ja ottaa se siitä talteen. Kefaleksiini-kahtaisioni saadaan talteen reaktioseoksesta tavanomaisin menetelmin, pesemällä asetonitriilillä ja kuivaamalla, jonka jälkeen se muutetaan farmaseuttiseksi valmisteiksi käytettäväksi antibioottihoidossa erilaisia tulehdussairauksia vastaan. Erityisvalmisteet, kapselit tabletit, koot ja käyttötavat käytettäessä kefaleksiinia ovat alalla tunnettuja.

Tämä keksintö tarjoaa kefaleksiinin valmistusprosessiin parannuksia, jotka sallivat asylointivaiheen ja esteriryhmien poistamisvaiheen erottamisen toisistaan ja kummankin optimoimisen itsenäisesti. Uudella prosessilla saadaan kefaleksiini-tuote, joka on merkittävästi puhtaampi sinkin, fenyyliiglysiinin ja 7-ADCA:n suhteen aikaisemmissa välivaiheissa. On edullista että näitä epäpuhtauksia ei ole läsnä, koska tällöin kefaleksinihydraatin saanto lopullisessa kiteytyksessä vedestä ja kiteytyksen luotettavuus paranevat. Lisäksi tämän keksinnön prosessinparannus mahdollistaa täydellisemmän kefaleksiinin talteenoton. Talteenotot DMF:stä ovat suuruusluokaltaan 95-98 % uudelleen saostusta kohti.

Keksintöä kuvataan lähemmin seuraavissa esimerkeissä.

Esimerkki 1

p-nitrobentsyyliesterin hajoittaminen

Seosta, jossa oli 26,0 g kefaleksiiniesterin, p-nitro-bentsyyli 3-metyyli-7-(D- α -amino- α -fenyyliasetamidi)- Δ^3 -kefemi-4-karboksylaatti p-tolueenisulfonaattisuolaa, 200 ml N,N-dimetyyliformamidia (DMF) ja 20,0 ml väkevää vesipitoista kloorivetyhappoa, sekoitettiin ja pidettiin ulkoapain jäähdytettynä n. 5°C:ssa samalla kun lisättiin 10,4 g sinkkijauhetta annoksittain 0,5 tunnin aikana. Seosta sekoitettiin sitten 1 tunti enempää jäähdyttämättä ja annettiin olla huoneen lämpötilassa useita tunteja. Suodattamisen jälkeen suodok-

sessä oleva kefaleksiini saostettiin nostamalla asteittain seoksen pH:ta n. 6,5:een trietyyliamiinilla. Väritön, kiteinen tuote, kefaleksiini-bis-(dimetyyliformamidi)-solvaatti, koottiin, pestiin DMF:llä ja sitten etyyliasetaatilla sekä kuivattiin. Tuote painoi 16,5 g ja antoi seuraavat analyysiarvot:

Kefaleksiini (emäs)-pitoisuus, UV (264 nm) menetelmä	72,2 %
Diatsotoituva tyyppi (optinen tiheys-menetelmä) n. 2 000 ppm	
Sinkkiä, ppm (= osaa/10 ⁶ osaa)	30 ppm
Fenyyliiglysiiniä	0,01 %
7-ADCA:ata	0,13 %

Kefaleksiini-bis-(DMF)-solvaatin puhdistus DMF:ssä

16 g:n kefaleksiini-bis-(DMF)-solvaatti-tuotetta, joka oli valmistettu edellä esitetyn kuvauksen mukaisesti, liuotettiin 160 ml:aan seosta, jossa oli 95 % DMF:ää ja 5 % vettä, ja säädettiin samalla pH n. 2:een väkevällä kloorivetyhapolla. Vaalean keltainen liuos suodatettiin ja suodosta käsiteltiin trietyyliamiinilla niin, että pH-arvoksi tuli 6,5, kefaleksiini-bis-(DMF)-solvaatin saostamiseksi tuotteena. Tuote kerättiin talteen, pestiin DMF:llä ja etyyliasetaatilla ja kuivattiin. Värittömän kiteisen tuotteen sulamispiste oli 183-186°C ja se painoi 15,7 g. Sillä oli ominainen röntgen-diffraktiokuvio ja siitä saatiin seuraavat analyysiarvot:

Kefaleksiini (emäs)-pitoisuus, UV (264 nm) menetelmä	72,0 %
Diatsotoituva aminotyyppi	n. 150 ppm
Sinkki	ei havaittavissa
Fenyyliiglysiini	" "
7-ADCA	" "

Toinen DMF-liuotus hapon avulla, jota seurasi kefaleksiini-bis-(DMF)-solvaattikompleksin saostaminen trietyyliamiinilla alensi diatsotoituvan typen pitoisuuden tuotteessa alle 50 ppm:n.

Esimerkki 2

284 litran lasilla vuorattuun astiaan lisättiin 108 litraa N,N-dimetyyliformamidia (DMF), joka oli jäädytetty -10°C:seen. Sitten lisättiin erikseen puolet 7,7 litran erästä puhdasta kloorivetyhappoa ja 10 kg kefaleksiinin p-nitrobentsyyliesterin para-tolueenisulfonaattisuolaa. Sitten lisättiin loput 7,7 litran kloorivetyhappoerästä. Tähän seokseen lisättiin 4,08 kg sinkkipölyä 40 minuutin aikana pitäen samalla seosta jäädyttäen alle +12°C:een lämpötilassa. Sitten lisättiin 10,8 litraa kloorivetyhappoa 30 minuutin aikana ja seosta sekoitettiin yli yön +20°C:ssa. Seos suodatettiin ja n. 800 g

jäännöstä ja laskeutunutta sinkkipölyä koottiin suodattimella (Hyflo-täyte) buchner-suppilossa. Kerätty aine oli enimmäkseen keltaista jäännöstä ja alle 20 g oli sinkkipölyä. Suodatettu aine buchner-suppilossa pestiin 4 litralla DMF:ää. Suodosta, joka sisälsi tuotteen, käsiteltiin trietyyliamiinilla kunnes pH oli 6,9 kefaleksiini-bis-(N,N-dimetyyliformamidin) saostamiseksi. Saostunut tuote suodatettiin buchner-suppilossa, pestiin kolmasti 15 litralla DMF:ää ja kahdesti 15 litralla etyyliasetaattia. Pesty tuote kuivatettiin 32°C:ssa. Saatiin 5,05 kg kefaleksiini-bis-(DMF)-kompleksia. Puhtaan kefaleksiinin teoreettinen paino, laskettuna lähtöaineen painosta, oli 4,695 kg. Varsinainen saalis oli 77,5 %. Kefaleksiini-pitoisuus ultraviolettivalo (nm 264)-analyysissä oli 72,0 %. Diatsotoituvan typen pitoisuus oli n. 2 000 ppm. 7-aminodesasetoksekefalosporaanihapon (7-ADCA) pitoisuus oli 0,07 paino-%. Tuote oli väriltään harmaa.

Esimerkki 3

Esimerkin 2 menettely toistettiin 14,6 kg:n määrällä (kefaleksiinin paranitrobentsyyliesterin para-tolueenisulfonaattisuolaa), paitsi että sekoitus jäähdytettiin -5°C:seen ja sinkkipölyä siroteltiin reaktioseokseen 35 minuutin ajan. Lämpötila pidettiin alle 12°C:een. Sinkkipölyä käytettiin yhteensä 5,34 kg. Kun kloorivetyhappoa oli lisätty 14,13 litraa ja seos lämmennyt 22°C:een, sitä sekoitettiin yli yön. Seuraavana päivänä seos suodatettiin. Jäännös koottiin ja pestiin DMF:llä (4 litraa). Suodoksen pH säädettiin 5,2:een ja sitten lisättiin 2 g kefaleksiini-bis-(DMF)-kompleksia siemeneksi. Seosta sekoitettiin 30 minuuttia. Kun saostuneiden kefaleksiini-bis-(DMF)-kiteiden koko oli suodattavuuden kannalta hyvä, säädettiin lietteen pH 6,0:ksi ja seosta sekoitettiin 15 minuuttia. Säädettiin pH 6,9:ksi ja seosta sekoitettiin 15 minuuttia, jonka jälkeen se suodatettiin. Suodatusaika oli 45 minuuttia. Tarttuneet nesteet syrjäytettiin kolmella (15 litraa) DMF = pesulla ja kahdella (15 litraa) etyyliasetaatii-pesulla. Kiteinen kefaleksiini-bis-(DMF)-tuote kuivatettiin, minkä jälkeen se painoi 7,568 kg. Tuote oli väriltään valkoinen. Kefaleksiinin emäs-pitoisuus ultravioletti (264 nm) analyysillä määrättynä oli 71,7 %. Kefaleksiinin teoreettinen paino tässä disolvaattituotteessa oli 6,3 kg. Varsinainen saalis oli 86,1 %. Diatsotoituvan typen pitoisuus oli n. 1 000 ppm. 7-ADCA-pitoisuus oli 0,14 prosenttia.

Toinen pääasiallisesti samalla tavalla valmistettu erä antoi

saaliiksi 7,87 kg (80,6 %:n saalis) valkoista kiteistä kefaleksiini-bis-(DMF)-solvaattituotetta, jonka analysoitiin sisältävän 70,0 prosenttia kefaleksiinia, n. 2 000 ppm diatsotoituvaa tyyppiä ja 0,09 prosenttia 7-ADCA:ta.

Neljännestä kokeesta samanlaisessa mittakaavassa saatiin 7,38 kg (85 %:n saalis) kiteistä kefaleksiini-bis-(DMF)-tuotetta, jossa oli 71,4 % kefaleksiinia, n. 1 500 ppm diatsotoituvaa tyyppiä ja 0,09 % 7-ADCA:ta.

Esimerkki 4

Seos, jossa oli 4 erää raaka-kefaleksiini-bis-(DMF)-solvaattia, jotka oli valmistettu edellä esitettyjen esimerkkien kuvauksen mukaisesti ja joita oli yhteensä 19,4 kg (kefaleksiini-kahtaisioniainetta) liuotettiin seokseen, jossa oli 247 litraa DMF:ää ja 28 litraa tislattua vettä. Säädettiin pH arvoon 2,0 puhtaalla kloorivetyhapolla. Sitten pH säädettiin 6,9:ään ammoniumhydroksidilla seos suodatettiin sitten kahdella buchner-suppilolla ja pestiin kahdella erällä (18 litraa/erä) 100-%:ista DMF:ää. Näytteenoton jälkeen (0,901 kg) suodatetun puolipuhdaan kefaleksiini-bis-(DMF)-kompleksin loppuosa liuotettiin uudelleen seokseen, jossa oli 247 litraa DMF:ää ja 28 litraa vettä, kloorivetyhapon avulla. Säädettiin pH sitten 6,9:ään ammoniumhydroksidilla. Seos suodatettiin tuotteen, kefaleksiini-bis-(DMF)-kompleksin, kokoamiseksi buchner-suppiloihin. Tuote pestiin kahdesti 15 litran annoksilla DMF:ää ja sitten kahdesti etyyliasetaatilla (15 litralla ja 12 litralla). Sen jälkeen puhdistettu kefaleksiini-bis-(DMF)-kompleksi kuivattiin. Kokonaispaino oli 24,0 kg + 115 g näytteitä varten. Kefaleksiinin emäspitoisuus oli 70,0 % määritettynä ultraviolettilla (264 nm) spektri-menetelmällä. Diatsotoituvan tyyppien pitoisuus oli n. 300 ppm. Varsinainen saalis oli 90,0 %.

Esimerkki 5

284 litran avonaiseen lasilla vuorattuun astiaan, jossa oli voimakas sekoitin, lisättiin 92 litraa tislattua vettä, 6 kg puhdasta kloorivetyhappoa, 23 kg kefaleksiini-bis-(DMF)-kompleksia. Tämä seos huuhdottiin 11,5 litralla de-ionisoitua vettä ja lisättiin sitten 0,640 kg natriumetyleenidiamiinitetra-asetaatia 5,5 litrassa tislattua vettä ja 1,67 kg hiiltä (Darco G 60) ja sekoitettiin 1 tunti. Liuos suodatettiin sitten lasisuotimen läpi laatta ja kehyspuristimella ja pestiin 15,3 litralla tislattua vettä. Suodos ja pesuedet siirrettiin 284 litran tislauksastiaan ja kuumennettiin 55°C:seen. pH säädettiin 4,5:een trietyyliamiinilla. Jonkin verran

trietyyliamiiniylimäärää kertyi sekoittimen ympärille. Tämä amiiniylimäärän kertymä neutraloitiin 3,0 litralla kloorivetyhappoa. Maksimi-pH oli 5,6 alle 5 minuuttia. Seos suodatettiin buchner-suppilolla, pestiin 5 litralla vettä ja kahdella 15 litran erällä de-ionisoitua vettä. Suodos (180 litraa) jäähdytettiin ja siirrettiin 284 litran tislauksastiaan. Sitten lisättiin 90 litraa asetonitriiliä toisen saannon saostamiseksi. Molemmat tuotteet ilmakeivattiin 32°C:ssa vakiopainoon. Saatiin 12,5 kg kefaleksiini-monohydraatti-tuotetta (93 % emäs-kefaleksiinia) mitattuna ultraviolettianalyysillä (nm 264). Ditasotoituvan typen pitoisuus oli alle 50 ppm. DMF-pitoisuus oli 0,0602 %. Vesipitoisuus Karl Fischerin analyttisellä menetelmällä määritettynä oli 6,25 %.

Analyttinen menettely diatsotoituvan amiinin määrittämiseksi kefaleksiinituotteessa on esitetty seuraavassa

Diatsotoituva amiini kefaleksiinihydraatissa

Kemiallinen nimi: 7-(D- α -amino- α -fenyyliasetamidi)-3-metyyli-3-kefemi-4-karboksyylihappo

Yleinen nimi: Kefaleksiini

Tutkimustapa: Kolorimetrinen

Tutkimustavoite: Selvittää diatsotoituvan amiinin pitoisuudet

I Laitteisto:

Beckman malli DU spektrofotometri tai muu sopiva spektrofotometri

II Reagenssit:

1. Kloorivetyhappo, 0,5 N
2. Natriumnitraattia, 0,1 % H_2O :ssa
3. Ammoniumsulfamaatti, 0,5 % H_2O :ssa
4. N-(1-naftyyli)-etyleenidiamiini-dihydrokloridi, 0,1 % H_2O :ssa

III Menettely:

n. 100 mg:n kefaleksiini-näyte punnitaan tarkasti ja pannaan 50 ml:n Erlenmeyer-pulloon. Lisätään 3 ml H_2O :ta ja sitten 10,0 ml 0,5 N HCl:ää. Lisätään 2,0 ml 0,1 % natriumnitriittiä, sekoitetaan ja annetaan seistä 3 minuuttia. Lisätään 2,0 ml 0,5 %:ista ammoniumsulfamaattia, sekoitetaan ja annetaan seistä 3 minuuttia. Lisätään 2,0 ml 0,1 %:ista N-(1-naftyyli)-etyleenidiamiini-dihydrokloridia. Sekoitetaan hyvin ja annetaan seistä 20 minuuttia. Määrätään tämän liuoksen absorbointi 550 nm:ssä sopivalla spektrofotomet-

rillä käyttäen 1,0 cm:n kennoja ja H₂O:ta vertailukennossa.

Alaviite: Tämä menetelmä on pieni muunnos menetelmästä, jonka ovat kuvanneet A. C. Bratton ja E. K. Marshall, Jr. J. Biol. Chem., 128, (1939) s. 537-550.

IV Tulokset:

$$\text{Abs. 550 nm} \times \frac{100}{\text{näytteen paino}} = \text{Abs./100 mg kefaleksiinia}$$

V Huomautuksia:

Tämän menetelmän alaraja on n. 50 ppm.

Patenttivaatimukset

1. Kefaleksiinin valmistuksessa käyttökelpoinen välituote, t u n n e t t u siitä, että välituote on kefaleksiini-bis-(N,N-dimetyyliformamidi)-solvaatti.

2. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen kefaleksiini-bis-(N,N-dimetyyliformamidi)-solvaatin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) sekoitetaan N,N-dimetyyliformamidia kefaleksiinin p-nitrobentsyyliesterin kanssa,

b) käsitellään vaiheesta a) saatua seosta sinänsä tunnetulla tavalla pelkistysaineella happamassa väliaineessa, ja

c) säädetään vaiheesta b) saadun seoksen pH arvoon noin 6,5-7,5 emäksellä ja erotetaan saostuneet kiteet.

Patentkrav

1. Mellanprodukt användbar vid framställningen av cefalexin, k ä n n e t e c k n a d därav, att mellanprodukten är ett cefalexin-bis-(N,N-dimetylformamid)-solvat.

2. Förfarande för framställning av ett cefalexin-bis-(N,N-dimetylformamid)-solvat enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

a) blandar N,N-dimetylformamid med p-nitrobensylestern av cefalexin,

b) behandlar den i steg a) erhållna blandningen på i och för sig känt sätt med ett reduktionsmedel i ett surt medium, och

c) reglerar den i steg b) erhållna blandningens pH-värde till ca. 6,5-7,5 med en bas och separerar de utfällda kristallerna.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 012 955 (12 p 4/01).

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 3 632 850, 3 655 656 (C 07 d 99/24).