
Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8201301**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Werkwijze voor het bereiden van 6-D(-)-alfa-(4-C1-C4-alkyl-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonylamino)fenyla ceetamido penicillanzuren.**
- ⑤1 Int.Cl.³: C07D 499/68.
- ⑦1 Aanvrager: American Cyanamid Company te Wayne, New Jersey, Ver. St. v. Am.
- ⑦4 Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.
Vereenigde Octrooibureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8201301.
- ②2 Ingediend 29 maart 1982.
- ③2 Voorrang vanaf 30 maart 1981.
- ③3 Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 248754 .
- ⑥2 --

-
- ④3 Ter inzage gelegd 18 oktober 1982.

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

Werkwijze voor het bereiden van 6- $\left[D(-)-\alpha-(4-C_1-C_4\text{-alkyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxylamino})\text{fenylacetamido} \right]$ penicillanzuren.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een nieuwe werkwijze voor de bereiding van 6-gesubstitueerde penicillanzuren. Meer in het bijzonder heeft de uitvinding betrekking op een verbeterde werkwijze voor de bereiding van 6- $\left[D(-)-\alpha-(4\text{-alkyl-2,3-dioxo-1-piperazino-5-carboxylamino})\text{fenylacetamido} \right]$ penicillanzuren met formule 1, waarin R C₁-C₄ alkyl voorstelt. Deze verbindingen zijn bruikbaar als antibiotica voor de behandeling van pneumonia, peritonitis, en bloedsysteem-infecties.

Saikawa et al. beschrijven in het Amerikaanse octrooischrift 4.112.090 een werkwijze voor het bereiden van 6-gesubstitueerde penicillanzuren met formule 1 door een 4-C₁-C₄-alkyl-2,3-dioxo-1-piperazino-carboxylchloride met formule 2, waarin R C₁-C₄-alkyl voorstelt, te laten reageren met 6- $\left[D(-)-\alpha\text{-amino-fenylacetamido} \right]$ penicillanzuur-trihydraat met formule 3.

De anhydrische vorm van de verbinding met formule 3 wordt verder aangeduid als ampicilline. In voorbeeld 23 van deze publikatie wordt een suspensie van de verbinding met formule 3 in een mengsel van 10 dln water en 4,5 gew.dln ethylacetaat per gew.dl van de verbinding met formule 3 gekoeld tot 2°C, gemengd met 2 molaire equivalenten kaliumcarbonaat bij 2 - 3°C gedurende verschillende minuten, gemengd met 1 molaire hoeveelheid van een verbinding met formule 2 waarin R methyl is bij 2 - 3°C in een tijdsperiode van 10 minuten, en verder bij deze temperatuur gedurende 15 minuten gereageerd. Het reactiemengsel wordt geklaard om wat onoplosbaar materiaal te verwijderen en wordt de moedervloeistof gemengd met een extra 18 gew.dln ethylacetaat per gew.dl aanvankelijk toegevoerde verbinding met formule 3. Het verkregen mengsel wordt daarna aangezuurd met 1 molair equivalent van 2 N HCl bij 20 - 22°C in een tijdsperiode van 5 minuten, en gedurende 5 uren bij 20 - 22°C geroerd. De neerslaande kristallen worden verzameld,

achtereenvolgens met water en isopropanol gewassen, en gedroogd waar-
bij een dihydraat van 6- \lceil D(-)- α -(4-methyl-2,3-dioxo-1-piperazino-
carbonylimino)fenylaceetamido \lceil penicillanzuur in een opbrengst van
75,4% wordt verkregen. In een soortgelijk voorbeeld wordt een monohy-
draat van 6- \lceil D(-)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonylamino)-
5 fenylaceetamido \lceil penicillanzuur verkregen in een opbrengst van 84,8%
met de verbinding met formule 2, waarin R ethyl voorstelt.

Er bestaat behoefte aan een verbeterde werkwijze waarmee de
verkregen opbrengst significant wordt vergroot. De onderhavige uitvin-
ding verschaft een dergelijke werkwijze met een uiteindelijke opbrengst
10 van ongeveer 95%.

De onderhavige uitvinding verschaft een verbetering van de
werkwijze voor het bereiden van een 6- \lceil D(-)- α -(4-C₁-C₄-alkyl-2,3-di-
oxo-1-piperazinocarbonylamino)fenylaceetamido \lceil penicillanzuur met for-
mule 1 waarbij een 4-C₁-C₄-alkyl-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonylhalo-
15 genide wordt toegevoegd aan een oplossing of suspensie van ampicilline
in een mengsel van ethylacetaat en water in tegenwoordigheid van een
base onder vorming van een reactiemengsel, het verkregen mengsel wordt
geroerd totdat de reactie voltooid is, het reactiemengsel wordt aange-
zuurd, en daaruit een kristallijn produkt wordt gewonnen; welke werk-
20 wijze gekenmerkt wordt doordat

(1) ongeveer 1 - 1,5 molaire hoeveelheden van een 4-C₁-C₄-alkyl-
2,3-dioxo-1-piperazinocarbonylhalogenide wordt toegevoegd aan een ge-
roerde suspensie van ongeveer 1 molaire hoeveelheid ampicilline en
25 een passende hoeveelheid van een geschikte base in een oplosmiddelmeng-
sel dat bestaat uit ongeveer 9 - 12 gew.dln water en ongeveer 0,5 - 8
gew.dln ethylacetaat per gew.dl ampicilline, in een tijdsperiode van
tenminste 30 minuten bij ongeveer 10 - 25°C, terwijl een pH van onge-
veer 6 - 8,3 wordt gehandhaafd;

(2) het reactiemengsel verder bij ongeveer 10 - 25°C wordt ge-
roerd gedurende tenminste 15 minuten na voltooiing van de toevoeging
van het 4-C₁-C₄-alkyl-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonylhalogenide in
trap (1);

(3) aan het reactiemengsel ongeveer 0,05 - 0,2 gew.dln van elk
35 van een geactiveerde kool en een filterhulpstof wordt toegevoegd per

gew.dl in trap (1) toegevoerd ampicilline, en het verkregen mengsel gedurende tenminste 10 minuten bij ongeveer 10 - 25°C wordt geroerd;

(4) het verkregen mengsel wordt geklaard, en de onoplosbare materialen worden gewassen met ongeveer 0,6 - 2,5 gew.dln water per gew.dl in trap (1) toegevoerd ampicilline;

(5) de moedervloeistof en de wasvloeistof, verkregen in trap (4), worden gecombineerd met ongeveer 2 - 12,5 gew.dln ethylacetaat per gew.dl in trap (1) toegevoerd ampicilline, met dien verstande, dat de totale hoeveelheid ethylacetaat die in de trappen (1) en (5) wordt gebruikt, ongeveer 10 - 13 gew.dln per gew.dl van het genoemde ampicilline bedraagt, en het verkregen mengsel tot ongeveer 15 - 25°C wordt verwarmd;

(6) het in trap (5) verkregen mengsel wordt aangezuurd bij ongeveer 15 - 25°C tot een pH van ongeveer 2,0 - 2,5;

(7) het aangezuurde mengsel gedurende tenminste 1 uur op ongeveer 15 - 25°C wordt geroerd, voordat het verkregen kristallijne produkt wordt verzameld; en

(8) het produkt desgewenst wordt omgezet in een farmaceutisch aanvaardbaar zout.

De werkwijze volgens de onderhavige uitvinding leidt tot een opbrengst van 95% van het produkt met formule 1.

Bij het uitvoeren van de werkwijze volgens de uitvinding wordt een geroerde suspensie van ampicilline in een mengsel van water en ethylacetaat bereid in hoeveelheden waarbij ongeveer 9 - 12, liefst ongeveer 10 - 11 gew.dln water en ongeveer 0,5 - 8, bij voorkeur ongeveer 4 - 6 gew.dln ethylacetaat per gew.dl ampicilline worden verkregen. Ampicilline is gedefinieerd als de anhydrische vorm van de verbinding met formule 3.

Aan dit mengsel wordt een passende hoeveelheid van een geschikte base toegevoegd. Om de hoge opbrengsten van de onderhavige uitvinding te verzekeren, moet de hoeveelheid base voldoende zijn om de pH van het aanvankelijke mengsel te brengen op ongeveer 6 - 8,3 bij voorkeur ongeveer 6,5 - 8, en om het pH-gebied gedurende de daaropvolgende toevoeging van het 4-C₁-C₄-alkyl-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonylhalogenide te handhaven. De geprefereerde methode voor het toevoegen van ba-

se is het toevoeren aan het aanvankelijke mengsel van ongeveer 2,4 - 3,0, bij voorkeur ongeveer 2,5 - 2,7 moleculaire equivalenten van een base zoals natrium- of kaliumbicarbonaat per mol toegevoerd ampicilline. Bij deze methode zal de daaropvolgende toevoeging van het carbonylhalogenide geen pH-verandering veroorzaken. Anderzijds kan een base, zoals b.v. kalium- of natriumhydroxyde of kalium- of natriumcarbonaat worden gebruikt om de pH van het aanvankelijke mengsel op ongeveer 6 - 8,3, bij voorkeur ongeveer 6,5 - 8 te brengen, maar men moet daarna zorgvuldig de pH in de gaten houden en erop letten dat dit pH-gebied gedurende de daaropvolgende toevoeging van het carbonylhalogenide wordt gehandhaafd. De pH kan worden gevolgd door directe inspectie en passende toevoeging van zuur of base of de pH kan in het juiste gebied worden gehouden door de toevoeging aan het aanvankelijke reactiesysteem van een passend niet storend buffersysteem, welk buffersysteem door de deskundigen gemakkelijk kan worden bepaald.

Het aanvankelijke mengsel wordt ingesteld op een temperatuur van ongeveer 10 - 25°C, bij voorkeur ongeveer 12 - 18°C, en er wordt aan dit mengsel ongeveer 1 - 1,5, bij voorkeur ongeveer 1,05 - 1,15 moleculaire hoeveelheden van een 4-C₁-C₄-alkyl-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonylhalogenide met formule 4 toegevoegd, waarin R C₁-C₄-alkyl en X fluoro, chloro, bromo of jodo is. De verbinding met formule 4 wordt aan het mengsel toegevoegd in een tijdsperiode van tenminste 30 minuten, bij voorkeur in een periode van ongeveer 40 - 60 minuten, terwijl het reactiemengsel op de bovengenoemde temperatuur en een pH van ongeveer 6 - 8,3, bij voorkeur ongeveer 6,5 - 8 wordt gehouden. In de geprefereerde werkwijze is de verbinding met formule 4 de verbinding 4-C₁-C₄-alkyl-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonylchloride; waarbij 4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonylchloride in het bijzonder geprefereerd wordt.

Het verkregen mengsel wordt bij genoemde temperatuur en pH gedurende tenminste 15 minuten geroerd; liefst gedurende ongeveer 20 - 30 minuten, na voltooiing van de toevoeging van de verbinding met formule 4. Het reactiemengsel wordt daarna behandeld met ongeveer 0,05 - 0,2, bij voorkeur ongeveer 0,08 - 0,1 gew.dl van een geactiveerde kool zoals b.v. geactiveerde houtskool of type RB geactiveerde kool (Pittsburgh Coke and Chemical Co.), en ongeveer 0,05 - 0,2, bij voor-

keur ongeveer 0,1 - 0,15 gew.dln van een filterhulpstof zoals b.v. Hyflo^R Super-Cel (Johns-Manville Sales Corp.), per gew.dl oorspronkelijk toegevoerd ampicilline. Het verkregen mengsel wordt daarna bij genoemde temperatuur gedurende tenminste 10 minuten, liefst gedurende
5 ongeveer 15 - 20 minuten geroerd.

De onoplosbare stoffen worden daarna van het reactiemengsel afgescheiden met behulp van conventionele methoden die aan de deskundigen welbekend zijn. De geprefereerde scheidingsmethode is filtratie. De filterkoek wordt gewassen met ongeveer 0,6 - 2,5, bij voorkeur ongeveer
10 veer 1,0 - 1,2 gew.dln water per gew.dl oorspronkelijk toegevoerd ampicilline. De wasvloeistof wordt daarna gecombineerd met de moedervloeistof die bij het filtratieproces is verkregen, en ongeveer 2 - 12,5, bij voorkeur ongeveer 6 - 7 gew.dln ethylacetaat per gew.dl oorspronkelijk toegevoerd ampicilline wordt daaraan toegevoegd, met dien
15 verstande, dat de in totaal toegepaste hoeveelheid ethylacetaat, inclusief het ethylacetaat in het oorspronkelijke reactiemengsel, ongeveer 10 - 13, bij voorkeur ongeveer 11 - 12 gew.dln per gew.dl oorspronkelijk toegevoerd ampicilline bedraagt.

Het verkregen mengsel wordt verwarmd tot ongeveer 15 - 25°C, bij voorkeur tot ongeveer 18 - 22°C, en bij genoemde temperatuur aangezuurd tot een pH van ongeveer 2,0 - 2,5, bij voorkeur ongeveer 2,2 - 2,3, met verdund anorganisch zuur, b.v. 2-5 N zoutzuur of zwavelzuur.

Het aangezuurde reactiemengsel wordt daarna bij genoemde temperatuur gedurende tenminste 1 uur, bij voorkeur gedurende ongeveer 2 -
25 3 uren, geroerd en de verkregen kristallen worden verzameld met aan de deskundige welbekende middelen, b.v. door filtratie of centrifugeren. De kristallen worden daarna gewassen met water en gedroogd om het gewenste vrije zuurprodukt in een opbrengst van ongeveer 94 - 96% te verkrijgen. Dit vrije zuur kan in verschillende maten worden gehydrateerd.
30

De keuze van ethylacetaat als oplosmiddel is kritisch, evenals de relatieve concentratie van ethylacetaat tijdens de kristallisatietrap. Regeling van de pH gedurende de reactie en de kristallisatietrappen is eveneens kritisch. Variatie van de genoemde trajecten voor deze
35 factoren zal hetzij de uiteindelijke opbrengst verlagen hetzij leiden

8201301

tot een inferieure kristallisatiestructuur, mogelijk zelfs leiden tot een amorfe massa zonder enige kristallijne structuur, waardoor isolatie en zuivering van het eindprodukt tijdrovend en kostbaar wordt.

Het verkregen vrije zuur kan worden omgezet in een farmaceutisch
5 aanvaardbaar zout met behulp van aan de deskundige welbekende procedures. Farmaceutisch aanvaardbare zouten omvatten b.v. alkalimetaal, aardalkalimetaal, ammonium, N-methylglucaminezouten enz. Het natriumzout heeft de voorkeur en wordt bij voorkeur verkregen door behandeling van de verbinding met formule 1, verkregen met de bovengenoemde
10 werkwijze, met een equivalente hoeveelheid natriumbicarbonaat in water.

Zoals hier en in onderstaande uiteenzetting gebruikt, tenzij uitdrukkelijk anders is aangegeven, zijn alle temperaturen uitgedrukt in °C. Alle gebruikte procenten verwijzen naar gew.% en de term "mol" duidt op grammol. De term "equivalent" duidt op een hoeveelheid reagens die gelijk is in aantal mol aan het aantal mol van het voorafgaande of volgende reagens dat in het bijzondere preparaat of voorbeeld is genoemd, in termen van mol van het eindgewicht of volume.

De onderhavige uitvinding verschaft ook een geprefereerde werkwijze, waarbij

20 (1) ongeveer 1,05 - 1,15 molaire hoeveelheden van het 4-C₁-C₄-alkyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxylhalogenide met formule 4 wordt toegevoegd aan een suspensie die 2,5 - 2,7 molaire equivalenten van een passende base bevat in een oplosmiddelmengsel dat bestaat uit ongeveer 10 - 11 gew.dln water en ongeveer 4 - 6 gew.dln ethylacetaat
25 per gew.dl ampicilline, in een tijdsperiode van ongeveer 40 - 60 minuten bij ongeveer 12 - 18°C, terwijl een pH van ongeveer 6,5 - 8 wordt gehandhaafd;

(2) het reactiemengsel verder geroerd wordt gedurende ongeveer 20 - 30 minuten bij ongeveer 12 - 18°C;

30 (3) het reactiemengsel behandeld wordt met ongeveer 0,08 - 0,1 gew.dln van een geactiveerde kool en ongeveer 0,1 - 0,15 gew.dln van een filterhulpstof per gew.dl oorspronkelijk toegevoerd ampicilline en het verkregen mengsel gedurende ongeveer 15 - 20 minuten bij ongeveer 12 - 18°C wordt geroerd;

35 (4) na klaring de onoplosbare materialen worden gewassen met

ongeveer 1,0 - 1,2 gew.dln water per gew.dl ampicilline;

(5) de moedervloeistof en wasvloeistof worden gecombineerd met ongeveer 6 - 7 gew.dln ethylacetaat per gew.dl oorspronkelijk toegevoerd ampicilline, en het verkregen mengsel wordt verwarmd tot ongeveer 18 - 22°C, met dien verstande, dat de in totaal toegepaste hoeveelheid ethylacetaat in de trappen (1) en (5) ongeveer 11 - 12 gew.-dln van het oorspronkelijk toegevoerde ampicilline bedraagt;

(6) het reactiemengsel wordt aangezuurd bij ongeveer 18 - 22°C tot een pH van ongeveer 2,2 - 2,3;

(7) het aangezuurde reactiemengsel wordt geroerd bij ongeveer 18 - 22°C gedurende ongeveer 2 - 3 uren, voordat het kristallijne vrije zuur wordt verzameld; en

(8) het vrije zuur desgewenst wordt opgelost in water in een concentratie van ongeveer 13,125% (gewicht van anhydrisch vrij zuur/volume water), waaraan geleidelijk ongeveer 1 molair equivalent alkali-metaalbicarbonaat wordt toegevoegd; het reactiemengsel gedurende 3 - 4 uren wordt geroerd bij 6°C ± 4°C totdat de pH tot tenminste 6,5 daalt, voordat het alkalimetaalzout van het produkt met formule 1 wordt verzameld.

2) De uitvinding wordt aan de hand van de volgende niet beperkende voorbeelden nader toegelicht. Tenzij anders is aangegeven zijn alle delen gew.dln.

Voorbeeld I

Bereiding van 6-[D(-)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonylamino)fenylaceetamido]penicillanzuurmonohydraat.

Aan een geroerde suspensie van 27,00 g ampicillinetrihydraat (equivalent met 22,86 g (0,0654 mol) werkelijk anhydrisch ampicilline), 14,50 g (0,1726 mol) natriumbicarbonaat, 238 g water, en 119 g ethylacetaat, alle bij 15°C ± 2°C, werd 14,73 g (0,0720 mol) 4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonylchloride toegevoegd met een zodanige snelheid, dat een pH van meer dan 6 en een temperatuur van 15°C ± 2°C werd gehandhaafd. Na voltooiing van de toevoeging werd het reactiemengsel gedurende 20 minuten bij 15°C ± 2°C geroerd, en werden 2,1 g geactiveerde kool (type RB geactiveerde kool; Pittsburgh Coke and Chemical Company), en 3,0 g van een filterhulpstof (Hyflo^R Super-Cel; Johns-

Manville Sales Corp.) daaraan toegevoegd. Het mengsel werd gedurende
nog eens 10 minuten geroerd, en de vaste stoffen werden door filtratie
verwijderd en gewassen met 26 g water. Het filtraat en de wasvloeistof
werden gecombineerd en daarna gemengd met 142,5 g ethylacetaat. De tem-
5 peratuur van het verkregen mengsel werd ingesteld op 20 - 22°C, en de
pH werd op 2,3 ingesteld door de toevoeging daaraan van 2 N zoutzuur.
Het aangezuurde mengsel werd gedurende 2,5 uren bij 20 - 22°C geroerd
en het kristallijne neerslag werd door filtratie geïsoleerd, gewassen
met 120 g water, en gedroogd, waarbij 33,49 g (95,58% van de theorie)
10 van het gewenste produkt werd verkregen.

Voorbeeld II

Bereiding van 6-[D(-)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonylamino)fenylacetamido]penicillanzuur, natriumzout.

Men loste 13,5 g van het produkt van voorbeeld I (0,025 mol,
15 equivalent met 13,125 g van het anhydrische vrije zuur) op in 100 ml
water, en aan de geroerde oplossing werd bij 6°C \pm 4°C 2,06 g natrium-
bicarbonaat (0,025 mol, equivalent met 15,685% w/w van het anhydrische
vrije zuur) toegevoegd in 10 porties van elk 0,206 g. De reactie liet
men voortgaan totdat de pH daalde tot tenminste 6,5, een tijdsperiode
20 van 3 - 4 uren. Het reactiemengsel werd gesteriliseerd door koude fil-
tratie, gebracht in aseptische flesjes en gelyofiliseerd, waarbij
witte of lichtgele kristallen werden verkregen van 6-[D(-)- α -(4-
ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonylamino)fenylacetamido]penicillan-
zuur, natriumzout.

C o n c l u s i e s :

=====

1. Werkwijze voor het bereiden van een 6- $\left[D(-)-\alpha-(4-C_1-C_4\text{-alkyl-}2,3\text{-dioxo-1-piperazinocarbonylamino})\text{-ferylacetamido} \right]$ penicillanzuur waarbij een 4- $C_1-C_4\text{-alkyl-}2,3\text{-dioxo-1-piperazinocarbonylhalogenide}$ wordt toegevoegd aan een oplossing of suspensie van ampicilline in een mengsel van ethylacetaat en water in tegenwoordigheid van een base onder vorming van een reactiemengsel, het reactiemengsel wordt geroerd totdat de reactie is voltooid, het reactiemengsel wordt aangezuurd, en een kristallijn produkt daaruit wordt gewonnen; met het kenmerk, dat
- 5
- 10 (a) ongeveer 1 - 1,5 molaire hoeveelheden van het 4- $C_1-C_4\text{-alkyl-}2,3\text{-dioxo-1-piperazinocarbonylhalogenide}$ worden toegevoegd aan een geroerde suspensie van ongeveer 1 molaire hoeveelheid ampicilline en een passende hoeveelheid van een geschikte base in een oplosmiddelmengsel bestaande uit ongeveer 9 - 12 gew.dln water en ongeveer 0,5 - 8 gew.-
- 15 dln ethylacetaat per gew.dl ampicilline, in een tijdsperiode van tenminste 30 minuten bij ongeveer 10 - 25°C terwijl een pH van ongeveer 6 - 8,3 wordt gehandhaafd;
- (b) het reactiemengsel verder geroerd wordt gedurende tenminste 15 minuten bij ongeveer 10 - 25°C na voltooiing van de toevoeging van het 4- $C_1-C_4\text{-alkyl-}2,3\text{-dioxo-1-piperazinocarbonylhalogenide}$ in trap
- 20 (a);
- (c) aan het reactiemengsel ongeveer 0,05 - 0,2 gew.dln van elk van een geactiveerde kool en een filterhulpstof worden toegevoegd per gew.dl in trap (a) toegevoerd ampicilline, en het verkregen mengsel
- 25 gedurende tenminste 10 minuten bij ongeveer 10 - 25°C wordt geroerd;
- (d) het verkregen mengsel wordt geklaard en de onoplosbare materialen worden gewassen met ongeveer 0,6 - 2,5 gew.dln water per gew.-dl in trap (a) toegevoerd ampicilline;
- (e) de moedervloeistof en wasvloeistof, verkregen in trap (d)
- 30 worden gecombineerd met ongeveer 2 - 12,5 gew.dln ethylacetaat per gew.dl in trap (a) toegevoerd ampicilline, met dien verstande, dat de in totaal toegepaste hoeveelheid ethylacetaat in de trappen (a) en

(e) ongeveer 10 - 13 gew.dln per gew.dl van het ampicilline bedraagt, en het verkregen mengsel tot ongeveer 15 - 25°C wordt verwarmd;

(f) het in trap (e) verkregen mengsel wordt aangezuurd bij ongeveer 15 - 25°C tot een pH van ongeveer 2,0 - 2,5;

5 (g) het aangezuurde mengsel gedurende tenminste 1 uur bij ongeveer 15 - 25°C wordt geroerd voordat het verkregen kristallijne vrije zuur wordt verzameld; en

(h) het vrije zuur desgewenst wordt omgezet in een farmaceutisch aanvaardbaar zout.

10 2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat

(a) ongeveer 1,05 - 1,15 molaire hoeveelheden van 4-C₁-C₄-alkyl-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonylhalogenide wordt toegevoegd aan de suspensie welke 2,5- 2,7 molaire equivalenten base bevat in een oplosmiddelmengsel dat bestaat uit ongeveer 10 - 11 gew.dln water en ongeveer 4 -
15 6 gew.dln ethylacetaat per gew.dl ampicilline, over een periode van ongeveer 40 - 60 minuten bij ongeveer 12 - 18°C terwijl een pH van ongeveer 6,5 - 8 wordt gehandhaafd;

(b) het reactiemengsel verder geroerd wordt gedurende ongeveer 20 - 30 minuten bij ongeveer 12 - 18°C;

20 (c) het reactiemengsel wordt behandeld met ongeveer 0,08 - 0,1 gew.dl van een geactiveerde kool en ongeveer 0,1 - 0,15 gew.dln van een filterhulpstof per gew.dl in trap (a) toegevoerd ampicilline, en het verkregen mengsel bij ongeveer 12 - 18°C wordt geroerd gedurende ongeveer 15 - 20 minuten;

25 (d) de onoplosbare materialen worden gewassen met ongeveer 1,0- 1,2 gew.dln water per gew.dl in trap (a) toegevoerd ampicilline;

(e) de moedervloeistof en de wasvloeistof worden gecombineerd met ongeveer 6 - 7 gew.dln ethylacetaat per gew.dl in trap (a) toegevoerd ampicilline, het verkregen mengsel tot ongeveer 18 - 22°C wordt
30 verwarmd, met dien verstande, dat de in totaal toegepaste hoeveelheid ethylacetaat in de trappen (a) en (e) ongeveer 11 - 12 gew.dln per gew.dl van het ampicilline bedraagt;

(f) het reactiemengsel wordt aangezuurd bij ongeveer 18 - 22°C tot een pH van ongeveer 2,2 - 2,3;

35 (g) het aangezuurde reactiemengsel bij ongeveer 18 - 22°C gedu-

rende ongeveer 2 - 3 uren wordt geroerd, voordat het kristallijne vrije zuur wordt verzameld, gewassen met water en gedroogd; en

(h) het vrije zuur desgewenst wordt opgelost in water in een concentratie van ongeveer 131,25 g anhydrisch vrij zuur per dm^3 water waaraan geleidelijk ongeveer 1 molair equivalent alkalimetaalbicarbonaat wordt toegevoegd; het reactiemengsel gedurende ongeveer 3 - 4 uren wordt geroerd bij ongeveer $6^\circ\text{C} \pm 4^\circ\text{C}$ totdat de pH daalt tot tenminste 6,5,

voordat het alkalimetaalzout van het produkt met formule 1 wordt verzameld.

3. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat het $4\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonylhalogenide}$ $4\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonylchloride}$ is.

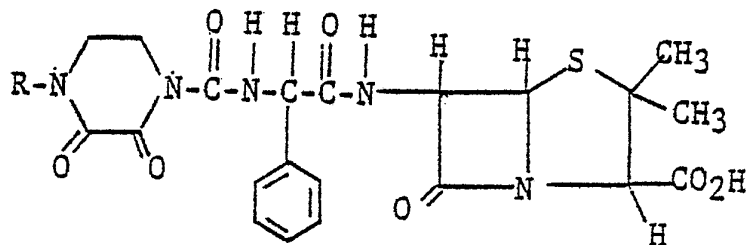
4. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat het $4\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonylhalogenide}$ $4\text{-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonylchloride}$ is.

5. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat het produkt in het natriumzout wordt omgezet.

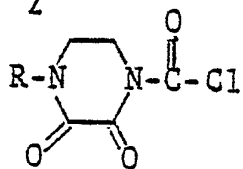
6. Produkt van de werkwijze volgens een of meer van de conclusies

1 - 5.

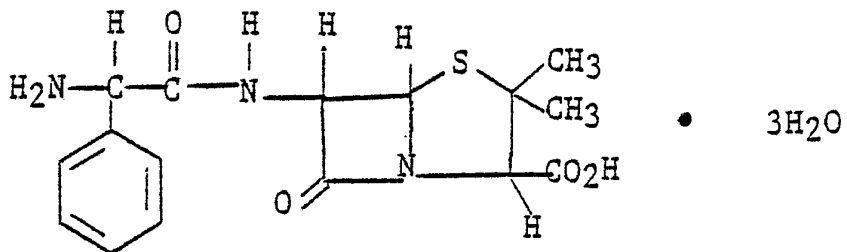
1



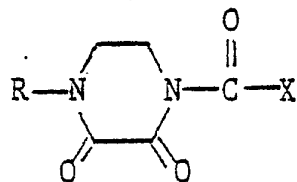
2



3



4



American Cyanamid Company

8201301