РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 531 276**(13) **C2**

(51) МПК
*C07D 501/22* (2006.01)
*A61K 31/546* (2006.01)
*A61P 31/04* (2006.01)

# (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2011133302/04, 29.12.2009**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
**29.12.2009**

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
**31.12.2008 CN 200810164211.3**

(43) Дата публикации заявки: **20.02.2013** Бюл. № **5**

(45) Опубликовано: **20.10.2014** Бюл. № **29**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **US 4559334 A, 17.12.1985. WO 02/098884 A1, 12.12.2002. WO 2004/056835 A1, 08.07.2004. CN 1251590 A, 26.04.2000. CN 1415615 A, 07.05.2003. SU 1309911 A3, 07.05.1987**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **09.08.2011**

(86) Заявка PCT:
**CN 2009/076164 (29.12.2009)**

(87) Публикация заявки PCT:
**WO 2010/075765 (08.07.2010)**

Адрес для переписки:
**107078, Москва, а/я 265, ООО "Прозоровский и партнеры"**

(72) Автор(ы):
**Кви Юмао (CN),**
**Е Фенжи (CN),**
**Джи Цин (CN),**
**Кви Инбей (CN),**
**Чжан Фенмин (CN),**
**Ю Баочан (CN),**
**Е Тянцзян (CN),**
**Ю Мейпин (CN)**

(73) Патентообладатель(и):
**Чжецзян Адамерк Биофармлабс Инк. (CN)**

RU 2531276 C2

## (54) ЦЕФДИНИРА КИСЛАЯ СОЛЬ И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

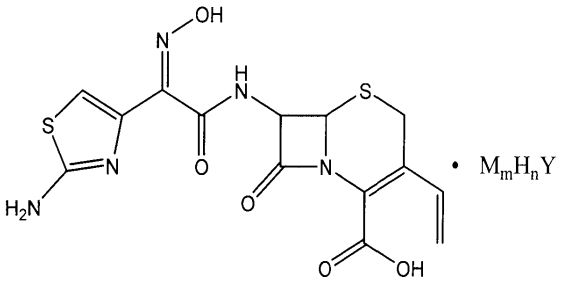
(57) Реферат:

Изобретение относится к цефдинира кислой соли, представленной формулой I, где M представляет собой $Na^+$, $K^+$, $NH4^+$, или $Cs^+$; Y представляет собой $SO_4^{2-}$ или $PO_4^{3-}$, при этом 1) если Y представляет $SO_4^{2-}$: если m=1, то n=1; если m=0.5, то n=1.5; и 2) если Y представляет $PO_4^{3-}$: если m=1, то n=2. Также предложен способ получения цефдинира кислой соли формулы (I), предусматривающий подготовку гомогенной смеси цефдинира с растворителем, капельное введение в гомогенную смесь цефдинира раствора с эквимолярным количеством кислоты из группы: серная кислота, фосфорная кислота, с последующим добавлением к полученному прозрачному раствору соединения аммония из группы: аммония ацетат, аммония пропионат, газообразный аммиак, раствор аммиака водный, либо с последующим добавлением к полученному прозрачному раствору соединения щелочного металла из группы: натрий, калий, цезий. Или вводят капельным путем в гомогенную смесь цефдинира эквимолярное количество гидросульфата



RU 2531276 C2

аммония либо гидросульфата щелочного металла из группы: натрий, калий, или дигидрофосфата аммония либо дигидрофосфата щелочного металла из группы: натрий, калий, после чего полученный продукт реакции, протекающей в течение 15 минут, концентрируют, кристаллизуют, фильтруют и высушивают. Причем в том случае, если кислота или соединение содержит сульфатную группу, то получаемым продуктом является цефдинира сернокислая соль; а если кислота или соединение содержит фосфатную группу, то полученным продуктом является цефдинира фосфорнокислая соль. Технический результат - цефдинира кислая соль, обладающая высокой растворимостью. 2 н. и 6 з.п. ф-лы, 2 табл., 48 пр.




Формула I

RU 2531276 C2

RU 2531276 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 531 276**(13) **C2**

(51) Int. Cl.
*C07D 501/22* (2006.01)
*A61K 31/546* (2006.01)
*A61P 31/04* (2006.01)

## (12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2011133302/04, 29.12.2009**

(24) Effective date for property rights:
**29.12.2009**

Priority:
(30) Convention priority:
**31.12.2008 CN 200810164211.3**

(43) Application published: **20.02.2013** Bull. № **5**

(45) Date of publication: **20.10.2014** Bull. № **29**

(85) Commencement of national phase: **09.08.2011**

(86) PCT application:
**CN 2009/076164 (29.12.2009)**

(87) PCT publication:
**WO 2010/075765 (08.07.2010)**

Mail address:
**107078, Moskva, a/ja 265, OOO "Prozorovskij i partnery"**

(72) Inventor(s):
**QI Youmao (CN),**
**YE Fengqi (CN),**
**JIE Qing (CN),**
**QI Yingbei (CN),**
**ZHANG Fengmin (CN),**
**YU Baochun (CN),**
**YE Tianjian (CN),**
**YU Meiping (CN)**

(73) Proprietor(s):
**Zhejiang Adamerck Biopharmlabs Inc. (CN)**

# (54) CEFDINIR ACID SALT AND METHOD OF OBTAINING THEREOF

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a cefdinir acid salt, represented by formula I, where M represents $Na^+$, $K^+$, $NH4^+$, or $Cs^+$; Y represents $SO_4^{2-}$ or $PO_4^{3-}$, and 1) if Y represents $SO_4^{2-}$: if m=1, then n=1; if m=0.5, then n=1.5; and 2) if Y represents $PO_4^{3-}$: if m=1, then n=2. Also claimed is a method of obtaining the cefdinir acid salt of formula (I), including preparation of a homogeneous mixture of cefdinir with a solvent, drop introduction into the homogenous mixture of cefdinir of a solution with an equimolar quantity of acid from the group: sulphuric acid, phosphoric acid, with further addition to the obtained transparent solution of an ammonium compound from the group: ammonium acetate, ammonium propionate, gaseous ammonia, aqueous ammonia solution, or with further addition to the obtained transparent solution of a compound of alkali metal from the group: sodium, potassium, cesium; or into the homogenous cefdinir mixture introduced by drop introduction is an equimolar amount of ammonium hydrosulphate or hydrosulphate of alkali metal from the group: sodium, potassium, or ammonium dihydrophosphate or alkali dihydrophosphate of alkali metal from the group: sodium, potassium, after which the obtained product of reaction, taking place for 15 minutes, is concentrated, crystallised, filtered and dried. In case, if acid or the compound contains a sulphate group, the obtained product is cefdinir acid salt, and if acid or the compound contains a phosphate group, the obtained product is cefdinir phosphate salt.

EFFECT: cefdinir acid salt, possessing high solubility.

8 cl, 2 tbl, 48 ex

RU 2531276 C2

RU 2531276 C2

[0001] Изобретение относится к соединению и такому же способу его получения, более конкретно изобретение касается цефдинира кислой соли, способа ее получения и применения.

[0002] Цефдинир был впервые синтезирован компанией Fujisawa Company, Япония, в 1988 году модификацией цефиксима. Цефдинир относится к третьему поколению пероральных препаратов группы цефалоспоринов. Виниловая группа, соединенная с материнским углеродным кольцом цефалоспорина, повышает скорость его всасывания (абсорбции) при пероральном приеме. Гидроксильная аминовая группа и группа аммония тиофена в боковой цепи не только повышает антибактериальную активность против грамотрицательных бактерий и стабильность (устойчивость) к действию β-лактамазы, но также повышает антибактериальную активность против грамположительных бактерий, в частности против Staphylococcus aureus. Препараты цефдинира были впервые разрешены к использованию в Японии в декабре 1991 г., под торговым наименованием Цефзон, а затем поступили на фармацевтический рынок США в декабре 1997 года под торговым наименованием Омницеф и Кореи в 1999 году. Компания Tianjin Centralpharm Co., Ltd. (Тяньши) и Институт фармацевтических исследований Тяньши совместно разработали технологию производства и синтеза цефдинира и лекарственную форму в виде капсул и гранул. Капсулы под торговым наименованием капсулы Цефдинира разрешены для использования в Китае с 2011 года.

[0003] Среди цефалоспориновых препаратов третьего поколения цефдинир является одним из наиболее эффективных препаратов, обладая широким спектром антибактериального действия, высокой активностью, высокой устойчивостью к лекарственным препаратам. Однако ему присущ ряд недостатков, например низкая растворимость и низкая биодоступность. Исследования показывают, что биодоступность капсулы цефдинира составляет 16-20%, а жидкой суспензии 25%. Низкая биодоступность приводит к необоснованному расходу ресурсов лекарства, при этом остаточные количества антибиотика могут оказывать побочное действие, например, вызывая нарушение нормальной кишечной флоры и диарею. Кроме того, цефдинир нерастворим в воде, что не позволяет применять его непосредственно для приготовления инъекционной формы.

[0004] С целью устранения вышеперечисленных недостатков были проведены многочисленные исследования. Поскольку структурная формула цефдинира включает карбоновые кислоты и аминогруппу, в ранее опубликованных патентных описаниях главное внимание уделялось основным солям или кислым солям цефдинира.

[0005] Так, например, в китайском патенте CN 1,415,615 заявлена цефдинира натриевая соль и способ ее получения. В другом китайском патенте CN 1,251,590 описывается соль, полученная синтезом цефдинира и дициклогексиламина. Еще в одном китайском патенте CN 1,512,996 описан сульфат или мезилат цефдинира. В патенте США 4,559,334 описывается цефдинира соль, содержащая натрий, калий, кальций, магний, аммоний, органический аммоний, кислоту хлористоводородную, кислоту серную, с добавлением броматов, кислоту фосфорную, кислоту муравьиную, кислоту уксусную, кислоту трифторуксусную, кислоту малеиновую, кислоту винную, кислоту метансульфоновую, кислоту бензойную, аргинин, кислоту аспарагиновую, кислоту глутаминовую. В патенте KR 20070088757 описывается способ получения цефдинира цезиевой соли с целью очищения цефдинира. В патенте DE 60311869 описывается способ получения цефдинира фосфата с целью очищения цефдинира.

[0006] Основные соли цефдинира характеризуются низкой стабильностью.

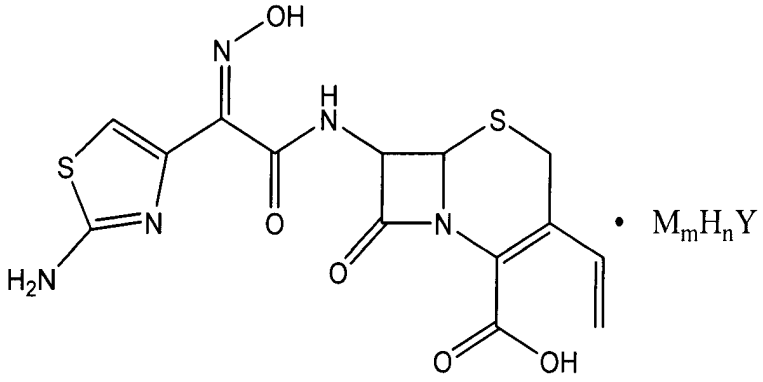
[0007] Соли цефдинира, охарактеризованные в приведенных выше патентах,

представляющих предшествующий уровень техники, направлены, главным образом, на очищение цефдинира. На данный момент в публикациях нет сведений о кислых солях цефдинира или об их положительных свойствах.

[0008] В связи с вышеизложенными проблемами целью настоящего изобретения является получение кислой соли цефдинира с высокой растворимостью и биодоступностью.

[0009] Другой целью изобретения является разработка способа получения кислой соли цефдинира с высокой растворимостью и биодоступностью.

[0010] Для достижения указанного технического результата согласно одному объекту изобретения предлагается Формула 1, которая представляет кислую соль цефдинира:




Формула I

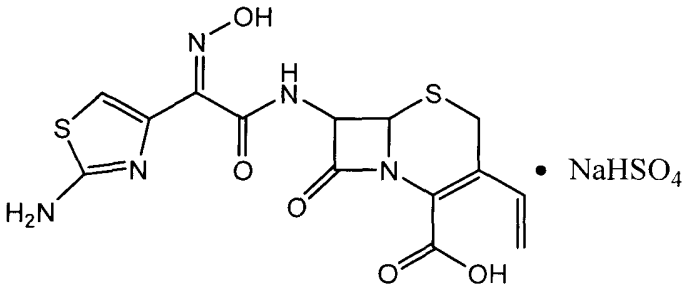
[0011] в которой M представляет $Na^+$, $K^+$, $NH4^+$ или $Cs^+$; и 1) если Y представляет $SO_4^{2-}$ и m=1, n=1; если m=0.5, n=1.5; 2) если Y представляет $PO_4^{3-}$, m=1, n=2.

[0012] Согласно другому объекту изобретения предлагается способ получения кислой соли цефдинира. Способ предусматривает контактирование цефдинира с кислотой и соединением щелочного металла или соединением аммония. Если кислота или кислая соль содержит сульфатную группу, получают препарат цефдинира сернокислую соль. Если кислота или кислая соль содержит фосфатную группу, получают препарат цефдинира фосфорнокислую соль.

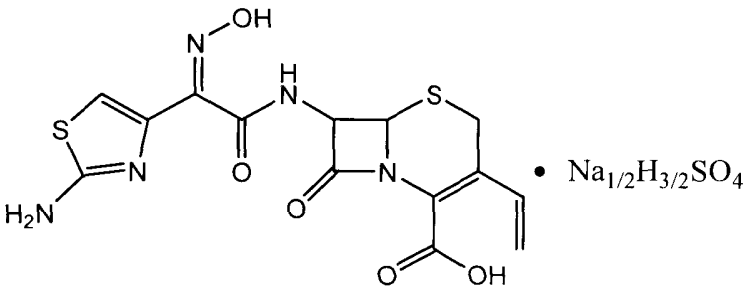
[0013] В классе препаратов, соответствующих данному варианту осуществления изобретения, цефдинира сернокислую соль получают следующим образом. 1) Смешивают цефдинир с эквимолярным количеством кислоты серной, затем прибавляют соединение щелочного металла при молярном соотношении с цефдиниром 0.5:1 или 1:1. Полученный при этом продукт представляет собой концентрированный, кристаллизованный с помощью простого эфира, отфильтрованный и высушенный цефдинир натрия гидро(1 или 0.5)сульфат(1 или 1.5), цефдинир калия гидро(1 или 0.5)сульфат(1 или 1.5), или цефдинир цезия гидро(1 или 0.5)сульфат(1 или 1.5). 2) Смешивают цефдинир с эквимолярным количеством кислоты серной, затем прибавляют аммония ацетат, аммония пропионат, газообразный аммиак, раствор аммиака водный при соотношении с цефдиниром 0.5:1 или 1:1. Получаемый продукт представляет собой концентрированный, кристаллизованный с помощью простого эфира, отфильтрованный и высушенный цефдинир аммония гидро(1 или 0.5)сульфат(1 или 1.5). 3) Смешивают цефдинир с эквимолярным количеством натрия бисульфата (натрия гидросульфата), калия бисульфата (калия гидросульфата) или аммония бисульфата (аммония гидросульфата). Получают продукт, который представляет собой концентрированную, кристаллизованную с помощью простого эфира, отфильтрованную и высушенную

цефдинира сернокислую соль.

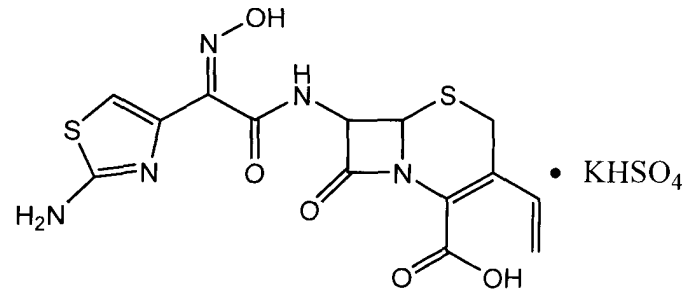
[0014] В классе препаратов, соответствующих данному варианту осуществления изобретения, цефдинира сернокислая соль представлена следующими формулами:



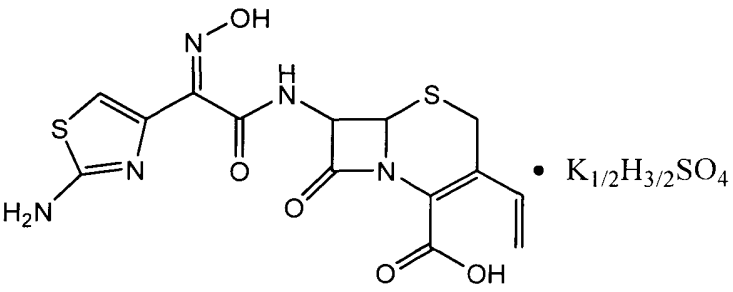

• $NaHSO_4$



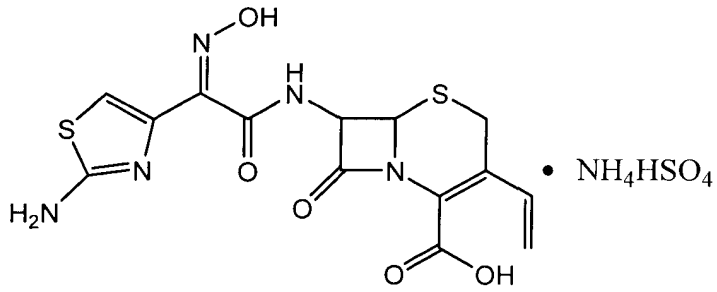

• $Na_{1/2}H_{3/2}SO_4$



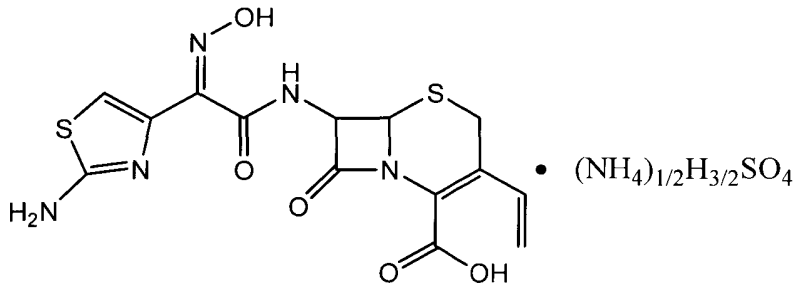

• $KHSO_4$



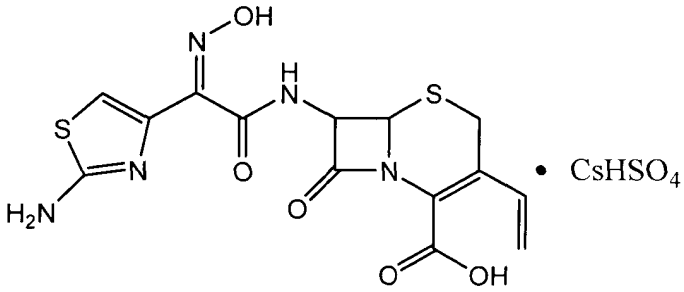

• $K_{1/2}H_{3/2}SO_4$



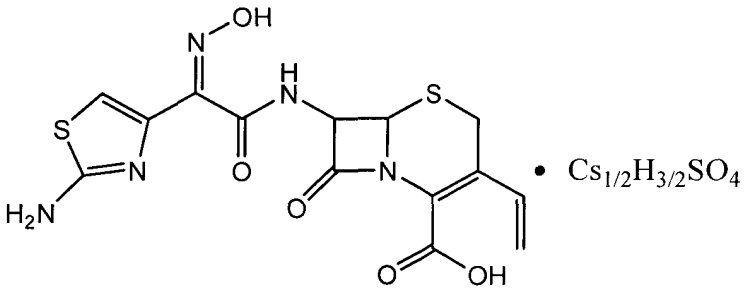

• $NH_4HSO_4$




• $(NH_4)_{1/2}H_{3/2}SO_4$



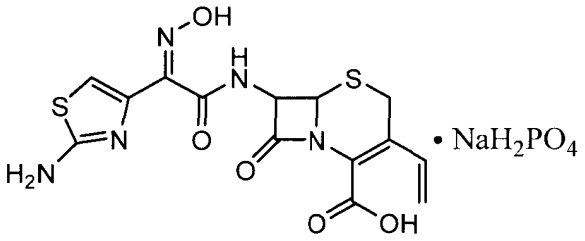

• $CsHSO_4$



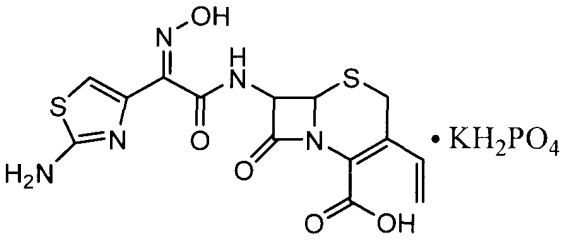

• $Cs_{1/2}H_{3/2}SO_4$

[0015] В классе препаратов, соответствующих данному варианту осуществления изобретения, цефдинира фосфорнокислую соль получают следующим образом. 1) Смешивают цефдинир с эквимолярным количеством кислоты фосфорной, затем прибавляют соединение щелочного металла при молярном соотношении с цефдиниром 1:1. Получаемый при этом продукт представляет собой концентрированный, кристаллизованный с помощью простого эфира, отфильтрованный и высушенный цефдинир натрия дигидрофосфат, цефдинир калия дигидрофосфат или цефдинир цезия дигидрофосфат. 2) Смешивают цефдинир с эквимолярным количеством кислоты фосфорной, затем прибавляют аммония ацетат, аммония пропионат, газообразный аммиак, раствор аммиака водный при молярном соотношении с цефдиниром 1:1. При этом получают продукт, представляющий собой концентрированный, кристаллизованный с помощью простого эфира, отфильтрованный и высушенный цефдинир аммония дигидрофосфат. 3) Смешивают цефдинир с эквимолярным количеством натрия дигидрофосфата, калия дигидрофосфата или аммония дигидрофосфата. Получают продукт, представляющий собой концентрированный, кристаллизованный с помощью простого эфира, отфильтрованный и высушенный цефдинир натрия дигидрофосфат, цефдинир калия дигидрофосфат или цефдинир аммония дигидрофосфат.

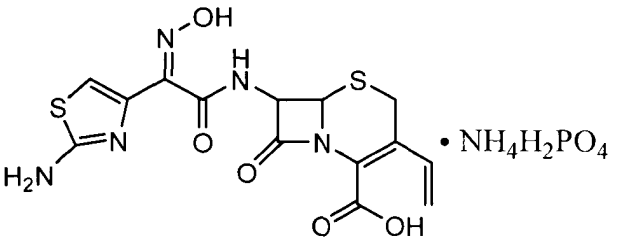
[0016] В классе препаратов, соответствующих данному варианту осуществления изобретения, цефдинира фосфорнокислая соль представлена следующими формулами:



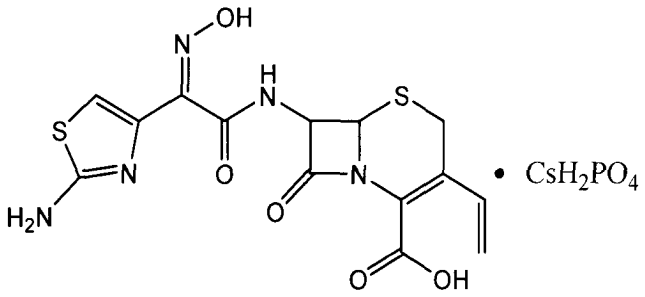
Цефдинир натрия дигидрофосфат



Цефдинир калия дигидрофосфат



Цефдинир аммония дигидрофосфат



Цефдинир цезия дигидрофосфат

[0017] В классе препаратов, соответствующих данному варианту осуществления изобретения, соединение щелочного металла выбирают из группы, содержащей натрия метилат, калия метилат, цезия метилат, натрия этилат, калия этилат, цезия этилат, натрия пропилат, калия пропилат, цезия пропилат, натрия бутилат, калия бутилат, цезия бутилат, натрия изопропилат, калия изопропилат, цезия изопропилат, натрия трет-бутилат, калия трет-бутилат, цезия трет-бутилат, натрия ацетат, калия ацетат, цезия ацетат, натрия пропионат, калия пропионат, цезия пропионат, натрия бутират, калия бутират, цезия бутират, натрия гидроксид, калия гидроксид и цезия гидроксид.

[0018] В классе препаратов, соответствующих данному варианту осуществления изобретения, соединение аммония выбирают из группы, содержащей аммиак, раствор аммиака водный, аммония ацетат, аммония пропионат и аммония бутират.

[0019] В классе препаратов, соответствующих данному варианту осуществления изобретения, цефдинира гидросульфат (сернокислая соль) содержит (-)-(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-гидроксиимино-ацетиламино)-8-оксо-3-винил-5-тиа-1-азабицикло(4.2.0)окт-2-ен-2-карбоновой кислоты натрия бисульфат, (-)-(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-гидроксиимино-ацетиламино)-8-оксо-3-винил-5-тиа-1-азабицикло(4.2.0)окт-2-ен-2-карбоновой кислоты калия бисульфат, (-)-(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-гидроксиимино-ацетиламино)-8-оксо-3-винил-5-тиа-1-азабицикло(4.2.0)окт-2-ен-2-карбоновой кислоты аммония бисульфат и (-)-(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-гидроксиимино-ацетиламино)-8-оксо-3-винил-5-тиа-1-азабицикло(4.2.0)окт-2-ен-2-карбоновой кислоты цезия бисульфат. Цефдинира сернокислая соль, кроме того, содержит (-)-(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-гидроксиимино-ацетиламино)-8-оксо-3-винил-5-тиа-1-азабицикло(4.2.0)окт-2-ен-2-карбоновой кислоты натрия гидро(0.5)сульфат(1.5), (-)-(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-гидроксиимино-ацетиламино)-8-оксо-3-винил-5-тиа-1-азабицикло(4.2.0)окт-2-ен-2-карбоновой кислоты калия гидро(0.5)сульфат(1.5), (-)-(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-гидроксиимино-ацетиламино)-8-оксо-3-винил-5-тиа-1-азабицикло(4.2.0)окт-2-ен-2-карбоновой кислоты аммония гидро(0.5)сульфат(1.5) и (-)-(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-гидроксиимино-ацетиламино)-8-оксо-3-винил-5-тиа-1-азабицикло(4.2.0)окт-2-ен-2-карбоновой кислоты цезия гидро(0.5)сульфат(1.5).

[0020] В классе препаратов, соответствующих другому варианту осуществления изобретения, цефдинира дигидрофосфат (фосфорнокислая соль) содержит (-)-(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-гидроксиимино-ацетиламино)-8-оксо-3-винил-5-тиа-1-азабицикло(4.2.0)окт-2-ен-2-карбоновой кислоты натрия дигидрофосфат, (-)-(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-гидроксиимино-ацетиламино)8-оксо-3-винил-5-тиа-1-азабицикло(4.2.0)окт-2-ен-2-карбоновой кислоты калия дигидрофосфат и (-)-(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-гидроксиимино-ацетиламино)-8-оксо-3-винил-5-тиа-1-азабицикло(4.2.0)окт-2-ен-2-карбоновой кислоты аммония дигидрофосфат и (-)-(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-аминотиазол-4-ил)-2-гидроксиимино-ацетиламино)-8-оксо-3-винил-5-тиа-1-азабицикло(4.2.0)окт-2-ен-2-карбоновой кислоты цезия дигидрофосфат.

[0021] Преимущества предложенного технического решения согласно настоящему изобретению изложены ниже.

[0022] Цефдинира сернокислая соль и цефдинира фосфорнокислая соль, соответствующие формуле I и полученные в соответствии с заявляемым способом, обладают более хорошей стабильностью, хорошей растворимостью, в результате чего их биодоступность значительно возросла. Соли по формуле I могут применяться перорально или в виде инъекций.

[0023] Температура плавления солей на данный момент находится на стадии продолжения изучения. Установлено, что при температуре более 203°C соли, соответствующие формуле I и полученные в соответствии с заявляемым способом, желтеют, при температуре более 270°C приобретают бурую (коричневую) окраску, а при температуре 303°C соли не исчезают, т.е. обладают повышенной стабильностью.

[0024] Соль Цефдинир натрия, которая приведена в описании к патенту CN 1,415,615 A, желтеет при температуре около 160°C, чернеет при температуре 190°C и, в конечном счете, исчезает.

Сульфатная и фосфорная соли цефдинира, которые приведены в описаниях к заявкам WO 02/098884, WO 2004/056835, желтеют при температуре около 180°C, чернеют при температуре 220°C и, в конечном счете, исчезают.

Технический результат заявляемой группы изобретений, связанных единым

изобретательским замыслом, в сравнении с известным предшествующим уровнем техники, представляет собой увеличение биодоступности и стабильности.

[0025] Цефдинир характеризуется широким спектром антимикробной активности и хорошей антибактериальной активностью против грамположительных и грамотрицательных бактерий, таких как Moraxella catarrhalis, Klebsiella pneumoniae, proteobacteria и Escherichia coli. Кроме того, цефдинир стабилен к действию β-лактамаз, препарат также может убивать некоторые бактерии, способные синтезировать ферменты. Учитывая хорошую растворимость в воде солей, их можно изготавливать как в виде твердых лекарственных форм, так и в виде инъекционных форм.

[0026] Предлагаемый способ получения солей характеризуется устойчивостью технологического процесса и достаточной степенью реализуемости технологии изготовления. Предлагаемые соединения (соли) имеют хорошую растворимость и высокую биодоступность, при этом демонстрируют высокую активность и высокую эффективность в клинической практике.

[0027] Другие цели и преимущества изобретения будут наглядно проиллюстрированы в нижеследующем подробном описании экспериментов, в которых характеризуется цефдинира соль и способ ее получения. Необходимо отметить, что примеры, которые приводятся ниже, даны с целью раскрытия сущности изобретения, но не ограничивают тем самым изобретение. Следует учитывать, что возможны различные другие варианты осуществления изобретения в пределах его сущности.

Пример 1

[0028] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 2.0 г цефдинира и 20 мл метанола безводного и перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.496 г кислоты серной разбавляют 10 мл метанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь, сосуд с которой предварительно помещают в ледяную баню. После того как раствор станет прозрачным, прибавляют 0.273 г натрия метилата и дают возможность смеси прореагировать в течение 15 мин. Затем метанол удаляют отгоном при температуре 35°C под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью простого эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир натрия гидросульфат, где Y представляет собой $NaHSO_4$ при m=n=1. Выход готового продукта составляет 99%, при содержании 98.7% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 2

[0029] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 2.0 г цефдинира и 20 мл этанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.496 г кислоты серной разбавляют 10 мл этанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь, сосуд с которой предварительно помещают в ледяную баню. После того как раствор станет прозрачным, прибавляют 0.1365 г натрия метилата и дают возможность смеси прореагировать в течение 15 мин. Затем этанол удаляют отгоном при температуре 35°C под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью простого эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир натрия гидро(0,5)сульфат(1,5), где Y представляет собой $Na_{1/2}H_{3/2}SO_4$ при m=0,5; n=1,5. Выход готового продукта составляет 98.1%, при содержании 98.4% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 3

[0030] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 2.0 г цефдинира и 20

мл метанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.496 г кислоты серной разбавляют 10 мл метанола безводного и полученный раствор по каплям, медленно вводят в гомогенную смесь, сосуд с которой предварительно помещают в ледяную баню. После того как раствор станет прозрачным, прибавляют 0.355 г калия метилата и дают возможность смеси прореагировать в течение 15 мин. Затем метанол удаляют отгоном при температуре 40°С под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью простого эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир калия гидросульфат где Y представляет собой $KHSO_4$ при m=n=1. Выход готового продукта составляет 98%, при содержании 98.3% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 4

[0031] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 2.0 г цефдинира и 20 мл ацетона безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.496 г кислоты серной разбавляют 10 мл ацетона безводного и полученный раствор по каплям, медленно вводят в гомогенную смесь, сосуд с которой предварительно помещают в ледяную баню. После того как раствор станет прозрачным, прибавляют 0.1775 г калия метилата и дают возможность смеси прореагировать в течение 15 мин. Затем ацетон удаляют отгоном при температуре 40°С под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью простого эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир калия гидро(0,5)сульфат(1,5) где Y представляет собой $K_{1/2}H_{3/2}SO_4$ при m= 0,5; n=1,5. Выход готового продукта составляет 96.5%, при содержании 97.1% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 5

[0032] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 2.0 г цефдинира и 20 мл метанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.496 г кислоты серной разбавляют 10 мл метанола безводного и полученный раствор по каплям, медленно вводят в гомогенную смесь, сосуд с которой предварительно помещают в ледяную баню. После того как раствор станет прозрачным, заполняют сосуд газообразным аммиаком в количестве 0.086 г и дают возможность смеси прореагировать в закрытом сосуде в течение 15 мин. Затем метанол удаляют отгоном при температуре 30°С под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью гексана и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир аммония гидросульфат, где Y представляет собой $NH_4HSO_4$ при m=n=1. Выход готового продукта составляет 96.4%, при содержании 98.6% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 6

[0033] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 2.0 г цефдинира и 20 мл этанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.496 г кислоты серной разбавляют 10 мл этанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь, сосуд с которой предварительно помещают в ледяную баню. После того как раствор станет прозрачным, заполняют сосуд газообразным аммиаком в количестве 0.043 г и дают возможность смеси прореагировать в закрытом сосуде в течение 15 мин. Затем этанол удаляют отгоном при температуре 30°С под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью петролейного эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка.

Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир аммония гидро(0,5)сульфат (1,5), где Y представляет собой $(NH_4)_{1/2}H_{3/2}SO_4$ при m=0,5; n=1,5. Выход готового продукта составляет 96.7%, при содержании 97.7% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 7

[0034] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 2.0 г цефдинира и 20 мл этанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.516 г натрия гидросульфата смешивают с 30 мл этанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, этанол удаляют отгоном при температуре 35°C под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью простого эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир натрия гидросульфат, где Y представляет собой $NaHSO_4$ при m=n=1. Выход продукта составляет 97%, при содержании 98.4% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 8

[0035] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 2.0 г цефдинира и 20 мл метанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.689 г калия гидросульфата смешивают с 30 мл метанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, метанол удаляют отгоном при температуре 35°C под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью петролейного эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир калия гидросульфат, где Y представляет собой $KHSO_4$ при m=n=1. Выход готового продукта составляет 97%, при содержании 98% и чистоте продукта большей или равной 99%.

Пример 9

[0036] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 2.0 г цефдинира и 20 мл метанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.582 г аммония гидросульфата смешивают с 30 мл метанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, метанол удаляют отгоном при температуре 35°C под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью простого эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир аммония гидросульфат, где Y представляет собой $NH_4HSO_4$ при m=n=1. Выход готового продукта составляет 98%, при содержании 98.7% и чистоте продукта, которая больше или равна 99%.

Пример 10

[0037] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 2.0 г цефдинира и 20 мл этанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.496 г кислоты фосфорной разбавляют 10 мл этанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь, сосуд с которой предварительно помещают в ледяную баню. После того как раствор станет прозрачным, прибавляют 0.273 г натрия метилата и дают возможность смеси прореагировать в течение 15 мин. Затем этанол удаляют отгоном при температуре 35°C под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью простого эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают

цефдинир натрия дигидрофосфат, где Y представляет собой $NaH_2PO_4$ при m=1, n=2. Выход готового продукта составляет 96%, при содержании 98.5% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 11

[0038] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 2.0 г цефдинира и 20 мл метанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.4966 г кислоты фосфорной разбавляют 10 мл метанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь, сосуд с которой предварительно помещают в ледяную баню. После того как раствор станет прозрачным, прибавляют 0.355 г калия метилата и дают возможность смеси прореагировать в течение 15 мин. Затем метанол удаляют отгоном при температуре 40°C под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью петролейного эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир калия дигидрофосфат, где Y представляет собой $KH_2PO_4$ при m=1, n=2. Выход готового продукта составляет 96.8%, при содержании 98.7% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 12

[0039] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 2.0 г цефдинира и 20 мл ацетона безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.4966 г кислоты фосфорной разбавляют 10 мл ацетона безводного и полученный раствор по каплям, медленно вводят в гомогенную смесь, сосуд с которой предварительно помещают в ледяную баню. После того как раствор станет прозрачным, заполняют сосуд газообразным аммиаком в количестве 0.086 г и дают возможность смеси прореагировать в течение 25 мин в закрытом сосуде. Затем ацетон удаляют отгоном при температуре 30°C под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью простого эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир аммония дигидрофосфат, где Y представляет собой $NH_4H_2PO_4$ при m=1, n=2. Выход готового продукта составляет 92.4%, при содержании 98.6% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 13

[0040] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 2.0 г цефдинира и 20 мл метанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.607 г натрия дигидрофосфата смешивают с 40 мл метанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, метанол удаляют отгоном при температуре 35°C под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью гексана и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир натрия дигидрофосфат, где Y представляет собой $NaH_2PO_4$ при m=1, n=2. Выход готового продукта составляет 96.8%, при содержании 98.7% и чистоте, большей или равной 99%.

Пример 14

[0041] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 2.0 г цефдинира и 20 мл диметилформамида (DMF), перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.607 г натрия дигидрофосфата смешивают с 40 мл DMF, и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, DMF удаляют отгоном при температуре 35°C под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью гексана и делительной воронки и перемешивают до

получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир натрия дигидрофосфат, где Y представляет собой $NaH_2PO_4$ при m=1, n=2. Выход готового продукта составляет 96.7%, при содержании 97.5% и чистоте, большей или равной 99%.

Пример 15

[0042] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 2.0 г цефдинира и 20 мл этанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.688 г калия дигидрофосфата смешивают с 30 мл этанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, этанол удаляют отгоном при температуре 35°C под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью петролейного эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир калия дигидрофосфат, где Y представляет собой $KH_2PO_4$ при m=1, n=2. Выход готового продукта составляет 93.6%, при содержании 98.7% и чистоте, большей или равной 99%.

Пример 16

[0043] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 2.0 г цефдинира и 20 мл диметилсульфоксида (DMSO), перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.688 г калия дигидрофосфата смешивают с 30 мл DMSO, и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, DMSO удаляют отгоном при температуре 35°C под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью петролейного эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир калия дигидрофосфат, где Y представляет собой $KH_2PO_4$ при m=1, n=2. Выход готового продукта составляет 95.4%, при содержании 97.2% и чистоте, большей или равной 99%.

Пример 17

[0044] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 2.0 г цефдинира и 20 мл этанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.582 г аммония дигидрофосфата смешивают с 30 мл этанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, этанол удаляют отгоном при температуре 35°C под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью простого эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир аммония дигидрофосфат, где Y представляет собой $NH_4H_2PO_4$ при m=1, n=2. Выход готового продукта составляет 96.4%, при содержании 98.7% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 18

[0045] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 5.06 ммоль цефдинира и 20 мл этанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.496 г кислоты серной смешивают с 10 мл этанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, прибавляют 5.06 ммоль натрия этилата и дают возможность смеси прореагировать в течение 15 мин. Затем этанол удаляют отгоном при температуре 35°C под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью простого эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир натрия гидросульфат, где Y представляет собой

$NaHSO_4$ при m=1, n=1. Выход готового продукта составляет 98.2%, при содержании 98.3% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 19

[0046] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 5.06 ммоль цефдинира и 20 мл этанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.496 г кислоты серной смешивают с 10 мл этанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, прибавляют 2.53 ммоль калия пропилата и дают возможность смеси прореагировать в течение 15 мин. Затем этанол удаляют отгоном при температуре 35°C под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью простого эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир калия гидро(0,5)сульфат(1,5), где Y представляет собой $K_{1/2}H_{3/2}SO_4$ при m=0,5, n=1,5. Выход готового продукта составляет 98.3%, при содержании 98.8% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 20

[0047] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 5.06 ммоль цефдинира и 20 мл ацетона безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.496 г кислоты серной смешивают с 10 мл ацетона безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, прибавляют 5.06 ммоль цезия бутилата и дают возможность смеси прореагировать в течение 15 мин. Затем ацетон удаляют отгоном при температуре 40°C под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью простого эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир цезия гидросульфат, где Y представляет собой $CsHSO_4$ при m=1, n=1. Выход готового продукта составляет 97.3%, при содержании 98.5% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 21

[0048] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 5.06 ммоль цефдинира и 20 мл ацетона безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.496 г кислоты серной смешивают с 10 мл ацетона безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, прибавляют 2.53 ммоль калия изопропилата и дают возможность смеси прореагировать в течение 15 мин. Затем ацетон удаляют отгоном при температуре 40°C под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью простого эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир калия гидро(0,5)сульфат(1,5), где Y представляет собой $K_{1/2}H_{3/2}SO_4$ при m=0,5, n=1,5. Выход готового продукта составляет 96.5%, при содержании 97.1% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 22

[0049] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 5.06 ммоль цефдинира и 20 мл метанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.496 г кислоты серной смешивают с 10 мл метанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, прибавляют 2.53 ммоль раствора аммиака водного и дают возможность смеси прореагировать в течение 15 мин. Затем метанол удаляют отгоном при температуре 30°C под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью гексана и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка.

Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир аммония гидросульфат, где Y представляет собой $NH_4HSO_4$. Выход готового продукта составляет 96.4% при содержании 98.6% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 23

[0050] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 5.06 ммоль цефдинира и 20 мл этанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.496 г кислоты серной смешивают с 10 мл этанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, прибавляют 5.06 ммоль натрия трет-бутилата и дают возможность смеси прореагировать в течение 15 мин. Затем этанол удаляют отгоном при температуре 35°С под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью простого эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир натрия гидросульфат, где Y представляет собой $NaHSO_4$ при n=m=1. Выход готового продукта составляет 98.6%, при содержании 97.3% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 24

[0051] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 5.06 ммоль цефдинира и 20 мл этанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.496 г кислоты серной смешивают с 10 мл этанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, прибавляют 2.53 ммоль калия ацетата и дают возможность смеси прореагировать в течение 15 мин. Затем этанол удаляют отгоном при температуре 35°С под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью простого эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир калия гидро(0,5сульфат(1,5), где Y представляет собой $K_{1/2}H_{3/2}SO_4$ при m=0,5, n=1,5. Выход готового продукта составляет 95.3%, при содержании 97.8% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 25

[0052] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 5.06 ммоль цефдинира и 20 мл ацетона безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.496 г кислоты серной смешивают с 10 мл ацетона безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, прибавляют 5.06 ммоль цезия пропионата и дают возможность смеси прореагировать в течение 15 мин. Затем ацетон удаляют отгоном при температуре 40°С под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью простого эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир цезия гидросульфат, где Y представляет собой $CsHSO_4$ при m=n=1. Выход готового продукта составляет 96.3%, при содержании 98.4% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 26

[0053] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 5.06 ммоль цефдинира и 20 мл ацетона безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.496 г кислоты серной смешивают с 10 мл ацетона безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, прибавляют 2.53 ммоль натрия изопропилата и дают возможность смеси прореагировать в течение 15 мин. Затем ацетон удаляют отгоном при температуре 40°С под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью простого эфира и делительной

воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир натрия гидро(0,5)сульфат(1,5), где Y представляет собой $Na_{1/2}H_{3/2}SO_4$ при m=0,5, n=1,5. Выход готового продукта составляет 96.5%, при содержании 97.1% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 27

[0054] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 5.06 ммоль цефдинира и 20 мл этанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.496 г кислоты серной смешивают с 10 мл этанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, прибавляют 5.06 ммоль натрия трет-бутилата и дают возможность смеси прореагировать в течение 15 мин. Затем этанол удаляют отгоном при температуре 35°C под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью простого эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир натрия гидро(0,5)сульфат(1,5), где Y представляет собой $Na_{1/2}H_{3/2}SO_4$ при m=0,5, n=1,5. Выход готового продукта составляет 96.6%, при содержании 96.7% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 28

[0055] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 5.06 ммоль цефдинира и 20 мл этанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.496 г кислоты фосфорной смешивают с 10 мл этанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, прибавляют 5.06 ммоль натрия этилата и дают возможность смеси прореагировать в течение 15 мин. Затем этанол удаляют отгоном при температуре 35°C под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью простого эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир натрия дигидрофосфат, где Y представляет собой $NaH_2PO_4$ при m=1, n=2. Выход готового продукта составляет 96.8%, при содержании 97.5% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 29

[0056] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 5.06 ммоль цефдинира и 20 мл метанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.4966 г кислоты фосфорной смешивают с 10 мл метанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, прибавляют 5.06 ммоль калия пропилата, дают возможность смеси прореагировать в течение 15 мин. Затем метанол удаляют отгоном при температуре 40°C под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью петролейного эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир калия гидросульфат, где Y представляет собой $KHSO_4$ при m=n=1. Выход готового продукта составляет 97.3%, при содержании 96.5% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 30

[0057] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 5.06 ммоль цефдинира и 20 мл ацетона безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.4966 г кислоты фосфорной смешивают с 10 мл ацетона безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, прибавляют 5.06 ммоль раствора аммиака водного и дают возможность смеси прореагировать в течение 25 мин. Затем ацетон удаляют отгоном при температуре

30°C под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью простого эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир аммония дигидрофосфат, где Y представляет собой $NH_4H_2PO_4$ при m=1, n=2. Выход готового продукта составляет 95.4%, при содержании 96.6% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 31

[0058] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 5.06 ммоль цефдинира и 20 мл этанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.496 г кислоты фосфорной смешивают с 10 мл этанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, прибавляют 5.06 ммоль цезия бутилата и дают возможность смеси прореагировать в течение 15 мин. Затем этанол удаляют отгоном при температуре 35°C под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью простого эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир цезия дигидрофосфат, где Y представляет собой $CsH_2PO_4$ при m=1, n=2. Выход готового продукта составляет 96.8%, при содержании 97.5% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 32

[0059] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 5.06 ммоль цефдинира и 20 мл метанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.4966 г кислоты фосфорной смешивают с 10 мл метанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, прибавляют 5.06 ммоль калия изопропилата и дают возможность смеси прореагировать в течение 15 мин. Затем метанол удаляют отгоном при температуре 40°C под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью петролейного эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир калия дигидрофосфат, где Y представляет собой $KH_2PO_4$ при m=1, n=2. Выход готового продукта составляет 97.5%, при содержании 97.3% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 33

[0060] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 5.06 ммоль цефдинира и 20 мл этанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.496 г кислоты фосфорной смешивают с 10 мл этанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, прибавляют 5.06 ммоль натрия трет-бутилата и дают возможность смеси прореагировать в течение 15 мин. Затем этанол удаляют отгоном при температуре 35°C под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью петролейного эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир натрия дигидрофосфат, где Y представляет собой $NaH_2PO_4$ при m=1, n=2. Выход готового продукта составляет 98.1%, при содержании 97.6% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 34

[0061] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 5.06 ммоль цефдинира и 20 мл метанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.4966 г кислоты фосфорной смешивают с 10 мл метанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, прибавляют 5.06 ммоль калия ацетата и дают возможность смеси

прореагировать в течение 15 мин. Затем метанол удаляют отгоном при температуре 40°С под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью петролейного эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир калия дигидрофосфат, где Y представляет собой $KH_2PO_4$ при m=1, n=2. Выход готового продукта составляет 93.6%, при содержании 96.3% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 35

[0062] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 5.06 ммоль цефдинира и 20 мл метанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.4966 г кислоты фосфорной смешивают с 10 мл метанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, прибавляют 5.06 ммоль натрия ацетата и дают возможность смеси прореагировать в течение 15 мин. Затем метанол удаляют отгоном при температуре 40°С под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью петролейного эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир натрия дигидрофосфат, где Y представляет собой $NaH_2PO_4$ при m=1, n=2. Выход готового продукта составляет 92.6%, при содержании 97.3% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 36

[0063] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 5.06 ммоль цефдинира и 20 мл этанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.496 г кислоты фосфорной смешивают с 10 мл этанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, прибавляют 5.06 ммоль натрия трет-пропионата и дают возможность смеси прореагировать в течение 15 мин. Затем этанол удаляют отгоном при температуре 35°С под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью петролейного эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир натрия дигидрофосфат, где Y представляет собой $NaH_2PO_4$ при m=1, n=2. Выход готового продукта составляет 95.2%, при содержании 98.6% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 37

[0064] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 5.06 ммоль цефдинира и 20 мл метанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.4966 г кислоты фосфорной смешивают с 10 мл метанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, прибавляют 5.06 ммоль калия бутирата и дают возможность смеси прореагировать в течение 15 мин. Затем метанол удаляют отгоном при температуре 40°С под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью петролейного эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир калия дигидрофосфат, где Y представляет собой $KH_2PO_4$ при m=1, n=2. Выход готового продукта составляет 92.6%, при содержании 98.3% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 38

[0065] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 5.06 ммоль цефдинира и 20 мл метанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.4966 г кислоты фосфорной смешивают с 10 мл метанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет

прозрачным, прибавляют 5.06 ммоль цезия бутирата и дают возможность смеси прореагировать в течение 15 мин. Затем метанол удаляют отгоном при температуре 40°C под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью петролейного эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир калия дигидрофосфат, где Y представляет собой $KH_2PO_4$ при m=1, n=2. Выход готового продукта составляет 92.6%, при содержании 97.3% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 39

[0066] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 5.06 ммоль цефдинира и 20 мл этанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.496 г кислоты фосфорной смешивают с 10 мл этанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, прибавляют 5.06 ммоль натрия трет-гидроксид и дают возможность смеси прореагировать в течение 15 мин. Затем этанол удаляют отгоном при температуре 35°C под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью простого эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир натрия дигидрофосфат, где Y представляет собой $NaH_2PO_4$ при m=1, n=2. Выход продукта составляет 97.2%, при содержании 96.2% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

[0067]

Пример 40

[0068] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 5.06 ммоль цефдинира и 20 мл метанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.4966 г кислоты фосфорной смешивают с 10 мл метанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, прибавляют 5.06 ммоль калия гидроксида и дают возможность смеси прореагировать в течение 15 мин. Затем метанол удаляют отгоном при температуре 40°C под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью петролейного эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир калия дигидрофосфат, где Y представляет собой $KH_2PO_4$ при m=1, n=2. Выход продукта составляет 90.6%, при содержании 97.7% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 41

[0069] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 5.06 ммоль цефдинира и 20 мл метанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.4966 г кислоты фосфорной смешивают с 10 мл метанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, прибавляют 5.06 ммоль цезия гидроксида и дают возможность смеси прореагировать в течение 15 мин. Затем метанол удаляют отгоном при температуре 40°C под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью петролейного эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир цезия дигидрофосфат, где Y представляет собой $CsH_2PO_4$ при m=1, n=2. Выход готового продукта составляет 89.6%, при содержании 98.3% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 42

[0070] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 5.06 ммоль цефдинира и 20 мл этанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 5.06 ммоль

кислоты серной смешивают с 10 мл этанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, прибавляют 5.06 ммоль натрия трет-бутилата и дают возможность смеси прореагировать в течение 15 мин. Затем этанол удаляют отгоном при температуре 35°C под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью простого эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир натрия гидросульфат, где Y представляет собой $NaHSO_4$ при m=1, n=1. Выход готового продукта составляет 96.2%, при содержании 98.5% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 43

[0071] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 5.06 ммоль цефдинира и 20 мл метанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 5.06 ммоль кислоты серной смешивают с 10 мл метанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, прибавляют 5.06 ммоль калия гидроксида и дают возможность смеси прореагировать в течение 15 мин. Затем метанол удаляют отгоном при температуре 40°C под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью петролейного эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир натрия гидросульфат, где Y представляет собой $NaHSO_4$ при m=1, n=1. Выход готового продукта составляет 90.6%, при содержании 97.7% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 44

[0072] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 5.06 ммоль цефдинира и 20 мл этанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 5.06 ммоль кислоты серной смешивают с 10 мл этанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, прибавляют 5.06 ммоль цезия гидроксида и дают возможность смеси прореагировать в течение 15 мин. Затем этанол удаляют отгоном при температуре 40°C под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью петролейного эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир цезия гидросульфат, где Y представляет собой $CsHSO_4$ при m=1, n=1. Выход готового продукта составляет 87.6%, при содержании 98.7% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 45

[0073] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 5.06 ммоль цефдинира и 20 мл метанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 5.06 ммоль кислоты серной смешивают с 10 мл метанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, прибавляют 5.06 ммоль аммония ацетата и дают возможность смеси прореагировать в течение 15 мин. Затем метанол удаляют отгоном при температуре 40°C под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью петролейного эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир аммония гидросульфат, где Y представляет собой $NH_4HSO_4$ при m=1, n=1. Выход готового продукта составляет 91.6%, при содержании 98.7% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 46

[0074] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 5.06 ммоль цефдинира

и 20 мл этанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 5.06 ммоль кислоты серной смешивают с 10 мл этанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, прибавляют 5.06 ммоль аммония пропионата и дают возможность смеси прореагировать в течение 15 мин. Затем этанол удаляют отгоном при температуре 40°C под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью петролейного эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир аммония гидросульфат, где Y представляет собой $NH_4HSO_4$ при m=1, n=1. Выход готового продукта составляет 89.6%, при содержании 98.1% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 47

[0075] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 5.06 ммоль цефдинира и 20 мл этанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.496 г кислоты фосфорной смешивают с 10 мл этанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, прибавляют 5.06 ммоль аммония ацетата и дают возможность смеси прореагировать в течение 15 мин. Затем, метанол удаляют отгоном при температуре 35°C под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью простого эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир аммония дигидрофосфат, где Y представляет собой $NH_4H_2PO_4$ при m=1, n=2. Выход готового продукта составляет 94.2%, при содержании 97.6% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Пример 48

[0076] В реакционный сосуд вместимостью 100 мл помещают 5.06 ммоль цефдинира и 20 мл этанола безводного, перемешивают до получения гомогенной смеси. 0.496 г кислоты фосфорной смешивают с 10 мл этанола безводного и полученный раствор медленно, по каплям, вводят в гомогенную смесь. После того как раствор станет прозрачным, прибавляют 5.06 ммоль аммония ацетата и дают возможность смеси прореагировать в течение 15 мин. Затем метанол удаляют отгоном при температуре 35°C под вакуумом. Раствор концентрируют, кристаллизуют с помощью петролейного эфира и делительной воронки и перемешивают до получения твердого сухого остатка. Твердый сухой остаток высушивают и получают цефдинир аммония дигидрофосфат, где Y представляет собой $NH_4H_2PO_4$ при m=1, n=2. Выход готового продукта составляет 89.2%, при содержании 98.6% и чистоте продукта, большей или равной 99%.

Промышленная применимость

[0077] Цефдинир мало растворим в воде. Растворимость соединений согласно настоящему изобретению возросла до 100 раз. Технологический процесс получения цефдинира кислой соли по настоящей группе изобретений стабилен. В Таблице 1 указана растворимость соединений, приведенных в описании изобретения.

Таблица 1

| No. | Соединение | Растворимость |
|---|---|---|
| 1 | Цефдинир натрия гидро(0.5)сульфат(1.5) | Растворим |
| 2 | Цефдинир калия гидро(0.5)сульфат(1.5) | Растворим |
| 3 | Цефдинир аммония гидро(0.5)сульфат(1.5) | Растворим |
| 4 | Цефдинир цезия гидро(0.5)сульфат(1.5) | Растворим |
| 5 | Цефдинир натрия гидросульфат | Мало растворим |
| 6 | Цефдинир калия гидросульфат | Мало растворим |
| 7 | Цефдинир цезия гидросульфат | Мало растворим |

| | | |
|---|---|---|
| 6 | Цефдинир аммония гидросульфат | Мало растворим |
| 9 | Цефдинир натрия дигидрофосфат | Мало растворим |
| 10 | Цефдинир калия дигидрофосфат | Мало растворим |
| 11 | Цефдинир цезия дигидрофосфат | Мало растворим |
| 12 | Цефдинир аммония гидрофосфат | Мало растворим |

Группу собак породы бигль, насчитывающую половину самцов и половину самок, с массой тела 10 кг, выдерживали без корма в течение 12 часов. Животные получали только воду. Соединения согласно изобретению приготавливали в виде капсул, содержащих 200 мг цефдинира, которые вводили животным внутрижелудочно. Контрольной группе вводили обычные капсулы цефдинира. Через 3 часа животные получали привычный корм. Соответственно, через 0 ч, 0.5 ч, 1 ч, 1.5 ч, 2 ч, 2.5 ч, 3 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч и 10 ч после внутрижелудочного введения у животных отбирали по 0.5 мл венозной крови для измерения концентрации цефдинира. Результаты сравнения биодоступности соединений согласно изобретению и традиционно применяемых капсул цефдинира представлены в Таблице 2.

Таблица 2

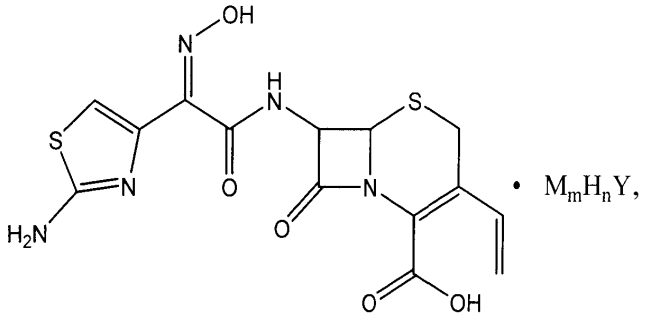
| Лекарственные средства | Cmax (мкг/мл) | Время достижения максимальной концентрации (ч) | AUC (0-10) (мкг·ч/мл) | Увеличение биодоступности, % |
|---|---|---|---|---|
| Обычная капсула цефдинира | 21.80 | 3 | 102.11 | % |
| Цефдинир натрия гидросульфат | 65.43 | 3 | 255.27 | 149% |
| Цефдинир натрия гидро(0.5)сульфат(1.5) | 50.23 | 3 | 239.96 | 135% |
| Цефдинир калия гидросульфат | 54.13 | 2.5 | 261.41 | 156% |
| Цефдинир калия гидро(0.5)сульфат(1.5) | 47.65 | 3 | 213.40 | 109% |
| Цефдинир аммония гидросульфат | 43.63 | 3 | 202.18 | 98% |
| Цефдинир аммония гидро(0.5)сульфат(1.5) | 34.12 | 2.5 | 160.31 | 57% |
| Цефдинир цезия гидросульфат | 50.05 | 2.5 | 258.14 | 155% |
| Цефдинир цезия гидро(0.5)сульфат(1.5) | 45.24 | 3 | 209.71 | 124% |
| Цефдинир натрия дигидрофосфат | 27.28 | 2.5 | 123.55 | 20% |
| Цефдинир калия дигидрофосфат | 30.37 | 3 | 152.15 | 49% |
| Цефдинир цезия дигидрофосфат | 28.34 | 2.5 | 133.18 | 41% |
| Цефдинир аммония дигидрофосфат | 39.86 | 3 | 129.16 | 38% |

AUC - площадь под фармакокинетической кривой

[0078] Как видно из Таблицы 2, биодоступность соединений согласно изобретению увеличилась не менее чем на 20% по сравнению с биодоступностью обычных капсул цефдинира. Самое большое увеличение составило 156%.

## Формула изобретения

1. Цефдинира кислая соль, представленная Формулой I,




• $M_mH_nY$,

Формула I

где

M представляет собой $Na^+$, $K^+$, $NH4^+$, или $Cs^+$;

Y представляет собой $SO_4^{2-}$ или $PO_4^{3-}$, при этом

1) если Y представляет $SO_4^{2-}$:

если m=1, то n=1;

если m=0.5, то n=1.5; и

2) если Y представляет $PO_4^{3-}$: если m=1, то n=2.

2. Способ получения цефдинира кислой соли по п.1, предусматривающий подготовку гомогенной смеси цефдинира с растворителем, капельное введение в гомогенную смесь цефдинира раствора с эквимолярным количеством кислоты из группы: серная кислота, фосфорная кислота, с последующим добавлением к полученному прозрачному раствору соединения аммония из группы: аммония ацетат, аммония пропионат, газообразный аммиак, раствор аммиака водный, либо с последующим добавлением к полученному прозрачному раствору соединения щелочного металла из группы: натрий, калий, цезий, или капельное введение в гомогенную смесь цефдинира эквимолярного количества гидросульфата аммония либо гидросульфата щелочного металла из группы: натрий, калий, или дигидрофосфата аммония либо дигидрофосфата щелочного металла из группы: натрий, калий, после чего полученный продукт реакции, протекающей в течение 15 минут, концентрируют, кристаллизуют, фильтруют и высушивают; причем в том случае, если кислота или соединение содержит сульфатную группу, то получаемым продуктом является цефдинира сернокислая соль; а если кислота или соединение содержит фосфатную группу, то полученным продуктом является цефдинира фосфорнокислая соль.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что соединение щелочного металла выбирают из группы, содержащей натрия метилат, калия метилат, цезия метилат натрия этилат, калия этилат, цезия этилат, натрия пропилат, калия пропилат, цезия пропилат, натрия бутилат, калия бутилат, цезия бутилат, натрия изопропилат, калия изопропилат, цезия изопропилат, натрия трет-бутилат, калия трет-бутилат, цезия трет-бутилат, натрия ацетат, калия ацетат, цезия ацетат, натрия пропионат, калия пропионат, цезия пропионат, натрия бутират, калия бутират, цезия бутират, натрия гидроксид, калия гидроксид и цезия гидроксид.

4. Способ по п.2, отличающийся тем, что соединение аммония выбирают из группы, включающей аммиак, раствор аммиака водный, аммония ацетат, аммония пропионат.

5. Способ по п.2, отличающийся тем, что цефдинира сернокислую соль получают следующим образом: 1) смешивают цефдинир с эквимолярным количеством кислоты серной, затем прибавляют соединение щелочного металла при молярном соотношении с цефдиниром 0,5:1 или 1:1 и полученный продукт концентрируют, кристаллизуют, фильтруют и высушивают до выхода цефдинира натрия гидросульфата, цефдинира калия гидросульфата или цефдинира цезия гидросульфата; или 2) смешивают цефдинир с эквимолярным количеством кислоты серной, затем прибавляют аммония ацетат, аммония пропионат, газообразный аммиак, раствор аммиака водный при молярном соотношении с цефдиниром 0,5:1 или 1:1 и полученный продукт концентрируют, кристаллизуют, фильтруют и высушивают до выхода цефдинира аммония гидросульфата; или 3) смешивают цефдинир с эквимолярным количеством натрия гидросульфата, калия гидросульфата или аммония гидросульфата и полученный продукт концентрируют, кристаллизуют, фильтруют и высушивают до выхода цефдинира сернокислой соли,

6. Способ по п.5, отличающийся тем, что для кристаллизации используют простой эфир, петролейный эфир или гексан.

7. Способ по п.2, отличающийся тем, что цефдинира фосфорнокислую соль получают следующим образом: 1) смешивают цефдинир с эквимолярным количеством кислоты фосфорной, затем прибавляют соединение щелочного металла при молярном соотношении с цефдиниром 1:1, полученный продукт концентрируют, кристаллизуют, фильтруют и высушивают до выхода цефдинира натрия дигидрофосфата, цефдинира калия дигидрофосфата или цефдинира цезия дигидрофосфата; или 2) смешивают цефдинир с эквимолярным количеством кислоты фосфорной, затем прибавляют аммония ацетат, аммония пропионат, газообразный аммиак, раствор аммиака водный при молярном соотношении с цефдиниром 1:1 и полученный продукт концентрируют, кристаллизуют, фильтруют и высушивают до выхода цефдинира аммония дигидрофосфата; или 3) смешивают цефдинир с эквимолярным количеством натрия дигидрофосфата, калия дигидрофосфата или аммония дигидрофосфата и полученный продукт концентрируют, кристаллизуют, фильтруют и высушивают до выхода цефдинира натрия дигидрофосфата, цефдинира калия дигидрофосфата или цефдинира аммония дигидрофосфата.

8. Способ по п.7, отличающийся тем, что для кристаллизации используют простой эфир, петролейный эфир или гексан.