



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

245076

(11)

(B1)

[51] Int. Cl.⁴
C 07 D 501/12
C 07 D 501/34

[22] Přihlášeno 05 12 84
[21] {PV 9359-84}

[40] Zveřejněno 13 11 85

[45] Vydáno 15 12 87

[75]

Autor vynálezu

HORSÁK IVAN ing., RYBÁR ALFONZ ing. CSc., BRATISLAVA

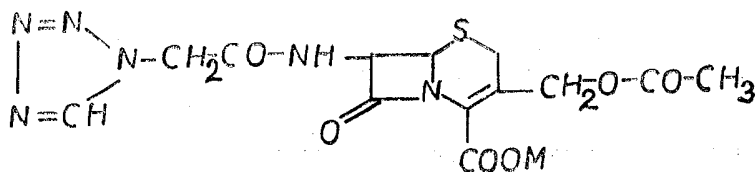
[54] Způsob čištění anorganických nebo organických solí kyseliny 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidocefalosporanové

1

2

Vynález se týká způsobu čištění anorganických nebo organických solí kyseliny 7-

-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidocefalosporanové obecného vzorce I



(I)

ve kterém M znamená alkalický kov, amoniový nebo substituovaný amoniový kationt typu $R^1R^2R^3HN^+$, kde R^1 , R^2 , R^3 představuje vodík, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cykloalkyl nebo benzyl.

Sloučenina vzorce I se používá jako meziprodukt při výrobě polosyntetického antibiotika „Cefazolin“, který má širokospektrální účinek proti gram-negativním i gram-pozitivním bakteriím.

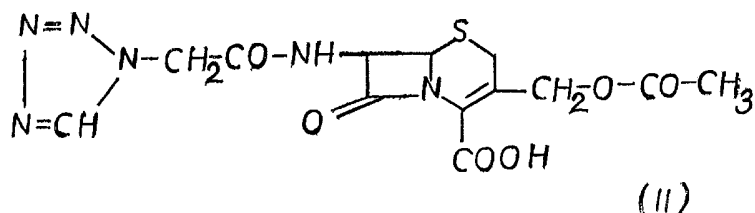
Sloučenina vzorce I, vyrobená podle známých syntetických postupů se izoluje z reakční směsi v surovém stavu a před jejím dalším použitím do nukleofilní substituce s 2-merkapt-5-methyl-1,3,4-thiadiazolem je nutné ji přechistit. Praxe ukázala, že čistota sloučeniny vzorce je jedním z nejvýznamnějších faktorů, které ovlivňují kvalitu získaného finálního produktu.

Doposud se sloučenina vzorce I čistila krystalizací ze směsi voda—organické rozpouštědlo míchatelné s vodou, jako např. aceton nebo přesrážením tak, že sloučenina vzorce I se rozpustí ve vodě, roztok se okyslí, vyextrahuje organickým rozpouštědlem nemíchatelným s vodou, jako např. ethylacetátem, extrakty se vysuší a zahustí do sucha, tuhý zbytek se rozpustí v acetonu, přechistí aktivním uhlím a přidávkem organické báze, jako např. triethylaminu se vysráží zpět přechistěná sloučenina vzorce I. Další způsob čištění sloučeniny vzorce I spočívá v rozpouštění této sloučeniny ve směsi voda—organické rozpouštědlo míchatelné s vodou, jako např. aceton, roztok se okyslí, rozpouštědla se rozdělí vysolením a z organické složky se vysráží přechistěná sloučenina vzorce I přidávkem odpovídající

báze, jako např. triethylaminu. Nevýhodou krystalizačních metod čištění je nutnost termického namáhání čistěné sloučeniny, která je na zvýšenou teplotu značně citlivá, což má za následek znečištění produktu produkty termického rozkladu. Nevýhodou čistící operace založené na přesrážení je značná technologická náročnost a produkce velkého množství odpadních vod obsahujících anorganické soli. Další nevýhodou obou popsaných čistících metod je nižší výtěžek či-

tění. Rozdíl ve srovnání s metodou podle vynálezu činí cca 10 až 20 %. Všechny tyto negativní faktory mají nepříznivý dopad na efektivnost čištění a v konečném důsledku nepříznivě ovlivňují ekonomiku celé čistící operace.

Způsob čištění sloučeniny vzorce I podle vynálezu je založený na převedení surové sloučeniny vzorce I na volnou kyselinu vzorce II



účinkem silně kyselého katexu v H-cyklu, v prostředí bezvodého organického rozpouštědla, ve kterém je sloučenina vzorce I téměř nerozpustná, ale sloučenina vzorce II naopak dobře rozpustná, jako např. v alifatických alkoholech s počtem atomů uhlíku 1 až 3, v alifatických ketonech s počtem atomů uhlíku 3 až 4, nebo v éterech s počtem atomů uhlíku 2 až 4, při teplotě 0 až 50 °C, použitý katex se odstraní filtrací, roztok sloučeniny vzorce II v bezvodém organickém rozpouštědle se přečistí přidávkem vhodného sorbentu, jako např. na bázi uhlíku nebo křemičitanů a po opětovné filtraci se vysráží přečistěná sloučenina vzorce I přidávkem anorganické nebo organické báze vhodné k zavedení solitvorného kationtu M ve výše uvedeném významu, jako např. hydroxidů alkalických kovů, alkalických solí alifatických karboxylových kyselin s počtem atomů uhlíku 2 až 8, amoniaku nebo substituovaného aminu vzorce $R^1R^2R^3N$, kde R^1 , R^2 , R^3 mají stejný význam jak bylo uvedeno výše.

Postup podle vynálezu se uskutečňuje tak, že k 1 molu surové sloučeniny vzorce I v bezvodém organickém rozpouštědle, jako např. v diethyléteru, tetrahydrofuranu, dioxanu, methylalkoholu, ethylalkoholu, izopropylalkoholu, methylethylketonu, s výhodou acetonu, se přidá sušený silně kyselý katex v H-cyklu na bázi ionexové polymerní pryskyřice fenolového, rezorcinového, styrenového, styren-divinylbenzenového, akrylového, methakrylového nebo hydroxyalkylmethakrylového typu s aktivním sulfo- nebo methylensulfoskupinami, jako např. Amberlite IR-120, Amberlite 200, Amberlyst 15, Lewatit S 1080, Spheron S-1000, Cellex SE, Wofatit KS-10, Duolite C-25, Ostiion, Zerolit 225, Katex S, Dowex MSC-1, Dowex 50W apod., v takovém množství, aby pH reakční směsi po cca 30 minutách míchání bylo menší než 1,0. Reakce se uskutečňuje při teplotě 0 až 50 °C, s výhodou při teplotě 10 až 25 °C. Použitý katex se potom odstraní filtrací, fil-

trát obsahující sloučeninu vzorce II rozpouštěnou v použitém organickém rozpouštědle se přečistí přidávkem 1 až 10 hmot. % (počítáno z hmotnosti surové sloučeniny vzorce I) sorbentu, jako např. bělicí hlíny, bentonitu, silikagelu, s výhodou aktivního uhlí, roztok se míchá dalších 10 minut a pak se zfiltruje. Z filtrátu se vysráží přečistěná sloučenina vzorce I přidávkem 1,0 až 1,4 molu anorganické nebo organické báze, jako např. hydroxidu sodného, hydroxidu draselného, octanu sodného, octanu draselného, 2-ethylhexanoátu sodného, 2-ethylhexanoátu draselného, citranu sodného, roztoku bezvodého amoniaku v methylalkoholu, diizopropylaminu, dimethylethylaminu, dimethylbenzylaminu, n-butylaminu, trimethylaminu, tri-n-butylaminu, t-butylaminu, 3,3-dimethyl-2-aminobutanu, cyklopropylaminu, cyklopentylaminu, cyklohexylaminu, dicyklohexylaminu, dimethylcyklohexylaminu, isopropylcyklohexylaminu, s výhodou triethylaminu. Vyloučená přečistěná sloučenina vzorce I se po 1 až 3 hodinách stání izoluje filtrací nebo odstředěním, promyje se bezvodým organickým rozpouštědlem, jako např. diethyléterem, nebo acetonem a vysuší se, s výhodou za vakua a při teplotě max. 40 °C. Celou čistící operaci lze uskutečnit při teplotě 0 až 50 °C, s výhodou při teplotě 10 až 25 °C.

Výtěžek čistící operace je závislý na stupni znečištění surové sloučeniny vzorce I a na typu použitého katexu. Ve všeobecnosti je však výtěžek o 10 až 15 % vyšší než při doposud používaných čistících operacích.

Použitý katex lze regenerovat s více než 90% výtěžkem tak, že katex se po odfiltrování promyje 3 krát dvoj- až trojnásobným objemem 2 N roztoku hydroxidu sodného, třikrát destilovanou vodou, třikrát 2 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, třikrát destilovanou vodou, třikrát acetonem a nakonec se vakuově vysuší při teplotě max. 40 °C do konstantní hmotnosti.

Výhodou čistící operace, ve srovnání s doposud používanými postupy, je mnohem jednodušší technologie, dovolující zvýšit jednorázovou vsázku o 30 až 40 %, snížit potřebu pracovního času asi na polovinu a zvýšit výtěžek čištění o 10 až 15 %. Další výhodou je, že během celé čistící operace není nutné zvyšovat teplotu reakčních médií, což má pozitivní vliv na kvalitu a stabilitu přečištěného produktu. Důsledkem tohoto postupu je technologie s minimální tvorbou odpadů, protože jak použitý katex, tak i použité organické rozpouštědlo lze mnohonásobně regenerovat a po regeneraci vrátit zpět do výroby.

Dále je předmět vynálezu popsán na příkladech. Tyto příklady blíže objasňují některé možnosti čištění sloučeniny vzorce I, aniž by rozsah vynálezu jakkoliv omezovaly.

Příklad 1

V 50 ml bezvodého acetonu se suspendovalo 4,38 g (0,01 mol) surového triethylamoniové soli kyseliny 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidocefalosporanové a ke směsi se přidalo 4,2 g sušeného katexu styren-divinylbenzenového typu v H-cyklu (zn. Dowex 50W $\times$ 8). Po 30 minutách míchání, když pH roztoku bylo menší než 1,0, se katex odstraní filtrací na filtrupromyl $2 \times 5,0$ ml bezvodého acetonu. Ke spojeným filtrátům se potom přidalo 0,24 g (tj. 5 % z hmotnosti výchozí suroviny) aktivního uhlí a po 10 minutách míchání se roztok opět přefiltroval. K filtrátu se přidalo po kapkách a za stálého míchání 1,06 g, tj. 1,46 ml (0,0105 mol) bezvodého triethylaminu. Až do této chvíle probíhala celá operace při teplotě 15 až 25 °C. Po přidání triethylaminu se roztok ochladil na 10 °C a nechal stát 2 hodiny. Vyloučený produkt se potom odfiltroval, na filtru promyl $2 \times 10,0$ ml bezvodého acetonu a vysušil za vakua při teplotě max. 40 °C. Získalo se 4,58 g (95 %) přečištěné triethylamoniové soli kyseliny 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidocefalosporanové, která měla teplotu tání 186 až 188 °C (za rozkladu). Absorbance 6% vodného roztoku přečištěné látky v 1 cm kyvetě při 400 nm byla nižší než 0,1, obsah stanovený metodou LC byl vyšší než 96 %.

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

vypočteno:

47,2 % C, 6,0 % H, 20,3 % N, 6,6 % S,

stanoveno:

47,5 % C, 5,9 % H, 20,5 % N, 6,4 % S.

Příklad 2

V 50 ml bezvodého methylalkoholu se suspendovalo 4,38 g (tj. 0,01 mol) triethylamoniové soli kyseliny 7-(1H-tetrazol-1-yl)-ace-

tamidocefalosporanové a ke směsi se přidalo 6,3 g sušeného katexu styren-divinylbenzenového typu v H-cyklu (zn. Amberlite IR-120). Další postup je shodný s postupem v příkladě 1, s tím rozdílem, že po přečištění roztoku s aktivním uhlím se k filtrátu přidalo roztok 0,90 g (0,011 mol) bezvodého octanu sodného v 10 ml bezvodého methylalkoholu. Po dvouhodinovém stání při teplotě 10 °C se vyloučený produkt odfiltroval, na filtru promyl 2×10 ml bezvodého diethyléteru a vakuově vysušil při teplotě max. 40 °C. Získalo se 3,65 g (90,3 %) sodné soli kyseliny 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidocefalosporanové, která měla teplotu tání 200 až 202 °C (za rozkladu). Obsah a absorbance byly stejné jako v příkladě 1.

Pro $C_{13}H_{13}N_6O_6SNa$ (404,36)

vypočteno:

38,6 % C, 3,2 % H, 20,8 % N, 7,9 % S,

stanoveno:

38,4 % C, 3,0 % H, 20,7 % N, 7,5 % S.

Příklad 3

V 60 ml bezvodého tetrahydrofuranu se suspendovalo 4,83 g (0,01 mol) diizopropylamoniové soli kyseliny 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidocefalosporanové a ke směsi se přidalo 10,5 g sušeného katexu polystyrenového typu v H-cyklu (zn. Duolite C-25). Další postup je totožný s postupem v příkladu 1, s tím rozdílem, že po přečištění roztoku s aktivním uhlím se k filtrátu přidalo 1,12 g (0,011 mol) sušeného diizopropylaminu. Po dvouhodinovém stání při teplotě 10 °C se produkt odfiltroval, na filtru promyl 2×10 ml bezvodého acetonu a vakuově vysušil při teplotě max. 40 °C. Získalo se 4,20 g (87 procent) přečištěné diizopropylamoniové soli kyseliny 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidocefalosporanové, která měla teplotu tání 180 až 183 °C (za rozkladu). Absorbance a obsah LC byly stejné jako v příkladě 1.

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

vypočteno:

47,2 % C, 6,0 % H, 20,3 % N, 6,6 % S,

stanoveno:

47,3 % C, 6,2 % H, 20,0 % N, 6,7 % S.

Příklad 4

V 50 ml bezvodého acetonu se suspendovalo 4,83 g (0,01 mol) triethylamoniové soli kyseliny 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidocefalosporanové a ke směsi se přidalo 11,5 g sušeného katexu polystyrenového typu v H-cyklu (zn. Wotatit KS-10). Další pracovní postup je úplně totožný s postupem uvede-

ným v příkladu 1. Získalo se 4,1 g (84,8 %) přečištěné triethylamoniové soli kyseliny 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidocefalosporanové, která měla teplotu tání 187 až 188 °C. Absorbance a obsah LC přečištěné látky byly stejné jako v příkladu 1.

Pro $C_{19}H_{29}N_7O_6S$ (483,55 g · mol⁻¹)

vypočteno:

47,2 % C, 6,0 % H, 20,3 % N, 6,6 % S;

stanoveno:

47,0 % C, 6,3 % H, 20,1 % N, 6,3 % S.

Příklad 5

V 60 ml bezvodého diethyletheru se suspendovalo 4,83 g (0,01 mol) triethylamoniové soli kyseliny 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidocefalosporanové a ke směsi se přidalo 6,5 gramu sušeného katexu styren-divinylbenzenového typu v H-cyklu (zn. Amberlyst 15). Dále se postupovalo jako v příkladu 1, s tím rozdílem, že roztok se přečistil přidavkem 0,48 g silikagelu a po filtraci se k filtrátu přidalo 1,99 g (0,011 mol) sušeného dicyklohexylaminu. Získalo se 5,05 g (89,7 %) přečištěné dicyklohexylamoniové soli kyseliny 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidocefalosporanové s teplotou tání 189 až 191 °C (za rozkladu). Totožnost látky byla potvrzena elementární analýzou, absorbance a obsah LC byly stejné jako v příkladu 1.

Příklad 6

V 60 ml bezvodého ethylalkoholu se suspendovalo 4,83 g (0,01 mol) triethylamoniové soli kyseliny 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidocefalosporanové a ke směsi se přidalo 12 gramů sušeného katexu v H-cyklu (zn. Kattex S). Dále se postupovalo jako v příkladu 1, s tím rozdílem, že roztok se přečistil přidavkem 0,48 g bentonitu a po filtraci se k filtrátu přidalo 0,44 g (0,011 mol) hydroxidu sodného ve 20 ml bezvodého ethylalkoholu. Získalo se 3,5 g (86,6 %) sodné soli kyseliny 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidocefalosporanové s teplotou tání 200 až 202 °C (za rozkladu). Totožnost látky byla potvrzena elementární analýzou, absorbance a obsah LC byly stejné jako v příkladu 1.

Příklad 7

V 60 ml bezvodého methylethylketonu se suspendovalo 4,83 g (0,01 mol) diizopropylamoniové soli kyseliny 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidocefalosporanové a ke směsi se přidalo 5,7 g sušeného katexu styren-divinylbenzenového typu v H-cyklu (zn. Amberlite 200). Dále se postupovalo jako v příkladu 1, s tím rozdílem, že roztok se přečistil přidavkem 0,5 g bělicí hlinky a po filtraci se k filtrátu přidalo roztok 1,83 g (0,011 mol) 2-ethylhexanoátu sodného v 10 ml bezvodého

methyllalkoholu. Získalo se 3,7 g (91,6 %) sodné soli kyseliny 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidocefalosporanové s teplotou tání 200 až 202 °C. Totožnost látky byla potvrzena elementární analýzou, absorbance a obsah LC byly stejné jako v příkladu 1.

Příklad 8

V 80 ml bezvodého izopropylalkoholu se suspendovalo 4,04 g (0,01 mol) sodné soli kyseliny 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidocefalosporanové a k roztoku se přidalo 5,3 g sušeného katexu styren-divinylbenzenového typu v H-cyklu (zn. Dowex MSC-1). Dále se postupovalo jako v příkladu 1, s tím rozdílem, že k roztoku přečištěnému přidavkem 0,4 g aktivního uhlí se po filtraci přidal roztok 1,03 g (0,004 mol) citranu sodného ve 20 ml bezvodého methyllalkoholu. Získalo se 3,55 g (87,8 %) přečištěné sodné soli kyseliny 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidocefalosporanové s teplotou tání 200 až 202 °C (za rozkladu). Totožnost látky byla potvrzena elementární analýzou, absorbance a obsah LC byly stejné jako v příkladu 1.

Příklad 9

V 70 ml bezvodého dioxanu se suspendovalo 4,04 g (0,01 mol) sodné soli kyseliny 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidocefalosporanové a ke směsi se přidalo 4,5 g sušeného katexu styren-divinylbenzenového typu v H-cyklu (zn. Dowex 50W x8). Dále se postupovalo jako v příkladu 1, s tím rozdílem, že jako báze se použil roztok 2,19 g (0,012 mol) 2-ethylhexanoátu draselného ve 20 ml bezvodého methyllalkoholu. Získalo se 3,8 g (90,2 %) draselné soli kyseliny 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidocefalosporanové s teplotou tání 206 až 208 °C (za rozkladu). Totožnost látky byla potvrzena elementární analýzou, absorbance a obsah LC byly stejné jako v příkladu 1.

Příklad 10

Postupovalo se přesně podle postupu v příkladu 1, s tím rozdílem, že jako báze se použil roztok 1,18 g (0,012 mol) octanu draselného ve 20 ml bezvodého methyllalkoholu. Získalo se 3,7 g (87,8 %) draselné soli kyseliny 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidocefalosporanové s teplotou tání 206 až 208 °C (za rozkladu). Totožnost látky byla potvrzena elementární analýzou, absorbance a obsah LC byly stejné jako v příkladu 1.

Příklad 11

Postupovalo se přesně podle stejného postupu jako v příkladu 1, s tím rozdílem, že jako báze se použil roztok 0,67 g (0,012 mol) hydroxidu draselného ve 20 ml bezvodého methyllalkoholu. Získalo se 3,6 g

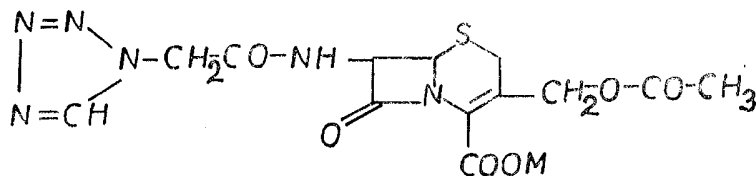
[85,4 %] draselné soli kyseliny 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamidocefalosporanové s teplotou tání 206 až 208 °C [za rozkladu]. To-

žnost látky byla potvrzena elementární analýzou, absorbance a obsah byly stejné jako v příkladu 1.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob čištění anorganických nebo organických solí kyseliny 7-(1H-tetrazol-1-yl)-

-acetamidocefalosporanové obecného vzorce I



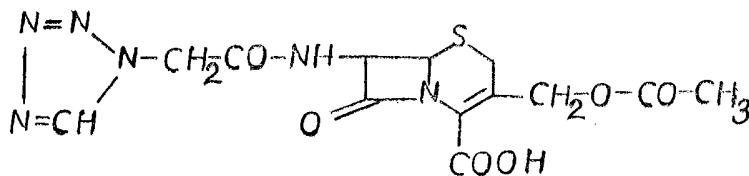
(I)

$R^1R^2R^3HN^+$

ve kterém

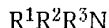
M znamená alkalický kov, amoniový nebo substituovaný amoniový kationt typu

kde R^1 , R^2 , R^3 je vodík, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cykloalkyl nebo benzyl, vyznačující se tím, že surová sloučenina vzorce I se převede na volnou kyselinu vzorce II



(II)

účinkem silně kyselého katexu v H-cyklu, v prostředí bezvodého organického rozpouštědla, ve kterém je sloučenina vzorce I prakticky nerozpustná, ale sloučenina vzorce II naopak dobře rozpustná, jako například v alifatických alkoholech s počtem atomů uhlíku 1 až 3, v alifatických ketonech s počtem atomů uhlíku 3 až 4 nebo v éterech s počtem atomů uhlíku 2 až 4, při teplotě 0 až 50 °C, použitý katex se odstraní filtrací, roztok sloučeniny vzorce II v použitém bezvodém organickém rozpouštědle se přečistí přidávkem vhodného sorbentu na bázi uhlíku nebo křemičitanů a po opětovné filtraci se vysráží přečištěná sloučenina vzorce I přidávkem anorganické nebo organické báze, vhodné k zavedení solitvorného kationtu M ve výše uvedeném významu, jako například hydroxidů alkalických kovů, alkalických solí alifatických karboxylových kyselin s počtem atomů uhlíku 2 až 8, amoniaku nebo substituovaného aminu vzorce



kde R^1 , R^2 , R^3 mají stejný význam, jako bylo uvedeno výše.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako katex použije silně kyselý

katex v H-cyklu na bázi ionexové polymerní pryskyřice fenolového, rezorcínového, styrenového, styren-divinylbenzenového, akrylového, methakrylového nebo hydroxyalkylmethakrylového typu s aktivními sulfo- nebo methylensulfoskupinami.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že jako bezvodé organické rozpouštědlo, ve kterém se čisticí operace uskutečňuje, se použije diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, methylalkohol, ethylalkohol, izopropylalkohol, methylethylketon, s výhodou acetone.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že celá čisticí operace probíhá při teplotě 10 až 25 °C.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako sorbent použije bělicí hlínka, silikagel, bentonit, nebo s výhodou aktivní uhlí v množství 1 až 10 % z navážky surové sloučeniny vzorce I.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako báze použije hydroxid sodný, hydroxid draselný, octan sodný, octan draselný, 2-ethylhexanoát sodný, 2-ethylhexanoát draselný, citran sodný, dicyklohexylamin, diizopropylamin, s výhodou triethylamin.