



**ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY**

(22) Přihlášeno 30 04 73

(21) (PV 3092-73)

[32] [31] [33] Právo přednosti od 01 05 72
[249293] Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 30 06 80

(45) Vydáno 15 10 83

(51) Int. Cl.³

C 07 D 501/02

C 07 D 501/60 //

A 61 K 31/545

(72)
Autor vynálezu

HIGGINS HARVEY M. ml., DANVILLE,
FITZSIMMONS JON WOODROW,
HAYES HAROLD BERNARD a
ABEL RONALD GENE, INDIANAPOLIS {Sp. st. a.}

(73)
Majitel patentu

ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS (Sp. st. a.)

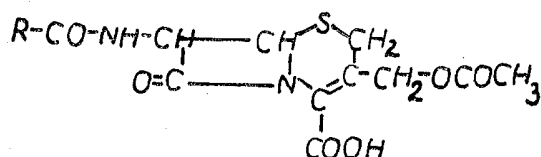
(54) Způsob přípravy cefalosporinů s volnou aminoskupinou v poloze 7

1

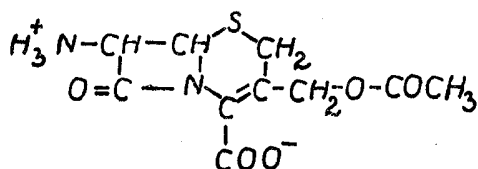
Vynález se týká způsobu výroby cefalospo-
riniů odštěpením 7-karboxamidové skupi-
ny z cefalosporinového derivátu.

Látky ze skupiny cefalosporinů jsou dobře známá antibiotika a některé z nich se velmi často používají při léčbě nemocí.

Cefalosporin C, získaný fermentací, má strukturu



kde R znamená skupinu $\text{HOOC-CH}(\text{NH}_2)\text{-(CH}_2)_3\text{-}$. Látka je rovněž známá pod označením kyselina 7-(5'-aminoadipamido)cefalosporanová. Vyznačuje se slabou antibiotickou účinností, ale je důležitým zdrojem látek se základem cefalosporinu C, tj. kyseliny 7-aminocefalosporanové strukturního vzorce



2

jež je zde zachycena formou obojakého iontu, ačkoliv se mohou tvořit a používat aniontové a kationtové soli. Antibiotika důležitá z lékařského hlediska, jako je cefalothin a cefaloridin i cefaloglycin, se připravují z kyseliny 7-aminocefalosporanové známými postupy.

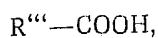
Různá antibiotika a jejich deriváty, mající za základ kyselinu 7-aminocefalosporinovou, se připravují acylací 7-aminoskupiny kyseliny 7-aminocefalosporanové působením vhodných karboxylových kyselin, jejich halogenidů nebo jiných reaktivních derivátů a/nebo nahrazením acetoxylové skupiny, vázané na uhlíkový atom 3-methylové skupiny, působením vhodných nukleofilních činidel, jak je to nyní dostatečně dobře popsáno v literatuře.

Lze tedy soudit, že cefalosporin C je velmi cenným antibiotikem, připravovaným fermentací, a tato látka se těší zvláštnímu zájmu jako zdroj výchozích sloučenin pro výrobu četných dalších a účinnějších antibiotik. Desacetoxycefalosporin C, popisovaný v americkém patentovém spise 3 124 576, je rovněž zajímavým meziproduktem při přípravě 7-aminodesacetoxycefalosporinu C (kyseliny 7-aminodesacetoxycefalosporinové) za použití jednoduchého způsobu štěpení. Desacetoxycefalosporin C a odpovídající soli alkalických kovů se rovněž mohou po-

užít jako výchozí sloučeniny při zlepšeném postupu podle tohoto vynálezu.

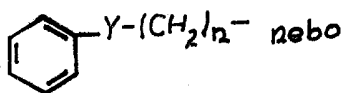
Jeden ze způsobů štěpení aminoskupiny za vzniku volného aminu popsal Lander v J. Chem. Soc. **83**, 320 (1903). Ve shodě s tímto postupem se působí na amid halogenačním činidlem, tím se převede amidová skupina na imidohalogenidovou, načež se dalším působením alkoholu na posléze připravenou látku získá iminoether a hydrolyzou tohoto volný amin. Aplikace tohoto způsobu na štěpení cefalosporinu C za vzniku kyseliny 7-aminocefalosporanové je popsáno v kanadském patentovém spise 770 125 a v britském patentovém spise 1 041 985.

Pro úspěšné využití uvedeného sledu reakcí v případě cefalosporinů je nutné nejprve chránit karboxylovou skupinu v molekule. Zvláště je důležité chránit karboxylovou skupinu v poloze 4-cefalosporinu. Až dosud se obvykle uvedené karboxylové skupiny chrání převerněním na estery. S výjimkou silylesterů jsou takové estery obvykle stále za reakčních podmínek a produkt povahy esteru se musí pak dále zpracovávat, aby se získala volná kyselina. Takovýmto zpracováním je energičtější hydrolysa v kyselině nebo alkalickém prostředí nebo v některých případech hydrogenulysa. Pochopitelně znamenají tyto další stupně zvýšení nákladů, a v případě energičtější hydrolysy v kyselém prostředí dochází v určité míře k hydrolyse acetoxylové skupiny na C3-methylenové skupině látek typu cefalosporin C za vzniku desacetylcefalosporinů; v případě hydrolysy v alkalickém prostředí je nebezpečí isomerisace dvojně vazby dihydrothiazinového kruhu látek typu cefalosporinu C. Dále pak vedou četné postupy příprav esterů karboxylových kyselin k isomerisaci dvojně vazby rozpuštěného cefalosporinu a získá se Δ^2 -produkt, tj. isocefalosporin. Silylestery jsou citlivější na stopy vlhkosti a z toho důvodu jsou při různých reakcích méně stálé než estery karboxylových kyselin. Ve skutečnosti se dají v některých případech až příliš snadno odstranit. Dále pak jsou činidla používaná při přípravě silylesterů drahá, a ne vždy jsou snadno dostupná v potřebných množstvích. V americkém patentovém spise 1 17 043 (19. II. 1971) popisuje Chauvette zlepšený způsob chránění karboxylových skupin cefalosporinů v průběhu reakce štěpení, záležející v tom, že se karboxylové skupiny chrání převerněním na smíšený anhydrid, odvozený od kyseliny obecného vzorce

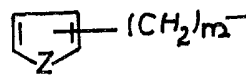


kde

R'''' znamená alkylovou, alkenylovou nebo alkinyllovou skupinu s jedním až osmi atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s jedním až osmi atomy uhlíku, jakož i halogenalkenylovou nebo halogenalkinyllovou skupinu s jedním až osmi atomy uhlíku, fenylový zbytek nebo zbytek obecného vzorce



nebo



kde

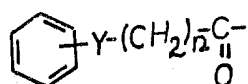
Y znamená kyslík, síru nebo dvojnou vazbu mezi uhlíkovými atomy, n znamená číslo od 0 až do 3 a činí nejméně 1, jestliže Y znamená kyslík nebo síru, Z znamená kyslík, síru nebo N—H a m znamená číslo od 1 do 3.

V americkém patentovém spise 3 641 018 (8. II. 1972) popisují Hayes a Huff zlepšený způsob přípravy kyseliny 7-aminocefalosporanové z cefalosporinu C chráněním karboxylových skupin, dále reakcí s halogenačním činidlem, čímž se převede amidová skupina v poloze -7- na iminohalogenid, který se převede na iminoether, a hydrolyzou iminoetheru se získá kyselina 7-aminocefalosporanová s tím zlepšením, že se acyluje aminoskupina a adipamoylový postranní řetězec α -halogenovanou nebo α,α -dihalogenovanou alkanoylovou skupinou s dvěma až čtyřmi atomy uhlíku před vlastním stupněm chránění karboxylových skupin. Až dosud bylo zvykem používat při těchto výrobních postupech a štěpných reakcích organické rozpouštědlo, nemísící se s vodou, jako je například chloroform, methylenchlorid a podobně, a to pro chránění karboxylové skupiny, při provedení reakce, kdy vzniká iminohalogenid, jakož i tvorbě iminoesteru cefalosporinu C nebo jeho odpovídajících derivátů. Na tyto reakce navazuje další reakce získané reakční směsi ve vodném prostředí, čímž se odštěpí postranní řetězec, načež působením báze ve směsi organického rozpouštědla a vody na reakční směs se vysráží a oddělí kyselina 7-aminocefalosporanová nebo další látka s touto strukturou z reakční směsi. Při těchto postupech byl zaznamenán problém emulsi a ty je často nesnadné rozrazit v rozumné době. Pro odstranění problému emulsi filtrovali odborníci reakční směs po stupni chránění karboxylu tvorbou smíšeného anhydridu. Zdá se, že v tomto stupni filtrace se odstraní látky tvořící emulsi nebo se nejméně udrží tvorba emulze na stupni, při kterém není příliš vážným problémem. V některých případech se zřetelem na měřítko provádění postupu není žádoucí filtrovat reakční směs nejméně až do stupně po působení vodného reakčního prostředí. Emulze, jež se táhne několika reakcemi, se dá filtrovat po provedení reakce ve vodném prostředí. Po necháání silně kyselé reakční směsi stát po 5 minut apod. se — jak se zdá — rozrazí emulze. Při provádění prací v laboratorním měřítku jsou zařízení vzdorující korozi, jako jsou skleněné trubičky, dostupná pro odštědění. Při provádění reakcí ve velkém jsou zařízení, jako je odstředivka s keramickým vyložením, vzácná a jsou i nákladná. Zmíněné problémy v souvislosti s emulsemi

m je celé číslo od 1 do 3,

Q je aminoskupina, hydroxyl nebo karboxyl, nebo acylová skupina odvozená od použitého penicilinu, přičemž aminoskupiny a karboxylové skupiny jsou chráněné, reakcí se známým halogenačním činidlem v prostředí organického rozpouštědla při teplotě od -25 do $+30$ °C, přičemž se 7-karboxamioskupina cefalosporinu převede na iminohalogenid, který se pak reakcí s alkoholem převede na iminoether a hydrolysou iminoetheru vodou vznikne 7-aminoskupina, vyznačený tím, že se štěpení provede v prostředí vybraném ze skupiny organických rozpouštědel mísitelných s vodou, vybraných ze skupiny zahrnující tetrahydrofuran, bis-(2-methoxyethyl)ether, 2-methoxyethylacetát, diacetát ethylenglykolu, 1,4-dioxan nebo 1,3-dioxan a v přítomnosti chinolinu, isoquinolinu, 3-pikolinu, 4-pikolinu, pyridinu nebo jejich solí s kyselinou nebo jejich komplexů s alkanoylhalogenidem s 2 až 3 atomy uhlíku, jako katalysátoru.

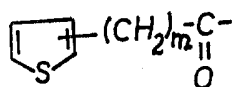
Cefalosporinové deriváty používané při zlepšeném postupu podle tohoto vynálezu lze získat z esterů sulfoxidů penicilinů rozšířením cyklu, jak je popsáno ve výše zmíněných patentových spisech. Peniciliny používané při výrobě podobných cefalosporinů lze získat z fermentačních postupů, jakož i z látek získaných při těchto postupech, viz Behrens, americké patentové spisy č. 2 479 295, 2 479 296, 2 479 297, 2 562 407, 2 562 408, 2 562 409, 2 562 410, 2 562 411 a 2 623 876. Například lze získat cefalosporiny, kde R znamená alkanoylovou skupinu s dvěma až osmi atomy uhlíku, z penicilinů za použití postupů popsaných v právě uvedených patentových spisech. Cefalosporiny s 7-acylovým postranním řetězcem (R) obecného vzorce



kde

Y a n mají výše uvedený význam, lze získat například z penicilinu G (benzylpenicilin) a penicilinu V (fenoxymethylpenicilin) za použití výše zmíněného postupu konverze esterů sulfoxidů z řady penicilinu.

2-Thienylpenicilin a 3-thienylpenicilin, jakož i látky, které lze nalézt v americkém patentovém spise 2 562 411, jsou příklady penicilinů, které lze použít k přípravě cefalosporinových výchozích látek, kde R znamená zbytek vzorce



Jestliže

R ve výše uvedeném vzorci znamená 5-adipoylovou skupinu a

X znamená acetoxylovou skupinu, a

R¹ znamená vodík, jde o cefalosporin C. Jestliže R znamená 5-aminoadipoylovou skupinu, X znamená vodík, a R¹ znamená vodík, jde o desacetoxycfalosporin C. R může znamenat i další skupiny, jako je skupina

acetylová,
butyrylová,
heptanoylová,
fenylacetylová,
fenoxyacetylová,
fenylthioacetylová,
2-thienylacetylová,
3-thienylacetylová,
N-chloracetamidoadipoylová,
fenylglycylová,
fenylmandeloylová,
fenylmalonylová apod.

Kromě významu acetoxylové skupiny může X ve výše uvedeném vzorci znamenat

vodík,
hydroxylovou skupinu,
merkaptoskupinu,
propionylovou skupinu,
butyroyloxylovou skupinu,
hexanonoyloxylovou skupinu,
acetylthioskupinu,
propionylthioskupinu,
ethylthiokarbonylthioskupinu,
pentanoylthioskupinu,
fenylthionokarbonylthioskupinu,
tolylthionokarbonylovou skupinu,
naftylthiokarbonylthioskupinu,
methylthionokarbonylthioskupinu,
ethoxythionokarbonylthioskupinu,
propoxythionokarbonylthioskupinu,
methoxylovou,
ethoxylovou,
hexyloxylovou skupinu,
methylthioskupinu,
ethylthioskupinu,
propylthioskupinu,
thioacetylovou skupinu,
thiobutyrylovou skupinu,
thiobenzoylovou skupinu nebo
p-nitrobenzoylthioskupinu apod.

Je pochopitelné, že pokud obsahuje cefalosporin aminoskupinu, hydroxylovou skupinu nebo merkaptoskupinu, pak se taková skupina chrání před vlastním provedením štěpení. Skupiny, které mohou chránit aminoskupinu, hydroxylovou skupinu nebo merkaptoskupinu, jsou dobře známy v literatuře. Jestliže je aminoskupina, hydroxylová skupina nebo merkaptoskupina v 7-acylovém postranní řetězci cefalosporinu, odštěpí se současně s provedením štěpné reakce a nezáleží na tom, zda chránící skupina je nebo není jednou z těch, které lze snadno odštěpit. Skupinou chránící aminoskupinu může být alkanoylová skupina s jedním až třemi atomy uhlíku, aroylová skupina s šesti až dvanácti atomy uhlíku, al-

kyloxykarbonylová skupina s jedním až třemi atomy uhlíku nebo aryloxykarbonylová skupina s šesti až dvanácti atomy uhlíku nebo některá z uvedených skupin substituovaná halogenem, nitroskupinou nebo alkyl-oxylovou skupinou s jedním až třemi atomy uhlíku. Mezi specifické příklady skupin chránících aminoskupiny patří skupiny

formylová,
acetylová,
propionylová,
chloracetylová,
dichloracetylová,
benzoylová,
p-nitrobenzoylová,
ftaloylová,
p-methylbenzoylová,
2,4-dinitrofenylová,
terc.butyloxykarbonylová a
benzyloxykarbonylová apod.

Kromě cefalosporinu C a jeho solí s alkalickými kovy se při postupu podle tohoto vynálezu mohou rovněž použít N-acylované deriváty cefalosporinu C ve formě solí chinolinu.

Tento vynález se rovněž týká přimíchávání katalytických množství chinolinu, isochinolinu, 3-pikolinu, 4-pikolinu, pyridinu, jakož i odpovídajících adičních solí jedné nebo více z uvedených bází s kyselinami nebo jejich komplexu s halogenidem alkanové kyseliny s dvěma až třemi atomy uhlíku do tetrahydrofuranu, bis(2-methoxyethyl)etheru, 2-methoxyethylesteru kyseliny octové, diacetylderivátu ethylenglykolu, 1,4-dioxanu nebo 1,3-dioxanu, který obsahuje sůl cefalosporinu C a alkalického kovu, desacetoxycefalosporinu C nebo dalších derivátů cefalosporinu C před přidáním halogenačního činidla, jako je například chlorid fosforečný, do reakční směsi.

Při postupu odštěpování 7-(5'-aminoadi-poyl)-postranního řetězce ze solí cefalosporinu C a alkalického kovu v tetrahydrofuranu za použití výše uvedeného smíšeného anhydridu, iminohalogenidu, iminoetheru s následující hydrolysou v uvedeném sledu reakcí je chinolin výhodnou bází pro tyto katalytické účely.

Chinolin, isochinolin, 3-pikolin, 4-pikolin, jejich adiční soli s kyselinami nebo komplexní katalyzátor se mohou přidat do reakční směsi v jakékoli době před přidáním halogenačního činidla, tj. před vznikem iminohalogenidu, přičemž se jako halogenační činidlo může použít například chlorid fosforečný. Například se může mísit v jakémkoli pořadí přidávání se solí cefalosporinu C s alkalickým kovem, tetrahydrofuranem, N,N-diethylanilinem, halogenidem alkanové kyseliny s dvěma až čtyřmi atomy uhlíku, například acetylchloridem, před přidáváním chloridu fosforečného. Je výhodné míchat nebo jakkoli jinak mísit směs po dobu asi 15 minut, aby se zajistil dostatečný

průběh chránící reakce před přidáváním halogenačního činidla do směsi.

Jako příklady adičních solí kyseliny uvedených katalyticky účinných bází lze uvést kteroukoli ze snadno dostupných, neoxidujících a ekonomicky vhodných kyselin, jako je kyselina chlorovodíková, sírová, sulfonová, fosforečné kyseliny apod. Komplexy uvedených bází s halogenidem alkanové kyseliny s dvěma až třemi atomy uhlíku nebo s halogenovaným halogenidem alkanové kyseliny vznikají s výhodou za použití odpovídajících chloridů nebo bromidů, jako je acetylchlorid, acetylbromid, propionylchlorid nebo propionylbromid a chloracetylchlorid.

Uvedené katalyticky účinné báze podporují acylační reakce v prvním stupni; napomáhají při rozpuštění soli cefalosporinu C s alkalickým kovem nebo podobných sloučenin ve směsi rozpouštědel a urychlují reakci pro sérii reakcí nutných pro vznik kyseliny 7-aminocefalosporanové ze solí cefalosporinu C a alkalického kovu. Principy tohoto vynálezu se mohou rovněž použít na postupy odštěpování postranních řetězců z cefalosporinů obecně, ale nejširší bezprostřední ekonomické použití je na úseku štěpení solí cefalosporinu C a alkalických kovů, například sodíku a draslíku, v tetrahydrofuranu jako rozpouštědla ze použití smíšeného anhydridu, iminohalogenidu, iminoetheru a sledu hydrolyzujících reakcí, jak je to nyní dobře známo v patentové literatuře.

Jakékoli množství chinolinu, 3-pikolinu, 4-pikolinu nebo pyridinu nebo odpovídající soli nebo odpovídajícího komplexu zvýší reakční rychlost a/nebo výtěžek při provádění tohoto zlepšeného postupu. Je výhodné používat jednu z těchto katalyticky působících bází v poměru asi mezi 2 až 10 milimol báze na 20 milimolů solí cefalosporinu C alkalického kovu v tetrahydrofuranu nebo podobném rozpouštědla. Přesněji: bylo nalezeno, že 8 až 9 milimol báze, například chinolinu, na 20 milimolů solí cefalosporinu C s alkalickým kovem, například sodné soli cefalosporinu C, reaguje v prostředí tetrahydrofuranu nejlépe.

Obvykle se při provádění postupu podle tohoto vynálezu v praxi výchozí látka ze skupiny cefalosporinů suspenduje nebo rozpustí v tetrahydrofuranu, bis-(2-methoxyethyl)etheru, 2-methoxyethylesteru kyseliny octové, diacetylderivátu ethylenglykolu, 1,4-dioxanu nebo 1,3-dioxanu, nebo jejich směsi o teplotě tuhnutí pod nejnižší požadovanou reakční teplotu při reakci štěpení. S výhodou se požadovaná katalyticky činná báze, například chinolin, isochinolin, 3-pikolin, 4-pikolin, pyridin nebo adiční sůl kyseliny s jednou nebo více z právě uvedených bází spolu s bází absorbující halogenovodík, jako je N,N-dialkylanilinový derivát s jedním až třemi atomy uhlíku v každé alkylové skupině, a dále se přidá acylhalogenid, ja-

ko je například acetylchlorid, pro chránění karboxylových skupin a aminoskupin. Jako výhodné reakční prostředí je třeba označit tetrahydrofuran. Po skončení reakce chránění karboxylové skupiny se přidá další báze — je-li to třeba — načež se po ochlazení reakční směsi na požadovanou reakční teplotu přidá halogenační činidlo, jako je chlorid fosforečný. Při použití tetrahydrofuranu lze označit jako vhodnou teplotu rozmezí od -25 až do -10°C , ačkoliv se mohou použít i teploty nižší. Teplotní rozmezí od 0 až do 30°C může být výhodné při použití jednoho nebo více dalších rozpouštědel. Směs se míchá za studena, až se skončí v podstatě tvorba iminochloridu, načež se přidá vhodný alkohol do ochlazené reakční směsi, vznikne tím odpovídající iminoether. Jako příklady použitelných alkoholů lze uvést alkanoly s jedním až osmi atomy uhlíku, jako je methylalkohol, ethylalkohol, isopropylalkohol, isobutylalkohol, hexylalkohol, 2-ethylhexylalkohol, jakož i cyklohexanol, cyklopentanol, 2-methoxyethanol, dále glykoly, jako je ethylenglykol, 1,2- a 1,3-propylenglykol, glycerin apod. Výhodné je použití ethylenglykolu, 1,2- nebo 1,3-propylenglykolu, isobutylalkoholu, 2-ethylhexanolu, methanolu, 2-methoxyethanolu, vždy v závislosti na dostupnosti a na ceně.

Po skončení alkoholysy se přidá voda, čímž proběhne hydrolysa postranního řetězce látky ze skupiny cefalosporinu a vznikne ta nebo ona sloučenina s cefalosporinovým základem v kyselém prostředí. Jestliže se provádí alkoholysa za teploty -10°C nebo nižší, vyjme se reakční nádoba z chladicí lázně a reakční směs se míchá asi 5 minut bez chlazení. Před působením vody se reakční směs ponechá vytemperovat na teplotu nad teplotou tuhnutí vody.

Podle našich zkušeností je počáteční hodnota pH reakčního prostředí po přidání vody obvykle 0 až 1 . Potom se k roztoku kyselé reakční směsi ve vodě a tetrahydrofuranu přidá báze ke zvýšení hodnoty pH reakční směsi na hodnotu pH, za které se vysráží hlavní podíl produktu z reakční směsi (v tzv. isoelektrického bodě). Je výhodné používat koncentrovaný vodný roztok amoniaku, ačkoliv kterákoliv ekonomicky přijatelná báze je vhodná pro tyto účely.

Vynález je dále popsán podrobně v příkladech, které jsou určeny pouze k bližšímu popisu, aniž jakkoli omezují rozsah postupu podle tohoto vynálezu.

Příklad 1

V tomto příkladu se popisuje použití zlepšeného postupu podle tohoto vynálezu na způsob štěpení soli N-chloracetylcefalosporinu C s chinolinem za použití chloridu fosforečného.

Ve 100 ml tetrahydrofuranu se suspenduje 14,1 g soli N-chloracetylcefalosporinu s chi-

nolinem, k suspensi se přidá za teploty 20°C 14,9 ml N,N-diethylanilinu, potom 10,0 ml acetylchloridu, a za několik minut míchání se přidá další dávka 5,0 ml acetylchloridu.

Mícháním po několik minut se dokončí tvorba smíšeného anhydridu N-chloracetylcefalosporinu C, přidá se 10,9 ml N,N-diethylanilinu, směs se ochladí na -10°C a přidá se 10,0 g chloridu fosforečného za vzniku odpovídajícího iminochloridu. Po ukončení reakce se přidá 50 ml methylalkoholu za chlazení na -20°C a za použití chladicí lázně z chloridu uhličitého a pevného kysličníku uhličitého, načež se teplota reakční směsi zvýší na 15°C , směs se znovu ochladí na -20°C a míchá se asi 35 minut; po přidání 100 ml vody k reakční směsi se směs míchá asi 2 minuty, vyjme se z lázně z chloridu uhličitého a pevného kysličníku uhličitého a přidáním koncentrovaného vodného roztoku amoniaku se hodnota pH upraví z $0,5$ (před přidáním amoniaku) na $3,5$, což je hodnota isoelektrického bodu kyseliny 7-aminocefalosporanové v této směsi. Použije se asi 24,5 ml amoniaku. Krystaly kyseliny 7-aminocefalosporanové se odfiltrují z reakční směsi tetrahydrofuran a voda, podíl na filtru se promyje za použití 50 mlilitrů vody a potom za použití 50 ml methanolu. Hmotnost vlhké kyseliny 7-aminocefalosporanové kyseliny činí 4,3 g a po sušení ve vakuové sušárně při 40°C a 1 až $1,33$ kPa přes noc se získá suchá kyselina 7-aminocefalosporanová 3,65 g. Čistota činí 93,0 % podle ultrafialového spektra a 94,3 % podle testu za použití amidu kyseliny nikotinové. Výtěžek činí 63,3 %, přepočteno na výsledek testu s amidem kyseliny nikotinové.

Opakováním tohoto postupu se získá 3,5 g (58,6 %) sušiny kyseliny 7-aminocefalosporanové.

Příklad 2

V tomto příkladu se popisuje použití zlepšeného postupu podle tohoto vynálezu v kombinaci se sledováním vlivu času při míchání reakční směsi po přidání ethylenglykolu.

V reakční nádobě A se suspenduje 14,1 g soli N-chloracetylcefalosporinu C s chinolinem v 100 ml tetrahydrofuranu a za teploty 23°C se přidá 15,0 ml N,N-diethylanilinu. Přidáním 10,0 ml acetylchloridu stoupne teplota na $26,5^{\circ}\text{C}$ a za 15 minut míchání se reakční směs ochladí na -10°C , načež se přidá 11,0 ml N,N-diethylanilinu, přičemž se zvýší teplota reakční směsi na 0°C . Směs se znovu ochladí na -15°C a přidá se 10,0 gramů chloridu fosforečného, který se spláchne do reakční směsi použitím 20 ml tetrahydrofuranu. Teplota stoupne z -15 až na $+5^{\circ}\text{C}$. Reakční směs se dále míchá 40 minut za chlazení na -15 až -20°C , čímž se dokončí reakce, přidá se 25,0 ml ethylenglykolu, teplota tím stoupne z -20 až na

8 °C, znovu se ochladí reakční směs na -20 stupňů Celsia a míchá se hodinu. Potom se nádoba s reakční směsí přepraví na 2 minuty do lázně s ledovou vodou; jakmile se teplota zvýší na -10 °C, přidá se 100 ml vody 20 °C, teplota reakční směsi se tím zvýší z -10 na 21 °C, a po poklesu teploty na 10 °C se hodnota pH 0,6 reakční směsi zvýší na 3,5 přidáním 18 ml koncentrovaného roztoku amoniaku. V rozmezí pH 2,8 až 3,0 lze zaznamenat v reakční směsi krystaly. Krystalický produkt, tj. kyselina 7-aminocefalosporanová, se odfiltruje z kapalně reakční směsi, podíl na filtru se propláchne 25 ml studené směsi tetrahydrofuranu a vody (1:1) a potom 25 ml studeného tetrahydrofuranu.

V reakční nádobě B se provede reakce stejných reakčních složek, jak to bylo popsáno pro reakci v nádobě A, ale rozdíl v provedení záleží v tom, že se po přidání ethylen-

glykolu reakční směs míchá v lázni z chloridu uhličitého a pevného kysličníku uhličitého (-20 °C) po dobu 1 hodiny a 5 minut (místo 1 hodiny) a potom v ledové lázni (5 až 10 °C) po 32 minut (místo 2 minut) před přidáním vody a koncentrovaného roztoku amoniaku (17 ml).

V reakční nádobě C se smíchají reagující složky v týchž poměrech, jak je to výše popsáno pro reakční nádobu A, s tím rozdílem v provedení, že po přidání ethylenglykolu se reakční směs ochladí v lázni teploty -20 stupňů Celsia na hodinu a 23 minut, načež se míchá v ledové lázni hodinu před přidáním vody a 17 ml koncentrovaného roztoku amoniaku.

V každém provedení pokusu A, B a C se odfiltruje vlhká kyselina 7-aminocefalosporanová a váží se. Hmotnost suchého produktu, čistota a výtěžek v % u každého produktu jsou uvedeny dále.

	A	B	C
hmotnost suchého produktu	1,97	3,73	4,23
test podle ultrafialového spektra	91,9	92,6	92,1
test s amidem kyseliny nikotinové	94,0	93,7	94,1
výtěžek v %	34,0	64,3	73,3

Příklad 3

V tomto příkladu se popisuje použití zlepšeného způsobu podle tohoto vynálezu v kombinaci se sledováním vlivu přidaného blokujícího činidla při tvorbě smíšeného anhydridu na výtěžek kyseliny 7-aminocefalosporanové.

K suspensi 14,1 g (20 milimol) soli N-chloracetylcefalosporinu s chinolinem v 100 mililitrech tetrahydrofuranu se přidá za teploty 23 °C 15 ml N,N-diethylanilinu, potom se přidá 10,0 ml acetylchloridu, tím se teplota reakční směsi zvýší z 23 na 28,5 °C, a o 10 minut později se přidá další podíl 5,0 mililitrů acetylchloridu. Teplota se pohybuje od 27 až do 29 °C. Po skončeném přidávání acetylchloridu se začne s chlazením reakční směsi. Asi při 15 °C se přidá k reakční směsi 11,0 ml N,N-diethylanilinu, potom 10,0 gramů chloridu fosforečného a 25 ml tetrahydrofuranu; během té doby stoupne teplota reakční směsi z -15 °C na 2 °C. Po třicetiminutovém míchání se přidá za chlazení na -20 °C 25 ml ethylenglykolu, teplota se tím zvýší na 8 °C, a po míchání v lázni teploty -22 °C po dobu asi 22 minut se reakční nádoba přenese do ledové lázně (teplota 0 až 5 °C). Reakční směs se míchá 80 minut, čímž se dokončí reakce, přidá se 100 mililitrů vody a pH reakční směsi hodnoty 0,3 se zvýší přidáním koncentrovaného roztoku amoniaku na hodnotu 3,5; tím se vyloučí v reakční směsi obsažená kyselina 7-aminocefalosporanová v krystalické formě.

Krystalický vyloučený podíl se odfiltruje, promyje se za použití 25 ml směsi tetrahydrofuranu a vody (1:1), potom za použití 25 ml tetrahydrofuranu, a po vysušení se získá 4,53 g kyseliny 7-aminocefalosporanové jako produktu o čistotě 94,1 za použití testu s amidem kyseliny nikotinové, a ve výtěžku 78,4 % za předpokladu uvedeného stupně čistoty.

Příklad 4

V tomto příkladu se popisuje použití zlepšeného postupu podle tohoto vynálezu spolu se sledováním vlivu na stálost kyseliny 7-aminocefalosporanové v roztoku tetrahydrofuranu a vody, který se ponechá stát 2 hodiny po přidání vody.

K suspensi 28,2 g (40 milimol) soli N-chloracetylcefalosporinu C s chinolinem v 200 ml tetrahydrofuranu se přidá 30,0 ml N,N-diethylanilinu a potom 20,0 ml acetylchloridu. Po míchání k dosažení nejlepšího reakčního průběhu se přidá 22,0 ml N,N-diethylanilinu, potom 20,0 g chloridu fosforečného a 20 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá asi 45 minut, načež se přidá k reakční směsi 50,0 ml ethylenglykolu za předchlazení reakční směsi v lázni z chloridu uhličitého a pevného kysličníku uhličitého. Reakční směs se dále míchá v ledové lázni po 90 minut k zajištění dokonalého průběhu reakce. Po ochlazení reakční směsi na -10 °C se k reakční směsi přidá 200 ml vody, teplota se tím zvýší z -10 °C

na 20 °C, směs se znovu ochladí na 10 °C a rozdělí se na dva podíly po 271 ml. Hodnota pH prvního podílu (A) se upraví ihned na 3,5 přidáním 15 ml koncentrovaného vodného roztoku amoniaku; vykřystaluje tím z roztoku tam obsažená kyselina 7-aminocefalosporanová. Ta se odfiltruje, promyje, jak to bylo popsáno výše, a vysuší. Hmotnost sušiny činí 4,30 g (čistota 93,9 % podle testu s amidem kyseliny nikotinové) a to odpovídá výtěžku 74,4 %.

Druhý podíl 271 ml (B) se míchá 2 hodiny za teploty 0 až 5 °C, načež se přidáním 17,5 ml koncentrovaného roztoku amoniaku zvýší hodnota pH na 3,5, čímž vykřystaluje a vysráží se tamže obsažená kyselina 7-aminocefalosporanová. Po filtraci, promytí a vysušení, jak je to uvedeno nahoře, se získá 4,38 g kyseliny 7-aminocefalosporanové o čistotě 91,4 % (podle testu za použití amidu kyseliny nikotinové), což odpovídá výtěžku 73,6 %.

Příklad 5

Suspense 14,1 g soli N-chloracetylcefalosporinu C s chinolinem ve 100 ml tetrahydrofuranu se zpracovává v podstatě, jak je to popsáno v příkladu 1, za vzniku smíšeného anhydridu, načež se přidáním 10,0 g chloridu fosforečného připraví iminoklorid. Na vzniklou reakční směs se působí za chlazení na -20 °C 65 ml isobutylalkoholu, dále se přidá 100 ml vody, přidáním 22 ml koncentrovaného vodného roztoku amoniaku se zvýší pH reakční směsi na isoelektrický bod, krystalický podíl, tj. kyselina 7-aminocefalosporanová, se odfiltruje, promyje, vysuší se, jak je to popsáno výše, a získá se tím 4,06 g kyseliny 7-aminocefalosporanové o čistotě 94,1 % (test za použití amidu kyseliny nikotinové), což odpovídá výtěžku 70,4 %.

Příklad 6

V tomto příkladu se popisuje zlepšený způsob podle tohoto vynálezu za použití bis-(2-methoxyethyl)etheru jako organického rozpouštědla při štěpné reakci za použití chloridu fosforečného.

Na 14,1 g (20 milimol) soli N-chloracetylcefalosporinu C s chinolinem se v prostředí 100 ml bis-(2-methoxyethyl)etheru působí po přidání 26,0 ml N,N-diethylanilinu 15,0 ml acetylchloridu, načež se reakční směs ochladí na -20 °C, přidá se 10,0 g chloridu fosforečného a 25,0 ml ethylenglykolu, potom 150 ml vody, jak je to popsáno výše. Přidáním koncentrovaného roztoku amoniaku (21 ml) se zvýší hodnota pH reakční směsi na 3,5 a získá se tím 1,4 g kyseliny 7-aminocefalosporanové o čistotě 81,4 %, což odpovídá výtěžku 25,7 %.

Příklad 7

K 10 g sodné soli cefalosporinu C se přidá v prostředí 100 ml tetrahydrofuranu 26,0 ml N,N-diethylanilinu za teploty 24 °C. Dále se působí 15,0 ml acetylchloridu, čímž se blokují karboxylové skupiny za vzniku smíšených anhydridů a pravděpodobně se rovněž acyluje aminoskupina v postranním řetězci. Reakční směs se pak míchá k zajištění úplného průběhu, přidá se 10,0 g chloridu fosforečného, čímž se teplota zvýší z 25 na 30 °C. Vzniklá reakční směs s obsahem iminokloridu se míchá, načež se za chlazení na -15 °C přidá 25,0 ml ethylenglykolu. Teplota se tím zvýší během reakce na 10 °C. Za 45 minut se přidá k reakční směsi, ochlazené na -15 °C, 10 ml vody, teplota se přitom zvýší na 22 °C, a hodnota pH se upraví přidáním koncentrovaného roztoku amoniaku na 3,5. Za této hodnoty pH se vyloučí krystaly; krystalický podíl, tj. kyselina 7-aminocefalosporanová, se odsaje, propláchně se za použití 25 ml vody, dále za použití 25 ml acetonu, a vysuší se. Vysušený produkt váží 1,72 g, jeho čistota činí 73,2 % podle testu s amidem kyseliny nikotinové, a to odpovídá výtěžku 23,2 %.

Příklad 8

V tomto příkladu se popisuje použití zlepšeného způsobu podle tohoto vynálezu v kombinaci s použitím chinolinu jako katalyzátoru pro štěpení sodné soli cefalosporinu C působením chloridu fosforečného v ethylenglykolu s následujícím působením vody za použití reakce v tetrahydrofuranu. Použití katalytických množství chinolinu při tomto štěpení sodné soli cefalosporinu C netvoří část vynálezu ve smyslu definice.

A. K 9,8 g (20 milimol) sodné soli cefalosporinu C v 100 ml tetrahydrofuranu se přidá 1,0 ml chinolinu, potom 15,0 ml N,N-diethylanilinu, a posléze se přidá 20,0 ml acetylchloridu; teplota se tím zvýší z 22 na 35 stupňů Celsia. Reakční směs se míchá 25 minut, načež se přidá 11,0 ml N,N-diethylanilinu s následujícím přidáním 10,0 g chloridu fosforečného do reakční směsi, podchlazené na -20 °C. Reakční směs se míchá k zajištění úplného průběhu reakce a při teplotě -20 °C se přidá 25,0 ml ethylenglykolu. Teplota se tím zvýší na 23 °C a reakční směs se za několik minut přenese do ledové lázně, kde se za chlazení na 3 °C přidá 150 ml vody. Teplota reakční směsi se tím zvýší na 27 °C.

B. Výše uvedená reakce se opakuje s tím, že se přidá pouze 15,0 ml ethylenglykolu.

Každá reakční směs se míchá 3 minuty po přidání vody, načež se pH reakční směsi upraví na hodnotu 3,5 přidáním koncentrovaného roztoku amoniaku. Kyselina 7-a-

minocefalosporanová, jež vykřystaluje z reakční směsi, se filtruje, propláchne se za

použití směsi 25 ml vody a 25 ml acetonu, načež se vysuší. Výtěžky jsou tyto:

	A	B
Hmotnost suchého produktu	4,39 g	4,64 g
test s amidem kyseliny		
nikotinové	92,0 %	90,5 %
Výtěžek, %	74,3 %	77,1 %

Příklad 9

Do tříhrdlé baňky s kulatým dnem, objemu 500 ml, vybavené sušicí trubičkou, teploměrem a zátkou, se vnese 10 g (20 milimol) sodné soli cefalosporinu C, potom se přidá 50 ml tetrahydrofuranu, 35 ml N,N-diethylanilinu a 30 ml acetylchloridu. Reakční směs se udržuje v lázni s chloridem uhličitým; teplota reakční směsi obvykle stoupne asi na 40 °C. Po skončení reakce, tj. asi za 15 minut, se přidá do lázně s chloridem uhličitým pevný kysličník uhličitý, teplota reakční směsi se tím sníží asi na -15 °C, a přidá se 11,0 ml N,N-diethylanilinu s následujícím přidáním 10,0 g chloridu fosforečného. Reakční směs se míchá v lázni s chloridem uhličitým a pevným kysličníkem uhličitým za teploty od -15 až do -20 °C po dobu jedné hodiny, potom se přidá 25 ml ethylenglykolu do reakční směsi, která se ponechá ve zmíněné lázni z chloridu uhličitého a kysličníku uhličitého, až teplota reakční směsi činí asi 0 °C. Potom se reakční směs umístí v ledové lázni (0 až 5 °C) a míchá se hodinu, přidá se 150 ml vody a po míchání 3 až 5 minut se pH upraví na hodnotu 3,5 přidáním koncentrovaného vodného roztoku amoniaku. Krystalická kyselina 7-aminocefalosporanová se odfiltruje, promyje se na filtru za použití 25 ml vody s následujícím promytím za použití 25 ml acetonu. Kyselina 7-aminocefalosporanová

se suší ve vakuu při 40 °C přes noc. Výtěžek činí obvykle 70 až 75 %.

Příklad 10

V tomto příkladu se popisuje použití zlepšeného způsobu podle tohoto vynálezu v kombinaci s použitím isobutylalkoholu jako alkoholické reakční složky při postupu štěpení.

A. K suspensi 14,1 g (2,0 milimol) soli N-chloracetylcefalosporinu C s chinolinem se v prostředí 100 ml tetrahydrofuranu přidá 15,0 ml N,N-diethylanilinu, dále pak 15,0 ml acetylchloridu, vše se ochladí asi na -10 °C a přidá se 11,0 ml N,N-diethylanilinu. Reakční směs se vychladí v lázni z chloridu uhličitého a pevného kysličníku uhličitého, načež se přidá 10,0 g chloridu fosforečného, který se spláchne použitím 10 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá 50 minut, načež se přidá 15 ml isobutylalkoholu a po skončení reakce 100 ml vody, přičemž teplota stoupne z -10 na 20 °C.

B. Další reakční sled je v podstatě shodný s výše popsáním, s tím rozdílem, že se přidá 25 ml isobutylalkoholu.

C. Další reakční sled je v podstatě shodný, jako tomu bylo v části A, a to s tím rozdílem, že se použije 50 ml isobutylalkoholu. Výsledky jsou tyto:

	A	B	C
Hmotnost kyseliny 7-aminocefalosporanové v g	2,08	3,73	4,05
Test s amidem kyseliny			
nikotinové, %	83,8	81,6	85,3
Výtěžek, %	32,1	56,0	63,5

Příklad 11

Štěpení 7-acylových postranních řetězců v p-nitrobenzylesteru kyseliny 7-fenoxyacetamidodesacetoxycefalosporanové v tetrahydrofuranu

Ke směsi 10,2 g (20 milimol) p-nitrobenzylesteru kyseliny 7-fenoxyacetamidodesacetoxycefalosporanové a 11,0 ml N,N-diethylanilinu v 100 ml tetrahydrofuranu, ochlazené v lázni z chloridu uhlíčitého a pevného kysličníku uhlíčitého, se přidá 10,0 g chloridu fosforečného; teplota se tím zvýší z -11°C na -2°C . Směs se míchá 75 minut k zajištění úplného průběhu reakce, načež se přidá 15,0 ml ethylenglykolu, teplota se tím zvýší z -18°C na $+20^{\circ}\text{C}$. Asi za 105 minut se přidá 10 ml vody, teplota se tím zvýší z 5 na 18°C , načež se ke směsi přidá 3,81 g kyseliny p-toluensulfonové; vznikne tím sůl p-nitrobenzylesteru kyseliny 7-aminodesacetoxycefalosporanové a kyseliny p-toluensulfonové. Isolování této soli esteru ze zmíněné reakční směsi je spojeno s určitými nesnáze. Krystaly se znovu rozpustí, roztok se filtruje a filtrát se okyslí na pH 0,5 přidáním kyseliny chlorovodíkové, načež se přidáním roztoku amoniaku upraví pH na 4,5. Krystaly soli chlorovodíku a p-nitrobenzylesteru kyseliny 7-aminodesacetoxycefalosporanové se odfiltrují a zváží (4,95 g). Výtěžek činí asi 65 % (podle stanovení chromatografií na tenké vrstvě a podle analýzy za použití ultrafialových a infračervených spekter je produkt totožný s jmenovanou látkou).

Příklad 12

Štěpení sodné soli cefalosporinu C v 1,4-dioxanu

Ke směsi 9,3 g sodné soli cefalosporinu C v 100 ml 1,4-dioxanu se přidá 1,0 ml chinolinu; teplota reakční směsi činí 25°C . K této směsi se přidává za míchání 15,0 ml N,N-diethylanilinu, potom se přidá 20,0 ml acetylchloridu, teplota se tím zvýší z $24,5^{\circ}\text{C}$ na 38°C . Po vychlazení v lázni z ledu se přidá 11,0 ml N,N-diethylanilinu, dále 10,0 g chloridu fosforečného, tím se teplota zvýší z 15 stupňů Celsia na 25°C , načež klesne na $+5^{\circ}\text{C}$. Posléze se přidá ve dvou dávkách 20,0 ml ethylenglykolu, čímž se teplota zvýší z -3°C na 25°C , klesne na 22°C a stoupne na 26°C během přidávání druhé části ethylenglykolu. Reakční směs se potom míchá k zajištění úplného průběhu reakce a za chlazení se přidá 150 ml studené vody (7°C). Hodnota pH reakční směsi činila asi 0,25. Přidává se 22 ml roztoku amoniaku, až se vysráží kyselina 7-aminocefalosporanová, tento produkt se odfiltruje, promyje se za použití 25 ml vody a potom za použití 25 ml acetonu. Jeho hmotnost: 3,22 g (55,3 procenta) po vysušení. Čistota 95,4 % podle ultrafialového spektra a 93,4 % podle testu s amidem kyseliny nikotinové.

Příklad 13

Štěpení sodné soli cefalosporinu C v 1,3-dioxanu

Opakuje se postup podle příkladu 12 s tou změnou, že se sodná sůl cefalosporinu C suspenduje v 1,3-dioxanu jako ředidlo a dále se místo ethylenglykolu použije propylenglykol. Po skončení celého postupu se získá 2,35 g hmotnosti suchého produktu (výtěžek asi 40 %) kyseliny 7-aminocefalosporanové.

Příklad 14

Štěpení desacetoxycefalosporinu C v tetrahydrofuranu

Podle postupu z příkladu 11 se působí na směs 1,98 g desacetocefalosporinu C (čistota asi 50 %) v prostředí 25 ml tetrahydrofuranu postupným přidáváním 0,3 ml chinolinu, 3,8 ml N,N-diethylanilinu, 5,0 ml acetylchloridu, 2,7 ml N,N-diethylanilinu, 2,5 g chloridu fosforečného, 5,0 ml ethylenglykolu, 38 ml vody a 60 ml roztoku amoniaku. Získá se tím roztok s pozitivním testem na kyselinu 7-aminodesacetoxycefalosporanovou.

Příklad 15

Štěpení sodné soli cefalosporinu C v tetrahydrofuranu za použití cyklohexanolu, glycerinu nebo propylenglykolu jako alkoholu

Podle postupu z příkladu 12 se působí na 9,3 g (20 milimol) sodné soli cefalosporinu C v prostředí 100 ml tetrahydrofuranu chinolinem, N,N-diethylanilinem, acetylchloridem, N,N-diethylanilinem a potom chloridem fosforečným, a dále

(A) přidáním 50,0 ml cyklohexanolu s následujícím přidáním 150,0 ml vody,

(B) přidáním 20,0 ml glycerinu s následujícím přidáním 150,0 ml vody, nebo

(C) přidáním 20,0 ml 1,2-propylenglykolu s následujícím přidáním 150 ml vody.

Získaná reakční směs se neutralizuje vždy na pH 4,5 přidáním vodného roztoku amoniaku a vysráží se tím kyselina 7-aminocefalosporanová. Vysrážený podíl se odfiltruje, vysuší a zváží. Hmotnost sušiny kyseliny 7-aminocefalosporanové, čistota a výtěžek jsou tyto:

	A	B	C
hmotnost v g	3,33	4,00	4,52
výtěžek v %	46,0	66,6	78,4
čistota v %	75,1	90,6	94,4

Poznámka: výtěžky byly propočteny s přihlédnutím k uvedeným čistotám.

Příklad 16

Ve vhodné reakční nádobě se rozmíchá 9,8 g sodné soli cefalosporinu C v 50 ml 2-methoxyethylsteru kyseliny octové za teploty místnosti a přidá se 1,0 ml chinolinu a potom 15,0 ml N,N-diethylanilinu. Posléze se přidá 20,0 ml acetylchloridu, čímž se teplota zvýší z 23 °C na 46 °C a přidá se dalších 11,0 ml N,N-diethylanilinu. Po ochlazení reakční směsi na -15 °C se přidá 10,0 g chloridu fosforečného, čímž se teplota zvýší na -4 °C a klesne potom opět na -15 °C. K reakční směsi se přidá 50,0 ml methoxyethanolu, čímž se teplota zvýší z -15 °C na +30 °C.

Výše uvedený pokus se opakuje dvakrát s tím, že se

- (a) přidá 150 ml vody, nebo
- (b) 100 ml vody.

(a) Teplota reakční směsi po přidání 150 mililitrů vody stoupne ze 4 °C na 13 °C. Hodnota pH činí 0,4 a přidáním 24 ml koncentrovaného roztoku amoniaku se vysráží kyselina 7-aminocefalosporanová.

(b) Teplota reakční směsi se po přidání 100 ml vody zvýší z 5 °C na 20 °C. Hodnota pH činí 0,2, opět se přidá 24 ml koncentrovaného roztoku amoniaku k reakční směsi ke zvýšení hodnoty pH a k vysrážení kyseliny 7-aminocefalosporanové.

Z každé dávky kyseliny 7-aminocefalosporanové se získané krystaly promyjí za použití 25 ml vody a potom za použití 25 ml methanolu a suší se ve vakuové sušárně 4 dny při 35 °C. Hmotnosti, výtěžky a čistoty pro každý z produktů, tj. pro kyselinu 7-aminocefalosporanovou, jsou uvedeny v další tabulce:

	A	B
hmotnost sušiny v g	3,92	3,89
čistota		
podle ultrafialového spektra	95,0	96,1
podle testu s amidem kyseliny nikotinové	96,4	97,9
Výtěžek v %, přepočteno na čistotu podle testu s amidem kyseliny nikotinové	69,6	70,1

Příklad 17

Ke směsi 9,8 g sodné soli cefalosporinu C v 100 ml tetrahydrofuranu se přidá 1,0 ml chinolinu a 15,0 ml N,N-diethylanilinu. Ke směsi se dále přidá 20,0 ml acetylchloridu, čímž se teplota zvýší z 21 °C na 35 °C, směs se ochladí a přidá se k ní 11,0 ml N,N-diethylanilinu. Dále se přidá po ochlazení na -16 °C 10 g chloridu fosforečného, čímž se teplota zvýší na -2 °C a za podchlazení na -20 °C se přidá 25,0 ml methanolu. Zvýší se

tím teplota na +16 °C. Po míchání k zajištění úplnosti reakce se přidá za teploty +3 °C 150 ml vody, tím se teplota zvýší na +10 °C a pH vzniklé směsi má hodnotu 0,5. Přidáním 20 ml koncentrovaného vodného roztoku amoniaku se zvýší hodnota pH směsi na hodnotu, při které se vysráží kyselina 7-aminocefalosporanová. Po filtraci se získá 3,82 gramu kyseliny 7-aminocefalosporanové, jejíž čistota podle ultrafialového spektra činí 94,4 %, čistota podle testu s amidem kyseliny nikotinové činí 93,2 %, což odpovídá výtěžku 65,6 %.

Příklad 18

A. Způsob štěpení sodné soli cefalosporinu C za přidání chinolinu

Do kulaté baňky objemu 500 ml s teploměrem a sušicí trubičkou se vnese 9,8 g (20 milimol, čistota 84,6 %) sodné soli cefalosporinu C, 100 ml tetrahydrofuranu, 1,0 mililitru (8,5 milimol) chinolinu a 15 ml diethylanilinu.

K výše uvedené směsi se přidá za teploty 25 °C 20 ml acetylchloridu. Vzniklá reakční směs se míchá prudce 15 minut, během té doby pomalu stoupá teplota až na 35 °C a reakční směs se na této teplotě udržuje přibližně asi 15 minut, potom se reakční směs ochladí na -15 °C, přidá se 11 ml diethylanilinu a 9,8 g chloridu fosforečného, reakční směs se míchá hodinu za chlazení na -20 °C, po skončeném míchání se přidá 25 mililitrů ethylenglykolu a reakční směs se míchá další hodinu za teploty 0 až +5 °C.

K výše uvedené reakční směsi se přidá 150 ml ledové vody a vzniklý roztok se míchá v ledové lázni po 10 minut. Hodnota pH tohoto roztoku se upraví na hodnotu 3,5 přidáním koncentrovaného vodného roztoku amoniaku. Suspenze kyseliny 7-aminocefalosporanové se míchá 30 minut v ledové lázni, potom se filtruje, promyje vodou a methanolem, načež se usuší. Výtěžek činí 4,4 g (93,1 % čistota, to odpovídá výtěžku 75,2 %).

Průměrný výtěžek pro 4 dávky, zcela totožné, při tomto postupu činí 78,0 %.

B. Postup je totožný, s tou výhradou, že se nepoužije chinolin. Výtěžek činí 2,4 g (čistota 90,2 %, výtěžek 39,7 %).

Příklad 19

Způsob štěpení sodné soli cefalosporinu C za přidání 3-pikolinu

Do kulaté baňky objemu 500 ml, vybavené teploměrem a sušicí trubičkou, se vnese 9,8 gramu (20 milimol, čistota 84,6 %) sodné soli cefalosporinu C, 100 ml tetrahydrofuranu, 0,41 ml (4 milimol) 3-pikolinu a 15 ml diethylanilinu. Směs se ochladí na 15 °C a přidá se 20 ml acetylchloridu. Reakční směs se energicky míchá 15 minut, během té doby stoupá teplota pomalu asi na 32 °C, načež

se reakční směs ochladí na -15°C a přidá se 11 ml diethylanilinu a 9,8 g chloridu fosforečného. Reakční směs se míchá hodinu za chlazení na -20°C a po skončeném míchání se přidá 25 ml ethylenglykolu a získaná reakční směs se míchá hodinu při 0 až 5°C .

K výše uvedené reakční směsi se přidá 150 ml ledové vody a vzniklý roztok se míchá v ledové lázni 10 minut. Hodnota pH tohoto roztoku se pomalu upraví na 3,5 přidáním koncentrovaného vodného roztoku amoniaku, suspenze kyseliny 7-aminocefalosporanové se míchá 30 minut v ledové lázni, načež se filtruje, promyje vodou a methanolem a vysuší se. Výtěžek činí 3,0 g (čistota 95 %, což odpovídá výtěžku 52,5 procenta).

Příklad 20

Způsob štěpení sodné soli cefalosporinu C za přidání pyridinu

Do kulaté baňky objemu 500 ml, vybavené teploměrem a sušicí trubičkou, se vnese 9,8 gramu sodné soli cefalosporinu C (20 milimol, čistota 84,6 %), 100 ml tetrahydrofuranu, 0,34 ml (4 milimol) pyridinu a 15 ml diethylanilinu. Směs se ochladí na 15°C a přidá se 20 ml acetylchloridu, reakční směs se energicky míchá 15 minut a během té doby se teplota pomalu zvýší asi na 32°C . Potom se směs ochladí na -15°C , přidá se 11 ml diethylanilinu a 9,8 g chloridu fosforečného, reakční směs se míchá hodinu za chlazení na -20°C a po skončeném míchání se přidá 25 ml ethylenglykolu a získaná reakční směs se míchá hodinu za teploty 0 až 5°C .

K výše uvedené reakční směsi se přidá 150 mililitrů ledové vody a získaný roztok se míchá 10 minut v ledové lázni. Hodnota pH roztoku se upraví pomalu na 3,5 přidáním koncentrovaného vodného roztoku amoniaku, suspenze vyloučené kyseliny 7-aminocefalosporanové se míchá 30 minut v ledové lázni, potom se vyloučený podíl odfiltruje, promyje se vodou a methanolem a vysuší se. Výtěžek činí 3,1 g, čistota 90,6 %, výtěžek 51,6 %.

Příklad 21

Způsob štěpení sodné soli cefalosporinu C za použití přidávaného 4-pikolinu

Do kulaté baňky objemu 500 ml, vybavené teploměrem a sušicí trubičkou, se vnese 9,8 g (20 milimol, čistota 84,6 %) sodné soli cefalosporinu C, 100 ml tetrahydrofuranu, 0,41 mililitru (4 milimol) 4-pikolinu a 15 ml diethylanilinu. Směs se ochladí na 15°C a přidá se 20 ml acetylchloridu. Reakční směs se míchá prudce 15 minut, během té doby se teplota pomalu zvýší asi na 32°C , načež se reakční směs ochladí na -15°C a přidá

se 11 mililitrů diethylanilinu a 9,8 g chloridu fosforečného. Reakční směs se míchá hodinu při -20°C , na konci této doby se přidá 25 ml ethylenglykolu a vzniklá reakční směs se míchá hodinu při 0 až 5°C .

K výše uvedené reakční směsi se přidá 150 ml ledové vody a vzniklý roztok se míchá v ledové lázni 10 minut. Hodnota pH roztoku se pomalu zvýší na 3,5 přidáním koncentrovaného vodného roztoku amoniaku a suspenze vyloučené kyseliny 7-aminocefalosporanové se míchá 30 minut v ledové lázni, načež se filtruje, promyje vodou a methanolem a vysuší se. Výtěžek činí 3,4 g, čistota 96,4 % (výtěžek 60,3 %).

Příklad 22

Způsob štěpení sodné soli cefalosporinu C zapřídání isochinolinu

Do kulaté baňky objemu 500 ml, vybavené teploměrem a sušicí trubičkou, se vnese 9,8 gramu (20 milimol) sodné soli cefalosporinu C (čistota 84,6 %), 100 ml tetrahydrofuranu, 1,0 ml (8,5 milimol) isochinolinu a 15 mililitrů diethylanilinu. Přidá se 20 ml acetylchloridu a reakční směs se prudce míchá 15 minut; během té doby se teplota zvýší asi na 40°C , pomalu klesne na 30°C , načež se reakční směs vychladí na -15°C a přidá se 11 ml diethylanilinu a 9,8 g chloridu fosforečného. Reakční směs se míchá hodinu za chlazení na -20°C . Po skončeném míchání se přidá 25 ml ethylenglykolu a reakční směs se míchá hodinu za teploty 0 až 5°C . Po přidání 150 ml ledové vody se reakční směs míchá 10 minut v ledové lázni, hodnota pH reakční směsi se dále upraví pomalým přidáváním koncentrovaného vodného roztoku amoniaku na 3,5, suspenze kyseliny 7-aminocefalosporanové se míchá 30 minut v ledové lázni, filtruje se, podíl na filtru se promyje vodou a methanolem, načež se pevný podíl vysuší. Ve výtěžku 3,2 g se získá kyselina 7-aminocefalosporanová (čistota 93,1 %, výtěžek 54,6 %).

Příklad 23

Ke směsi 9,8 g sodné soli cefalosporinu C v 100 ml tetrahydrofuranu se přidá 1,0 ml chinolinu a 15,0 ml N,N-diethylanilinu, dále se k reakční směsi přidá 20,0 ml acetylchloridu. Teplota se přitom zvýší samovolně z 21°C na 35°C , směs se ochladí a přidá se 11,0 ml N,N-diethylanilinu. Za chlazení na -16°C se přidá 10 g chloridu fosforečného, teplota se tím zvýší na -2°C , přidá se 25,0 mililitrů methanolu za uvedené teploty, která vzroste na $+16^{\circ}\text{C}$.

Po míchání k zajištění dokonalého průběhu reakce se přidá za teploty $+3^{\circ}\text{C}$ 150 ml vody. Teplota vzroste na $+10^{\circ}\text{C}$. Hodnota pH získané reakční směsi činí 0,5 a přidáváním 20 ml koncentrovaného roztoku amoniaku se zvýší do bodu, kdy se vysráží ky-

středí organického rozpouštědla při teplotě od -25°C do $+30^{\circ}\text{C}$, přičemž se 7-karboxamidoskupina cefalosporinu převede na iminohalogenid, který se pak reakcí s alkoholem převede na iminoether a hydrolýzou iminoetheru vodou vznikne 7-aminoskupina, vyznačený tím, že se štěpení provede v prostředí vybraném ze skupiny organických rozpouštědel mísitelných s vodou, vybraných

ze skupiny zahrnující tetrahydrofuran, bis-(2-methoxyethyl)-ether, 2-methoxyethylacetát, diacetát ethylenglykolu, 1,4-dioxan nebo 1,3-dioxan, a v přítomnosti chinolinu, isochinolinu, 3-pikolinu, 4-pikolinu, pyridinu nebo jejich solí s kyselinou nebo jejich komplexů s alkanoylhalogenidem s 2 až 3 atomy uhlíku, jako katalyzátorů.