PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

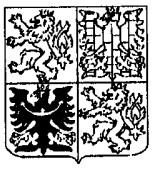
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1950-97

(19)

ČESKÁ REPUBLIKA



ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **22. 12. 95**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **23.12.94**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **94/2397**

(33) Země priority: **AT**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 10. 97**
(Věstník č. 10/97)

(86) PCT číslo: **PCT/EP95/05088**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/20198**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[6]:

C 07 D 501/06
C 07 D 501/24
C 07 D 417/12
C 07 B 47/00

(71) Přihlášovatel:
BIOCHEMIE GESELLSCHAFT MBH, Kundl, AT;

(72) Původce:
Macher Ingolf, Woergl, AT;
Widschwenter Gerhard, Soell, AT;

(74) Zástupce:
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Způsob přípravy cefotaximu a jeho sodné soli

(57) Anotace:
Způsob přípravy cefotaximu ve směsi acetonu a vody a jeho použití k přípravě sodné soli cefotaximu a krystalické sodné soli cefotaximu ve formě zaoblených aglomerátů a ve formě jehliček.

CZ 1950-97 A3

TRAPLOVÁ • HAKR • KUBÁT
Advokátní a patentová kancelář
170 00 Praha 7, Přístavní 24

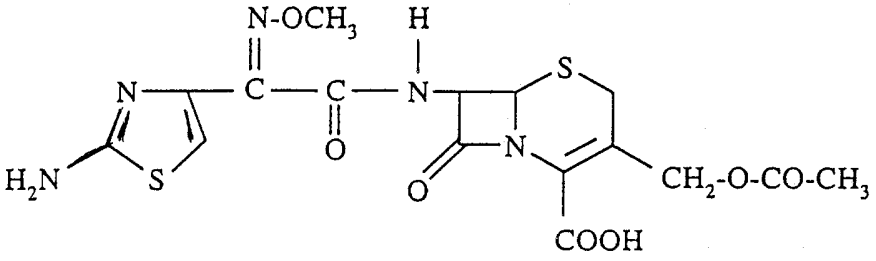
ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ
PŘÍL.
DOŠLO 20. VI. 97
č.j. 0 4 7 0 0 9

1950-97

Způsob přípravy cefotaximu a jeho sodné soli

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy cefalosporinu, konkrétně cefotaximu vzorce I

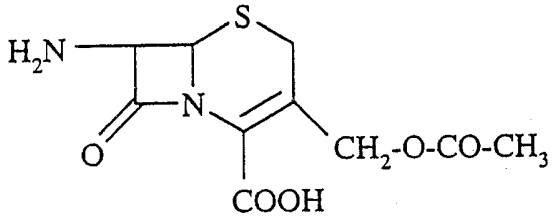


(I)

Dosavadní stav techniky

Cefotaxim je širokospektrý cefalosporin třetí generace a je jedním z nejdůležitějších parenterálně aplikovaných antibiotik. Obecně se podává ve formě sodné soli.

Podle způsobů přípravy cefotaximu, které jsou známé, lze do 7-aminocefalosporanové kyseliny (známé pod zkratkou 7-ACA) vzorce II



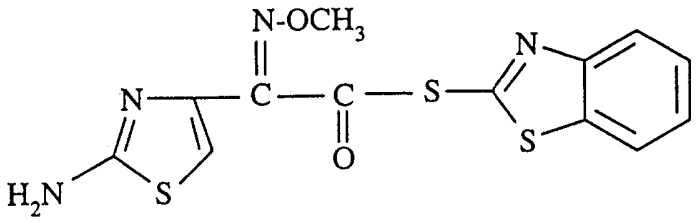
(II)

zavést odpovídající postranní řetězec, ve kterém může být aminoskupina v chráněné nebo nechráněné formě.

Cefotaxim ve formě volné kyseliny lze převést na odpovídající sodnou sůl v dalším stupni, za použití zdroje sodných iontů.

Vysoce účinným způsobem zavedení podstranního řetězce do 7-aminocefalosporanové kyseliny je její reakce s reaktiv-

ním thioesterem vzorce III



(III)

Sloučenina vzorce III je známá pod zkratkou MAEM.

Podle popsaného způsobu reakce není nutné chránit aminoskupinu 2-aminothiazolylové funkce, a acylační reakce poskytuje vysoké výtěžky aniž by docházelo k významným sekundárním reakcím. Tento postup využívající aktivního esteru byl poprvé popsán v EP-0 037 380.

Podle příkladů 1 a 2 EP-0 037 380 se příprava cefotaximu ve formě volné kyseliny provádí tak, že se

a) silyluje 7-aminocefalosporanová kyselina (7-ACA) vzorce II N,O-bistrimethylsilylacetamidem,

b) silylovaná 7-ACA se acyluje MAEM vzorce III v dichlormethanu,

c) provede se extrakce směsí vody a hydrogenuhličitanu draselného,

d) cefotaxim se reextrahuje ve formě volné kyseliny do směsi ethylacetátu a butanolu, a

e) organická fáze obsahující cefotaxim se vysuší a odpaří a produkt se promyje diethyletherem.

Tento postup je ekonomicky přijatelný, nicméně v průmyslovém měřítku je z ekologických důvodů obtížné používat dichlormethan, zejména při výrobě léčiv, a diethyletheru je třeba se vyhnout z důvodů technologické bezpečnosti. Zpracování reakční směsi podle EP-0 037 380 je komplikované.

Cefotaxim ve formě volné kyseliny má vysokou tendenci vázat rozpouštědla a tvořit solváty, jak je popsáno například

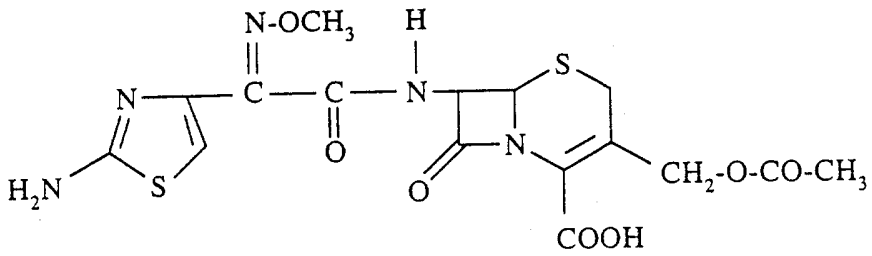
v US 5 336 776 nebo US 4 224 371.

Při přípravě sodné soli cefotaximu ze solvátu cefotaximu se rozpouštědlo, které je obsaženo v solvátu, přenáší do stupně vytváření sodné soli. To má za následek nežádoucí kontaminaci sodné soli rozpouštědly použitými v acylačním stupni a problémy při zpětném získání rozpouštědel použitých ve stupni vytváření soli.

Podstata vynálezu

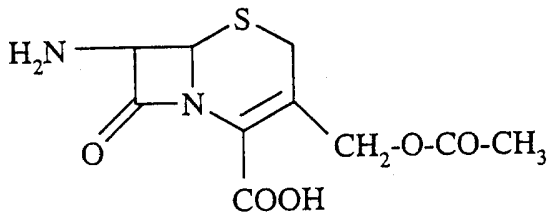
Nyní byl s překvapením nalezen zjednodušený, ekologicky příznivý a ekonomický způsob přípravy cefotaximu, který překonává nevýhody způsobů známých z dosavadního stavu techniky a kterým se získá cefotaxim a jeho sodná sůl ve výborné čistotě, stabilitě a s vysokými výtěžky.

Podle jednoho provedení vynález popisuje způsob přípravy sloučeniny vzorce I



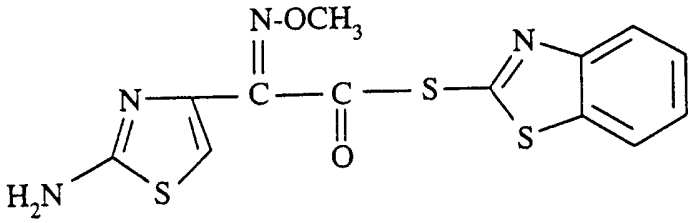
(I)

reakcí sloučeniny vzorce II



(II)

se sloučeninou vzorce III



(III)

v acetonu.

Způsob podle vynálezu lze provést následovně:

Sloučenina vzorce II se acyluje sloučeninou vzorce III za použití acetonu jako rozpouštědla. Ppřitom může být přítomná voda a výhodně se použije směs acetonu a vody. Koncentrace reaktantů v acylační reakční směsi obecně nemá žádný vliv na reakci jako takovou. Bylo však s překvapením zjištěno, že výtěžky mohou záviset na koncentraci reaktantů v použité vodě a acetonu, ačkoli je o cefotaximu známo, že je téměž nerozpustný ve vodě nebo/a acetonu. Výtěžky se mohou snižovat s ředěním reakční směsi. Reakci lze tudíž provádět ve vysokých koncentracích. Optimálních výsledků lze dosáhnout pokud se na 1 gram 7-ACA použije zhruba 3 - 6 ml, například 3 - 5 ml, jako 3,1 až 4,5 ml acetonu a zhruba 0,1 až 0,3 ml, například 0,1 až 0,25 ml, jako 0,13 až 0,18 ml vody.

Poměr vody a acetonu může být takový, že se za přítomnosti báze získá roztok, například může činit zhruba 8 : 1 až zhruba 45 : 1, například 10 : 1 až zhruba 35 : 1.

Acylaci lze provádět obvyklým způsobem.

Podle jednoho provedení vynálezu lze 7-ACA vzorce II suspendovat ve směsi acetonu a vody za přítomnosti MAEM vzorce III a za přítomnosti báze. Mezi vhodné báze patří trialkylaminy s 1 až 8 atomy uhlíku v každé alkylové části, například triethylamin nebo N-ethyldimethylamin, pikolin, N-substituovaný morfolin, nebo anorganické báze jako je hydroxid sodný, hydrogenuhličitan sodný nebo uhličitan sodný nebo jejich draselné analogy. Poměr báze a sloučenina vzorce II může činit zhruba 1 : 1 až 1 : 2, například 1 : 1, 1 : 1,2 nebo 1 : 1,5. Poměr sloučeniny vzorce II a sloučeniny vzorce III může být takový, jako je popsán v EP-0 037 380. Teplota není rozhodující a může být například mezi 0 a 50° C, jako mezi 10 a 20° C. Po dokončení reakce, které lze zjistit běžným způsobem, například chromatograficky, se přidá

kyselina. Mezi vhodné kyseliny patří anorganické kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, nebo organické kyseliny, jako je kyselina methansulfonová, kyselina benzensulfonová nebo kyselina toluensulfonová. Získá se krystalický cefotaxim ve formě volné kyseliny vzorce I. Pokud je to žádoucí, například pro usnadnění míchání, lze k suspenzi krystalů před izolací cefotaximu přidat další aceton nebo směs acetonu a vody.

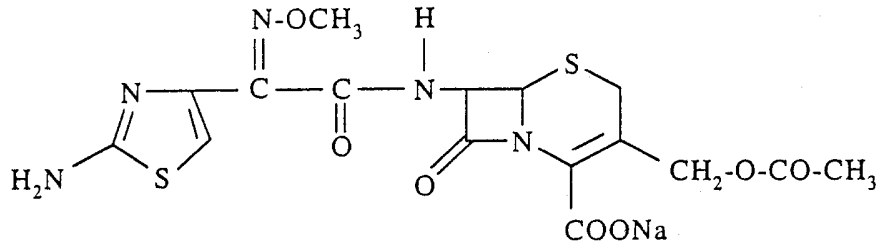
Podle dalšího provedení vynález popisuje použití výše popsaného způsobu k přípravě sodné soli sloučeniny vzorce I jak je definována výše, například způsob přípravy sodné soli sloučeniny vzorce I jak je definována výše, který zahrnuje

i) reakci sloučeniny vzorce II se sloučeninou vzorce III v acetonu, a

ii) přeměnu sloučeniny vzorce I získané ve stupni i) za přítomnosti zdroje sodných iontů v acetonu.

Sloučeninu vzorce I získanou ve stupni i) je možné izolovat.

Podle dalšího provedení vynález popisuje způsob přípravy natrium-cefotaximu vzorce Ia



(Ia)

při kterém se podrobí reakci 7-aminocefalosporanová kyselina vzorce II se sloučeninou vzorce III v rozpouštědlové směsi tvořené acetonem a vodou za přítomnosti báze a sloučenina vzorce I definovaná výše se přemění na sloučeninu vzorce Ia v rozpouštědlové směsi tvořené acetonem a vodou za přítomnosti zdroje sodných iontů.

Přeměnu na sodnou sůl lze provádět běžným způsobem. Podle jednoho provedení vynálezu se tato přeměna provádí ve stejném rozpouštědle jako bylo použito pro přípravu sloučeniny vzorce I, t.j. cefotaxim ve formě volné kyseliny je možné suspendovat v acetonu, například ve směsi acetonu a vody, za přítomnosti zdroje sodných iontů. Poměr acetonu a vody není pro vytváření soli jako takové rozhodující.

Mezi zdroje sodných iontů patří například sodné soli karboxylových kyselin, jako je natriumacetát, sodná sůl diethyloctové kyseliny nebo natrium-2-ethylhexanoát, nebo anorganické zdroje sodíku, jako je hydroxid sodný, hydrogen-uhličitan sodný nebo uhličitan sodný. Sodné ionty lze přidávat v ekvivalentním množství vzhledem ke karboxylové skupině cefotaximu nebo v nadbytku, například v poměru 1 : 1 až 1 : 2, jako 1 : 1 nebo 1 : 1,5 nebo 1 : 1,2. Po případné filtraci reakční směsi lze přidat zárodečné krystaly. Pro dokončení krystalizace lze přidat další aceton. Reakční teplota není rozhodující. Krystalizaci lze provádět například při teplotách mezi 0 a 50° C. Pro dokončení krystalizace lze krystalovou suspenzi před izolací produktu dále ochladit. Izolaci sodné soli cefotaximu lze provést běžným způsobem.

Výhody tohoto způsobu ve srovnání s EP-0 037 380 jsou následující:

- Přípravu cefotaximu a přípravu sodné soli cefotaximu lze provádět ve stejném rozpouštědle.
- Stopy acetonu v sodné soli cefotaximu jsou fyziologicky přijatelné.
- Lze se vyhnout silylaci.
- Neprovádí se extrakce.

Způsob podle vynálezu je tudíž jednoduchým způsobem přípravy sodné soli cefotaximu vzorce I bez používání chránících skupin a bez extrakce; krystalizaci cefotaximu lze

tedy provádět přímo v reakční nádobě. Je nutné pouze jediné organické rozpouštědlo - aceton - který lze snadno zpětně izolovat. Kromě toho jsou cefotaxim a sodná sůl cefotaximu připravené způsobem podle vynálezu velmi kvalitní. Způsob podle vynálezu je tudíž velmi vhodný pro použití v průmyslovém měřítku.

S překvapením bylo zjištěno, že sodnou sůl cefotaximu získatelnou způsobem podle vynálezu lze vykrystalovat ve formě různých (makroskopických) krystalů. Primární krystaly vznikají ve formě tenkých jehliček. Sodná sůl cefotaximu může být po dokončení krystalizace ve formě:

a) zaoblených aglomerátů,

b) pravidelně vytvořených jehliček, nebo

c) směsi jehliček a zaoblených aglomerátů.

Forma krystalů může záviset na podmínkách krystalizace, jako je doba přidávání acetonu v krystalizačním stupni (zkrácená doba přidávání může vést ke vzniku zaoblených aglomerátů), poměr acetonu a vody (snížení množství vody může vést ke vzniku zaoblených aglomerátů), množství zárodečných krystalů (snížení množství zárodečných krystalů může vést ke vzniku směsi malých jehliček a malých zaoblených aglomerátů), forma zárodečných krystalů (použití jehliček jako zárodečných krystalů může neočekávaně vést ke vzniku sodné soli cefotaximu ve formě zaoblených aglomerátů; použití krystalů známých z dosavadního stavu techniky, jako jsou například krystaly známé pod ochrannou známkou Claforan, jako zárodečných krystalů, může neočekávaně vést ke vzniku sodné soli cefotaximu ve formě jehliček). Za podmínek uvedených například v příkladu 7 se sodná sůl cefotaximu získá v podstatě ve formě zaoblených aglomerátů a za podmínek uvedených například v příkladu 8 se sodná sůl cefotaximu získá v podstatě ve formě jehliček. Zdá se, že dříve známé krystaly sodné soli cefotaximu, například dostupné na trhu

pod ochrannou známkou Claforan, jsou směsí primárních krystalů (hlavně ve formě fragmentů), které se liší od tenkých jehliček, a aglomerátů s ostrými hranami. Forma krystalů se stanoví fotografováním pod světelným mikroskopem.

Sodná sůl cefotaximu ve formě zaoblených aglomerátů, nebo ve formě jehliček, nebo ve formě směsi zaoblených aglomerátů a jehliček, je nová a výhodná.

Vynález tudíž zahrnuje podle dalšího provedení sodnou sůl cefotaximu, t.j. sodnou sůl sloučeniny vzorce I, ve formě zaoblených aglomerátů a podle ještě dalšího provedení sodnou sůl cefotaximu, t.j. sodnou sůl sloučeniny vzorce I, ve formě jehliček.

Zdánlivá hustota zaoblených aglomerátů získatelných podle vynálezu (stanovená podle European Pharmacopeia) se může lišit, například od 0,23 do 0,5 g/ml (Claforan: 0,46 g/ml). Jejich hustota po setřesení činí výhodně více než 0,2 g/ml a méně než 0,65 g/ml, zejména méně než 0,6 g/ml, zvláště méně než 0,55 g/ml. Hustota po setřesení krystalů z dosavadního stavu techniky, například dodávaných pod ochrannou známkou Claforan, činí 0,68 g/ml.

Hustota po setřesení se stanoví podle metody uvedené v European Pharmacopeia po 2500 setřásáních vzorku o hmotnosti například 10 g. Hustota se zvyšuje, ale ustálí se po přibližně 2500 setřásáních.

Vynález zahrnuje podle dalšího provedení sodnou sůl cefotaximu, t.j. sodnou sůl sloučeniny vzorce I, ve formě zaoblených aglomerátů s hustotou po setřesení 0,2 g/ml až 0,6 g/ml.

Sodnou sůl cefotaximu získatelnou podle vynálezu lze použít stejným způsobem a podávat ve stejných dávkách a stejným způsobem jako sodnou sůl cefotaximu podle dosavadního stavu techniky.

Sodná sůl cefotaximu ve formě zaoblených aglomerátů a ve formě jehliček vykazuje lepší tekutost než krystaly podle dosavadního stavu techniky, například krystaly získatelné pod ochrannou známkou Claforan. Krystaly dosavadního stavu techniky, například krystaly získatelné pod ochrannou známkou Claforan, se obecně přilepují na stěnu skleněné nádoby, zaoblené aglomeráty a jehličky získatelné podle vynálezu to nedělají.

Následující příklady blíže ilustrují vynález, aniž by však v jakémkoli směru omezovaly jeho rozsah.

Příklady provedení vynálezu

V příkladech se používají následující zkratky:

7-ACA: sloučenina vzorce II

MAEM: sloučenina vzorce III

cefotaxim: (Z)-(6R,7R)-3-(acetoxymethyl)-7-[2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina (sloučenina vzorce I)

sodná sůl cefotaximu: sodná sůl (Z)-(6R,7R)-3-(acetoxymethyl)-7-[2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylové kyseliny

Obsah cefotaximu nebo sodné soli cefotaximu se stanovuje HPLC (vysoceúčinnou kapalinovou chromatografií).

Příklad 1

Příprava cefotaximu

54,4 g 7-ACA se suspenduje ve směsi 20 ml vody a 60 ml

acetonu. Při teplotě místnosti se v průběhu přibližně 10 minut přidá 30,7 ml triethylaminu. Během zhruba 30 minut se získá roztok. Přidá se 72,7 g MAEM a dalších 120 ml acetonu. Po uplynutí 1,5 hodiny není detekován žádný zbývající výchozí materiál. V průběhu zhruba 10 minut se přidá celkem 18,3 ml koncentrované vodné kyseliny chlorovodíkové. Po zhruba 5 minutách vykrystaluje cefotaxim ve formě volné kyseliny. Suspenze krystalů se míchá po dobu 30 minut při teplotě místnosti a hodnota pH se upraví na 3,5 za použití další kyseliny chlorovodíkové.

V průběhu 30 minut se po kapkách přidá 400 ml acetonu a směs se míchá po dobu 1 hodiny. Krystalický cefotaxim ve formě volné kyseliny se oddělí filtrací a suší se přes noc ve vakuové sušicí komoře. Výtěžek činí 71,6 g, obsah cefotaximu je 93,5 %. Zbytkovými rozpouštědly jsou aceton, který tvoří 6,2 %, a voda, která tvoří 0,6 %.

Příklad 2

Příprava sodné soli cefotaximu

40 g cefotaximu ve formě volné kyseliny se suspenduje ve směsi 40 ml vody a 60 ml acetonu. Přidá se 12 g trihydrátu octanu sodného. Získá se roztok, který se zfiltruje. Filtrační lože se promyje směsí 3 ml vody a 15 ml acetonu, rozdělenou na dvě části. Při teplotě 25° C se ke smíchaným filtrátům přidá 0,4 g zárodečných krystalů a směs se míchá po dobu 1 hodiny. Pomalu krystalizuje sodná sůl cefotaximu. Během 3 hodin se po kapkách přidá 600 ml acetonu a suspenze se míchá po dobu dalších 30 minut při výše uvedené teplotě. Krystalická sodná sůl cefotaximu se oddělí filtrací, promyje se acetonem a suší se přes noc ve vakuové sušicí komoře při teplotě 40° C. Výtěžek činí 36,6 g, obsah sodné soli cefotaximu je 95,9 %, obsah vody 3,8 %.

Příklad 3

Příprava cefotaximu

228,3 g 7-ACA se suspenduje v 720 ml acetonu. Suspenze se smíchá s 30 ml vody a ochladí se na teplotu 0 až 2° C. V průběhu zhruba 2 minut se přidá 112,4 ml N-ethyldimethylaminu. Směs se míchá při výše uvedené teplotě až se získá čirý roztok (přibližně po dobu 30 minut). Přidá se 296,5 g MAEM, reakční směs se zahřeje na teplotu 15° C a při této teplotě se míchá. Po zhruba 30 minutách se získá roztok a po uplynutí 2,5 hodiny není detekován zádný zbývající výchozí materiál. V průběhu 5 minut se po kapkách přidá roztok 207,7 g monohydrátu p-toluensulfonové kyseliny ve 300 ml acetonu. Reakční směs se naočkuje 1 g zárodečných krystalů a zahřeje se na teplotu 20° C. Výsledná suspenze krystalů se míchá při této teplotě po dobu dalších 3 hodin. Krystalický cefotaxim ve formě volné kyseliny se oddělí filtrací, promyje se acetonem a vysuší se ve vakuové sušicí komoře při teplotě 40° C. Výtěžek činí 301,0 g, obsah cefotaximu je 91,7 %. Zbytkovým rozpouštědlem je aceton, který tvoří 7,8 %.

Příklad 4

Příprava cefotaximu

228,3 g 7-ACA se suspenduje v 720 ml acetonu. Suspenze se smíchá s 30 ml vody a ochladí se na teplotu 0 až 2° C. V průběhu zhruba 2 minut se přidá 134 ml triethylaminu. Směs se míchá při výše uvedené teplotě až se získá čirý roztok (přibližně po dobu 30 minut). Přidá se 296,5 g MAEM, reakční směs se zahřeje na teplotu 15° C a při této teplotě se míchá. Po zhruba 30 minutách se získá roztok a po uplynutí 4 hodin není detekován zádný zbývající výchozí materiál. V průběhu

zhruba 5 minut se po částech přidá 191,7 g pevného monohydrátu p-toluensulfonové kyseliny. Vnitřní teplota se zvýší na 20° C a směs se dále míchá. Během zhruba 10 minut přejde veškerá p-toluensulfonová kyselina do roztoku. K roztoku se přidají 2 g zárodečných krystalů a směs se míchá při výše uvedené teplotě po dobu 2 hodin. Suspenze krystalů se ochladí na teplotu 10° C a míchá se při ní přes noc. Produkt se oddělí filtrací, promyje se acetonem a vysuší se ve vakuové sušicí komoře při teplotě 40° C. Výtěžek činí 341,4 g, obsah cefotaximu je 94,1 %. Zbytkovými rozpouštědly jsou aceton, který tvoří 6,6 %, a voda, která tvoří 0,5 %.

Příklad 5

Příprava cefotaximu

Reakce se provede analogicky jako v příkladu 4, místo 191,7 g monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové se však použije 177,2 g benzensulfonové kyseliny. Výtěžek činí 308,8 g, obsah cefotaximnu je 93,6 %. Zbytkovým rozpouštědlem je aceton, který tvoří 7,2 %.

Příklad 6

Příprava cefotaximu

Reakce se provede analogicky jako v příkladu 4, místo 191,7 g monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové se však použije 92,3 g methansulfonové kyseliny. Výtěžek činí 323,9 g, obsah cefotaximnu je 93,7 %. Zbytkovými rozpouštědly jsou aceton, který tvoří 7,7 %, a voda, která tvoří 0,6 %.

Příklad 7

Příprava sodné soli cefotaximu

12 g trihydrátu octanu sodného se rozpustí ve 30 ml vody. K míchanému roztoku se přidá 150 ml acetonu a 40 g cefotaximu ve formě volné kyseliny. Po přibližně 10 minutách se získá roztok. Tento roztok se zfiltruje přes filtrační lože a poté přes sterilní filtr. Filtry se promyjí směsí, kterou tvoří celkem 6 ml vody a 30 ml acetonu. Teplota filtrátu se upraví na 20° C, filtrát se naočkuje 0,4 g zárodečných krystalů a míchá se po dobu 30 minut. Sodná sůl cefotaximu částečně vykrystaluje. Pro dokončení krystalizace se v průběhu 3 hodin po kapkách přidá 550 ml acetonu a směs se míchá po dobu dalších 30 minut při teplotě 20° C. Sodná sůl cefotaximu se oddělí filtrací, promyje se acetonem a suší se přes noc ve vakuové sušicí komoře při teplotě 40° C. Získá se krystalický natrium-cefotaxim v podstatě ve formě zaoblených aglomerátů vykazující dobrou tekutost s hustotou po setřesení nižší než 0,68 g/ml. Výtěžek činí 38,8 g, obsah sodné soli cefotaximu je 95,9 %. Zbytkovými rozpouštědly jsou aceton, který tvoří 0,4 %, a voda, která tvoří 4,0 %.

Příklad 8

Příprava sodné soli cefotaximu

6 g trihydrátu octanu sodného se rozpustí ve 20 ml vody. K míchanému roztoku se přidá 40 ml acetonu a 20 g cefotaximu ve formě volné kyseliny. Směs se ochladí na teplotu 0° C a během 2 - 5 minut se získá roztok. Tento roztok se zfiltruje přes filtrační lože a poté přes sterilní filtr. Filtry se promyjí zchlazenou směsí 3 ml vody a 15 ml acetonu. Filtrát se naočkuje 0,2 g zárodečných krystalů (Claforan) a zahřeje se na teplotu 20° C. Směs se míchá po

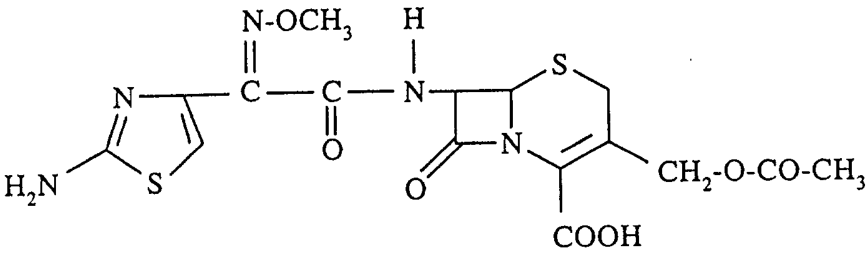
dobu 60 minut. Sodná sůl cefotaximu částečně vykrystaluje. Pro dokončení krystalizace se v průběhu 3 hodin po kapkách přidá 300 ml acetonu a směs se míchá po dobu dalších 30 minut při teplotě 20° C. Sodná sůl cefotaximu se oddělí filtrací, promyje se acetonem a suší se přes noc ve vakuové sušicí komoře při teplotě 40° C a po dobu 1,5 hodiny v proudu suchého plynného dusíku při teplotě 70° C. Získá se krystalický natrium-cefotaxim v podstatě ve formě jehliček. Výtěžek činí 18,7 g, obsah sodné soli cefotaximu je 97,9 %. Zbytkovými rozpouštědly jsou aceton, který tvoří 0,36 %, a voda, která tvoří 1,4 %.

ING. JAN KUBÁT
patentový zástupce

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ
PŘÍL.
20. VI. 97
DOŠLO
č.j. 047009

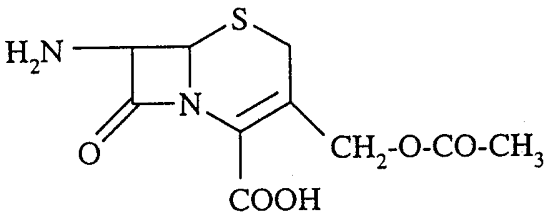
P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Způsob přípravy cefotaximu vzorce I



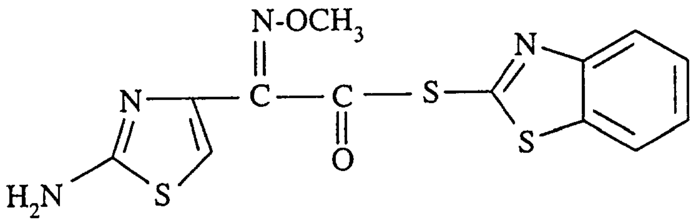
(I)

v y z n a č u j í c í   s e   t í m , že se podrobí reakci sloučenina vzorce II



(II)

se sloučeninou vzorce III



(III)

v acetonu.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í   s e   t í m , že se reakce provádí za přítomnosti vody.

3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í   s e   t í m , že se reakce provádí za přítomnosti báze.

4. Použití způsobu podle nároku 1 k přípravě sodné soli cefotaximu vzorce I definovaného v nároku 1.

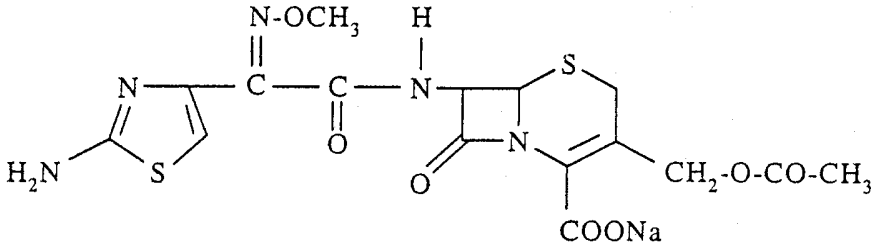
5. Způsob přípravy sodné soli cefotaximu vzorce I podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se

i) sloučenina vzorce II podrobí reakci se sloučeninou vzorce III v acetonu, a

ii) cefotaxim vzorce I získaný ve stupni i) se přemění za přítomnosti zdroje sodných iontů v acetonu.

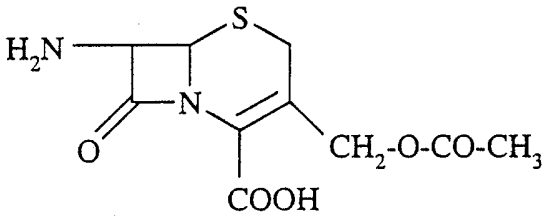
6. Způsob podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se provádí za přítomnosti vody.

7. Způsob přípravy natrium-cefotaximu vzorce Ia



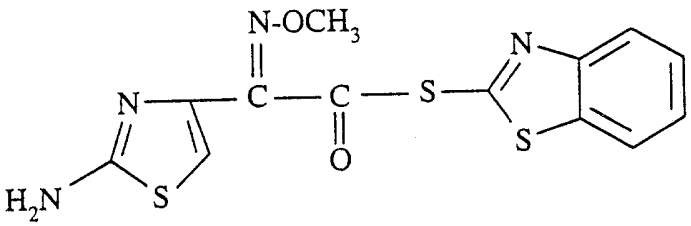
(Ia)

v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučenina vzorce II



(II)

podrobí reakci se sloučeninou vzorce III



(III)

v rozpouštědlové směsi tvořené acetonem a vodou za přítomnosti báze a cefotaxim vzorce I podle nároku 1 se přemění na natrium-cefotaxim vzorce Ia definovaný výše v rozpouštědlové směsi tvořené acetonem a vodou za přítomnosti zdroje sodíku.

8. Způsob přípravy sodné soli cefotaximu vzorce I podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se

a) sloučenina vzorce II podrobí reakci se sloučeninou vzorce III za přítomnosti anorganické báze nebo trialkylaminu s 1 až 8 atomy uhlíku v každé alkylové části, ve směsi acetonu a vody,

b) izoluje se cefotaxim vzorce I,

c) cefotaxim vzorce I se podrobí reakci se zdrojem sodných iontů ve směsi acetonu a vody, a

d) izoluje se sodná sůl cefotaximu vzorce I.

9. Sodná sůl cefotaximu vzorce I podle nároku 1 ve formě zaoblených aglomerátů.

10. Sodná sůl cefotaximu vzorce I podle nároku 1 ve formě zaoblených aglomerátů s hustotou po setřesení 0,2 g/ml až 0,6 g/ml.

11. Sodná sůl cefotaximu vzorce I podle nároku 1 ve formě jehliček.

ING. JAN KUBÁT
patentový zástupce