



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

218537
(11) (B1)

[51] Int. Cl.³
C 07 D 501/12
C 07 D 501/02

[22] Přihlášeno 06 10 81
[21] {PV 7308-81}

[40] Zveřejněno 25 06 82

[45] Vydáno 15 03 85

[75]

Autor vynálezu NOVÁK LUDVÍK RNDr. PhMr. CSc., PRAHA

[54] Způsob výroby krystalické draselné soli desacetoxycefalosporinu G

1

2

Vynález se týká způsobu výroby draselné soli desacetoxycefalosporinu G reakcí ethanolického roztoku desacetoxycefalosporinu G s ethanolickým roztokem octanu draselného při teplotě varu uvedeného rozpouštědla. K přípravě soli, která probíhá s vysokým výtěžkem, lze použít i značně znečištěných výchozích surových produktů, přičemž nečistoty přecházejí za vyšší teploty do matečných louhů.

Vynález se týká způsobu výroby krystalické draselné soli desacetoxycefalosporinu G.

Desacetoxycefalosporin G, popřípadě jeho ve vodě rozpustné soli, představují klíčové meziprodukty syntéz polosyntetických cefalosporinových antibiotik typu cefradinu, zejména však cefalexinu. Desacetoxycefalosporin G poskytuje totiž po odstranění postranního řetězce chemickým nebo enzymovým způsobem jádro některých polosyntetických cefalosporinů, tj. kyselinu 7-aminodesacetoxycefalosporanovou. Příprava draselné soli desacetoxycefalosporinu G v amorfnní formě a nízké čistotě je známá [J. Org. Chem. 40, č. 9, str. 1347, 1975], a to působením octanu draselného na roztok desacetoxycefalosporinu G v octanu butylnatém. Získaná amorfnní sůl má obsah pouze 85 % hmot., stanoveno mikrobiologickým testem. Při opakování tohoto popsaného způsobu přípravy draselné soli desacetoxycefalosporinu G bylo zjištěno, že vždy dochází ke tvorbě voluminězních, gelovitých produktů, jen nese snadno a pomalu přecházejících v sypkou amorfnní formu, kterou by bylo možné odsát, analyticky zhodnotit a skladovat.

Byl nalezen výhodnější způsob výroby krystalické draselné soli desacetoxycefalosporinu G konverzí desacetoxycefalosporinu G, rozpuštěného v organickém rozpouštědle, octanem draselným, podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se konverze provádí působením ethanolického roztoku octanu draselného na ethanolický roztok desacetoxycefalosporinu G při teplotě varu reakční směsi, načež se reakční směs ochladí a vyloučená krystalická sůl se izoluje.

Výhody způsobu podle vynálezu spočívají v tom, že při teplotě varu reakční směsi přechází počáteční gelovité stadium tvořící se soli téměř okamžitě v krystalickou formu, která se velmi snadno izoluje. Při kontrole provedených reakcí se vzorky zcela čistého desacetoxycefalosporinu G bylo ověřeno, že se sůl tvoří téměř v kvantitativním výtěžku. Kromě toho, že na rozdíl od známého způsobu probíhá reakce při způsobu podle vynálezu v homogenní fázi, je další výhodou skutečnost, že ke konverzi lze používat výchozí desacetoxycefalosporin G v širokém rozmezí čistoty, například takový, jaký se přímo získává po Pummererově přesmyku sulfoxidu penicilinu G. Další přednost způsobu podle vynálezu spočívá v tom, že v matečných loužích při teplotě varu re-

akční směsi zůstávají téměř všechny barevné nečistoty rozpuštěny; tento způsob představuje tedy možnost zpracovávat jednoduše i značně znečištěné výchozí produkty na čisté produkty o obsahu nad 95 % hmot.

Další podrobnosti způsobu podle vynálezu vyplývají z připojených příkladů provedení, které tento způsob toliko ilustrují, ale nijak neomezuji.

Příklad 1

27,0 g desacetoxycefalosporinu G (obsah 98 % hmot.) se suspenduje ve 300 ml ethanolu a za míchání se zahřeje k varu, až vznikne čirý roztok. Potom se za pokračujícího míchání a zahřívání k varu přikape roztok 8,1 g octanu draselného ve 100 ml horkého ethanolu. Vylučuje se okamžitě gelovitý produkt draselné soli, který se rychle rozpadne v krystalickou formu. Potom se reakční směs ochladí, produkt se odsaje, promyje 100 ml ethanolu a 50 ml petroletheru. Získá se 31 g krystalické draselné soli desacetoxycefalosporinu G obsahu 98,5 % hmot. a 4 % hmot. vody.

Příklad 2

Draselná sůl desacetoxycefalosporinu G z kyseliny obsahu 81,2 % hmot.

Stejně jako v příkladu 1 se z 33 g desacetoxycefalosporinu G o obsahu 81,2 % hmot. a 10 g octanu draselného získá 24,7 g draselné soli obsahu 97,2 % hmot.

Příklad 3

Draselná sůl desacetoxycefalosporinu G z kyseliny obsahu 85,46 % hmot.

Stejně jako v příkladu 1 se z 22,5 g desacetoxycefalosporinu G obsahu 85,46 % hmot. a 7 g octanu draselného získá 18,5 g soli obsahu 98 % hmot.

Příklad 4

Draselná sůl desacetoxycefalosporinu G z kyseliny obsahu 88,85 % hmot.

Stejně jako v příkladu 1 se získá z 33 g desacetoxycefalosporinu G obsahu 88,85 % hmot. a 10 g octanu draselného 28 g soli obsahu 96 % hmot.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby krystalické draselné soli desacetoxycefalosporinu G konverzí desacetoxycefalosporinu G, rozpuštěného v organickém rozpouštědle, octanem draselným, vyznačující se tím, že se konverze provádí

působením ethanolického roztoku octanu draselného na ethanolický roztok desacetoxycefalosporinu G při teplotě varu reakční směsi, načež se reakční směs ochladí a vyloučená krystalická sůl se izoluje.