



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

245077

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 12 12 84
(21) [PV 9670-84]

(40) Zveřejněno 16 10 85

(45) Vydáno 15 12 87

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 501/34

(75)

Autor vynálezu

HORSÁK IVAN ing.; MARCHALÍN MIROSLAV ing. CSc.;
JANDA EUBOMÍR ing. CSc., BRATISLAVA; TEGZOVÁ MÁRIA ing., MODRA

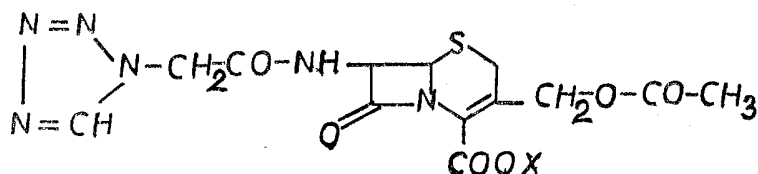
(54) Způsob přípravy 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidocefalosporanové kyseliny a jejich solí s alkalickými kovy nebo organickými báze

1

2

Vynález se týká způsobu přípravy 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidocefalosporanové ky-

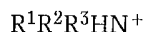
seliny a jejich solí s alkalickými kovy nebo organickými báze



(1)

ve kterém

X představuje vodík, alkalický kov, jako například sodík nebo draslík, anebo substituívaný amoniový kationt typu



kde R¹, R², R³ znamená vodík, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆ cykloalkyl nebo benzyl. Sloučenina vzorce I se používá jako meziprodukt při výrobě polosyntetického antibiotika „Cefazolin“, které má širokospektrální účinky proti Gram-negativním i Gram-pozitivním bakteriím.

Doposud se sloučenina vzorce I vyráběla reakcí 7-aminocefalosporanové kyseliny (dále jen 7-ACK), resp. jejích solí s chloridem 1H-tetrazol-1-yl-octové kyseliny v prostředí

voda — aceton, při teplotě 0 až 3 °C [J. Antibiotic 3 /23/, 131 /1970/], v prostředí methyloalkoholu za přítomnosti triethylaminu při teplotě —50 až —20 stupňů Celsia [Toyama: Ger. Offen 2, 263, 861 /1971/] nebo v prostředí voda — organické rozpouštědlo nemíchatelné s vodou za přítomnosti organických bází při teplotě 0 až 30 °C [Pierrel S.p.A.: Ger. Offen 2 730 579, (1976)].

V patentě fy Merck and co. /Ger. Offen 22318 829 (1973)/ je popsána acylace esteru 7-ACK s chloridem 1H-tetrazol-1-yl-octové kyseliny v prostředí dichlormethanu, volná kyselina vzorce I se získá po hydrolýze esteru. Další patenty popisují acylaci 7-ACK volnou 1H-tetrazol-1-yl-octovou kyselinou /Glaxo Group: Ger. Offen 2 436 771 (1974)/, anebo zmíněnou kyselinou za přítomnosti

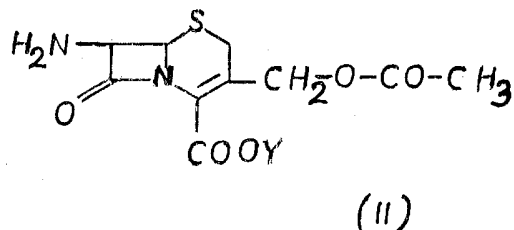
N,N-dicyklohexylkarbodiimidu /Carlo Erba: Ger. Offen 2 617 442 [1976]/. Další velkou skupinu tvoří postupy, které používají jako acylační činidlo směsný anhydrid kyseliny 1H-tetrazol-1-yl-octové s vhodnou terciární karboxylovou kyselinou. Jedním z nich je acylace podle fy Fujisawa: /U. S. 3 516 997 [1968]/ směsným anhydridem s kyselinou pivalovou ve směsi tetrahydrofuran-chloroform za přítomnosti triethylaminu při teplotě -20°C . Ve článku A. Zapala /Anal. Profiles Drug Subst. 4, [1 — 20], [1975]/ je popsána acylace s kyselinou benzoovou. Fy Carlo Erba patentovala postup acylace 7-ACK směsným anhydridem s pivaloylchloridem v prostředí tetrahydrofuranu nebo acetonu, resp. s chlormravenčanem izobutylatým v tetrahydrofuranu /Ger. Offen 2 617 442 [1976]/. Další skupina metod vychází z použití reaktivních acylačních činidel připravených reakcí 1H-tetrazol-1-yl-octové kyseliny se sloučeninami fosforu /Gema S. A.: Ger. Offen 2 701 751 [1976]/ nebo pyridinium-halogenidů /Ono Pharm: Japan Kokai číslo 77, 14 4688 [1976]/. Jiný způsob acylace 7-ACK s kyselinou 1H-tetrazol-1-yl-octovou, jejím chloridem nebo směsným anhydridem s kyselinou mravenčí, za přítomnosti sekundárních nebo terciárních aminů nebo Lewisových kyselin, využívá reaktivní intermedie vytvořené ze 7-ACK a sloučenin fosforu /Novo Terap.: Ger. Offen 2 218 209 rok [1972]/; Toyama: Ger. Offen 2 364 759 [1973] Fujisawa: Japan Kokai 74,93,386 [1973]/, křemíku /Toyama: Ger. Offen 2 163 514 [1971]; Sangyo K. K.: Japan Kokai 77 93 791 [1976]; Ciba Geigy: Ger. Offen 2 537 974 [1975]/ a boru /Dobfar S.p.A.: Ger. Offen 2 755 902 [1976]/. Další metodu acylace představuje reakce 7-ACK s komplexem 1H-tetrazol-1-yl-octové kyseliny, hexamethylfosfoxyamidem a oxidem sírovým /Japan Kokai 76 68 588 [1974]/ nebo komplexem zmíněné kyseliny s hydrogensíranem sodným /Meiji Seika: U.S. 3 988 326 [1975]/. Další metody popisují acylaci 7-ACK s reaktivními estery kyseliny 1H-tetrazol-1-yl-octové nebo nukleofilní substituci 7-halogenacetamidocefalosporanové kyseliny s 1H-tetrazolem.

Sloučenina vzorce I, vyrobená podle známých postupů ve směsi voda — organické rozpouštědlo nebo v samotných bezvodých organických rozpouštědlech se izoluje ve formě volné kyseliny nebo jejích solí po odpaření organického rozpouštědla, okyselem reakční směsi, několikanásobnou extrakcí do organického rozpouštědla nemíchatel-

ného s vodou, jako například ethylacetátu, vysušené extrakty se vakuově zahustí, tuhý zbytek, který představuje surovou volnou kyselinu vzorce I, se rozpustí v bezvodém organickém rozpouštědle, jako například alkoholu nebo acetonu, roztok se přečistí od nečistot, případně od terciární karboxylové kyseliny použité na přípravu směsného anhydridu a přidavkem anorganické nebo organické báze se převede zpět na příslušnou sůl sloučeniny vzorce I, resp. se izoluje volná kyselina vzorce I po vakuovém oddestilování rozpouštědla nebo vysrážením. Nevýhodou těchto izolačních postupů je přílišná technologická náročnost a s tím související neekonomičnost celé výroby. Další nevýhodou je nutnost termického namáhání delta-3 cefemového skeletu, který je na zvýšenou teplotu neobyčejně citlivý, což má za následek znečištění produktu produkty termického rozkladu a jeho sníženou stabilitu.

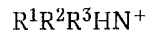
Způsoby, které používají sloučeninu vzorce I do následující reakce „in situ“ (bez izolace), zanášejí do nukleofilní substituce s 2-merkpto-5-methyl-1,3,4-thiadiazolem nečistoty z výchozích sloučenin a vedlejší reakční zplodiny, což má za následek nižší kvalitu a stabilitu finálního produktu. Všechny tyto vlivy mají negativní dopad na kapacitu výroby a v konečném důsledku nepříznivě ovlivňují ekonomiku celé výroby.

Způsob přípravy sloučeniny vzorce I podle vynálezu je založen na reakci soli 7-aminocefalosporanové kyseliny obecného vzorce II,

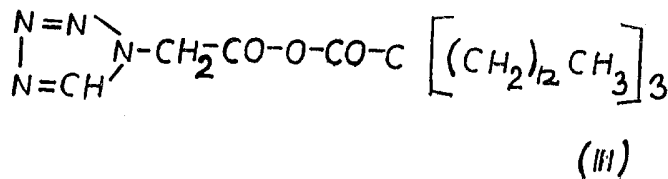


ve kterém

Y znamená alkalický kov, jako například sodík nebo draslík, amoniový nebo substituovaný amoniový kationt typu

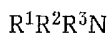


kde R^1 , R^2 , R^3 může být vodík, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cykloalkyl nebo benzyl s 0,8- až 1,4násobkem směsného anhydridu III,



ve kterém

n je 0 až 16, s výhodou n je 0, v prostředí voda — organické rozpouštědlo mísitelné s vodou, jako například alifatické ketony s počtem atomů uhlíku 3 až 5, cyklické ethery s počtem atomů uhlíku 4 až 5, N,N-dialkylamidy alifatických karboxylových kyselin s počtem atomů uhlíku 3 až 4 nebo dialkylsulfoxidy s počtem atomů uhlíku 2 až 4, při teplotě -20 až 60°C a sloučenina vzorce I se izoluje přímo z reakční směsi postupem bez tepelného namáhání tak, že roztok se okyslí kyselinou chlorovodíkovou na pH 1,5 až 3,0, s výhodou na pH je 2,1, jednotlivé složky rozpouštědla se rozdělí přidavkem dostatečného množství chloridu sodného, organická složka rozpouštědla obsahující volnou kyselinu vzorce I se oddělí, roztok se přečistí přidavkem aktivního uhlí, přefiltruje a z filtrátu se izoluje přímo volná kyselina vzorce I po vakuovém oddestilování organického rozpouštědla při teplotě max. 30°C nebo se vysráží přidavkem vody, anebo se z filtrátu vyloučí sůl sloučeniny vzorce I přidáním anorganické nebo organické báze vhodné k zavedení solitvorného kationtu X ve výše uvedeném významu, jako například hydroxidů alkalických kovů, alkalických solí alifatických karboxylových kyselin s počtem atomů uhlíku 2 až 8, amoniaku nebo substituovaných aminů obecného vzorce



kde R^1 , R^2 , R^3 mají stejný význam, jako bylo uvedeno výše.

Postup podle vynálezu se uskutečňuje tak, že k 1 molu sodné, draselné, trimethylamoniové, diizopropylamoniové, dimethylbenzylamoniové, cyklohexylamoniové, dicyklohexylamoniové, n-butylamoniové, t-butylamoniové apod., s výhodou trimethylamoniové soli 7-ACK vzorce II, připravené ze 7-ACK a odpovídající báze ve směsi voda — tetrahydrofuran, dioxan, N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, dimethylsulfoxid, diethylsulfoxid, diethylketon, ethylmethylketon, s výhodou ve směsi voda — aceton, přečištěné přidavkem aktivního uhlí a filtrací se přidá roztok směsného anhydridu vzorce III, kde n je 0 až 16, s výhodou pro n je 0, v prostředí bezvodého tetrahydrofuranu, dioxanu, N,N-dimethylformamidu, N,N-dimethylacetamidu, dimethylsulfoxidu, diethylsulfoxidu, diethylketonu, ethylmethylketonu, s výhodou v bezvodém acetonu. Smíchání obou reakčních komponent probíhá při teplotě -20 až 60°C , s výhodou při teplotě -10 až 25°C . Na doreagování je potřebná doba 1 až 5 hodin, s případnou postupnou změnou teploty na teplotu 15 až 25°C . Po ukončení reakce se sloučenina vzorce I izoluje přímo z reakční směsi tak, že roztok se okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH = 1,5 až 3,0, s výhodou na pH = 2,1

a roztok se vysolí přidavkem 15 až 20 molů chloridu sodného. Vysolením se roztok rozdělí na dvě vrstvy, a to spodní vodnou vrstvu obsahující anorganické látky a nečistoty a vrstvu použitého organického rozpouštědla, která obsahuje sloučeninu vzorce I ve formě volné kyseliny. Vrstvy se oddělí, voda se podrobí ještě několikanásobně extrakci s použitým organickým rozpouštědlem, spojené extrakty se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým, chloridem vápenatým nebo s výhodou nad molekulovým sítem $3\text{ \AA}$, roztok se přečistí přidavkem aktivního uhlí a přefiltruje. Z filtrátu se izoluje přímo volná kyselina vzorce I po vakuovém oddestilování organického rozpouštědla při teplotě max. 30°C nebo se tato vysráží přidavkem vody, anebo se z filtrátu vyloučí sodná, draselná, amoniová, trimethylamoniová, diizopropylamoniová, dimethylbenzylamoniová, cyklohexylamoniová, dicyklohexylamoniová, n-butylamoniová, t-butylamoniová, s výhodou triethylamoniová sůl sloučeniny vzorce I přidáním 1,0 až 1,4 molu odpovídající báze, jako například hydroxidu sodného, octanu sodného, 2-ethylhexanoátu sodného, citranu sodného, hydroxidu draselného, 2-ethylhexanoátu draselného, octanu draselného, roztoku amoniaku v methylalkoholu, trimethylaminu, diizopropylaminu, dimethylbenzylaminu, cyklohexylaminu, dicyklohexylaminu, n-butylaminu, t-butylaminu, s výhodou triethylaminu. Roztok se nechá 2 až 6 hodin krystalizovat při teplotě 0 až 10 stupňů Celsia, vyloučená sůl sloučeniny vzorce I se separuje filtrací nebo odstředěním a vysuší se, s výhodou za vakua.

Získaná anorganická nebo organická sůl sloučeniny vzorce I se může použít přímo do nukleofilní substituce s 2-merkaptio-5-methyl-1,3,4-thiadiazolem, anebo je možné ji dále čistit známými postupy. Z filtrátu, který získáme po odfiltrování anorganických nebo organických solí sloučeniny vzorce I lze regenerovat terciární karboxylovou kyselinu, která se použila na přípravu směsného anhydridu a po destilaci ji vracet zpět do výroby. Samotný směsný anhydrid se připraví podle známých postupů, jako například reakcí pivaloylchloridu se solí kyseliny 1H-tetrazol-1-ylacetové v bezvodém acetonu za přítomnosti organické báze, jako například triethylaminu [Coll. Czech. Chem. Commun. **27**, 1 273 1962; S. Patai: The Chemistry of Amides 86, Wiley and Sons. New York 1970].

Výhodou acylačního postupu podle vynálezu je to, že tento postup dovoluje použít technologicky jednoduchý, energeticky nenáročný a ekonomický způsob izolace, při kterém nedochází k termickému namáhání izolované sloučeniny, dosahuje se vysokých výtěžků a vyhovující kvality, která dovoluje použít izolované sloučeniny do nukleofilní substituce přímo, bez dalších čistících operací.

Dále je předmět vynálezu popsán na příkladech, které blíže popisují některé možnosti přípravy sloučeniny vzorce I, aniž by rozsah vynálezu jakkoliv omezovaly.

Příklad 1

K roztoku 0,84 g (0,0066 mol) kyseliny 1H-tetrazol-1-yloctové a 0,92 ml (0,0066 mol) sušeného triethylaminu v 6,0 ml bezvodého acetonu se při teplotě -10°C přidá roztok 0,80 ml (0,0066 mol) pivaloylchloridu ve 3,0 ml bezvodého acetonu a reakční směs se při uvedené teplotě míchá 30 minut. Vyloučený triethylamoniumchlorid se odfiltruje, na filtru promyje 2 krát 1,0 ml bezvodého acetonu a filtrát, který představuje roztok směsného anhydridu v bezvodém acetonu se přidá při teplotě -10°C k roztoku sodné soli 7-ACK připravenému rozpuštěním 1,36 g (0,005 mol) 7-ACK ve směsi 20 ml vody, 0,46 g (0,0055 mol) hydrogenuhličitanu sodného a 20 ml acetonu při teplotě -5°C stupňů Celsia a přečištěnému přidavkem 0,07 gramu aktivního uhlí a filtrací. Po smíchání obou komponent se reakční směs míchá 30 minut při teplotě -10°C a další 3 hodiny při teplotě 15 až 25°C . Po ukončení reakce se reakční směs okyselí při teplotě 15 až 25°C koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na $\text{pH} = 2,1$, roztok se zfiltruje, přidá se k němu 5,0 g (0,0856 mol) chloridu sodného a při uvedené teplotě se směs míchá ještě 10 minut. Během této doby se roztok rozdělí na dvě vrstvy, vodní vrstvu a vrstvu acetonovou. Acetonová vrstva se oddělí, voda se extrahuje $2 \times 5,0$ ml acetonu. Acetonové extrakty se spojí, vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým, přidá se 0,1 g aktivního uhlí, roztok se míchá 10 minut, potom se zfiltruje a ochladí na 0 až 10°C .

K ochlazenému filtrátu se přidá za míchání po částech 0,77 ml (0,0055 mol) sušeného triethylaminu a roztok se nechá stát ještě 3 hodiny. Vyloučený produkt se odfiltruje, na filtru promyje 3krát 5,0 ml sušeného acetonu a vakuově vysuší při teplotě max. 40°C stupňů Celsia. Získá se 1,90 g (78,6 %) triethylamoniové soli kyseliny 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidocefalosporanové ve formě bílých krystalů s teplotou tání 186 až 188°C (za rozkladu).

Pro $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}$ (483,55)

vypočteno:

47,2 % C, 6,0 % H, 20,3 % N, 6,6 % S,

stanoveno:

47,4 % C, 5,8 % H, 20,4 % N, 6,3 % S.

Příklad 2

Pracovní postup je stejný jako v příkladu 1, s tím rozdílem, že jako rozpouštědlo pro přípravu směsného anhydridu se použil bezvodý tetrahydrofuran, příprava roztoku sod-

né soli 7-ACK a vlastní acylace se uskutečnily ve směsi voda-tetrahydrofuran. Jako báze se použil roztok 0,45 g (0,0055 mol) bezvodého octanu sodného v 5,0 ml bezvodého methylalkoholu. Další zpracování bylo opět stejné jako v příkladu 1. Získalo se 1,54 g (76,0 %) sodné soli kyseliny 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidocefalosporanové ve formě bílých krystalů s teplotou tání 200 až 202°C (za rozkladu). Totožnost látky byla potvrzena elementární analýzou.

Příklad 3

Pracovní postup byl stejný jako v příkladu 1, s tím rozdílem, že jako rozpouštědlo pro přípravu směsného anhydridu se použil bezvodý dioxan, příprava roztoku sodné soli 7-ACK a vlastní acylace se uskutečnily ve směsi voda-dioxan. Jako báze se použil roztok 0,22 g (0,0055 mol) hydroxidu sodného v 5,0 ml bezvodého methylalkoholu. Získalo se 1,51 g (74,7 %) sodné soli kyseliny 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidocefalosporanové ve formě bílých krystalů s teplotou tání 200 až 202°C (za rozkladu). Totožnost látky byla potvrzena elementární analýzou.

Příklad 4

Pracovní postup byl stejný jako v příkladu 1, s tím rozdílem, že jako rozpouštědlo pro přípravu směsného anhydridu se použil bezvodý N,N-dimethylformamid. Reakcí 1,36 gramu (0,005 mol) 7-ACK s 0,77 ml (0,0055 mol) sušeného triethylaminu ve směsi 20 ml vody a 20 ml N,N-dimethylformamidu při teplotě -5°C se připravil roztok triethylamoniové soli 7-ACK. Vlastní acylace probíhala v prostředí voda-N,N-dimethylformamid. Jako báze se použil roztok 0,54 g (0,0055 mol) octanu draselného ve 20 ml bezvodého methylalkoholu. Další zpracování bylo opět stejné jako v příkladu 1. Získalo se 1,7 g (80,9 %) draselné soli kyseliny 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidocefalosporanové ve formě bílých krystalů s teplotou tání 206 až 208°C (za rozkladu). Totožnost látky byla potvrzena elementární analýzou.

Příklad 5

Pracovní postup byl stejný jako v příkladu 1, s tím rozdílem, že jako rozpouštědlo pro přípravu směsného anhydridu se použil bezvodý N,N-dimethylacetamid. Triethylamoniová sůl 7-ACK se připravila stejně jako v příkladu 4, ale v prostředí voda-N,N-dimethylacetamid. Vlastní acylace probíhala v prostředí voda-N,N-dimethylacetamid. Jako báze se použil roztok 1,09 g (0,006 mol) 2-ethylhexanoátu draselného ve 20 ml N,N-dimethylacetamidu. Další zpracování bylo opět stejné jako v příkladu 1. Získalo se 1,6 g (76,1 %) draselné soli kyseliny 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidocefalosporanové ve for-

mě bílých krystalů s teplotou tání 206 až 208 °C (za rozkladu). Totožnost získané látky byla potvrzena elementární analýzou.

Příklad 6

Pracovní postup byl stejný jako v příkladu 1, s tím rozdílem, že jako rozpouštědlo při přípravě směsného anhydridu se použil bezvodý dimethylsulfoxid. Sodná sůl kyseliny 7-ACK se připravila stejně jako v příkladu 1, ale v prostředí voda-dimethylsulfoxid. Jako báze se použil roztok 0,12 g (0,007 mol) plynného amoniaku ve 20 ml bezvodého methylalkoholu.

Další zpracování bylo opět stejné jako v příkladu 1. Získalo se 1,5 g (75,1 %) amoniové soli kyseliny 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidocefalosporanové ve formě nažloutlých krystalů s teplotou tání 181 až 184 °C (za rozkladu). Totožnost získané látky byla potvrzena elementární analýzou.

Příklad 7

Pracovní postup byl stejný jako v příkladu 1, s tím rozdílem, že jako rozpouštědlo při přípravě směsného anhydridu se použil bezvodý ethylmethylketon. Reakcí 1,36 g (0,005 mol) 7-ACK s 0,557 g (0,0055 mol) diizopropylaminu v prostředí 20 ml vody a 20 ml methylethylketonu, při teplotě -5 °C se připravil roztok diizopropylamoniové soli kyseliny 7-ACK. Vlastní reakce probíhala v prostředí voda-methylethylketon. Jako báze se použilo 0,557 g (0,0055 mol) diizopropylaminu. Další zpracování bylo opět stejné jako v příkladu 1. Získalo se 1,85 g (76,5 procenta) diizopropylamoniové soli kyseliny 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidocefalosporanové ve formě bílých krystalů s teplotou tání 180 až 183 °C (za rozkladu). Totožnost získané látky byla potvrzena elementární analýzou.

Příklad 8

Pracovní postup byl úplně totožný jako v příkladu 1. Jako srážecí báze se použilo 0,811 g (0,006 mol) N,N-dimethylbenzylaminu. Další zpracování bylo opět stejné jako v příkladu 1. Získalo se 1,85 g (71,5 %) N,N-dimethylbenzylamoniové soli kyseliny 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidocefalosporanové ve formě bílých krystalů s teplotou tá-

ní 221 až 223 °C (za rozkladu). Totožnost získané látky byla potvrzena elementární analýzou.

Příklad 9

Pracovní postup byl úplně totožný jako v příkladu 1. Jako srážecí báze se použilo 0,439 g (0,006 mol) n-butylaminu. Další zpracování bylo opět stejné jako v příkladu 1. Získalo se 1,7 g (74,6 %) n-butylamoniové soli kyseliny 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidocefalosporanové ve formě bílé krystalické látky s teplotou tání 190 až 191 °C (za rozkladu). Totožnost získané látky byla potvrzena elementární analýzou.

Příklad 10

Pracovní postup byl stejný jako v příkladu 1, s tím rozdílem, že jako rozpouštědlo při přípravě směsného anhydridu se použil bezvodý tetrahydrofuran. Sodná sůl 7-ACK byla připravena stejně jako v příkladu 1, ale v prostředí voda-tetrahydrofuran. Vlastní acylace probíhala v prostředí voda-tetrahydrofuran. Jako srážecí báze se použilo 0,546 gramu (0,0055 mol) cyklohexylaminu v 10 mililitrech bezvodého tetrahydrofuranu. Další zpracování bylo stejné jako v příkladu 1. Získalo se 1,75 g (72,7 %) cyklohexylamoniové soli kyseliny 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidocefalosporanové s teplotou tání 197 až 199 °C (za rozkladu). Totožnost získané látky byla potvrzena elementární analýzou.

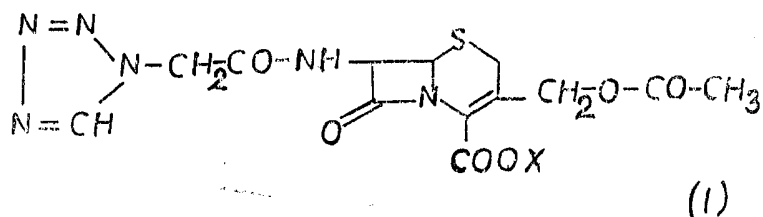
Příklad 11

Pracovní postup byl stejný jako v příkladu 1, s tím rozdílem, že z acetonového extraktu získaného po vysolení a přečištění s aktivním uhlím se vakuově oddestiloval aceton při teplotě max. 30 °C. Získaný tuhý zbytek se rozsuspendoval v 10,0 ml vody, odfiltroval, na filtru promyl 2krát 5,0 ml vody a vakuově vysušil při teplotě max. 40 stupňů Celsia. Získalo se 1,64 g (86,0 %) kyseliny 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidocefalosporanové ve formě amorfního prášku slabě nažloutlé barvy s teplotou tání 170 až 173 °C (za rozkladu). Totožnost získané látky byla potvrzena elementární analýzou. Získanou kyselinu lze překrystalovat z bezvodého izopropylalkoholu v cca 65% výtěžku.

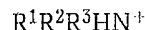
PREDMĚT VYNALEZU

1. Způsob přípravy 7-(1H-tetrazol-1-yl)-a-cetamidocefalosporanové kyseliny a jejích

solí s alkalickými kovy nebo organickými bázei obecného vzorce I,

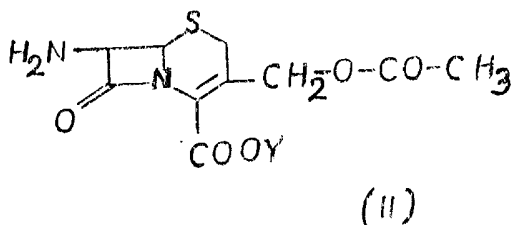


ve kterém

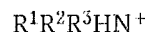


X představuje vodík, alkalický kov, jako například sodík nebo draslík, anebo substituovaný amoniový kationt typu

kde R^1 , R^2 , R^3 znamená vodík, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cykloalkyl, anebo benzyl, reakcí 1 dílu mol. soli 7-aminocefalosporanové kyseliny obecného vzorce II,

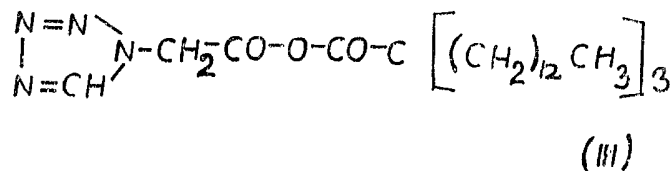


ve kterém



Y znamená alkalický kov, jako například sodík nebo draslík, amoniový nebo substituovaný amoniový kationt typu

kde R^1 , R^2 , R^3 mají výše uvedený význam, s 0,8 až 1,4 dílu mol. směsného anhydridu vzorce III,



ve kterém

n je 0 až 16, s výhodou n je 0, vyznačující se tím, že reakce probíhá v prostředí voda-organické rozpouštědlo mísitelné s vodou, jako jsou například alifatické ketony s počtem atomů uhlíku 3 až 5, cyklické ethery s počtem atomů uhlíku 4 až 5, N,N-di-alkylamidy alifatických karboxylových kyselin s počtem atomů uhlíku 3 až 4 nebo dialkylsulfoxidy s počtem atomů uhlíku 2 až 4, při teplotě -20 až 60°C a sloučenina vzorce I se izoluje přímo z reakční směsi postupem tak, že se roztok okyselí kyselinou chlorovodíkovou na pH 1,5 až 3,0, s výhodou na pH = 2,1, jednotlivé složky rozpouštědla se rozdělí přidávkem dostatečného množství chloridu sodného, organická

složka rozpouštědla obsahující volnou kyselinu vzorce I se oddělí, roztok se přečistí přidávkem aktivního uhlí, přefiltruje a z filtrátu se izoluje přímo volná kyselina vzorce I po vakuovém oddestilování organického rozpouštědla při teplotě max. 30°C nebo se vysráží přidávkem vody, anebo se z filtrátu vyloučí sůl sloučeniny vzorce I přidáním anorganické nebo organické báze vhodné k zavedení solitvorného kationtu X ve výše uvedeném významu, jako například hydroxidů alkalických kovů, alkalických solí alifatických karboxylových kyselin s počtem atomů uhlíku 2 až 8, amoniaku nebo substituovaných aminů obecného vzorce



kde R^1 , R^2 , R^3 mají stejný význam, jak bylo uvedeno výše.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako organická složka použitého reakčního prostředí použije tetrahydrofuran, dioxan, N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, dimethylsulfoxid, ethylmethylketon, s výhodou aceton.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se

tím, že reakce probíhá při teplotě -10 až 25°C .

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako srážecí báze použije hydroxid sodný, hydroxid draselný, octan sodný, octan draselný, 2-ethylhexanoát sodný, methanolický roztok amoniaku, diizopropylamin, N,N-dimethylbenzylamin, n-butylamin, cyklohexylamin, s výhodou triethylamin.