
Octrooiraad



Nederland

⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8002911**

⑲ NL

- ⑤4 **Penicillanzuurderivaten; werkwijze voor het bereiden daarvan; farmaceutisch preparaat; werkwijze voor het behandelen van patiënten die aan infectieziekten lijden.**
- ⑤1 Int.Cl³: C07D499/00, A61K31/43.
- ⑦1 Aanvrager: Leo Pharmaceutical Products Ltd. A/S (Lövens Kemiske Fabrik Produktionsaktieselskab.) te Ballerup, Denemarken.
- ⑦4 Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.
Vereenigde Octrooibureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8002911.
- ②2 Ingediend 20 mei 1980.
- ③2 Voorrang vanaf 21 mei 1979, 5 september 1979, 29 november 1979, 27 februari 1980.
- ③3 Land van voorrang: Groot-Brittannië (GB).
- ③1 Nummers van de voorrangsaanvragen: 7917665, 7930819, 7941252, 8006681.
- ②3 --
- ⑥1 --
- ⑥2 --

-
- ④3 Ter inzage gelegd 25 november 1980.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

BAD ORIGINAL

Penicillanzuurderivaten; werkwijze voor het bereiden daarvan; farmaceutisch preparaat; werkwijze voor het behandelen van patiënten die aan infectieziekten lijden.

De uitvinding heeft betrekking op penicillanzuurderivaten met formule 1 van het formuleblad, waarin X chloor, broom of jood voorstelt, alsmede op farmaceutisch aanvaardbare, niet-toxische zouten van verbindingen met formule 1, op farmaceutisch aanvaardbare, gemakkelijk hydrolyseerbare esters daarvan, inclusief zouten van dergelijke esters, op farmaceutische preparaten, die verbindingen volgens de uitvinding bevatten, en doseringseenheden daarvan, op werkwijzen voor het bereiden van de verbindingen volgens de uitvinding, en op werkwijzen voor het gebruiken van de nieuwe verbindingen in de mens- en diertherapie.

Bij de behandeling van bacteriële infecties is het een ernstig probleem dat β -lactamase producerende bacteriën steeds frequenter optreden. Deze enzymen inactiveren verschillende β -lactam-antibiotica, en het is bekend dat β -lactamasen van zowel gram-positieve als gram-negatieve bacteriën aanzienlijk bijdragen tot de resistentie van bacteriën tegen β -lactam-antibiotica.

Men heeft nu gevonden, dat de 6/ β -halogeenpenicillanzuren met formule 1 sterke inhibitors zijn voor β -lactamasen van verschillende gram-positieve en gram-negatieve bacteriën. Deze eigenschap maakt de 6/ β -halogeenpenicillanzuren alsmede hun zouten en gemakkelijk hydrolyseerbare esters waardevol in de mens- en diergeneeskunde omdat zij β -lactam-antibiotica kunnen beschermen tegen inactivering wanneer zij tezamen met deze antibiotica worden toegediend.

Behalve de inhibitore werking tegen β -lactamasen hebben de 6/ β -halogeenpenicillanzuren antibacteriële eigenschappen (vgl. tabel A) en zijn in het bijzonder actief tegen Neisseria species.

Afgezien van 6/ β -broompenicillanzuur, dat in de literatuur

(zie onderstaand) is vermeld, zijn de verbindingen volgens de uitvinding nieuw, en is geen van deze verbindingen, inclusief 6/ β -broompenicillanzuur, tot op heden in zuivere toestand verkregen.

Het is bekend (J. Org. Chem. Vol. 43, blz. 3611 - 3613, 1978; Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 75, blz. 4145 - 4149, 1978; Amerikaans octrooischrift No. 4.180.506 (december 25, 1979); Biochem. J., Vol. 177, blz. 365 - 367, 1979) dat mengsels van 6/ β - en 6/ α -broompenicillanzuren worden verkregen bij epimerisatie van het laatstgenoemde zuur of door selectieve hydrogenering van 6.6-dibroompenicillanzuur, waarbij het 6/ β -broomepimeer in de reactiemengsels aanwezig is in geschatte hoeveelheden van 5 - 15%. Uit dezelfde literatuur is bekend dat dergelijke epimere mengsels als inhibitoren voor β -lactamasen werken, en omdat zuiver 6/ α -broompenicillanzuur geen invloed op deze enzymen heeft, is de inhibitore werking toegeschreven aan het 6/ β -broomisomeer. In het niet tijdige Tetrahedron Letters No. 48, blz. 4631 - 4634, november 1979, is vermeld, dat selectieve reductie van trimethylsilyl 6.6-dibroompenicillanaat met tri-n-butyltinhydride, gevolgd door hydrolyse en zoutvorming, een opbrengst van 30% geeft van natrium-6/ β -broompenicillanaat, dat minder dan 5% van het 6/ α -broomepimeer bevat, maar dat de belangrijkste nevenreactie de overreductie tot penicillanzuur is. In dezelfde literatuur wordt ook een soortgelijke reductie van het overeenkomstige 6-chloor-6-jood-penicillanaat beschreven, waarbij een opbrengst van 39% wordt verkregen van een mengsel van 6/ β - en 6/ α -chloorpenicillanzuren, dat ongeveer 25% van het 6/ α -epimeer bevat. Tot op heden zijn echter noch 6/ β -broom- en 6/ β -chloor-penicillanzuur noch zouten en gemakkelijk hydrolyseerbare esters van deze verbindingen in een zuivere kristallijne toestand geïsoleerd. Tot op heden zijn 6/ β -jood-penicillanzuur of zouten en esters daarvan nog niet in de literatuur beschreven.

Doel van de uitvinding is derhalve om 6/ β -halogeenpenicillanzuren met formule 1 en zouten daarvan te verschaffen in een nagevoeg zuivere, kristallijne vorm, die geschikt is voor medische toepassing, waarbij deze verbindingen een sterke β -lactamase-inhibitore werking vertonen die toeneemt in de volgorde Cl < Br < J

en tevens een antibacteriële werking vertonen, in het bijzonder tegen Neisseria species.

5 Een ander doel van de uitvinding is om gemakkelijk hydrolyseerbare esters van de zuren met formule 1 en zouten van dergelijke esters te verschaffen, die als geneesmiddelloosers en/of tussenprodukten geschikt zijn.

10 Een ander doel van de uitvinding is om combinaties van de verbindingen volgens de uitvinding met gekozen β -lactamantibiotica te verschaffen, waarmee de nieuwe verbindingen een synergistisch effect vertonen tegen verschillende β -lactamase producerende bacteriën omdat ze de β -lactam-antibiotica beschermen tegen inactivering door deze enzymen.

Andere doeleinden van de uitvinding zullen aan de hand van de volgende beschrijving duidelijk worden.

15 De zouten van de 6 β -halogeenpenicillanzuren zijn zouten met farmaceutisch aanvaardbare, niet-toxische basen, en van de geschikte zouten kunnen worden genoemd de alkalimetaalzouten en aardalkalimetaalzouten zoals lithium, natrium, kalium, magnesium en calciumzouten, alsook zouten met ammoniak en geschikte niet-giftige aminen
20 zoals lage alkylaminen, b.v. triëthylamine, lage alkanolaminen, b.v. diëthanolamine of triëthanolamine, procaïne, cycloalkylaminen, b.v. dicyclohexylamine, benzylaminen, b.v. N-methylbenzylamine, N-ethylbenzylamine, N-benzyl- β -fenethylamine, N.N'-dibenzylethyleendiamine of dibenzylamine, en heterocyclische aminen, b.v. morfoline, N-ethylpiperidine en dergelijke. Ook zouten die gevormd zijn met b.v. β -lactam-antibiotica of geneesmiddelloosers daarvan die een basische groep bevatten, b.v. pivampicilline, pivmecillinam, bacampicilline, bacmecillinam, penethamaat, ampicilline of amoxycilline vallen onder de uitvinding. In bepaalde gevallen verdient het de voorkeur om zouten te gebruiken die gemakkelijk in water oplossen, terwijl voor andere doeleinden het geschikt kan zijn
30 om een slechts weinig oplosbaar zout te gebruiken b.v. teneinde een langdurige werking te verkrijgen of voor de bereiding van waterige suspensies.

35 De bovenstaande lijst dient echter slechts ter illustratie

en niet tot beperking van de uitvinding.

De esters van 6 β -halogeenpenicillanzuren volgens de uitvinding zijn esters die gemakkelijk in vivo of in vitro worden gehydrolyseerd. Dergelijke esters omvatten acyloxyalkyl, alkoxycarbonyloxy-alkyl of aminoacyloxyalkylesters met formule 2, waarin X dezelfde betekenis heeft als in formule 1, R₁ waterstof, methyl of ethyl is, en R₂ een rechte of vertakte alkyl- of alkoxygroep met 1 - 6 koolstofatomen, of een aryl- of aryloxygroep voorstelt, of R₂ een rechte of vertakte aminoalkylgroep met 1 - 6 koolstofatomen voorstelt, waarvan het alkylgedeelte desgewenst gesubstitueerd is door een of meerdere extra groepen zoals hydroxy, mercapto, alkoxy, alkylthio, carbalkoxy, carboxamido, fenyl of hydroxyfenyl. Het sterretje in het estergedeelte duidt op de mogelijkheid van een asymmetrisch koolstofatoom.

Van de bovenstaande esters hebben de volgende de voorkeur: alkanoyloxymethyl met 3 - 8 koolstofatomen, 1-(alkanoyloxy)ethyl met 4 - 9 koolstofatomen, alkoxycarbonyloxymethyl met 3 - 6 koolstofatomen, 1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl met 4 - 7 koolstofatomen, en α -aminoalkanoyloxymethyl met 2 - 6 koolstofatomen.

Andere bij voorkeur toegepaste esters zijn lactonylesters, b.v. 3-ftalidyl, 4-crotonolactonyl of γ -butyrolacton-4-yl-esters.

Ook vallen onder de uitvinding methoxymethyl, cyanomethyl, of mono- of dialkylgesubstitueerde aminoalkylesters, b.v. 2-dimethylaminoëthyl, 2-diëthylaminoëthyl, of 3-dimethylaminopropylesters.

In het bijzonder hebben die esters de voorkeur, die bij orale toediening goed geabsorbeerd en gedurende of na de absorptie tot de vrije zuren met formule 1 gehydrolyseerd worden.

Esters die een aminogroep in het esterstuk bevatten, kunnen worden bereid en gebruikt in de vorm van hun zouten met farmaceutisch aanvaardbare, niet-toxische anorganische of organische zuren. Voorbeelden van geschikte anorganische en organische zuren zijn onder andere waterstofhalogenidezuren, b.v. waterstofchloride, waterstofbromide en waterstofjodide, fosforzuur, zwavelzuur, salpeterzuur, p-tolueensulfonzuur, methaansulfonzuur, mierzuur, azijnzuur, propionzuur, citroenzuur, wijnsteen zuur, maleïnezuur, pamoëzuur

(pamocic acid), p-(dipropylsulfamyl)benzoëzuur (probenecid), en fenoxymethylpenicilline of andere zure β -lactam-antibiotica. Zoals gezegd kunnen gemakkelijk oplosbare of slechts weinig oplosbare zouten voor verschillende doeleinden worden geprefereerd.

5 De uitvinding heeft eveneens betrekking op werkwijzen voor het bereiden van de verbindingen volgens de uitvinding, waaronder hun afscheiding uit mengsels die de overeenkomstige 6 α -epimeren en/of 6.6-dihalogeenderivaten welke in de ruwe reactiemengsels aanwezig kunnen zijn, bevatten.

10 Volgens één methode worden mengsels van epimere 6-halogeopenicillanzuren bereid door een waterige equilibrering van een zout van een 6 α -halogeopenicillanzuur bij 30 - 40°C en een matig basische pH-waarde (8 - 10) gedurende 6 - 48 uren, bij voorkeur bij 30 - 32°C, een pH van 9,0 - 9,1 gedurende 20 - 24 uren, waarbij de
15 pH in het reactiemengsel constant wordt gehouden door verdunde waterige base door middel van een automatische titrator toe te voegen. De in de resulterende mengsels aanwezige hoeveelheid 6/ β -halogeopenimeer neemt af in de volgorde J > Br > Cl, maar de opbrengsten van de β -epimeren zijn tenminste tweemaal zo hoog als die welke in
20 de literatuur beschreven zijn voor de epimerisatie van 6 α -broompenicillanzuur of door deze methode te gebruiken voor de epimerisatie van de overeenkomstige 6 α -chloor- en 6 α -jood-zuren.

De epimere mengsels van 6-chloor-, 6-broom- of 6-joodpenicillanzuren die aldus zijn verkregen, kunnen door kolomchromatografie over silicagel worden gescheiden onder toepassing als ontwikkelingsoplosmiddel van een geschikt mengsel van organische oplosmiddelen, b.v. ether-petroleumether, ethylacetaat-petroleumether, chloroform-benzeen of ethylacetaat-cyclohexaan, waarbij deze oplosmiddel-
25 mengsels bij voorkeur een geringe percentage (0,1 - 0,5%) bevatten van een carbonzuur, b.v. mierzuur of azijnzuur. Een zeer efficiënte ontwikkelingsoplosmiddel voor de scheiding van de bovenstaand vermelde epimere mengsels met droge kolomchromatografie over silicagel, is b.v. ether-petroleumether-mierzuur met de samenstelling 70 :
30 30 : 0,1. Hierdoor worden de meer polaire 6/ β -halogeopenicillanzuren volledig gescheiden van hun minder polaire 6 α -epimeren en
35

na een gebruikelijke opwerkingsprocedure van de eluaten in een zuivere kristallijne toestand verkregen, hetzij in de vorm van de vrije zuren, hetzij als de overeenkomstige kalium- of natriumzouten. De zuiverheid van de aldus verkregen kristallijne 6 -halogeenpenicillanzuren en de respectieve kalium- en natriumzouten bedraagt tenminste 99%, zoals door dunnelaag- en gas-vloeistofchromatografie is vastgesteld.

Volgens een andere uitvoeringsvorm van de methode kunnen 6.6-dihalogeenpenicillanzuren of zouten daarvan selectief worden gereduceerd door behandeling met alkalimetaal- of tetra-alkylammoniumboranaten, b.v. natriumboorhydride, kalumboorhydride, natriumcyanoboorhydride, tetrabutylammoniumboranaat, of cetyltrimethylammoniumboranaat, waarbij gunstig hoge opbrengsten (meer dan 50%) van de vrije 6/3-halogeenpenicillanzuren met formule 1 worden verkregen. De reacties worden uitgevoerd in een geschikt organisch oplosmiddel, b.v. dimethylsulfoxyde, dimethylformamide, ethylacetaat of methyleenchloride, en wel bij temperaturen tussen 0 en 80°C, bij voorkeur bij kamertemperatuur. De 6/3-halogeenpenicillanzuren met formule 1 kunnen van de in de ruwe reactiemengsels aanwezige, overeenkomstige 6α-halogeen- en/of 6.6-dihalogeenpenicillanzuren worden gescheiden door kolomchromatografie, zoals bovenstaand is uiteengezet, of door gefractioneerde kristallisatie, welke aan de deskundige bekend is.

Volgens een ander aspect van de uitvinding kunnen de nieuwe esters van de 6/3-halogeenzuren met formule 1 worden bereid door epimerisatie van de overeenkomstige 6α-halogeenpenicillanzuuresters in een geschikt organisch oplosmiddel, b.v. methyleenchloride, chloroform of dimethylformamide, bij aanwezigheid van een organische base, b.v. 1.5-diazabicyclo/ 4.3.0 /non-5-een of triëthylamine, en bij temperaturen tussen -10°C en kamertemperatuur. De aldus verkregen epimere mengsels van de overeenkomstige 6-halogeenpenicillanzuuresters worden door kolomchromatografie gescheiden onder soortgelijke omstandigheden als bovenstaand genoemd zijn, waarbij de zuivere 6/3-halogeenisomeren worden verkregen.

Volgens een andere uitvoeringsvorm van de methode kunnen de

esters volgens de uitvinding door selectieve reductie van 6.6-di-halogeopenicillanzuuresters met alkalimetaal- of tetra-alkylammoniumboranaten worden verkregen op een wijze, die overeenkomt met de bovenstaand vermelde procedure. De aldus verkregen 6/ β -halogeopenicillanzuuresters worden van ondergeschikte hoeveelheden van de overeenkomstige 6/ α -epimeren en/of niet-gereageerd hebbende uitgangsmaterialen door kolomchromatografie gescheiden, zoals eerder is beschreven.

De 6/ β -halogeopenicillanzuren met formule 1 of hun zouten kunnen in de overeenkomstige esters worden omgezet met behulp van op zichzelf bekende veresteringsmethoden, en vice versa kunnen dergelijke esters chemisch of enzymatisch worden gesplitst onder vorming van de overeenkomstige vrije zuren met formule 1 of zouten daarvan onder omstandigheden, die niet tot een aanzienlijke vernietiging van het resterende gedeelte van het molecuul leiden.

Zoals eerder vermeld is, zijn de 6/ β -halogeopenicillanzuren volgens de uitvinding potentiátoren voor β -lactamase gevoelige antibiotica en kunnen ze op zichzelf bruikbaar zijn voor het bestrijden van enkele specifieke bacteriële infecties.

Meer in het bijzonder zullen de antibacteriële spectra van de zuivere 6/ β -halogeopenicillanzuren volgens de uitvinding uit onderstaande tabel A volgen.

Tabel A

Antibacteriële spectra ^{a)} van 6/ β -broompenicillanzuur (A), 6/ β -chloropenicillanzuur (B) en 6/ β -joodpenicillanzuur (C)

Organisme	IC ₅₀ (yg/cm ³)		
	A	B	C
Staph. aureus CJ9	32	40	63
Dipl. pneumoniae EA	1,6	5,0	5,0
Strep. pyogenes EC	6,3	6,3	5,0
Strep. faecalis EI3	>100	>100	>100
Coryneb. xerosis FF	5,0	5,0	16
Bacillus subt. KA2	5,0	7,9	13
Pseud. aeruginosa BA2	>100	>100	>100
Alcaligenes faecalis GA	2,0	2,5	10
Escherichia coli HA2	50	50	>100
" " HA58 (RTEM)	100	>100	>100

Tabel A (vervolg)

	Kleb. pneumoniae HE	63	63	>100
	Enterobact. aerogenes HC7A	63	63	>100
	Proteus vulg. HJ	40	40	100
5	Salm. typhimurium HL2	100	100	>100
	Shigella dysenteriae HR	50	40	>100
	Neisseria gonorrhoeae OA2	0,25	0,20	0,79
	" meningitidis DB	0,79	0,63	1,6
	Haemophilus influenzae IX3	32	20	>100

10

a) bepaald door een reeks verdunningen in een vloeistofmedium, entstof 10^6 CFU ^{b)} (gram-positief organisme) of 10^4 CFU (gram-negatief organisme)

b) CFU = kolonievormende eenheden.

15

In tabel B wordt de in vitro werking tegen β -lactamase producerende bacteriestammen van gekozen β -lactam-antibiotica getoond in 1 : 1 combinaties met de 6/ β -halogeenpenicillanzuren met formule 1. Deze gegevens laten zien, dat een combinatie met de 6/ β -halogeenpenicillanzuren, benzylpenicilline en ampicilline zeer actief zijn tegen anders resistente stammen van Staphylococcus aureus. Een vergelijkbaar synergistisch effect tegen stammen van Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, en Escherichia coli wordt getoond door combinaties van ampicilline en mecillinam met de 6/ β -halogeenzuren volgens de uitvinding.

20

Tabel B

Gevoeligheid ^{a)} van β -lactamase producerende bacteriestammen voor gekozen β -lactam antibiotica in 1 : 1 combinaties met 6/ β -broompenicillanzuur (A), 6/ β -chlorpenicillanzuur (B), en 6/ β -joodpenicillanzuur (C)

Antibioticum	IC ₅₀ (yg/cm ³)				
	Staphylococcus aureus CJ9	Staphylococcus aureus CJ145	Klebsiella pneumoniae HE7	Proteus mirabilis HJ28	Escherichia coli HA58 (RTEM)
A	13	10	> 50	> 50	> 50
B	16	13	> 50	> 50	> 50
C	20	6,3	> 100	> 100	> 100
Benzylpenicilline	> 100	10	> 100	> 100	> 100
benzylpenicilline + A	0,5 + 0,5	0,2 + 0,2	ND ^{b)}	ND	ND
benzylpenicilline + B	1,3 + 1,3	0,4 + 0,4	ND	ND	ND
benzylpenicilline + C	0,79 + 0,79	0,08 + 0,08	7,9+7,9	2,5+2,5	7,9 + 7,9
Ampicilline	10	1,6	> 50	> 50	> 100
ampicilline + A	0,4 + 0,4	0,16 + 0,16	1,3+1,3	5,0+5,0	4,0+4,0
ampicilline + B	1,6 + 1,6	0,32 + 0,32	ND	ND	ND
ampicilline + C	0,79 + 0,79	0,16 + 0,16	2,5+2,5	2,5+2,5	3,2+3,2
Mecillinam	> 50	> 50	> 25	6,3	1,3
mecillinam + A	4,0 + 4,0	3,2 + 3,2	5,0+5,0	1,3+1,3	0,16+0,16
mecillinam + B	ND	4,0 + 4,0	ND	ND	0,05+0,05 ^{c)}
mecillinam + C	10 + 10	3,2 + 3,2	0,79 + 0,79	0,63+0,63	0,13+0,13

a) een reeks verdunningen in agarmedium, entstof 10⁵ CFU (gram-positieve organismen) of 10⁴ CFU (gram-

negatieve organismen)

b) ND = niet bepaald

c) Corresponderend met een IC_{50} van $0,4 \text{ } \mu\text{g/cm}^3$ voor mecillinam in deze proef.

5 Ook is een doel van de uitvinding om farmaceutische preparaten te verschaffen voor gebruik bij de behandeling van infectieziekten, welke preparaten als actieve component tenminste één van de verbindingen volgens de uitvinding bevatten.

~ 10 De preparaten omvatten vormen die geschikt zijn voor enterale, parenterale, intramammale of topicale toepassing en kunnen gebruikt worden voor de behandeling van infecties in zoogdieren waaronder de mens.

15 De vrije 6/ β -halogeenpenicillanzuren met formule 1 of hun zouten kunnen worden gebruikt voor enterale, parenterale en topische toediening. Voor oraal gebruik kan het echter in bepaalde gevallen voordelig zijn om een gemakkelijk hydrolyseerbare ester volgens de uitvinding of een zout daarvan te gebruiken.

20 Injecteerbare of door middel van een infuus in te brengen preparaten van de 6/ β -halogeenpenicillanzuren met formule 1 of hun zouten zijn geschikt, wanneer snel hoge gehalten van de 6/ β -halogeenpenicillanzuren in het weefsel gewenst zijn of wanneer zij in combinatie met een parenteraal toegediend β -lactam-antibioticum worden gebruikt, zoals onderstaand zal worden beschreven.

25 Voor intramammal gebruik heeft het gebruik van een ester volgens de uitvinding die een adequate lokale concentratie geeft, b.v. een dialkylaminoalkylester of een zout daarvan, de voorkeur.

 De actieve component kan als zodanig of gemengd met dragers en/of hulpstoffen worden toegepast.

30 In dergelijke preparaten kan de hoeveelheid van therapeutisch actief materiaal ten opzichte van dragers en hulpstoffen variëren tussen 1 en 95%. De preparaten kunnen worden opgewerkt tot farmaceutische toedieningsvormen zoals tabletten, capsules, poeders, siropen, suspensies, oplossingen, waaronder vormen die geschikt zijn voor injectie of infusie.

35 De dragers en/of hulpstoffen zijn farmaceutisch aanvaardbare

materialen zoals gelatine, lactose, zetmeel, magnesiumstearaat, talk, plantaardige en dierlijke vetten en oliën, gom, polyalkyleen, glycol, of andere bekende dragers voor medicamenten, en verdunningsmiddelen, bindmiddelen, buffers, conserveringsmiddelen, desintegratiemiddelen, bekledingsmaterialen en dergelijke, in overeenstemming met de farmaceutische praktijk op een aan de deskundige bekende wijze, teneinde geschikte farmaceutische toedieningsvormen te verkrijgen, waaronder preparaten met langzame afgifte, dubbele tabletten die de therapeutisch actieve componenten van elkaar gescheiden bevatten, en enterisch beklede tabletten, enz.

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen in het preparaat als enige actieve stof of tezamen met andere therapeutische middelen, in het bijzonder een β -lactam-antibioticum of een synergistische combinatie van β -lactam-antibiotica aanwezig zijn. Geschikte β -lactam-antibiotica voor dergelijke preparaten omvatten niet alleen die waarvan bekend is dat ze zeer gevoelig zijn voor β -lactamase, maar ook die welke een goede mate van intrinsieke resistentie tegen β -lactamase hebben. Geschikte β -lactam-antibiotica voor dergelijke preparaten omvatten derhalve benzylpenicilline, fenoxymethylpenicilline, carbenicilline, methicilline, propicilline, ampicilline, amoxycilline, epicilline, ticarcilline, cyclacilline, cefaloridine, cefalotine, cefazoline, cefalexine, cefaclor, cefacetrile, cefamandool, cefapirine, cefradine, cefaloglycine, mecillinam, en andere bekende penicillinen, cefalosporinen of amidopenicillanzuren of geneesmiddelveorlopers daarvan, b.v. hetacilline, metampicilline, de acetoxymethyl-, pivaloyloxymethyl-, ethoxycarbo-nyloxyethyl-, en ftalidylesters van benzylpenicilline, ampicilline, amoxycilline of cefaloglycine, of de fenyl-, tolyl- en indanyl- α -esters van carbenicilline, ticarcilline en dergelijke, of 6/ β -amidopenicillanzuur-geneesmiddelveorlopers, zoals pivmecillinam of bacmecillinam, of een vergelijkbaar 7/ β -amidinocefalosporanzuur-derivaat.

Wanneer aanwezig in een farmaceutisch preparaat tezamen met een ander β -lactam-antibioticum, bedraagt de verhouding van de verbindingen volgens de uitvinding ten opzichte van de andere β -lactam-

antibiotica 10 : 1 tot 1 : 10, bij voorkeur 3 : 1 tot 1 : 3, berekend als vrije zuren, waarbij deze gebieden echter niet als beperkend moeten worden opgevat.

5 Een ander doel van de uitvinding is gelegen in het kiezen van een dosis van de verbindingen volgens de uitvinding en een doseringseenheid van de preparaten volgens de uitvinding, welke dosis en doseringseenheid zodanig kunnen worden toegediend dat de gewenste resultaten zonder gelijktijdig optredende secundaire effecten worden gerealiseerd.

10 De preparaten volgens de uitvinding worden geschikt toegediend in doseringseenheden, die een totale hoeveelheid van 0,025 - 2,5 g, bij voorkeur 0,1 - 1,0 g van de antibacteriële middelen, berekend als de vrije zuren, bevatten. De uitdrukking "antibacteriële middelen" betekent hier en verder een of meerdere verbindingen volgens de uitvinding, alleen of gecombineerd met een of meerdere bekende β -lactam-antibiotica, zouten of geneesmiddelvoorlopers daarvan. Bij gebruik in de diergeneeskunde kunnen de doseringseenheden 15 tot 25 g van de antibacteriële middelen bevatten.

20 Met de term "doseringseenheid" wordt een unitaire, b.v. een enkelvoudige dosis bedoeld, die aan een patiënt kan worden toegediend, en welke gemakkelijk gehanteerd en verpakt kan worden, welke als een fysisch stabiele eenheidsdosis in stand blijft, en hetzij de actieve materialen als zodanig of een mengsel daarvan met een farmaceutische drager bevat.

25 Voor infusie worden de preparaten volgens de uitvinding op gelijke wijze gegeven in doseringseenheden die tot 10 g van de antibacteriële middelen in waterige oplossing bevatten.

30 Voor parenteraal gebruik, b.v. injecties, worden de preparaten volgens de uitvinding b.v. in een waterige oplossing of suspensie gegeven als een doseringseenheid, die 0,1 - 1 g van de antibacteriële middelen, berekend als de vrije zuren, bevat, welke onmiddellijk voor het gebruik moeten worden opgelost of gesuspenseerd, of gereed voor gebruik zijn tezamen met een farmaceutisch aanvaardbare drager.

35 In de vorm van een doseringseenheid kunnen de verbindingen

eenmaal of meerdere keren per dag met geschikte tussenpozen worden toegediend, steeds afhankelijk echter van de toestand van de patiënt.

5 Een dagelijkse dosis zal derhalve 0,1 - 30 g (overeenkomend met 1 - 425 mg/kg lichaamsgewicht/dag) bij voorkeur 0,2 - 6 g van de antibacteriële middelen, berekend als de vrije zuren, bedragen.

De preparaten volgens de uitvinding kunnen bij de behandeling van infecties van onder andere de ademhalingswegen, de urinewegen, en zachte weefsels in de mens worden gebruikt alsook voor
10 de behandeling van infecties bij dieren zoals mastitis in vee.

- In samengestelde preparaten die andere β -lactam-antibiotica bevatten, zullen laatstgenoemde verbindingen gewoonlijk in ongeveer dezelfde hoeveelheden aanwezig zijn als normaal worden toegepast, wanneer dergelijke β -lactam-antibiotica de enige therapeutische
15 middelen zijn, maar onder bepaalde omstandigheden kan het gewenst zijn om de hoeveelheden daarvan te verminderen.

Bijzonder gunstige samengestelde preparaten bevatten 50 - 1000 mg van het β -lactam-antibioticum, een zout of een geneesmiddelvoorloper daarvan, en het 6/ β -halogeenpenicillanzuur, een zout
20 of een geneesmiddelvoorloper daarvan, in een hoeveelheid volgens de bovenstaand vermelde verhoudingen, en liefst 200 - 500 mg van het β -lactam-antibioticum, een zout of een geneesmiddelvoorloper daarvan, alsmede 25 - 250 mg van het 6/ β -halogeenpenicillanzuur, een zout of een geneesmiddelvoorloper daarvan.

25 De verbindingen volgens de uitvinding kunnen worden toegediend in de vorm van hun farmaceutisch aanvaardbare, niet-toxische esters. Met de term "niet-toxisch" voor dergelijke esters wordt bedoeld dat ze therapeutisch aanvaardbaar voor hun beoogde toedieningsvorm zijn. In het algemeen worden de esters van de verbindingen vol-
30 gens de uitvinding gebruikt bij orale toediening, maar hun gebruik bij parenterale toediening valt eveneens onder de uitvinding.

De uitvinding omvat tevens een werkwijze voor het behandelen van mensen en andere zoogdieren, waarbij een effectieve hoeveelheid van de preparaten volgens de uitvinding wordt toegediend aan patiën-
35 ten die aan infectieziekten lijden.

De werkwijze kan bestaan uit de toediening van preparaten of samengestelde preparaten volgens de uitvinding, of uit het toedienen van preparaten die de verbindingen volgens de uitvinding alleen bevatten tezamen met preparaten die andere β -lactam-antibiotica bevatten. In het laatste geval kunnen de twee typen preparaten tegelijkertijd of met tussenpozen en met variërende verhoudingen tussen het 6 β -halogeenpenicillanzuur en het β -lactam-antibioticum worden toegediend.

Volgens de uitvinding wordt elke dag van de behandeling tussen 0,1 en 30 g van de antibacteriële middelen toegediend, maar vaker zal tussen 500 en 6000 mg van de antibacteriële middelen per dag worden toegediend.

Uitdrukkelijk wordt hier opgemerkt, dat de bovenstaand vermelde dosisgrenzen de totale hoeveelheid antibacteriële middelen aanduiden, d.w.z. een of meer verbindingen volgens de uitvinding, toegediend alleen, gecombineerd met of met tussenpozen met andere β -lactam-antibiotica.

De uitvinding zal aan de hand van de voorbeelden nader worden toegelicht.

20 Voorbeeld I

Kalium-6 β -broompenicillanaat.

Een oplossing van 7,64 g, 24 mmol kalium-6 α -broompenicillanaat in 800 cm³ 0,04 M waterig dinatriumwaterstoffsosfaat werd gedurende 72 uren op 30°C geïncubeerd. Volgens een NMR-spectrum (D₂O) van een gevriesdroogd monster van 5 cm³ bevatte het epimere mengsel 10 - 12% van de 6 β -broomverbinding.

Na toevoeging van 160 g natriumchloride werd het mengsel bij 0°C geroerd onder een laag van 250 cm³ ether, en werd de pH van de waterfase met 4 N waterig zoutzuur op 3 ingesteld. De organische laag werd afgescheiden, de waterfase met 100 cm³ ether opnieuw geëxtraheerd, en de gecombineerde etherextracten met 10 cm³ verzadigd waterig natriumchloride gewassen, gedroogd en geconcentreerd onder verminderde druk tot ongeveer 40 cm³. De geconcentreerde oplossing werd aan droge kolomchromatografie over silicagel (Silica Woelm TSC, 35 Woelm Pharma, Eschwege, West-Duitsland) onderworpen. De kolom welke

een diameter van 5,6 cm en een lengte van 46 cm had, werd met 1200 cm³ ether-petroleumether -mierzuur in de verhouding 70 : 30 : 0,1 ontwikkeld, waarbij fracties van 2 cm werden uitgekrabd, in 10 cm³ ethylacetaat per fractie werden gesuspendeerd, en waarbij monsters van de bovenstaande vloeistoffen met dunnelaagchromatografie onder toepassing van het bovenstaand vermelde oplosmiddelsysteem werden onderzocht. Fracties die het zuivere, meer polaire 6/β-broompenicillan-
5 zuur bevatten, werden gecombineerd en met ethylacetaat geëluëerd. Het verkregen ethylacetaateluut werd geconcentreerd onder vermin-
10 derde druk tot ongeveer 50 cm³ en grondig met 6 x 50 cm³ water gewassen om de grootste hoeveelheid mierzuur te verwijderen. Aan de organische laag werd 40 cm³ water toegevoegd, en de schijnbare pH van het mengsel werd door toevoeging van 0,5 M waterig kaliumbicarbonaat op 7,2 ingesteld. De waterlaag werd afgescheiden en gevries-
15 droogd, waarbij 0,54 g zuiver kalium-6/β-broompenicillananaat als een kleurloos amorf poeder werd verkregen, dat uit n-butanol kristalliseerde, $\alpha_D^{20} + 240^\circ$ (c = 0,2, H₂O).

Het gedetailleerde FT-proton NMR-spectrum (fig.1) toonde signalen bij δ = 1,47 (s, 3H; CH₃-2α), 1,59 (s, 3H; CH₃-2/β),
20 4,27 (s, 1H; CH-3), 5,52 en 5,58 (doubletten, J=4 Hz, 2H; CH-5α en CH-6α, vgl. fig.1a) ppm.

Instrument JEOL FX 100. Concentratie 50 mg per cm³.

Alle gegevens gaven bij conversie naar tetramethylsilaan 0,00 ppm δ -schaal.

25 Voorbeeld II

Kalium-6/β-chloorpenicillanaat.

Een oplossing van 13,14 g, 48 mmol, kalium-6α-chloorpenicillananaat in 1600 cm³ 0,04 M waterig dinatriumwaterstoffosfaat werd gedurende 96 uren bij 30°C geïncubeerd, waarbij ongeveer 5 - 6% 6/β-chloorpenicillan-
30 zuur gemengd met het uitgangsmateriaal werd verkregen, zoals bleek uit een NMR-spectrum (D₂O) van een gevriesdroogd monster van 5 cm³ van het reactiemengsel.

Aan het reactiemengsel werd 320 g natriumchloride en 400 cm³ ether toegevoegd, en de pH van de waterfase werd door toevoeging
35 van 4 N waterig zoutzuur bij 0°C onder roeren op 3 ingesteld. De

organische fase werd afgescheiden, de waterlaag met 200 cm³ ether opnieuw geëxtraheerd, en de gecombineerde etherextracten werden met 20 cm³ verzadigd waterig natriumchloride gewassen, gedroogd en geconcentreerd onder verminderde druk tot ongeveer 50 cm³. Het concentraat werd aan droge kolomchromatografie over silicagel onderworpen (zoals beschreven in voorbeeld I voor de scheiding van de overeenkomstige 6-epimere broompenicillanzuren). Fracties die het zuivere 6/β-chloorpenicillanzuur bevatten, werden met ethylacetaat geëluëerd, en de verkregen oplossing werd op een vergelijkbare wijze als in voorbeeld I is beschreven opgewerkt, waarbij 0,68 g kalium-6/β-chloorpenicillanaat als een amorf poeder werd verkregen, dat uit n-butanol kristalliseerde.

Het NMR-spectrum (D₂O) toonde signalen bij δ = 1,48 (s, 3H; CH₃-2α), 1,58 (s, 3H; CH₃-2/β); 4,27 (s, 1H, CH-3), 5,43 en 5,63 (2d, J=4 Hz, 2H; CH-5α en CH-6α) ppm.

Tetramethylsilaan werd gebruikt als externe referentie.

Voorbeeld III

Kalium-6/β-joodpenicillanaat.

Onder vervanging van het kalium-6α-broompenicillanaat door 6α-joodpenicillanaat werd door de werkwijze volgens voorbeeld I te volgen, de gewenste verbinding als een amorf produkt verkregen, dat uit n-butanol kristalliseerde.

Voorbeeld IV

Kalium-6/β-broompenicillanaat.

Een oplossing van 15,28 g, 48 mmol, kalium-6α-broompenicillanaat in 320 cm³ water werd met 1 N waterig natriumhydroxyde op een pH van 9,0 ingesteld en gedurende 24 uren op 30°C geroerd. Tijdens de reactie werd een pH van 9,0 in de oplossing in stand gehouden door met behulp van een automatische titrator 1 N waterig natriumhydroxyde toe te voegen. Een NMR-spectrum (D₂O), verkregen van een gevriesdroogd monster van 1 cm³ van de oplossing, liet de aanwezigheid van ongeveer 25% van de 6/β-broomverbinding in het gevormde epimeermengsel zien.

Het mengsel werd opgewerkt en gezuiverd door kolomchromatografie zoals beschreven in voorbeeld I, waarbij kristallijn kalium-

6/β-broompenicillanaat werd verkregen, dat identiek was aan het in voorbeeld I bereide produkt; $[\alpha]_D^{20} +253^\circ$ (c = 0,5, 1 M fosfaatbuffer, pH 7).

Berekend voor $C_8H_9BrKNO_3S$: C 30,19, H 2,85, Br 25,11, N 4,40, S 10,08%
5 gevonden : C 30,16, H 2,95, Br 25,28, N 4,33, S 10,07%

Voorbeeld V

Kalium-6/β-chloorpenicillanaat.

10 Door de werkwijze volgens voorbeeld IV te volgen, maar kalium-6α-broompenicillanaat te vervangen door 6α-chloorpenicillanaat werd een epimeer mengsel, dat ongeveer 15% van de 6/β-chloorverbinding bevatte, verkregen zoals bleek uit een NMR-spectrum (D_2O) van een gevriesdroogd monster van het reactiemengsel.

15 De kristallijne titelverbinding werd verkregen door een gelijke opwerking en chromatografische behandeling als beschreven in voorbeeld I; $[\alpha]_D^{20} +243^\circ$ (c = 0,5, 1 M fosfaatbuffer pH 7).

Voorbeeld VI

Kalium-6/β-joodpenicillanaat.

A. Acetoxymethyl-6-diazopenicillanaat

20 Aan een geroerde oplossing van 5,77 g, 20 mmol, acetoxymethyl-6/β-aminopenicillanaat en 2,76 g, 40 mmol, natriumnitriet in een mengsel van 120 cm³ dichloormethaan en 120 cm³ water werd druppelsgewijs bij 0 - 3°C 7 cm³ waterig zwavelzuur toegevoegd.

25 Na roeren bij de lage temperatuur gedurende nog eens 20 minuten, werd de organische fase afgescheiden, over Na_2SO_4 gedroogd, en onder verminderde druk geconcentreerd tot ongeveer 30 cm³.

Dit concentraat werd onmiddellijk in de volgende trap gebruikt.

B. Acetoxymethyl-6α-joodpenicillanaat

30 De geconcentreerde oplossing van acetoxymethyl-6-diazopenicillanaat van trap A werd met 180 cm³ ijskoude aceton verdund en aan het geroerde mengsel werd druppelsgewijze bij 0 - 3°C een oplossing van 9,0 g, 60 mmol, natriumjodide en 7,4 cm³, 57% 's waterstofjodide in 15 cm³ water toegevoegd. Na gedurende nog eens 25 minuten bij 0 - 3°C te hebben geroerd, werd het mengsel met 10 g
35 vast natriumbicarbonaat gefiltreerd. Het filtraat werd met 150 cm³

ethylacetaat verdund, aceton werd onder verminderde druk verwij-
derd, en de resterende organische laag werd afgescheiden, met
2 x 100 cm³ 0,5 M waterig natriumthiosulfaat gewassen, over Na₂SO₄
gedroogd, en onder verminderde druk tot ongeveer 10 cm³ geconcen-
treerd.

Deze geconcentreerde oplossing werd aan droge kolomchromato-
grafie over silicagel onderworpen (ether-petroleumether, 4 : 6)
waarbij zuiver acetoxymethyl-6 α -joodpenicillanaat als een licht-
gele olie werd verkregen.

Het NMR-spectrum (CDCl₃) vertoonde signalen bij δ = 1,48
(s, 3H; CH₃-2 α), 1,63 (s, 3H; CH₃-2 β), 2,11 (s, 3H; COCH₃), 4,56
(s, 1H; CH-3), 4,99 (d, J=1,5 Hz, 1H; CH-6), 5,45 (d, J=1,5 Hz, 1H;
CH-5) en 5,79 (ABq, J=5,5 Hz, 2H; OCH₂O) ppm.

Tetramethylsilaan werd als interne referentie toegepast.

C. Kalium-6 α -joodpenicillanaat

Aan een oplossing van 2,0 g, 5 mmol, acetoxymethyl-6 α -jood-
penicillanaat in 50 cm³ 70% 's waterig methanol werd 1,5 cm³ 4 N
waterig zoutzuur toegevoegd, en na bescherming tegen licht werd het
mengsel gedurende 3 dagen bij kamertemperatuur geroerd. Het mengsel
werd in 150 cm³ water gegoten, tweemaal met 100 cm³ ether geëxtra-
beerd, en de gecombineerde etherextracten werden met 2 x 25 cm³ wa-
ter gewassen. Aan de organische laag werd 40 cm³ vers water toege-
voegd, en de pH in de waterfase werd door toevoeging van 1 M kalium-
bicarbonaat onder roeren op 6,8 ingesteld. De waterfase werd afge-
scheiden en gevriesdroogd, waarbij kalium-6 α -joodpenicillanaat
als een amorf poeder werd verkregen, dat uit aceton kristalliseerde.

Het NMR-spectrum (D₂O) vertoonde signalen bij δ = 1,46 (s,
3H; CH₃-2 α), 1,57 (s, 3H; CH₃-2 β), 4,30 (s, 1H; CH-3), 5,24 (d,
J=1,5 Hz, 1H; CH-6) en 5,46 (d, J=1,5 Hz, 1H; CH-5) ppm.

D. Kalium-6 β -joodpenicillanaat

Een oplossing van 3,65 g, 10 mmol, kalium-6 α -joodpenicilla-
naat in 200 cm³ water werd gedurende 20 uren op 30°C geroerd, waar-
bij een constante pH van 9,0 in het reactiemengsel in stand werd
gehouden door toevoeging van 0,1 N natriumhydroxyde door middel van
een automatische titrator. Overeenkomstig het NMR-spectrum (D₂O)

van een gevriesdroogd monster van 1 cm³ bevatte het aldus gevormde epimere mengsel van 6-joodpenicillanaat ongeveer 30% van de 6 - joodverbinding.

5 Aan het mengsel werd 150 cm³ ether toegevoegd, en de pH van de waterfase werd door toevoeging van 4 N zoutzuur onder roeren op 3,0 ingesteld. De organische fase werd afgescheiden, de waterfase opnieuw met 50 cm³ ether geëxtraheerd, en de gecombineerde etherextracten werden met 2 x 20 cm³ verzadigd waterig natriumchloride gewassen, over MgSO₄ gedroogd, en onder verminderde druk tot 10 ongeveer 6 - 8 cm³ geconcentreerd. Het aldus verkregen concentraat werd aan droge kolomchromatografie over silicagel onderworpen (ether-petroleumether-mierezuur in een verhouding 70 : 30 : 0,1) en analoog aan de in voorbeeld I beschreven werkwijze voor het scheiden en isoleren van de overeenkomstige 6 β - en 6 α -broomverbindingen, werd kalium-6 β -joodpenicillanaat in een kristallijne toestand verkregen; $[\alpha]_D^{20} +260^\circ$ (c = 0,5, 1M fosfaatbuffer pH 7).

15 Het NMR-spectrum (D₂O) vertoonde signalen bij δ = 1,49 (s, 3H; CH₃-2 α), 1,65 (s, 3H; CH₃-2 β), 4,29 (s, 1H; CH-3), 5,42 en 5,80 (2d, J=3,5 Hz, 2H; CH-5, en CH-6) ppm.

20 Berekend voor C₈H₉IKNO₃S: C 26,31, H 2,48, I 34,75, N 3,84, S 8,78%; gevonden : C 26,51, H 2,58, I 34,91, N 3,75, S 8,80%.

Voorbeeld VII

Pivaloyloxymethyl-6 β -broompenicillanaat.

25 Aan een oplossing van 0,64 g, 2 mmol, kalium-6 β -broompenicillanaat in 15 cm³ dimethylformamide werd 0,27 cm³, 2,5 mmol, chloormethylpivalaat toegevoegd en het mengsel werd gedurende 16 uren bij kamertemperatuur geroerd. Na verdunning met 45 cm³ ethylacetaat werd het mengsel met 4 x 10 cm³ water gewassen, over MgSO₄ gedroogd, en onder verminderde druk ingedampt. De achterblijvende 30 olie kristalliseerde uit diisopropylether uit waarbij de titelverbinding met een smeltpunt van 67 - 68°C werd verkregen.

35 Het NMR-spectrum (CDCl₃) vertoonde signalen bij δ = 1,23 (s, 9H; C(CH₃)₃), 1,51 (s, 3H; CH₃-2 α), 1,68 (s, 3H; CH₃-2 β), 4,54 (s, 1H; CH-3), 5,32 en 5,57 (2 d, J=4 Hz, 2H; CH-5 en CH-6), en 5,82 (ABq, J=5,5 Hz, 2H; OCH₂O) ppm.

Tetramethylsilaan werd als interne referentie gebruikt.

Voorbeeld VIII

Pivaloyloxymethyl-6/ β -chloorpenicillanaat.

5 Door het kalium-6/ β -broompenicillanaat in de werkwijze volgens voorbeeld VII te vervangen door kalium-6/ β -chloorpenicillanaat werd pivaloyloxymethyl-6/ β -chloorpenicillanaat verkregen als kleurloze kristallen met een smeltpunt van 68 - 69°C.

10 Het NMR-spectrum (CDCl_3) vertoonde signalen bij $\delta = 1,22$ (s, 9H; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,51 (s, 3H; CH_3 -2 α), 1,66 (s, 3H; CH_3 -2 β), 4,53 (s, 1H; CH-3), 5,22 en 5,60 (sd, $J=4$ Hz, 2H; CH-5 en CH-6), en 5,82 (ABq, $J=5,5$ Hz, 2H; OCH_2O) ppm.

Tetramethylsilaan werd als interne referentie gebruikt.

Voorbeeld IX

Pivaloyloxymethyl-6/ β -joodpenicillanaat.

15 A. Pivaloyloxymethyl-6-diazopenicillanaat

20 Een geroerd mengsel van 3,30 g, 10 mmol, pivaloyloxymethyl-6/ β -aminopenicillanaat en 1,38 g, 20 mmol, natriumnitriet in 120 cm^3 methyleenchloride en 120 cm^3 water werd tot 0°C gekoeld en met 7,5 cm^3 2 N waterig zwavelzuur gedurende 40 minuten behandeld. De organische fase werd afgescheiden, over Na_2SO_4 gedroogd, en bij verminderde druk tot ongeveer 30 cm^3 geconcentreerd. Het concentraat werd onmiddellijk voor de volgende transformatie gebruikt.

B. Pivaloyloxymethyl-6 α -joodpenicillanaat

25 Het concentraat van pivaloyloxymethyl-6-diazopenicillanaat uit trap A werd met 120 cm^3 aceton verdund, tot 0°C gekoeld, en aan het geroerde mengsel werd een koude oplossing van 3,5 cm^3 67%'s waterig waterstofjodide en 4,5 g natriumjodide in 20 cm^3 water toegevoegd. Na nog eens 20 minuten roeren bij lage temperatuur werd het mengsel met vast natriumbicarbonaat behandeld, gefiltreerd en
30 verdampt. Het verkregen residu werd in 100 cm^3 ethylacetaat opgenomen en met 2 x 75 cm^3 5%'s waterig natriumthiosulfaat gewassen. De organische fase werd afgescheiden, over MgSO_4 gedroogd, en onder verminderde druk verdampt. De resterende olie werd door kolomchromatografie over silicagel onder toepassing van ether-petroleumether
35 in een verhouding van 30 : 70 als elueermiddel gezuiverd, waarbij

8002911

BAD ORIGINAL

zuiver pivaloyloxymethyl-6 α -joodpenicillanaat als kleurloze kristallen uit diisopropylether met een smeltpunt van 63 - 64°C werd verkregen.

C. Pivaloyloxymethyl-6 β -joodpenicillanaat

5 Aan een geroerde oplossing van 0,88 g, 2¹ mmol, pivaloyloxy-methyl-6 α -joodpenicillanaat in 20 cm³ droog methyleenchloride werd bij -5°C een 1 M oplossing van 1,5-diaza-bicyclo[4.3.0]non-5-een (DBN) in droog methyleenchloride (2 cm³) toegevoegd. Het mengsel werd gedurende 20 minuten bij 0°C geroerd, met 2 cm³ 1 N waterig
10 azijnzuur geschud, met 20 cm³ methyleenchloride verdund, met 2 x 10 cm³ water gewassen, over Na₂SO₄ gedroogd, en onder verminderde druk tot een donkere olie verdampt. Het residu werd door kolomchromatografie over silicagel met ether-petroleumether in een verhouding van 30 : 70 als elueermiddel gezuiverd, waarbij pivaloyloxy-
15 methyl-6 β -joodpenicillanaat als een lichtgelige olie werd verkregen, die uit diisopropylether met een smeltpunt van 78 - 79°C kristalliseerde.

 Het NMR-spectrum (CDCl₃) toonde signalen bij δ = 1,23 (s, 9H; C(CH₃)₃), 1,49 (s, 3H; CH₃-2 α), 1,70 (s, 3H; CH₃-2 β), 4,55
20 (s, 1H; CH-3), 5,38 en 5,62 (2d, J=4 Hz, 2H; CH-5 en CH-6), en 5,81 (ABq, J=5,5 Hz, 2H; OCH₂O) ppm.

Tetramethylsilaan werd als interne referentie gebruikt.

Voorbeeld X

Acetoxymethyl-6 β -broompenicillanaat.

25 Men voegde 0,11 cm³, 1,2 mmol, chloormethylacetaat toe aan een oplossing van 0,32 g, 1 mmol, kalium-6 β -broompenicillanaat in 5 cm³ dimethylformamide, en roerde het mengsel gedurende 16 uren bij kamertemperatuur in een donkere kamer. Na verdunning met 20 cm³
30 ether werd het mengsel met 4 x 5 cm³ water gewassen, gedroogd over MgSO₄, en onder verminderde druk verdampt, waarbij de titelverbinding als gelige olie werd verkregen.

 Het NMR-spectrum (CDCl₃) vertoonde signalen bij δ = 1,49 (s, 3H; CH₃-2 α), 1,68 (s, 3H; CH₃-2 β), 2,11 (s, 3H; COCH₃), 4,54 (s, 1H; CH-3), 5,33 en 5,59 (2d, J=4 Hz, 2H; CH-5 α en CH-6 α), en
35 5,82 (ABq, J=5,5 Hz, 2H; OCH₂O) ppm.

Tetramethylsilaan werd als interne referentie gebruikt.

Voorbeeld XI

Acetoxymethyl-6 β -joodpenicillanaat.

Volgens de werkwijze van voorbeeld X, waarbij echter kalium-6 β -broompenicillanaat werd vervangen door 6 β -joodpenicillanaat, werd de titelverbinding als gelige olie verkregen.

Het NMR-spectrum (CDCl₃) vertoonde signalen bij δ = 1,50 (s, 3H; CH₃-2 α), 1,70 (s, 3H; CH₃-2 β), 2,12 (s, 3H; COCH₃), 4,55 (s, 1H; CH-3), 5,39 en 5,63 (2d, J=3,5 Hz, 2H; CH-5 α en CH-6 α), en 5,83 (ABq, J=5,5 Hz, 2H; OCH₂O) ppm.

Tetramethylsilaan werd als interne referentie gebruikt.

Voorbeelden XII - XIV

6 β -halogeenpenicillanzuren.

De kristallijne 6 β -halogeenpenicillanzuren van tabel C konden als volgt worden verkregen:

- door concentreren bij verminderde druk van de ethylacetaatoplossingen, die de zuivere 6 β -halogeenverbindingen bevatten, verkregen na afscheiding van de overeenkomstige 6 α -epimeren door droge kolomchromatografie over silicagel (zoals beschreven in voorbeeld I);
- door vrijmaken uit waterige oplossingen van de overeenkomstige kaliumzouten onder een laag van ether of ethylacetaat bij een pH van 3, gevolgd door afscheiden van de organische fase, drogen, en kristalliseren uit ether-diisopropylether of ethylacetaat-hexaan.

Voorbeeld	X in de formule	Tabel C	
		$[\alpha]_D^{20}$ (c=0,5, CHCl ₃)	¹ H-NMR-gegevens (δ /ppm; CD ₃ CN) CH-5 en CH-6
XII	Br	+272°	5,48 en 5,54, 2d, J=4,0 Hz
XIII	Cl	+264°	5,38 en 5,58, 2d, J=4,0 Hz
XIV	I	+276°	5,35 en 5,74, 2d, J=4,0 Hz

De genoemde zuren ontleden bij ongeveer 80 - 100°C, zodat een goed bepaald smeltpunt niet bepaald kon worden.

Voorbeeld XV

Natrium-6/ β -broompenicillanaat

A. Tetrabutylammonium-6.6-dibroompenicillanaat

5 Aan een oplossing van 34 g, 0,1 mol, tetrabutylammoniumwater-
stofsulfaat in 50 cm³ water, werd 100 cm³ methyleenchloride toege-
voegd, gevolgd door 50 cm³ 2 N natriumhydroxyde. Aan het geroerde
mengsel werd 36 g, 0,1 mol, 6.6-dibroompenicillanzuur toegevoegd
en de pH werd met 2 N natriumhydroxyde op 7,0 ingesteld. De organi-
sche laag werd afgescheiden, en de waterfase met 50 cm³ methyleen-
10 chloride opnieuw geëxtraheerd. Na drogen van de gecombineerde orga-
nische fase werd 500 cm³ ethylacetaat toegevoegd en de oplossing
onder verminderde druk tot ongeveer 300 cm³ geconcentreerd.

B. Natrium-6/ β -broompenicillanaat

15 Aan de bovenvermelde oplossing van tetrabutylammonium-6.6-
dibroompenicillanaat, werd 24,9 g, 0,1 mol, tetrabutylammoniumbora-
naat in één portie onder roeren toegevoegd. Na ongeveer 30 minuten
was de temperatuur in het mengsel tot 45 - 50°C gestegen, waarna
hij langzaam afnam. Na 1 uur staan werd de oplossing met 300 cm³
ether verdund, werd 300 cm³ water toegevoegd, en werd de pH met
20 zoutzuur op 3 ingesteld. De organische fase werd afgescheiden en met
water gewassen. Men voegde 50 cm³ vers water aan de organische fase
toe, en stelde de pH met waterig kaliumbicarbonaat in op 6,8. De
waterlaag werd afgescheiden en het water azeotropisch onder vermin-
derde druk met n-butanol verwijderd waarbij een kristallijn mengsel
25 van de kaliumzouten van 6/ β -broom-, 6/ α -broom-, en 6.6-dibroompeni-
cillanzuur in een verhouding van ongeveer 65 : 25 : 10 werd verkre-
gen.

30 Uit een waterige oplossing van de bovenstaand vermelde zouten
werden de vrije zuren bij een pH van 3 (verdund zoutzuur) vrijge-
maakt onder een laag ether, en werd het verkregen mengsel door kolom-
chromatografie gescheiden op de wijze als beschreven in voorbeeld I,
waarbij na zoutvorming met 0,5 M natriumbicarbonaat en verwijdering
van water door azeotropische destillatie met n-butanol, kristallijn
natrium-6/ β -broompenicillanaat werd verkregen; $[\alpha]_D^{20} +266^\circ$ (c = 0,5,
35 1 M fosfaatbuffer pH 7).

BAD ORIGINAL

800 29 11

Berekend voor $C_8H_9BrNNaO_3S$: C 31,80, H 3,00, Br 26,45, N 4,64,
S 10,61%;
gevonden : C 31,85, H 3,04, Br 26,53, N 4,56,
S 10,72%.

5 Voorbeeld XVI

6 β -broompenicillanzuur.

Aan een geroerde suspensie van 11,91 g, 30 mmol, kalium-6.6-dibroompenicillanaat in 30 cm³ dimethylformamide werd 1,14 g, 30 mmol, natriumboorhydride toegevoegd. In de loop van ongeveer 30 minuten steeg de temperatuur in het reactiemengsel tot ongeveer 50°C, waarna hij langzaam tot een normale temperatuur afnam. Na roeren gedurende 20 uren bij kamertemperatuur werden 100 cm³ water en 100 cm³ ether toegevoegd en werd de pH van het mengsel met verdund zoutzuur op 3 ingesteld. De organische laag werd afgescheiden, de waterlaag met 25 cm³ ether geëxtraheerd, en de gecombineerde organische extracten werden met 25 cm³ water gewassen. Aan de organische fase werd 25 cm³ vers water toegevoegd, en de pH van de waterfase werd door toevoeging van 1 M kaliumbicarbonaat onder roeren op 7 ingesteld. De waterlaag werd afgescheiden en het water azeotropisch door destillatie onder verminderde druk met n-butanol verwijderd, waarbij een kristallijn mengsel van de kaliumzouten van 6 β - en 6 α -broompenicillanzuur in een verhouding van ongeveer 55 : 45 werd verkregen, zoals door NMR-spectroscopie werd aangegeven.

De bovenstaand vermelde kaliumzouten werden in 5 cm³ water per g zout opgelost en de pH van de waterfase werd met 4 N zoutzuur op 3 ingesteld onder een laag van methylacetaat van 5 cm³ per g zout. De organische fase werd afgescheiden, met water gewassen, gedroogd en verdund met een gelijk volume hexaan. Enten van de verkregen oplossing, gevolgd door concentratie bij verminderde druk tot ongeveer de helft van het volume, leidde tot kristallijn 6 β -broompenicillanzuur, dat afgefiltreerd werd, met 1 : 1 ethylacetaat-hexaan werd gewassen, en werd gedroogd. Herkristallisatie uit ether-diisopropylether gaf een analytisch monster, $[M]_D^{20} +268^0$ (c = 0,5, CHCl₃).

Berekend voor $C_8H_{10}BrNO_3S$: C 34,30, H 3,60, Br 28,53, N 5,00,
S 11,45%;
gevonden : C 34,47, H 3,81, Br 28,66, N 4,99,
S 11,43%.

5 Voorbeeld XVII

6/ β -broompenicillanzuur.

A. Dicyclohexylammonium-6/ β -broompenicillanaat

10 Aan een oplossing van 10,8 g, 30 mmol, 6.6-dibroompenicillan-
zuur in 75 cm³ dimethylsulfoxyde werd 2,1 g, 90%'s zuiver natrium-
cyanoboorhydride toegevoegd. Het mengsel werd geroerd totdat een
heldere oplossing was verkregen (na ongeveer 30 minuten). Na 72
uren staan werd het mengsel met 75 cm³ water verdund, waarbij niet
15 gereageerd hebbend uitgangsmateriaal als dimethylsulfoxydesolvaat
($C_8H_9Br_2NO_3S$, C_2H_6OS) neersloeg. De kristallen werden afgefiltreerd,
met water gewassen en gedroogd. Het filtraat werd met 4 x 25 cm³
methyleenchloride geëxtraheerd, en de gecombineerde extracten werden
met 50 cm³ water gewassen, over Na_2SO_4 gedroogd, en bij verminderde
druk geconcentreerd tot ongeveer de helft van het volume. Na toevoe-
20 ging van 2,5 cm³ dicyclohexylamine en 50 cm³ aceton werd het meng-
sel verder geconcentreerd tot ongeveer 25 cm³. Door krassen werd
kristallisatie bewerkt, en na 1 uur bij kamertemperatuur staan werd
het zuivere dicyclohexylammonium-6/ β -broompenicillanaat afgefil-
treerd, met aceton gewassen en gedroogd. De verbinding vertoonde
geen scherp gedefinieerd smeltpunt, na donker worden bij ongeveer
25 170°C ontleedde hij bij 280 - 290°C.

B. 6/ β -broompenicillanzuur

Een geroerde suspensie van dicyclohexylammonium-6/ β -broompe-
nicillanaat in 1 : 1 ethylacetaat-water (20 cm³ per g zout) werd met
4 N zoutzuur ingesteld op een pH van 3. Neergeslagen dicyclohexyl-
30 ammoniumchloride werd afgefiltreerd en de organische laag werd afge-
scheiden, tweemaal met water gewassen en gedroogd. Toevoeging van
een gelijke hoeveelheid hexaan, gevolgd door concentratie van de op-
lossing bij verminderde druk, gaf zuiver kristallijn 6/ β -broompeni-
cillanzuur, identiek aan de verbinding die beschreven is in de voor-
35 beelden XII en XVI.

Voorbeeld XVIII

Natrium-6/ β -joodpenicillanaat.

A. 6.6-dijoodpenicillanzuurmorfolinezout

5 Aan een geroerde oplossing van 110 g, ongeveer 0,5 mol, 6-aminopenicillanzuur in een mengsel van 400 cm³ 5 N zwavelzuur en 1,5 dm³ methyleenchloride, werd druppelsgewijze en tegelijkertijd bij 0°C 340 cm³ 2,5 M waterig natriumnitriet en 1 dm³ 0,5 M methanolisch jood toegevoegd. Nadat de toevoeging beëindigd was, werd het koelbad verwijderd, en werd het mengsel gedurende nog eens 1 uur
10 geroerd. De organische laag werd afgescheiden, en de waterfase met 200 cm³ methyleenchloride geëxtraheerd. De gecombineerde organische extracten werden met 600 cm³ 1 M waterig natriumthiosulfaat gewassen en over Na₂SO₄ gedroogd. Na toevoeging van 32,6 cm³, 0,375 mol, morfoline werd de verkregen oplossing bij verminderde druk geconcentreerd tot ongeveer 200 - 250 cm³, waarbij na afkoelen de titelverbinding werd verkregen als kleurloze kristallen die verzameld, met aceton gewassen en gedroogd werden. De opbrengst was 162,6 g. Het smeltpunt was 152 - 154°C (ontl.).

20 Berekend voor C₁₂H₁₈I₂N₂O₄S: C 26,68, H 3,36, I 46,99, N 5,19, S 5,94%;
gevonden : C 27,01, H 3,44, I 46,70, N 5,18, S 5,64%.

B. Natrium-6/ β -joodpenicillanaat

25 Een geroerde oplossing van 54 g, 0,1 mol, 6.6-dijoodpenicillanzuurmorfolinezout in 500 cm³ methyleenchloride werd tegen licht beschermd en 36 g, 0,12 mol, cetyltrimethylammoniumboranaat werd toegevoegd. Na gedurende 15 minuten roeren bij kamertemperatuur werd het mengsel onder verminderde druk verdampt. Het residu werd met 250 cm³ aceton fijngezeefd, onoplosbaar zout werd door filtratie verwijderd en het filtraat werd drooggedampt. De resterende
30 olie werd in 200 cm³ ethylacetaat opgelost, 200 cm³ water werd toegevoegd, en de pH in de waterfase werd door toevoeging van 2 N natriumhydroxyde onder roeren op 7 ingesteld. De waterlaag werd afgescheiden, de organische fase met 50 cm³ water gewassen, en de pH
35 van de gecombineerde waterfasen met verdund zoutzuur onder een laag

van 200 cm³ ether op 3 ingesteld. De organische fase werd afgescheiden, de waterfase opnieuw met ether geëxtraheerd, en de gecombineerde etherextracten gedroogd en onder verminderde druk geconcentreerd tot ongeveer 80 - 100 cm³. Het concentraat bevatte een mengsel van 5 6 β - en 6 α -joodpenicillanzuur alsmede kleinere hoeveelheden penicillanzuur (een verhouding van ongeveer 50 : 40 : 10), die door droge kolomchromatografie onder toepassing van de in voorbeeld I beschreven methode werden gescheiden. Het aldus verkregen zuivere 6 β -joodzuur gaf na zoutvorming met 0,5 M waterig natriumbicarbonaat en verwijdering van water door azeotropische destillatie met 10 n-butanol, kristallijn natrium-6 β -joodpenicillanaat; α -D²⁰_O +274° (c = 0,5, 1 M fosfaatbuffer pH 7).

Berekend voor C₈H₉INNaO₃S: C 27,52, H 2,60, I 36,35, N 4,01, S 9,18%
gevonden : C 27,31, H 2,64, I 36,12, N 3,92, S 9,34%.

15 Voorbeeld XIX

6 β -joodpenicillanzuur

A. 6.6-dijoodpenicillanzuurdimethylsulfoxydesolvaat

Aan een gekoelde oplossing van 10,8 g, 20 mmol, 6.6-dijoodpenicillanzuurmorfolinezout in 20 cm³ dimethylsulfoxyde werd 20 cm³ 20 1 N zoutzuur toegevoegd, en werd door krassen kristallisatie bewerkt. Na een verdere toevoeging van 20 cm³ water werden de kristallen afgefiltreerd, met water gewassen, en gedroogd waarbij een nagenoeg kwantitatieve opbrengst van de titelverbinding werd verkregen, die een slecht gedefinieerd smeltpunt met langzame ontleding boven 25 120 - 125°C vertoonde.

Berekend voor C₈H₉I₂NO₃S, C₂H₆OS: C 22,61, H 2,85, I 47,78, N 2,64, S 12,07%;
gevonden : C 22,96, H 2,81, I 47,64, N 2,74, S 12,14%.

30 B. Dicyclohexylammonium-6 β -joodpenicillanaat

Aan een oplossing van 5,31 g, 10 mmol, 6.6-dijoodpenicillanzuurdimethylsulfoxydesolvaat in 25 cm³ dimethylsulfoxyde werd 0,7 g, 90%'s zuiver natriumcyanoboorhydride toegevoegd en het mengsel werd geroerd totdat een heldere oplossing was verkregen (na ongeveer 30 35 minuten). Na 40 uren staan bij kamertemperatuur werd 50 cm³ water

5 toegevoegd en het mengsel tot 5°C afgekoeld, waarbij niet gereageerd hebbend uitgangsmateriaal neersloeg. Dit werd verzameld, met water gewassen en gedroogd. Het filtraat werd met 3 x 25 cm³ methyleenchloride geëxtraheerd en de gecombineerde extracten werden met 2 x 10 cm³ water gewassen, over Na₂SO₄ gedroogd en zorgvuldig onder verminderde druk verdampt. De resterende olie werd in 25 cm³ aceton opgelost, een equivalente hoeveelheid dicyclohexylamine werd toegevoegd, een kristallisatie werd door krassen bewerkt. Na 1 uur staan werd het zuivere dicyclohexylammonium-6/β-joodpenicillanaat afgefiltreerd, met aceton gewassen en gedroogd. De verbinding vertoonde geen scherp gedefinieerd smeltpunt, en ontleedde na donker worden bij ongeveer 150°C langzaam boven deze temperatuur.

C. 6/β-joodpenicillanzuur

15 Door dicyclohexylammonium-6/β-joodpenicillanaat te gebruiken in plaats van het overeenkomstige 6/β-broompenicillanaat in de werkwijze van voorbeeld XVII B, werd 6/β-joodpenicillanzuur als kleurloze kristallen verkregen. Herkristallisatie uit ether-diisopropylether gaf een analytisch monster, $[\alpha]_D^{20} +278^{\circ}$ (c = 0,5, CHCl₃).

20 Berekend voor C₈H₁₀INO₃S: C 29,37, H 3,08, I 38,79, N 4,28, S 9,80%; gevonden : C 29,46, H 3,13, I 38,96, N 4,27, S 9,81%.

Voorbeeld XX

Pivaloyloxymethyl-6/β-broompenicillanaat

25 A. Pivaloyloxymethyl-6.6-dibroompenicillanaat.

Aan een oplossing van 5,96 g, 15 mmol, kalium-6.6-dibroompenicillanaat in 30 cm³ dimethylformamide werd 2,22 cm³, 15 mmol, chloormethylpivalaat toegevoegd, en het mengsel werd gedurende 16 uren bij kamertemperatuur geroerd. Na verdunning met 120 cm³ ethylacetaat werd het mengsel gewassen met 4 x 30 cm³ water, gedroogd, ontkleurd door roeren met 0,5 g houtskool gedurende 1 uur, en drooggedampt, waarbij de gewenste verbinding als een gele olie werd verkregen, die uit ether-hexaan kristalliseerde met een smeltpunt van 101 - 102°C.

35 B. Pivaloyloxymethyl-6/β-broompenicillanaat.

8002911
BAD ORIGINAL

Aan een oplossing van 5,68 g, 12 mmol, pivaloyloxymethyl-6.6-

dibroompenicillanaat in 25 cm³ dimethylsulfoxyde werd 0,84 g, 90%'s zuiver natriumcyanoboorhydride toegevoegd, en het mengsel werd gedurende 24 uren bij kamertemperatuur in een donkere kamer geroerd. Na toevoeging van 75 cm³ water werd het mengsel met 3 x 25 cm³ ether geëxtraheerd en werden de gecombineerde etherextracten met 3 x 10 cm³ water gewassen, gedroogd en onder verminderde druk tot ongeveer 20 cm³ geconcentreerd. Het concentraat werd aan kolomchromatografie over silicagel onderworpen op de wijze zoals beschreven in voorbeeld IX C. Hierbij werd 6/β-broomverbinding van niet gereageerd hebbend uitgangsmateriaal afgescheiden. Fracties die de meer polaire 6/β-broomester bevatten, werden gecombineerd en onder verminderde druk verdampt. De achterblijvende olie werd uit ether-diisopropylether gekristalliseerd, waarbij pivaloyloxymethyl-6/β-broompenicillanaat werd verkregen met een smeltpunt van 66 - 68°C, identiek aan de in voorbeeld IX C beschreven verbinding.

Voorbeeld XXI

6/β-broompenicillanzuurpivampicillinezout

Aan een geroerde oplossing van 2,50 g, 5 mmol pivampicilline hydrochloride in 100 cm³ water werd druppelsgewijze 50 cm³ 0,1 M waterig kalium-6/β-broompenicillanaat toegevoegd. Het aldus verkregen kleurloze precipitaat werd afgefiltreerd, met 3 x 10 cm³ water gewassen, en onder verminderde druk gedroogd, waarbij de zuivere titelverbinding als kleurloze kristallen werd verkregen, die bij 120 - 130°C zonder smelten begonnen te ontleden.

Het IR-spectrum (KBr) vertoonde banden bij 3030, 2970, 2935, 2870, 1790, 1770, 1680, 1600 en 627 cm⁻¹.

Het NMR-spectrum (CDCl₃) vertoonde signalen bij δ = 1,20 (s, 9H; C(CH₃)₃), 1,36 (s, 3H; CH₃-2), 1,44 (s, 3H; CH₃-2), 1,52 (s, 3H; CH₃-2), 1,54 (s, 3H; CH₃-2), 4,26 (s, 1H; CH-3), 4,40 (s, 1H; CH-3), 5,11 (s, 1H; CHCO), 5,23, 5,36, 5,43 en ca. 5,76 (4 doubletten, J=3,8 - 4,2 Hz, 4H; CH-5 en CH-6), 5,79 (ABq, J=5,5 Hz, 2H; OCH₂O), 7,40 (s, 5H; arom. CH) en 7,82 (d, J=8,2 Hz, 1H; CONH) ppm.

Tetramethylsilaan werd als interne referentie gebruikt.

Voorbeeld XXII

6/β-joodpenicillanzuurbacampicillinezout.

Een oplossing van 0,73 g, 2 mmol, kalium-6/ β -joodpenicillinaat in 20 cm³ water werd druppelsgewijze toegevoegd aan een geroerde oplossing van 1,0 g, 2 mmol, bacampicillinehydrochloride in 40 cm³ water. Het verkregen kristallijne precipitaat werd afgefilterd, met water gewassen, en gedroogd, waarbij de zuivere titelverbinding werd verkregen. Deze ontleedde zonder te smelten bij 110 - 120°C.

Het IR-spectrum (KBr) vertoonde banden bij 3030, 2980, 2870, 1780, 1765, 1695, 1625 en 618 cm⁻¹.

Het NMR-spectrum (CDCl₃) vertoonde signalen bij δ = 1,31 (t, J=7 Hz, 3H; OCH₂CH₃), 1,38 (s, 3H; CH₃-2), 1,49 (s, 3H; CH₃-2), 1,54 (s, 3H; CH₃-2), 1,59 (s, 3H; CH₃-2), 4,25 (m, 4H; OCH₂CH₃ en CH-3), 4,99 (s, 1H; CHCO), 5,12 (bs, NH₃⁺), 5,21, 5,45, 5,54 en 5,64 (4 doubletten, J=3,8 - 4,2 Hz, 4H; CH-5 en CH-6), 6,76 (ABq, J=5,5 Hz, 1H; CHCH₃), 7,39 (s, 5H; arom. CH), en 7,72 (d, J=8,5 Hz, 1H; CONH) ppm.

Tetramethylsilaan werd als interne referentie gebruikt.

Voorbeelden XXIII - XXV

Andere zouten van 6/ β -halogeopenicillanzuren met anorganische basen.

Behandeling van een oplossing in ether van het 6/ β -halogeopenicillanzuur met een equivalente hoeveelheid waterige base, gevolgd door afscheiding van de waterfase en vriesdrogen, gaf de in tabel D vermelde zouten als kleurloze poeders.

Tabel D

<u>Voorbeeld</u>	<u>X</u>	<u>n</u>	<u>Z</u>	<u>in formule 3</u>
XXIIIa	Cl	1	Na ⁺	
XXIIIb	Cl	2	Ca ⁺⁺	
XXIVa	Br	1	Li ⁺	
XXIVb	Br	2	Ca ⁺⁺	
XXVa	I	1	Li ⁺	
XXVb	I	2	Ca ⁺⁺	

Voorbeelden XXVI - XXVIII

Andere zouten van 6/ β -halogeopenicillanzuren met organische basen.

Door behandeling van een oplossing van het 6/ β -halogeopeni-

5 cillanzuur in een geschikt organisch oplosmiddel, b.v. aceton, ethylacetaat of ether, met een equivalente hoeveelheid van de organische base (bij voorkeur opgelost in hetzelfde oplosmiddel), werd het gewenste zout verkregen als kristallijn precipitaat, dat afgefiltreerd werd en onder verminderde druk werd gedroogd. De op deze wijze verkregen zouten zijn in tabel E weergegeven.

Tabel E

	<u>Voorbeeld</u>	<u>X</u>	<u>n</u>	<u>Z</u>	<u>in formule 4</u>
	XXVIa	Cl	1		dicyclohexylamine
10	XXVIb	Cl	2		N.N'-dibenzylethyleendiamine
	XXVIIa	Br	1		morfoline
	XXVIIb	Br	2		N.N'-dibenzylethyleendiamine
	XXVIIc	Br	1		N-ethylpiperidine
	XXVIIId	Br	1		procaïne
15	XXVIIIa	I	1		dibenzylamine
	XXVIIIb	I	2		N.N'-dibenzylethyleendiamine
	XXVIIIc	I	1		N-methylbenzylamine
	XXVIIId	I	1		procaïne.

Voorbeelden XXIX - XXX

20 Zouten van 6/ β -halogeenpenicillanzuren met β -lactam-antibiotica en geneesmiddelloorlopers daarvan, die een basische groep bevatten

De in tabel F vermelde zouten werden bereid volgens procedures als beschreven in de voorbeelden XXI - XXII (A), XXIII - XXV (B), of XXVI - XXVIII (C).

Tabel F
(zie formule 5)

Voorbeeld	X	Z	Procedure	IR-gegevens (cm ⁻¹)									
XXIXa	Br	bacampicilline	A	3010,	2980,	2940,	1785,	1765,	1690,	1620,	628		
XXIXb	Br	pivmecillinam	C	2970,	2932,	2865,	1775,	1690,	1630,	1600,	625		
XXIXc	Br	bacmecillinam	C	2970,	2935,	2860,	1770,	1685,	1630,	1600,	628		
XXIXd	Br	penethamaat	C	3455,	3020,	2940,	2860,	2660,	1800,	1780,	1745,		
				1675,	625								
XXIXe	Br	ampicilline	B										
XXIXf	Br	amoxycilline	B										
XXXa	I	pivampicilline	A	3040,	2975,	2935,	2870,	1782,	1770,	1685,	1600,	618	
XXXb	I	pivmecillinam	C	2970,	2935,	2865,	1780,	1770,	1685,	1630,	1600,	616	
XXXc	I	bacmecillinam	C	2970,	2930,	2860,	1775,	1760,	1685,	1630,	1600,	616	
XXXd	I	penethamaat	C	3460,	3018,	2940,	2855,	2665,	1795,	1775,	1745,		
				1670,	615								
XXXe	I	ampicilline	B										
XXXf	I	amoxycilline	B										

Voorbeeld XXXI

Tabletten:

	<u>Component</u>	<u>per tablet</u>
	6/β-joodpenicillanazuurnatriumzout	250 mg
5	microkristallijne cellulose	110 mg
	hydroxypropylcellulose	5 mg
	alginezuur	10 mg
	talk	23 mg
	magnesiumstearaat	<u>2 mg</u>
10		400 mg

De actieve component werd gemengd met het microkristallijne cellulose, gegraneleerd met een 10% 's oplossing van hydroxypropylcellulose in isopropanol, gedroogd bij 40°C, en door zeven van 1 mm gezeefd. Alginezuur, talk en magnesiumstearaat werden toegevoegd, en het mengsel werd tot tabletten gecompriemd die ieder 400 mg wogen. De tabletten werden bekleed met een film van hydroxypropylmethylcellulose.

Voorbeeld XXXII

Tabletten:

	<u>Component</u>	<u>per tablet</u>
	6/β-broompenicillanazuurnatriumzout	250 mg
	microkristallijne cellulose	110 mg
	hydroxypropylcellulose	5 mg
	alginezuur	10 mg
25	talk	23 mg
	magnesiumstearaat	<u>2 mg</u>
		400 mg

Op dezelfde wijze als beschreven in voorbeeld XXXI werden tabletten die 6/β-broompenicillanazuurnatriumzout bevatten, verkregen.

Voorbeeld XXXIII

Parenterale samenstelling:

	<u>Component</u>	<u>per vial</u>
	6/β-joodpenicillanazuurnatriumzout	125 mg

De steriele kristallijne component werd in steriele vials

gebracht die aseptisch. werden afgesloten. Voor parenterale toediening werd 2 cm³ steriele fysiologische zoutoplossing aan de inhoud van de vial toegevoegd.

Voorbeeld XXXIV

5 Parenterale samenstelling:

<u>Component</u>	<u>per vial</u>
6/β-broompenicillanazuurnatriumzout	125 mg

Dit preparaat werd op dezelfde wijze verkregen als beschreven is in voorbeeld XXXIII.

10 Voorbeeld XXXV

Capsules:

<u>Component</u>	<u>per capsule</u>
6/β-joodpenicillanzuurkaliumzout	125 mg
hydroxypropylcellulose	3 mg
15 talk	6 mg
magnesiumstearaat	<u>1 mg</u>
	135 mg

De actieve ingrediënt werd gegraneleerd met een oplossing van hydroxypropylcellulose in isopropanol, bij 40°C gedroogd, en door zeven van 1 mm gezeefd. Talk en magnesiumstearaat werden toegevoegd, de componenten goed gemengd onder vorming van een uniform mengsel, en 135 mg van het mengsel in een No.3 harde gelatinecapsule gebracht.

Voorbeeld XXXVI

25 Capsules:

<u>Component</u>	<u>per capsule</u>
6/β-broompenicillanzuurpivampicillinezout	250 mg
hydroxypropylcellulose	5 mg
talk	23 mg
30 magnesiumstearaat	<u>2 mg</u>
	280 mg

De actieve verbinding werd gegraneleerd met een oplossing van hydroxypropylcellulose in isopropanol, gedroogd bij 40°C, en door zeven van 1 mm gezeefd. De verdunningsmiddelen werden toegevoegd, en het mengsel zorgvuldig gemengd, waarbij 280 mg van het

mengsel in No.2 gelatine capsules werden gebracht.

Voorbeeld XXXVII

Tabletten:

	<u>Component</u>	<u>per tablet</u>
5	6/3-joodpenicillanzuurnatriumzout	125 mg
	ampicilline	250 mg
	maiszetmeel	75 mg
	hydroxypropylcellulose	10 mg
	alginezuur	10 mg
10	talk	20 mg
	magnesiumstearaat	<u>5 mg</u>
		495 mg

In dit mengsel werden de actieve componenten gemengd met maizetmeel, gegraneleerd met een 10% 's oplossing van hydroxypropyl-cellulose in isopropanol, bij 40°C gedroogd, en door zeven van 1 mm gezeefd. Alginezuur, talk, en magnesiumstearaat werden toegevoegd, en het mengsel werd tot tabletten samengeperst die ieder 495 mg wogen. De tabletten werden bekleed met een film van hydroxypropylmethylecellulose.

20 Voorbeeld XXXVIII

Tabletten:

	<u>Component</u>	<u>per tablet</u>
	6/3-broompenicillanzuurkaliumzout	125 mg
	ampicilline	250 mg
25	maiszetmeel	75 mg
	hydroxypropylcellulose	10 mg
	alginezuur	10 mg
	talk	20 mg
	magnesiumstearaat	<u>5 mg</u>
30		495 mg

Op dezelfde wijze als beschreven in voorbeeld XXXVII werden tabletten die 6/3-broompenicillanzuurkaliumzout en ampicilline bevatten, verkregen.

Voorbeeld XXXIX

Tabletten:

	<u>Component</u>	<u>per tablet</u>
	6/β-joodpenicillanzuurkaliumzout	200 mg
5	pivampicillinevrije base	250 mg
	maïszetmeel	100 mg
	hydroxypropylcellulose	5 mg
	methylcellulose	5 mg
	alginezuur	15 mg
10	talk	20 mg
	magnesiumstearaat	<u>5 mg</u>
		600 mg

In deze samenstelling werden 6/β-joodpenicillanzuurkaliumzout en de halve hoeveelheid maïszetmeel gemengd, gegraneleerd met een 10%’s oplossing van hydroxypropylcellulose in isopropanol, bij 40°C gedroogd en door zeven van 1 mm gezeefd. De rest van de maïszetmeel werd met pivampicilline gemengd, gegraneleerd met een pasta van methylcellulose en water, bij 50°C gedroogd, en door zeven van 0,7 mm gezeefd. De granulaten werden met alginezuur, talk en magnesiumstearaat gemengd, en het mengsel tot tabletten geperst met een gewicht van ieder 600 mg. De tabletten werden bekleed met een film van hydroxypropylmethylcellulose.

Voorbeeld XL

Tabletten:

	<u>Component</u>	<u>per tablet</u>
25	6/β-broompenicillanzuurnatriumzout	150 mg
	pivampicillinevrije base	250 mg
	maïszetmeel	100 mg
	hydroxypropylcellulose	5 mg
30	methylcellulose	5 mg
	alginezuur	15 mg
	talk	20 mg
	magnesiumstearaat	<u>5 mg</u>
		550 mg

35 De 6/β-broompenicillanzuurnatriumzout en pivampicillinevrije

base bevattende tabletten werden op dezelfde wijze als in voorbeeld XXXIX is beschreven, verkregen.

Voorbeeld XLI

Tabletten:

5	<u>Component</u>	<u>per tablet</u>
	6/8-joodpenicillanzuurnatriumzout	125 mg
	amoxycilline	250 mg
	maiszetmeel	80 mg
	hydroxypropylcellulose	10 mg
10	alginezuur	10 mg
	talk	20 mg
	magnesiumstearaat	<u>5 mg</u>
		500 mg

De actieve ingrediënten werden gemengd met de maaszetmeel, gegranuleerd met een 10% 's oplossing van hydroxypropylcellulose in isopropanol, bij 40°C gedroogd, en door zeven van 1 mm gezeefd. Na toevoeging van alginezuur, talk en magnesiumstearaat werd het mengsel samengeperst tot tabletten die ieder 500 mg wogen. De tabletten werden bekleed met een film van hydroxypropylmethylcellulose.

Voorbeeld XLII

Tabletten:

	<u>Component</u>	<u>per tablet</u>
	6/8-broompenicillanzuurkaliumzout	125 mg
25	amoxycilline	250 mg
	maiszetmeel	80 mg
	hydroxypropylcellulose	10 mg
	alginezuur	10 mg
	talk	20 mg
30	magnesiumstearaat	<u>5 mg</u>
		500 mg

Op dezelfde wijze als in voorbeeld XLI is beschreven, werden tabletten die 6/8-broompenicillanzuurkaliumzout en amoxycilline bevatten, verkregen.

Voorbeeld XLIII

Tabletten:

	<u>Component</u>	<u>per tablet</u>
	6/β-joodpenicillan zuurpivampicillinezout	500 mg
5	hydroxypropylcellulose	10 mg
	microkristallijne cellulose	200 mg
	magnesiumstearaat	<u>10 mg</u>
		710 mg

De actieve component werd gegraneleerd met een 15% 's oplossing van hydroxypropylcellulose en isopropanol, bij 40°C gedroogd, en door zeven van 1 mm gezeefd. Microkristallijne cellulose en magnesiumstearaat werden toegevoegd, en het mengsel werd tot tabletten geperst die ieder 710 mg wogen.

Voorbeeld XLIV

15 Tabletten:

	<u>Component</u>	<u>per tablet</u>
	6/β-broompenicillan zuurpivmecillinamzout	350 mg
	hydroxypropylcellulose	10 mg
	microkristallijne cellulose	130 mg
20	magnesiumstearaat	<u>10 mg</u>
		500 mg

De tabletten die het pivmecillinamzout van 6/β-broompenicillan zuur bevatten, werden op dezelfde wijze verkregen als beschreven in voorbeeld XLIII.

25 Voorbeeld XLV

Tabletten:

	<u>Component</u>	<u>per tablet</u>
	6/β-joodpenicillan zuurkaliumzout	125 mg
	cefalexine	250 mg
30	maïszetmeel	80 mg
	hydroxypropylcellulose	10 mg
	alginezuur	10 mg
	talk	20 mg
	magnesiumstearaat	<u>5 mg</u>
35		500 mg

De tabletten die 6/3-joodpenicillan zuurkaliumzout en cefalexine bevatten, werden op dezelfde wijze verkregen als beschreven in voorbeeld XLI.

Voorbeeld XLVI

5 Tabletten:

<u>Component</u>	<u>per tablet</u>
6/3-broompenicillan zuurnatriumzout	125 mg
Cefaclor	250 mg
maïszetmeel	80 mg
10 hydroxypropylcellulose	10 mg
alginezuur	10 mg
talk	20 mg
magnesiumstearaat	<u>5 mg</u>
	500 mg

15 Op dezelfde wijze als beschreven in voorbeeld XLI werden de tabletten, die 6/3-broompenicillan zuurnatriumzout en Cefaclor bevatten, verkregen.

Voorbeeld XLVII

20 6/3-joodpenicillan zuurnatriumzout/pivmecillinam HCl uit twee lagen bestaande tabletten.

Granulaat I

<u>Component</u>	<u>per tablet</u>
6/3-joodpenicillan zuurnatriumzout	100 mg
hydroxypropylcellulose	2 mg
25 dicalciumfosfaatdihydraat	86 mg
natriumzetmeelglycolaat	10 mg
magnesiumstearaat	2 mg

30 Het 6/3-joodpenicillan zuurnatriumzout werd gegraneleerd met een oplossing van hydroxypropylcellulose in isopropanol, bij 40°C gedroogd, en door zeven van 0,75 mm gezeefd. De granules werden gemengd met dicalciumfosfaatdihydraat, natriumzetmeelglycolaat en magnesiumstearaat.

Granulaat II

	<u>Component</u>	<u>per tablet</u>
	pivmecillinamhydrochloride	100 mg
	hydroxypropylcellulose	2 mg
5	microkristallijne cellulose	50 mg
	magnesiumstearaat	1,5 mg
	talk	3,5 mg

Pivmecillinamhydrochloride werd gegranuleerd met een oplossing van hydroxypropylcellulose, bij 40°C gedroogd, en gezeefd door zeven van 0,75 mm. De granules werden gemengd met microkristallijne cellulose, magnesiumstearaat en talk.

De granulaten werden tot uit twee lagen bestaande tabletten samengeperst die 200 mg van granulaat I als bodemlaag en 157 mg van granulaat II als bovenlaag bevatten.

De tabletten werden van een filmbekleding voorzien met behulp van hydroxypropylmethylcellulose, opgelost in 1 : 1 ethanol-water.

Voorbeeld XLVIII

6/β-broompenicillanazuurnatriumzout/pivampicillinebase uit twee lagen bestaande tabletten.

Granulaat I

	<u>Component</u>	<u>per tablet</u>
	6/β-broompenicillanazuurnatriumzout	100 mg
	polyvinylpyrrolidon	5 mg
25	dicalciumfosfaatdihydraat	85 mg
	natriumzetmeelglycolaat	8 mg
	magnesiumstearaat	2 mg

Het 6/β-broompenicillanazuurnatriumzout werd gegranuleerd met een oplossing van polyvinylpyrrolidon in isopropanol, bij 40°C gedroogd, door 0,75 mm zeven gezeefd, en met dicalciumfosfaatdihydraat, zetmeel en magnesiumstearaat gemengd.

Granulaat II

	<u>Component</u>	<u>per tablet</u>
	pivampicillinebase	125 mg
35	zetmeel	30 mg

hydroxypropylcellulose 3,5 mg
magnesiumstearaat 1,5 mg

De pivampicillinebase en 10 mg van de zetmeel werden gemengd en gegraneleerd met een oplossing van hydroxypropylcellulose in gedeioniseerd water, bij 50°C gedroogd, en gezeefd door zeven van 0,75 mm. De granules werden gemengd met de rest van de zetmeel en het magnesiumstearaat.

De granulaten werden tot tabletten samengeperst die 200 mg van granulaat I als bodemlaag en 160 mg van granulaat II als bovenlaag bevatten. De tabletten werden van een filmbekleding voorzien met hydroxypropylmethylcellulose, opgelost in 1 : 1 gedeioniseerd water-ethanol.

Voorbeeld XLIX

6/8-broompenicillanazuurnatriumzout/amoxycilline uit twee lagen bestaande tabletten.

Granulaat I

Component	per tablet
6/8-broompenicillanazuurnatriumzout	100 mg
polyvinylpyrrolidon	7 mg
lactose	50 mg
siliciumdioxide	1,5 mg
magnesiumstearaat	1,5 mg

Het 6/8-broompenicillanazuurnatriumzout werd gegraneleerd met een oplossing van polyvinylpyrrolidon in isopropanol, bij 40°C gedroogd, en gezeefd door zeven van 0,75 mm. De granules werden met lactose, siliciumdioxide en magnesiumstearaat gemengd.

Granulaat II

Component	per tablet
amoxycilline	200 mg
zetmeel	30 mg
polyvinylpyrrolidon	6 mg
siliciumdioxide	2 mg
magnesiumstearaat	2 mg

Amoxycilline werd gemengd met zetmeel, gegraneleerd met een oplossing van polyvinylpyrrolidon in gedeioniseerd water, bij 50°C

gedroogd, en gezeefd door zeven van 0,75 mm. De granules werden gemengd met siliciumdioxyde en magnesiumstearaat.

De granulaten werden tot tabletten gecomprimeerd, die 240 mg van granulaat II als bodemlaag en 160 mg van granulaat I als bovenlaag bevatten.

Voorbeeld L

6/β-joodpenicillanazuurnatriumzout/pivmecillinam HCl/pivampicilline uit drie lagen bestaande tabletten.

Granulaat I

Component	per tablet
6/β-joodpenicillanazuurnatriumzout	100 mg
hydroxypropylcellulose	2 mg
microkristallijne cellulose	50 mg
natriumzetmeelglycolaat	6 mg
magnesiumstearaat	2 mg

Men granuleerde 6/β-joodpenicillanazuurnatriumzout met een oplossing van hydroxypropylcellulose in isopropanol, droogde bij 40°C, en zeefde door zeven van 0,75 mm, waarna microkristallijne cellulose, natriumzetmeelglycolaat en magnesiumstearaat werden toegevoegd.

Granulaat II

Component	per tablet
pivmecillinamhydrochloride	100 mg
hydroxypropylcellulose	2 mg
microkristallijne cellulose	50 mg
magnesiumstearaat	1,5 mg

Pivmecillinamhydrochloride werd gegranuleerd met een oplossing van hydroxypropylcellulose in isopropanol, bij 40°C gedroogd, en gezeefd door zeven van 0,75 mm. De granules werden gemengd met microkristallijne cellulose en magnesiumstearaat.

Granulaat III

Component	per tablet
pivampicillinebase	125 mg
zetmeel	24 mg
hydroxypropylcellulose	3,5 mg

natriumzetmeelglycolaat

7 mg

magnesiumstearaat

1,5 mg

5 De pivampicillinebase en 10 mg zetmeel werden gemengd en
gegranuleerd met een oplossing van hydroxypropylcellulose, opge-
lost in gedeïoniseerd water. De gegraneleerde massa werd bij 50°C
gedroogd en gezeefd door zeven van 0,75 mm. Daarna werden natrium-
zetmeelglycolaat, de rest van de zetmeel en magnesiumstearaat toe-
gevoegd.

10 De granulaten werden gecompriëerd tot tabletten, die 160
mg van granulaat I als bodemlaag, 153,5 mg van granulaat II als
tussenlaag, en 161 mg van granulaat III als bovenlaag bevatten.
De tabletten werden bekleed met een film van hydroxypropylmethyl-
cellulose, opgelost in 1 : 1 gedeïoniseerd water-ethanol.

C o n c l u s i e s :

=====

1. Verbinding met formule 1 in nagenoeg zuivere vorm, waarbij X chloor, broom of jood voorstelt, alsmede zouten en gemakkelijk hydrolyseerbare esters daarvan, en zouten van dergelijke esters.
2. Zout volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het een alkalimetaalzout van een zuur met formule 1 is.
3. Zout volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat het een kaliumzout is.
4. Zout volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat het een natriumzout is.
5. Zout volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het een aardalkalimetaalzout is.
6. Zout volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het een zout met een farmaceutisch aanvaardbaar, niet-toxisch amine is.
7. Zout volgens conclusie 6, met het kenmerk, dat het een zout met een β -lactam-antibioticum of een geneesmiddelloper daarvan is, welke een basische groep bevat.
8. Verbinding volgens conclusie 1 in kristallijne vorm.
9. Verbinding volgens conclusie 3, zijnde kalium-6 β -broompenicillanaat.
10. Verbinding volgens conclusie 3, zijnde kalium-6 β -chloorpenicillanaat.
11. Verbinding volgens conclusie 3, zijnde kalium-6 β -joodpenicillanaat.
12. Verbinding volgens conclusie 4, zijnde natrium-6 β -broompenicillanaat.
13. Verbinding volgens conclusie 4, zijnde natrium-6 β -chloorpenicillanaat.
14. Verbinding volgens conclusie 4, zijnde natrium-6 β -joodpenicillanaat.
15. Ester volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat deze een alkanoyloxyalkyl of alkoxycarbyloxyalkylester is.
16. Ester volgens conclusie 15, zijnde pivaloyloxymethyl-6 β -

broompenicillanaat.

17. Ester volgens conclusie 15, zijnde pivaloyloxymethyl-6 β -chloorpenicillanaat.

5 18. Ester volgens conclusie 15, zijnde pivaloyloxymethyl-6 β -joodpenicillanaat.

19. Verbinding volgens conclusie 1, zijnde 6 β -joodpenicillanzuur.

20. Verbinding volgens conclusie 8, zijnde 6 β -joodpenicillanzuur.

10 21. Verbinding volgens conclusie 8, zijnde 6 β -broompenicillanzuur.

22. verbinding volgens conclusie 1, zijnde 6 β -chloorpenicillanzuur.

15 23. Zout volgens conclusie 7, zijnde het pivampicillinezout van 6 β -broompenicillanzuur.

24. Zout volgens conclusie 7, zijnde het pivampicillinezout van 6 β -joodpenicillanzuur.

25. Zout volgens conclusie 7, zijnde het bacampicillinezout van 6 β -broompenicillanzuur.

20 26. Zout volgens conclusie 7, zijnde het bacampicillinezout van 6 β -joodpenicillanzuur.

27. Zout volgens conclusie 7, zijnde het pivmecillinamzout van 6 β -broompenicillanzuur.

25 28. Zout volgens conclusie 7, zijnde het pivmecillinamzout van 6 β -joodpenicillanzuur.

29. Zout volgens conclusie 7, zijnde het bacmecillinamzout van 6 β -broompenicillanzuur.

30. Zout volgens conclusie 7, zijnde het bacmecillinamzout van 6 β -joodpenicillanzuur.

30 31. Zout volgens conclusie 7, zijnde het penethamaatzout van 6 β -broompenicillanzuur.

32. Zout volgens conclusie 7, zijnde het penethamaatzout van 6 β -joodpenicillanzuur.

35 33. Werkwijze voor het bereiden van een verbinding volgens conclusie 1, waarbij het 6 β -halogeenpenicillanzuur of een zout of

ester daarvan wordt afgescheiden uit een mengsel dat de overeenkomstige 6 α -halogeen en/of 6.6-dihalogeenderivaten bevat.

34. Werkwijze volgens conclusie 33, waarbij de scheiding door chromatografie of door gefractioneerde kristallisatie wordt bewerkt.

5 35. Werkwijze volgens conclusie 34, waarbij de scheiding wordt uitgevoerd door chromatografie waarbij als ontwikkelingsoplosmiddelen een mengsel van organische oplosmiddelen wordt gebruikt dat een gering gehalte aan carbonzuur bevat.

10 36. Werkwijze voor het bereiden van een verbinding met formule 1 of een zout daarvan, waarbij een mengsel wordt bereid van epimere 6-halogeenpenicillanzuurzouten door waterige equilibrering van een zout van 6 α -halogeenpenicillanzuur, bij 30 - 40°C, een pH-waarde van 8 - 10 en een reactieduur van 6 - 48 uren.

15 37. Werkwijze voor het bereiden van een verbinding volgens conclusie 1, waarbij een 6.6-dihalogeenpenicillanzuur of een zout of een ester daarvan met een alkalimetaal of een tetra-alkylammoniumboranaat of met natriumcyanoboorhydride in een geschikt organisch oplosmiddel wordt gereduceerd.

20 38. Werkwijze voor het bereiden van een ester volgens conclusie 1, waarbij een mengsel van epimere 6-halogeenpenicillanzuuresters door epimerisatie van een 6 α -halogeenpenicillanzuurester in een geschikt organisch oplosmiddel en bij aanwezigheid van een geschikte base wordt bereid.

25 39. Farmaceutisch preparaat in de vorm van een doseringseenheid voor enterale, parenterale, topicale of intramammale behandeling van patiënten (waaronder dieren) die lijden aan infectieziekten, welk preparaat als actieve ingrediënt 0,025 - 2,5 g van een verbinding volgens conclusie 1 bevat, desgewenst tezamen met farmaceutisch aanvaardbare, niet-toxische dragers en/of hulpmiddelen.

30 40. Farmaceutisch preparaat in de vorm van een doseringseenheid volgens conclusie 39, welk preparaat 0,1 - 1,0 g van de actieve ingrediënt bevat.

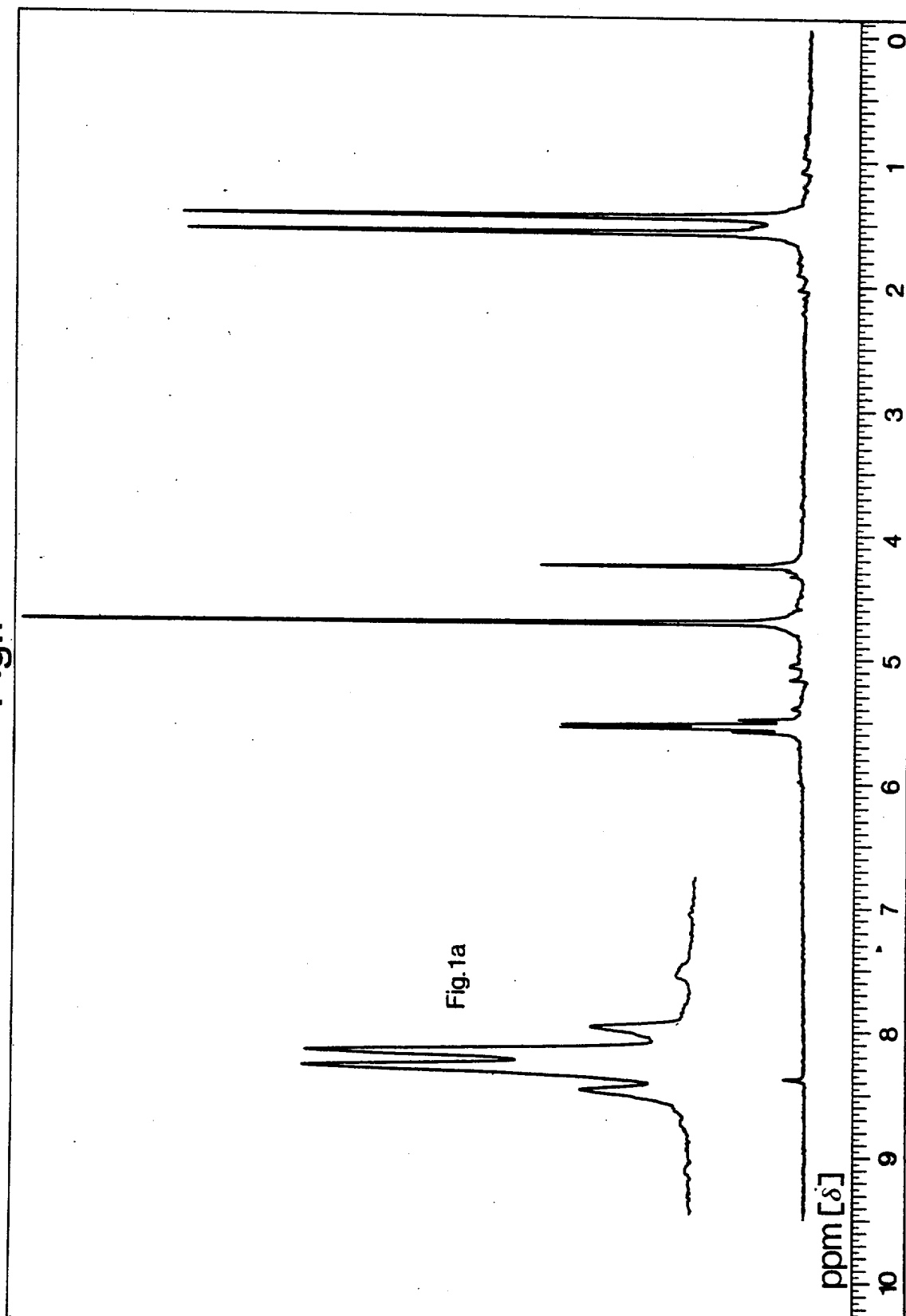
35 41. Farmaceutisch preparaat in de vorm van een doseringseenheid volgens conclusie 39, dat als actieve ingrediënt een alkalimetaalzout van een verbinding volgens formule 1 bevat.

42. Farmaceutisch preparaat in de vorm van een doseringseenheid volgens conclusie 39, dat als actieve ingrediënt een zout van een verbinding met formule 1 met een β -lactam-antibioticum of een geneesmiddelvoorloper daarvan bevat, die een basische groep bevat.
- 5 43. Farmaceutisch preparaat in de vorm van een doseringseenheid volgens een of meer van de conclusies 39 - 42, dat de vorm van tabletten, pillen, capsules of suspensies heeft.
44. Farmaceutisch preparaat dat een verbinding volgens conclusie 1 bevat, tezamen met dragermaterialen en hulpstoffen, waarbij
10 het gehalte aan actieve verbinding 1 - 95% is.
45. Samengesteld farmaceutisch preparaat volgens conclusie 44, dat de verbinding volgens conclusie 1 bevat tezamen met een of meerdere β -lactam-antibiotica of geneesmiddelvoorlopers daarvan, waarbij de verhouding tussen deze verbindingen tussen 1 : 10 en
15 10 : 1, bij voorkeur tussen 1 : 3 en 3 : 1 ligt.
46. Samengesteld farmaceutisch preparaat volgens conclusie 45, waarbij de actieve ingrediënt een alkalimetaalzout van een verbinding met formule 1 is, en het β -lactam-antibioticum of de β -lactam-antibiotica gekozen worden uit de groep van bekende penicillinen, cefalosporinen, gesubstitueerde 6 β -amidinopenicillanzuren en geneesmiddelvoorlopers daarvan.
- 20 47. Samengesteld farmaceutisch preparaat volgens conclusie 46, waarbij het β -lactam-antibioticum of de β -lactam-antibiotica gekozen worden uit de groep ampicilline, amoxycilline, cefalexine, Cefaclor, mecillinam, en geneesmiddelvoorlopers daarvan.
- 25 48. Werkwijze voor het behandelen van patiënten die aan infectieziekten lijden, waarbij een preparaat wordt toegediend dat een verbinding volgens conclusie 1 bevat in een hoeveelheid van 1 - 425 mg/kg lichaamsgewicht van de patiënt/dag, hetzij alleen hetzij tezamen met een of meerdere β -lactam-antibiotica of geneesmiddelvoorlopers daarvan.
- 30 49. Werkwijze voor het behandelen van patiënten volgens conclusie 48, waarbij de twee typen preparaten tegelijkertijd worden toegediend.
- 35 50. Werkwijze voor het behandelen van patiënten volgens conclu-

sie 48, waarbij de twee typen preparaten met tussenpozen worden toegediend.

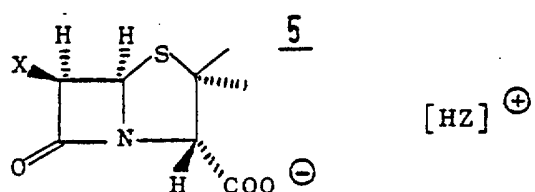
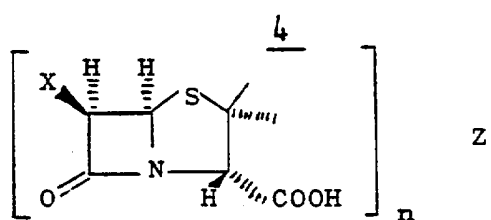
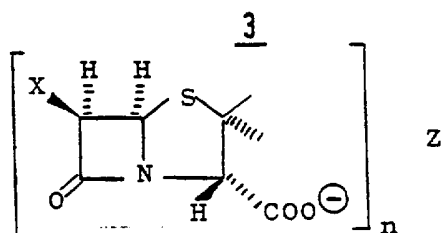
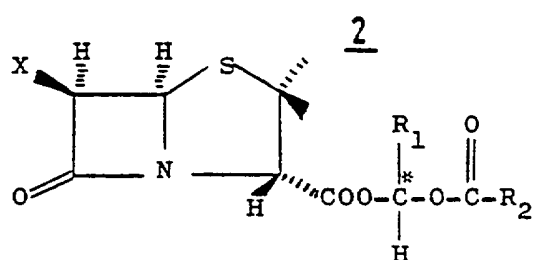
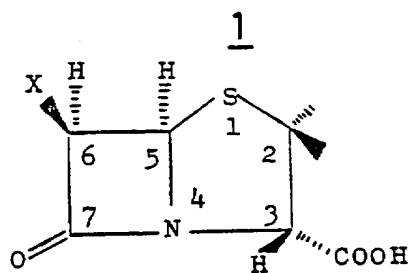
51. Werkwijze voor het behandelen van patiënten die aan infectieziekten lijden, waarbij een samengesteld preparaat volgens conclusie 45 wordt toegepast.

Fig.1



8002911

BAD ORIGINAL



002911
BAD ORIGINAL