



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

239416

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 501/06
C 07 D 501/34

(22) Přihlášeno 05 03 84
(21) (PV 1585-84)

(40) Zveřejněno 13 06 85

(45) Vydáno 16 04 87

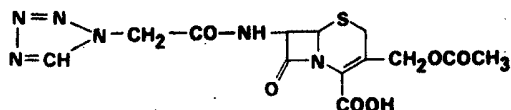
(75)

Autor vynálezu

MARCHALÍN MIROSLAV ing. CSc.; HORSÁK IVAN, ing.;
JANDA LUBOMÍR ing., BRATISLAVA

(54) Způsob přípravy 7-/1H-tetrazol-1-yl/-acetamidocefalosporánové
kyseliny

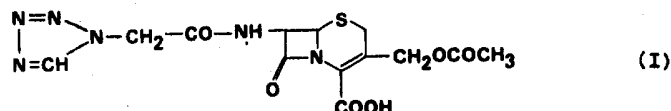
Vynález se týká způsobu přípravy 7-
-/1H-tetrazol-1-yl/-acetamidocefalosperá-
nové kyseliny vzorce I a jejich soli
s organickými basemi a alkalickými kovy.



Sloučenina vzorce I, ve formě svých
soli se používá jako meziprodukt při vý-
robě polosyntetického antibiotika Cefa-
selinu, který má široké spektrum účinku
proti Gram-negativním i Gram-pozitivním
bakteriím.

Sloučenina vzorce I se podle vynálezu
připraví acylací soli 7-aminocefalosperá-
nové kyseliny směsným anhydridem kyseliny
1H-tetrazol-1-yl-octové a vhodné terciární
kyseliny vzorce: $[\text{CH}_3\text{--}/\text{CH}_2\text{--}]_n\text{C--COOH}$, ve
kterém $n = 0$ až 16, v organickém roz-
pouštědle a organická sůl sloučeniny
vzorce I se izoluje přidáním organického
rozpuštědla, ve kterém je tato minimálně
rozpuštěná.

Vynález se týká způsobu přípravy 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidocefalosporánové kyseliny vzorce I



s jejich soli s organickými basemi, resp. alkalickými kovy. Sloučenina vzorce I se ve formě soli používá jako meziprodukt při výrobě polosyntetického antibiotika se širokým spektrem účinku vůči Gram-negativním i Gram-positivním bakteriím.

Doposud se tato sloučenina vyráběla reakcí sedné soli 7-aminocefalosporánové kyseliny /dále jen 7-ACK/ s chloridem 1H-tetrazol-1-yl-octové kyseliny ve vodně-acetonovém prostředí /Fujisawa: J. Antibiotic 3, 131, 1970; US pat. 3,516,997, 1969/. Další popsanou metodou přípravy je reakce 7-ACK s chloridem 1H-tetrazol-1-yl-octové kyseliny v prostředí methyllalkoholu za přítomnosti triethylaminu /Teyama: Ger. Offen 2,263,861, 1972/.

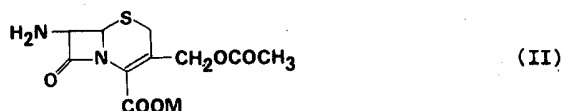
Jiný způsob přípravy je založen na reakci 7-ACK s chloridem 1H-tetrazol-1-yl-octové kyseliny v prostředí voda- s vodou nemísitelné rozpouštědla za přítomnosti organické a anorganické base /Pierrel S. p. A.: Ger. Offen 2,730,579, 1976; Smith, Kline: Ger. Offen 2,649,545, 1976/. Další skupina metod přípravy používá jako acylační činidla směsné anhydridy kyselin namísto chloridu 1H-tetrazol-1-yl-octové kyseliny. Jednou z nich je podle fy Fujisawa acylace 7-ACK ve směsi tetrahydrofuran, -chloroform za přítomnosti trimethylaminu nebo triethylaminu směsným anhydridem 1H-tetrazol-1-yl-octové a pivalové kyseliny /Fujisawa: US pat. 3,516,997, 1968; Ger. Offen 1,953,861, 1969; S. African pat. 6,907,500, 1969; Fr. pat. 2,068,419, 1969/. Taktéž je známé použití směsného anhydridu 1H-tetrazol-1-yl-octové a benzoové kyseliny ve směsi aceton-voda /A. Zapala: Anal. Prefiles Drug Subst. 4, 1, 1975/. Další způsob přípravy používá směsné anhydridy 1H-tetrazol-1-yl-octové kyseliny a kyseliny pivalové nebo mravenčí v tetrahydrofuranu a acetonu nebo dimethylformamidu za přítomnosti organické base, anebo acylaci 7-ACK velnou 1H-tetrazol-1-yl-octovou kyselinou za přítomnosti N,N-dicyklohexylkarbodiimidu /Carle Erba: Ger Offen 2,616,442, 1976; Hoffmann L. R.: Ger. Offen 2,527,291, 1974; Hoffmann L. R.: Swiss 609,059, 1974/. Další skupina metod přípravy sloučeniny vzorce I vychází z použití reaktivních acylačních činidel syntetizovaných z kyseliny 1H-tetrazol-1-yl-octové a sloučenin fosforu /Gema S. A.: Ger. Offen 2,701,751, 1976; Gema S. A., Antibioticoes S. A.: Span. 462,495, 1977/ anebo pyridinium-halogenidů /One Pharm: Japan Kokai 77,144,688, 1976/. Jiný způsob acylací se směsným anhydridem 1H-tetrazol-1-yl-octové kyseliny s kyselinou mravenčí, s chloridem 1H-tetrazol-1-yl-octové kyseliny anebo s velnou kyselinou 1H-tetrazol-1-yl-octovou v přítomnosti sekundárních nebo terciálních aminů využívá reaktivních intermediátů vytvořených reakcí 7-ACK se sloučeninami fosforu /Sangyo K. K.: Japan Kokai 7,789,696, 1976; Neve Terap: Ger. Offen 2,364,759, 1973; Teyama: Ger. Offen 2,218,209, 1972; Fujisawa: Japan Kokai 7,493,386, 1973; Sangyo K. K.: Japan Kokai 7,793,791, 1976/, křemíku /Teyama: Ger. Offen 2,163,514, 1971; Ciba Geigy: Ger. Offen 2,537,974, 1975/ a bóru /Dobfer S. p. A.: Ger. Offen 2,755,902, 1976/.

Uvedené způsoby přípravy sloučeniny vzorce I mají z hlediska průmyslového využití řadu nevýhod, jako např. při acylaci ve směsi voda-aceton chloridem 1H-tetrazol-1-yl-octové kyseliny nebo směsným anhydridem této kyseliny s vhodnou terciální karboxylovou kyselinou je nutné soustavné udržování pH reakční směsi ve slabě alkalické oblasti přidáváním soli silné base a slabé kyseliny anebo pufrujícího činidla. Další nevýhodou při acylaci ve směsi voda-aceton je nutnost přísného dodržování teplotních režimů a zvýšené nároky na chlazení reakční směsi vzhledem k možné konkurenční reakci terciální kyseliny tvořící směsný anhydrid se 7-ACK, jakožte i ke štěpení nestabilního beta-laktamového kruhu vedou při vyšších teplotách, čímž dochází ke snížení výtěžků acylace.

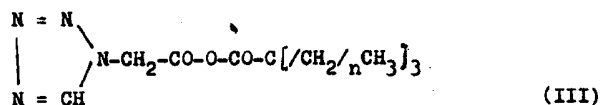
Při acylacích ve směsi voda-organické rozpouštědlo nebo v sametných organických rozpouštědlech se používá nevýhodný postup při izolaci sloučeniny vzorce I, kdy po odpaření organického rozpouštědla a ekyselení se sloučenina vzorce I vyextrahuje vícenásobnou extrakcí s organickým rozpouštědlem nemísitelným s vodou, extrakty se vysuší, vakuově zahustí dosucha, tuhý zbytek se rozpustí ve vhodném organickém rozpouštědle, jako např. acetenu, ethylalkoholu, ap., roztok se rafinuje od přítomné druhé složky směsného anhydridu a nečistot s aktivním uhlím a sloučenina vzorce I se převede na vhodnou sůl přidáním vhodné base.

Organická base se při tomto postupu používá dvakrát, a to při přípravě rozpustné soli 7-ACK a dále při srážení organické soli sloučeniny vzorce I po extrakci. Tento způsob izolace také produkuje velké množství odpadních vod se zvýšeným obsahem solí, což má negativní vliv na životní prostředí. Způsoby, které používají sloučeninu vzorce I "in situ", bez izolace, zanášejí do nukleofilní substituce s heterocyklickými thioley vedlejší reakční produkty a nečistoty z výchozích surovin, což má nepříznivý vliv na kvalitu a stabilitu finálního produktu. Všechny tyto negativní vlivy snižují kapacitu výroby a nepříznivě ovlivňují výrobní náklady a celou ekonomiku.

Způsob přípravy sloučeniny vzorce I podle vynálezu je založený na reakci soli 7-ACK vzorce II



ve kterém M znamená substituovaný kationt typu $R^1R^2R^3HN^+$, kde R^1 , R^2 , R^3 znamená vodík, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cykloalkyl nebo benzyl; se směsným anhydridem vzorce III



ve kterém $n = 0$ až 16, s výhodou pro $n = 0$, v prostředí organického rozpouštědla, jako např. dioxan, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, chloroform, s výhodou v dichlormethanu. Postup podle vynálezu se uskutečňuje tak, že k 1 molu dimethylbenzylamoniové, diizopropylamoniové, dicyklohexylamoniové, trimethylamoniové, triethylamoniové ap. soli 7-ACK připravené ze 7-ACK a odpovídajícího aminu v dioxanu, dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu ap., s výhodou v dichlormethanu, podle obsahu nečistot se přidá aktivní uhlí v množství 1 až 10 % z navážky 7-ACK a po filtraci se přidá roztok 0,8 až 1,4 mol směsného anhydridu vzorce III, kde $n = 0$ až 16, s výhodou pro $n = 0$, v jednom z výše uvedených rozpouštědel, s výhodou v tom, ve kterém se uskutečnila příprava roztoku 7-ACK. Smíchání obou reakčních komponent probíhá po částech 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 místnosti. Po ukončení reakce se sloučenina vzorce I izoluje z reakční směsi tak, že použité organické rozpouštědlo se oddestiluje, s výhodou za vákua. Po odpaření na 10 až 30 % původního objemu anebo po úplném oddestilování rozpouštědla se ke zbytku, tj. dimethylbenzylamoniové, diizopropylamoniové, dicyklohexylamoniové, dimethylamoniové, trimethylamoniové, triethylamoniové ap. soli sloučeniny vzorce I přidá organické rozpouštědlo, ve kterém je tato sůl nerozpustná, jako např. diethyléter, ethylmethylketon, izopropylalkohol, methylalkohol, ethylalkohol, s výhodou aceton. Vyloučená sraženina se po 1 až 5 hodinách stání izoluje filtrací nebo odstředěním, promyje se vhodným rozpouštědlem, např. diethyléterem nebo acetonem a vysuší se, s výhodou za vákua.

Z filtrátu je možno po vákuovém oddestilování rozpouštědla izolovat destilací za vyššího vákua terciální kyselinu, která se použila na přípravu směsného anhydridu. Sloučeninu vzorce I ve formě její organické soli je možno použít přímo do nukleofilní substituce s heterocyklickými thioley nebo je možné převést ji na volnou kyselinu vzorce I anebo sodnou sůl, případně ji přečistit přesrážením nebo krystalizací.

Přeměna na volnou kyselinu se uskutečňuje suspendováním organické soli sloučeniny vzorce I v bezvodém alkoholu, např. ethylalkoholu při teplotě 30 až 80 °C, okyselením katexem, např. Dowexem 50 W do vyčištění roztoku a výsledného pH menšího než 2, ochlazením, filtrací, vákuovým oddestilováním alkoholu, přidáním acetonu k tuhému zbytku, filtrací a vákuovým oddestilováním acetonu.

Sodnou sůl sloučeniny vzorce I je možno připravit z její organické soli rozpouštěním v bezvodém alkoholu, např. methylalkoholu nebo ethylalkoholu při teplotě 0 až 60 °C, s výhodou při teplotě 30 až 60 °C a následným přidáním soli alifatické karboxylové kyseliny, jako např. octanu sodného, ethylhexanoátu sodného ap., v bezvodém alkoholu, s výhodou v tom, který se použil na rozpouštění organické soli sloučeniny vzorce I. Vyloučená sodná sůl sloučeniny vzorce I se nechá krystalizovat 1 až 5 hodin, potom se izoluje filtrací, promyje se alkoholem a vysuší, s výhodou za vákua.

Organickou sůl sloučeniny vzorce I je možno přečistit přesrážením tak, že příslušná sůl se rozpustí ve vodě, přidá se organické rozpouštědlo nemísitelné s vodou, jako např. dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, s výhodou ethylacetát, roztok se za míchání okyselí minerální kyselinou na pH 1,5 až 3,0, s výhodou na pH = 2,1, následuje několikanásobná extrakce s použitým organickým rozpouštědlem, vysušení extraktů, vákuové oddestilování části nebo celého objemu použitého organického rozpouštědla, rozpouštění tuhého zbytku představujícího volnou kyselinu vzorce I v bezvodém acetonu, přečištění vzniklého roztoku s aktivním uhlím, filtrace a přidání vhodné organické base, jako např. dimethylbenzylaminu, diisopropylaminu, dicyklohexylaminu, trimethylaminu, triethylaminu apod.

Vyloučená organická sůl sloučeniny vzorce I se separuje po 1 až 3 hodinách stání filtrací nebo odstředěním a vysuší se, s výhodou za vákua. Další postup čištění organické soli sloučeniny vzorce I, při kterém nedochází k termickému namáhání čištěné sloučeniny, spočívá v rozpouštění zmíněné organické soli ve směsi voda-organické rozpouštědlo mísitelné s vodou, jako např. dioxan, tetrahydrofuran, s výhodou aceton, přičemž poměr mezi vodou a organickým rozpouštědlem je 1:1 až 1:3, s výhodou 1:1,5 použije-li se směs voda-aceton. Vzniklý roztok se okyselí minerální kyselinou, s výhodou koncentrovanou HCl na pH 1,5 až 3,0, s výhodou na pH = 2,1, roztok se potom vysolí přidáním dostatečného množství vhodné anorganické soli, s výhodou chloridu sodného. Vysolením se roztok rozdělí na vodní vrstvu obsahující nečistoty a anorganické látky a vrstvu organického rozpouštědla, která obsahuje sloučeninu vzorce I. Vrstvy se rozdělí, voda se podrobí několikanásobné extrakci s použitým organickým rozpouštědlem, extrakty se vysuší, přečistí s aktivním uhlím, přefiltrují a přidá se organická base, jako např. dimethylbenzylamin, diisopropylamin, dicyklohexylamin, trimethylamin, triethylamin apod.

Roztok se nechá 2 až 6 hodin stát při snížené teplotě, vyloučená organická sůl sloučeniny vzorce I se separuje filtrací nebo odstředěním a vysuší se, s výhodou za vákua.

Organickou sůl sloučeniny vzorce I je možno přečistit krystalizací ze směsi voda-organické rozpouštědlo mísitelné s vodou, jako např. tetrahydrofuran, dioxan, methylalkohol, ethylalkohol, s výhodou aceton, přičemž poměr mezi vodou a organickým rozpouštědlem je 1:2 až 1:10, s výhodou 1:5 při použití směsi voda-aceton.

Sloučeninu vzorce III je možno připravit podle známých postupů popsaných v literatuře jako např. reakcí pivaloylchloridu s kyselinou 1H-tetrazol-1-yl-octovou v aprotickém

organickém rozpouštědle, s výhodou v acetonu, za přítomnosti terciálních aminů, s výhodou triethylaminu /Coll. Czech. Chem. Commun. 27, 1273, 1962; S. Patai: The chemistry of amides 86, Wiley and Son, New York 1970/. Podle vynálezu se s acetonevého resteku sloučeniny vzorce III odsaje vysrážený triethylamoniumchlorid, promyje se acetonem a po vakuovém oddestilování acetonu při teplotě 10 až 30 °C se k odparku přidá organické rozpouštědle, které se použilo na přípravu resteku organické soli 7-ACK. Triethylamin je možné s triethylamoniumchloridu regenerovat známými postupy, jako např. rozpouštěním triethylamoniumchloridu ve vodě, přidáním silné anorganické base, např. NaOH nebo KOH a vydestilováním uvolněného triethylaminu.

Výhodou postupu podle vynálezu, je, že ve srovnání s dosud používanými postupy acylace se dá zvýšený výtěžek a zároveň zlepšená kvalita produktu dosáhnout acyleváním karborafinem přečištěných organických solí 7-ACK smíšeným anhydridem vzorce III, s výhodou pro $n = 0$, v bezvodém organickém rozpouštědle, s výhodou v dichlormethanu a přímou izolací výsledné organické soli sloučeniny vzorce I přidáním organického rozpouštědla, ve kterém je tato minimálně rozpustná. Důsledkem tohoto postupu je technologie s minimální tvorbou odpadů, protože reakční komponenty, t.j. terciální kyselina použitá při přípravě smíšeného anhydridu, triethylamin a použitá organická rozpouštědla je možné regenerovat a po regeneraci vrátet zpět do výroby, recyklovat.

Dále je předmět vynálezu popsán na příkladech. Tyto příklady blíže popisují některé možnosti přípravy a čištění sloučeniny vzorce I, bez toho aby rozsah vynálezu jakkoliv omezoval.

P ř í k l a d 1

K resteku 0,42 g 1H-tetrazol-1-yl-octové kyseliny a 0,46 ml triethylaminu v 10 ml bezvodého acetonu se při teplotě -10 °C přidá restek 0,40 ml pivaloylochleridu ve 3,0 ml bezvodého acetonu a při uvedené teplotě se směs míchá ještě 30 minut. Vyloučený triethylamoniumchlorid se odfiltruje a na filtru promyje 1 ml bezvodého acetonu. Z filtrátu se oddestiluje za vakuu aceton tak, že teplota resteku nemá přestoupit 30 °C. Tuhý zbytek se rozpustí v 6,0 ml bezvodého dichlormethanu. Takto připravený restek smíšeného anhydridu se přidává při -10 °C k resteku triethylamoniové soli 7-ACK, připravenému s 0,68 g 7-ACK, a 0,46 ml triethylaminu ve 12 ml bezvodého dichlormethanu při -5 °C a přečištěnému přidávkou 0,03 g aktivního uhlí a filtrací. Reakční směs se míchá při -10 °C 30 minut a potom 3 hodiny při teplotě místnosti.

Po ukončení reakce se oddestiluje dichlormethan za vakuu, ke zbytku se přidá 6,0 ml bezvodého acetonu a po intenzivním rozmíchání se vyloučené krystaly odsají, promyjí 2x 1 ml bezvodého acetonu a vysušením za vakuu se získá 1,08 g /89 %/ triethylamoniové soli 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidecefalosporánové kyseliny, která má teplotu tání 186 až 188 °C /za rozkladu/.

Pro $C_{19}H_{29}N_7O_6S$ /483,55/-

vypočítáno:	47,2 % C,	6,0 % H,	20,3 % N,	6,6 % S
získáno:	47,5 % C,	5,9 % H,	20,2 % N,	6,4 % S

P ř í k l a d 2

Postupuje se podle postupu uvedeném v příkladu 1 s tím rozdílem, že po vakuovém oddestilování dichlormethanu se ke zbytku přidá 5,0 ml bezvodého izopropanolu. Vyloučená látka se promyje po odsátí 2x 1,0 ml bezvodého izopropanolu a vysuší se za vakuu. Získá se 1,00 g /83 %/ triethylamoniové soli 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidecefalosporánové kyseliny, která má teplotu tání 186 až 188 °C.

Pro $C_{19}H_{29}N_7O_6S$ /483,55/

vypočítáno: 47,2 % C, 6,0 % H, 20,3 % N, 6,6 % S
stanoveno: 47,1 % C, 6,1 % H, 20,0 % N, 6,5 % S

P ř í k l a d 3

K suspenzi 3,5 g triethylamoniové soli 7-/1H-tetrazol-1-yl/-acetamidocefalosporánové kyseliny ve 150 ml bezvodého methylalkoholu se při teplotě 60 °C přidá Dowex 50 W do výsledného pH = 2,0, kdy se roztok vyčistí. Po vychlazení na teplotu místnosti se roztok přefiltruje a z filtrátu se vákuově oddestiluje methylalkohol. Ke zbytku se přidá 50 ml bezvodého acetonu, roztok se dobře promíchá, zfiltruje a z filtrátu se vákuově oddestiluje aceton. Tuhý zbytek se vákuově vysuší do konstantní hmotnosti. Získá se 3,15 g /90 %/ kyseliny 7-/1H-tetrazol-1-yl/-acetamidocefalosporánové ve formě amorfni pěny s teplotou tání 170 až 173 °C /za rozkladu/.

Pro $C_{13}H_{14}N_6O_6S$ /392,36/

vypočítáno: 40,8 % C, 3,7 % H, 22,0 % N, 8,39 % S
stanoveno: 40,6 % C, 3,5 % H, 21,8 % N, 8,50 % S

P ř í k l a d 4

K roztoku 4,84 g triethylamoniové soli 7-/1H-tetrazol-1-yl/-acetamidocefalosporánové kyseliny ve 150 ml bezvodého methylalkoholu se při teplotě 50 °C přidá roztok 0,845 g octanu sodného v 10 ml bezvodého methylalkoholu. Rostok se ochladí na teplotu místnosti a potom se vákuově oddestiluje methylalkohol až na 15 % původního objemu. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje 2x 5 ml bezvodého acetonu a vákuově vysuší, čímž se získá 3,07 g /76 %/ sodné soli 7-/1H-tetrazol-1-yl/-acetamidocefalosporánové kyseliny s teplotou tání 200 až 202 °C /za rozkladu/.

Pro $C_{13}H_{14}N_6O_6SNa$ /404,36/

vypočítáno: 38,6 % C, 3,2 % H, 20,8 % N, 7,9 % S
stanoveno: 38,4 % C, 3,1 % H, 20,9 % N, 7,8 % S

P ř í k l a d 5

K roztoku triethylamoniové soli 7-/1H-tetrazol-1-yl/-acetamidocefalosporánové kyseliny /7,0 g/ v 70 ml destilované vody se při teplotě místnosti přidá 105 ml ethylacetátu a vzniklá emulze se za míchání okyslí konc. HCl na pH = 2,1. Orientační spotřeba konc. HCl činí asi 1,4 ml. Po 5 minutách míchání se vrstvy oddělí a voda se extrahuje ještě 2 x 10 ml ethylacetátu. Ethylacetátové vrstvy se spojí, vysuší Na_2SO_4 a potom se ethylacetát vákuově oddestiluje při $t_{max} = 40$ °C. Tuhý zbytek, který představuje 7-/1H-tetrazol-1-yl/-acetamidocefalosporánovou kyselinu ve formě amorfni pěny se rozpustí při teplotě 30 °C v 70 ml bezvodého acetonu. K roztoku se přidá 0,35 g aktivního uhlí, míchá se ještě 10 minut, roztok se zfiltruje a ochladí na 20 °C. K ochlazenému roztoku se přidá po kapkách 1,54 g /2,12 ml/ triethylaminu a roztok se míchá při teplotě místnosti ještě 2 hodiny. Vyloučený produkt se zfiltruje, promyje 2 x 5 ml bezvodého acetonu a vákuově vysuší. Získá se 5,67 g /81 %/ přečištěné triethylamoniové soli 7-/1H-tetrazol-1-yl/-acetamidocefalosporánové kyseliny ve formě bílých krystalů s teplotou tání 186 až 188 °C /za rozkladu/.

Pro $C_{19}H_{29}N_7O_6S$ /483,55/

vypočítáno: 47,2 % C, 6,0 % H, 20,3 % N, 6,6 % S
 stanoveno: 47,3 % C, 6,0 % H, 20,2 % N, 6,8 % S

Příklad 6

K roztoku 2,42 g triethylamoniové soli 7-/1H-tetrazol-1-yl/-acetamidocefalosporánové kyseliny ve 20 ml destilované vody se při teplotě 20 °C a za míchání přidá 30 ml acetonu a roztok se okyslí konc. HCl na pH = 2,1. Orientační spotřeba konc. HCl činí asi 0,6 ml. K okyselenému roztoku se přidá 4,5 g NaCl a roztok se míchá při teplotě místnosti 30 minut, během kterých se rozdělí vodní vrstva od vrstvy acetonu. Aceton se oddělí a voda se extrahuje ještě 2 x 10 ml acetonu. Acetonové extrakty se spojí, vysuší nad $MgSO_4$, přidá se 0,12 g aktivního uhlí, roztok se míchá ještě 10 minut a pak se zfiltruje a ochladí na 0 °C. K ochlazenému roztoku se přidá po kapkách 0,56 g triethylaminu a roztok se nechá stát při teplotě 0 °C ještě 3 hodiny. Vyloučený produkt se potom zfiltruje, promyje se 2 x 5 ml bezvodého acetonu a vákuově vysuší. Získá se 1,84 g /76 %/ přečištěné triethylamoniové soli 7-/1H-tetrazol-1-yl/-acetamidocefalosporánové kyseliny ve formě drobných bílých krystalů s teplotou tání 186 až 188 °C /za rozkladu/.

Pro $C_{19}H_{29}N_7O_6S$ /483,55/

vypočítáno: 47,2 % C, 6,0 % H, 20,3 % N, 6,6 % S
 stanoveno: 47,1 % C, 6,2 % H, 20,0 % N, 6,3 % S

Příklad 7

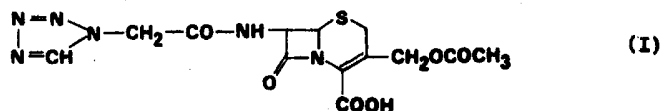
Suspenze 3,0 g triethylamoniové soli 7-/1H-tetrazol-1-yl/-acetamidocefalosporánové kyseliny ve 20 ml bezvodého acetonu se za míchání zahřeje na teplotu 50 °C. Při této teplotě a za stálého míchání se k suspenzi přidá po kapkách tolik destilované vody, až se roztok vyčistí. Orientační spotřeba destilované vody je cca 4 ml. Po vyčištění se k roztoku přidá 0,3 g aktivního uhlí a míchá se ještě 10 minut. Potom se roztok přefiltruje přes předehřátý filtr a filtrát se za občasného promíchání pozvolna ochladí na teplotu 0 °C a při této teplotě se udržuje ještě 10 hodin. Vykrytalizovaný produkt se odfiltruje, promyje 2 x 5 ml bezvodého acetonu a vysuší za vákua. Získá se 2,25 g /75 %/ přečištěné triethylamoniové soli 7-/1H-tetrazol-1-yl/-acetamidocefalosporánové kyseliny ve formě dobře vyvinutých bílých krystalů s teplotou tání 187 až 188 °C.

Pro $C_{19}H_{29}N_7O_6S$ /483,55/

vypočítáno: 47,2 % C, 6,0 % H, 20,3 % N, 6,6 % S
 stanoveno: 47,3 % C, 6,2 % H, 20,1 % N, 6,7 % S

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

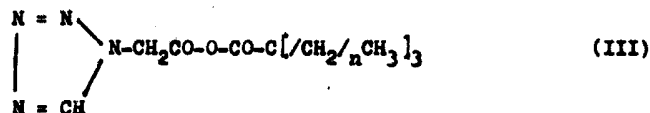
1. Způsob přípravy 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidocefalosporánové kyseliny vzorce I



a jejich soli s organickými basemi anebo alkalickými kovy, vyznačující se tím, že 1 díl molární díl soli 7-aminocefalosporánové kyseliny obecného vzorce II



ve kterém M znamená amóniový anebo substituovaný amóniový kationt typu $R^1R^2R^3NH^+$, kde R^1 , R^2 , R^3 znamená vodík, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cykloalkyl anebo benzyl, reaguje s 0,8 až 1,4 dílů molárního dílu smíšeného anhydridu obecného vzorce III



ve kterém $n = 0$ až 16, v organickém rozpouštědle při teplotě -20 až 60 °C a výsledná sloučenina vzorce I, ve formě své organické soli se z roztoku izoluje přidáním organického rozpouštědla, ve kterém je tato sůl minimálně rozpustná a popřípadě se čistí nebo převede na jinou sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že jako organické rozpouštědlo pro acylaci se používá dioxan, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, dichlórëthan, chloroform, a výhodou dichlórëmethan.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se používá smíšený anhydrid vzorce III, ve kterém $n = 0$.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že jako organické rozpouštědlo, ve kterém je příslušná organická sůl sloučeniny vzorce I minimálně rozpustná se používá diethyl-éter, ethylmethylketon, isopropylalkohol, ethylalkohol, methylalkohol, s výhodou aceten

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že acylační reakce se uskutečňuje při teplotě -10 až 25 °C.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se získaná organická sůl sloučeniny vzorce I převede v bezvodém alkoholickém rozpouštědle na sodnou sůl přidáním sodné soli karboxylové kyseliny anebo na volnou kyselinu vzorce I reakcí s katexem a v těchto formách se izoluje.

7. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že organická sůl sloučeniny vzorce I se přečistí přesrážením tak, že zmíněná sůl se převede na volnou kyselinu ekyselením mine-

rální kyselinou ve směsi voda-organické rozpouštědlo nemísitelné s vodou, s výhodou ve směsi voda-ethylacetát, volná kyselina vzorce I se izoluje, rozpustí v organickém rozpouštědle, s výhodou v bezvodém acetonu a převede zpět na organickou sůl sloučeniny vzorce I přidáním organické base, s výhodou triethylaminu.

8. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že organická sůl sloučeniny vzorce I se čistí postupem bez tepelného namáhání tak, že zmíněná sůl se převede na volnou kyselinu okyselením minerální kyselinou ve směsi voda-organické rozpouštědlo mísitelné s vodou, s výhodou ve směsi voda-aceton, rozpouštědla se potom rozdělí vysolením a volná kyselina vzorce I rozpouštěná v organickém rozpouštědle se převede zpět na svoji organickou sůl přidáním organické base, s výhodou triethylaminu.

9. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že organická sůl sloučeniny vzorce I se přečistí krystalizací ze směsi voda-organické rozpouštědlo mísitelné s vodou, jako např. methylaikohol, ethylaikohol, izopropylaikohol, diexan, tetrahydrofuran apod., s výhodou ze směsi voda-aceton, přičemž objemový poměr mezi vodou a organickým rozpouštědlem je 1:2 až 1:10, s výhodou 1:5 při použití směsi voda-aceton a maximální teplota při krystalizaci je 60 °C.