



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTEGNINGSSKRIFT (11) NR. 156202

(51) Int. Cl.⁴ C 07 D 499/68, 499/32, 499/00

(21) Patentsøknad nr. 831430

(22) Inngivelsesdag 22.04.83

(24) Lopedag 22.04.83

(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver **PFIZER INC.**,
235 East 42nd Street,
New York, NY 10017,
USA.

(86) Internasjonal søknad nr. -

(86) Internasjonal inngivelsesdag -

(85) Videreføringsdag -

(41) Alment tilgjengelig fra 24.10.83

(44) Utlegningsdag 04.05.87

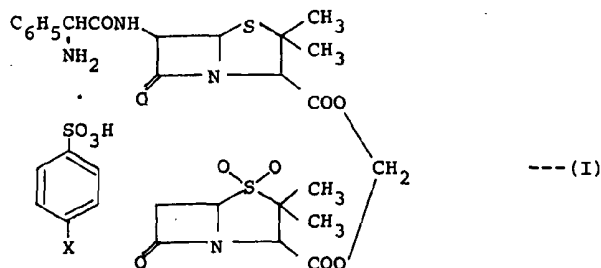
(72) Oppfinner **WAYNE ERNEST BARTH**, New London, CT,
VYTAUTAS JOHN JASYS, New London,
CT, USA.

(74) Fullmektig Cand.mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 23.04.82, USA, nr 371156.

(54) Oppfinnelsens benevnelse **ANALOGIFREMANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV TERAPEUTISK
AKTIVE BENZENSULFONSYRE-ADDISJONSSALTER AV
SULTAMICILLIN.**

(57) Sammendrag Nye sulfonsyreaddisjonssalter av sultamicil-
lin med formel



og hydratformer av disse, der X er hydrogen eller klor, særlig de krystallinske dihydrat-salter, som har fordeler fremfor de tidligere kjente former av sultamicillin i farmasøytiske doseringsformer, særlig de som er til bruk i pediatrik medisin.

Fremstilling av saltene er beskrevet.

(56) Anførte publikasjoner Norsk (NO) alment tilgjengelig patentsøknad nr. 801415,
Britisk (GB) patentsøknad, publ.nr. 2044255, 2084572.

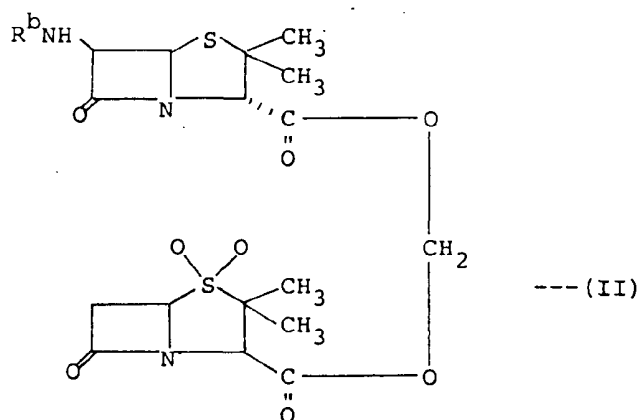
156202

1

Oppfinnelsen gjelder en fremgangsmåte for å fremstille visse nye sulfonsyreaddisjonssalter av 1,1-dioksopenicillanoyloksymetyl-6-[D-(2-amino-2-fenylacetamido)]-penicillanat (sultamicillin) som er fordelaktige til bruk i antibakterielle preparater.

Barth, i US-patent 4 234 579, utferdiget 18. november 1980, beskriver penicillansyre-1,1-dioksyd (sulbactam) og estere av denne, som lett hydrolyseres in vivo, og som er nyttige som antibakterielle midler og til å øke virkningen av β -laktam-antibiotika, så som ampicillin, mot mange β -laktamase-produserende bakterier.

Bigham, i US-patent 4 244 951, utferdiget 13. januar 1981, og nederlandsk patentanmeldelse nr. 8 000 775, publisert 15. august 1980, tilsvarende britisk patentanmeldelse nr. 2 044 255, beskriver begge nye konjugater av penicillansyre-1,1-dioksyd med kjente penicillin-antibiotika som er forbundet via en metylen-dioksygruppe, deriblant sultamicillin, og salter derav, bl.a. er p-toluensulfonatet nevnt. Disse konjugater har den generelle formel



der R^b er acylgruppen i et naturlig eller halvsyntetisk penicillin.

Forbindelsen med formelen ovenfor, der R^b er D-(2-amino-2-fenylacetyl), betegnes her som "sultamicillin", og vil her bli referert til med dette navn. Det er et metylendioksy-forbundet konjugat av penicillansyre-1,1-dioksyd og ampicillin.

Sultamicillin fri base er funnet å ha dårlige håndterings-egenskaper, og utilstrekkelig stabilitet. Et salt av sultamicillin som er spesielt omtalt innen faget, er hydrogenkloridet. Mens det er egnet for visse antibakterielle preparater, har det også

156202

2

dårlig stabilitet i fast form, som vises i at det er vanskelig å behandle, og det er meget oppløselig i vann hvor det undergår hydrolytisk dekomponering. På den måten er det uegnet for bruk i vandige preparater, inkludert de vandige suspensjoner som er foretrukket i pediatrik medisin.

Britisk patent 2 084 572 beskriver det krystallinske 2-naftalensulfonsyre-monohydratsalt (napsylat) av sultamicillin med gode farmakokinetiske egenskaper og god stabilitet.

Krystallinske former av forbindelser er vanligvis å foretrekke fremfor de ikke-krystallinske former av dem. De krystallinske materialer har overlegen stabilitet, utseende og håndterings-egenskaper sammenlignet med sine amorfe motparter. Til farmasøytisk bruk er krystallinske forbindelser særlig fordelaktige i fremstillingsprosedyrer og i fremstilling og bruk av akseptable doseringsformer, så som oppløsninger, suspensjoner, eliksirer, tabletter, kapsler og forskjellige farmasøytisk hensiktsmessige preparater som kreves innen de medisinske og farmasøytiske profesjoner.

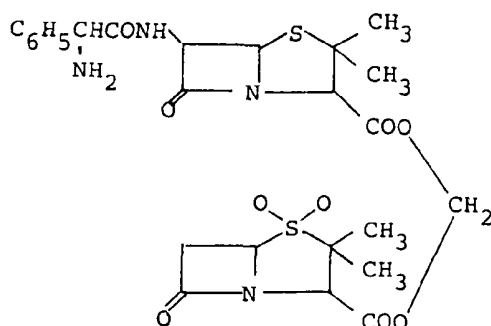
Til pediatrik administrering er det vel kjent av de med fagkunnskap at oppløsninger eller flytende suspensjoner er absolutt foretrukne doseringsformer. Tabletter og kapsler er vanskelige for barn å svelge, og mengden av medikamentet som gis er ikke så fleksibel som ofte er nødvendig for pедиатriske medisiner. Med flytende doseringsformer, derimot, kan mengden medikament som gis til pasienten varieres over et vidt område bare ved å regulere volumet av dosen med kjent konsentrasjon.

Konjugerte antibiotika så som sultamicillin, har lett for delvis å hydrolyseres til sine komponenter (ampicillin og sulbactam) ved lagring i vandige media. På den måten er den økte stabilitet i vandig suspensjon av et salt av sultamicillin som har begrenset oppløselighet, i forhold til et annet salt med signifikant høyere oppløselighet, så som hydrogenkloridet, innlysende.

Oppfinnelsen gjelder en fremgangsmåte for fremstilling av visse benzensulfonsyreaddisjonssalter av sultamicillin med formel $4-X-C_6H_4-SO_3H \cdot B \cdot 2(H_2O)$ hvor X er hydrogen eller klor, og B er

156202

3



Disse krystallinske salter har fordeler fremfor tidligere kjente former av sultamicillin og andre salter av dette konjugerte antibakterielle middel. De krystallinske dihydratsalter fremstilt ifølge oppfinnelsen, har utmerkede farmakokinetiske egenskaper, nær optimal oppløselighet i vandige systemer og øket stabilitet ved lagring og i vandige suspensjoner. Som et resultat av disse momenter, gir de krystallinske salter fremstilt ifølge oppfinnelsen verdifulle fordeler ved fremstilling av forskjellige typer doseringer, særlig pediatrike doseringsformer, og ved å øke produkt-stabiliteten.

Farmasøytiske preparater som er egnet for behandling av bakterieinfeksjoner i et pattedyr, inneholder en antibakteriell effektiv mengde av et krystallinsk dihydrat-salt fremstilt ifølge oppfinnelsen, og et farmasøytisk godtagbart bærestoff. Særlig foretrukne slike preparater er de som er egnet til bruk i pediatrik medisin.

Behandlingen av en bakterieinfeksjon hos et pattedyr, særlig barn, omfatter at det til nevnte pasient administreres en antibakterielt effektiv mengde av et salt fremstilt ifølge oppfinnelsen. De nye salter med den ovenstående formel fremstilles i henhold til oppfinnelsen ved at:

- a) den fri base med formel B eller et syreaddisjonssalt av denne, bringes i kontakt med en benzensulfonsyre med formelen $4\text{-XC}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$ i nærvær av et egnet vandig oppløsningsmiddel; eller

156202

4

- b) syreaddisjonssaltet med formel $B \cdot HY$ der Y er Cl, Br eller I, bringes i kontakt med et benzensulfonsyresalt med formel $4-XC_6H_4SO_3M$, der M er et alkalimetall- eller jordalkalimetallkation, i nærvær av vann, eller i nærvær av et organisk oppløsningsmiddel med påfølgende kontakt med vann.

De krystallinske dihydratsalter, fremstilt ifølge oppfinnelsen, har fordelaktige egenskaper som gjør dem særlig nyttige som oralt administrerbare antibakterielle midler. De gir rask absorbering fra mage-tarmkanalen. Under eller like etter absorpsjonen skjer det in vivo esterhydrolyse med frigjøring av ampicillin og β -laktamase-inhibitoren, penicillansyre-1,1-dioksyd (sulbactam). Disse saltene har relativ lav, dog tilstrekkelig, oppløselighet i vandige systemer som gir opphav til øket stabilitet for typer av vandige doseringsformer, så som de orale suspensjoner som foretrekkes i pediatrik medisin.

Farmakokinetiske studier

Ved oral administrering til laboratoriedyr ble både de krystallinske forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen og hydrogenkloridsaltet funnet å ha utmerkede farmakokinetiske egenskaper. Resultatet av en slik undersøkelse som ble utført på rotter er oppsummert i tabell 1, under. Tallene viser at hvert av de tre saltene blir raskt absorbert og hydrolysert ved oral administrering og gir høye seruminnhold av både ampicillin og β -laktamase-inhibitoren, sulbactam. Forskjellen mellom de tre saltene som er oppsummert i tabell 1, er ikke funnet å være statistisk signifikant.

Tabell 1. Farmakokinetiske data etter oral administrering av 200 mg/kg av sultamicillin-salter til rotter

Prøve, Tid, timer	Serum-konsentrasjon (µg/ml)					
	Hydroklorid-salt		C ₆ H ₅ SO ₃ H.2H ₂ O-salt		4-ClC ₆ H ₄ SO ₃ H.2H ₂ O-salt	
	Ampicillin	Sulbactam	Ampicillin	Sulbactam	Ampicillin	Sulbactam
0,25	1,74 ± 0,15	1,51 ± 0,27	1,77 ± 0,17	1,15 ± 0,13	2,65 ± 0,26	2,21 ± 0,32
0,5	1,99 ± 0,17	2,15 ± 0,30	2,25 ± 0,16	1,47 ± 0,20	2,88 ± 0,03	2,29 ± 0,24
1	1,39 ± 0,12	1,46 ± 0,12	1,31 ± 0,07	1,00 ± 0,11	1,47 ± 0,18	1,13 ± 0,12
1,5	0,87 ± 0,11	1,00 ± 0,16	0,80 ± 0,01	0,67 ± 0,11	0,81 ± 0,07	0,73 ± 0,05
2	0,5 ± 0,07	0,71 ± 0,13	0,55 ± 0,03	0,49 ± 0,07	0,39 ± 0,06	0,39 ± 0,03
3	0,25 ± 0,04	0,42 ± 0,08	0,26 ± 0,02	0,34 ± 0,05	0,15 ± 0,03	0,16 ± 0,03
4	0,13 ± 0,02	0,17 ± 0,04	0,15 ± 0,01	0,22 ± 0,02	0,06 ± 0,007	0,08 ± 0,01
Areal under serum-kurve, µg/ml, timer	3,19	3,96	3,28	2,91	3,42	2,92
T 1/2, β-fase, timer	0,87	1,18	0,91	1,26	0,63	0,73

5

156202

156202

6

Ved et annet forsøk ble de farmakokinetiske egenskaper for de følgende salter av sultamicillin (1,1-dioksopenicillan-oyloksymetyl-6-[D-(2-amino-2-fenylacetamido)]penicillanat) bestemt:

Forbindelse A - p-klorbenzensulfonat-dihydratsaltet ifølge foreliggende eksempel 2.

Forbindelse B - benzensulfonat-dihydratsaltet ifølge foreliggende eksempel 1.

Forbindelse C - napsylat-monohydratsaltet ifølge britisk patentansøkning 2.084.572A.

Forbindelse D - sultamicillin-p-toluensulfonat (GB 2.044.255)

Resultatene er oppsummert i den nedenstående tabell II.

TABELL II

Farmakokinetiske data for forbindelsene A, B, C og D ved oral administrering av 20 mg/kg til rotter*.

<u>Forbindelse</u>	<u>AMPICILLIN</u>			<u>SULBACTAM</u>		
	<u>c_{maks}</u>	<u>AUC</u>	<u>T/2 timer</u>	<u>c_{maks}</u>	<u>AUC</u>	<u>T/2 timer</u>
A	2,65	3,42	0,63	2,21	2,92	0,73
B	2,25	3,28	0,91	1,47	2,91	1,26
C	1,78	2,79	0,88	1,79	2,87	0,90
D	2,58	3,16	0,66	2,58	3,13	0,69

*c_{maks} er det maksimale blodspeil i mikrogram pr. ml; AUC er arealet under serumkurven i mikrogram/ml-time for prøver tatt ved 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3 og 4 timer; T/2 er halveringstiden for prøveforbindelsen i timer (betafase).

156202

7

Dataene ovenfor fremkom ved å benytte 80-100 g spesielt avlede Sprague-Dawley-rotter. Forbindelsene administreres oralt (5 rotter pr. forbindelse) som en vandig suspensjon, 0,5 ml, som inneholder 20 mg/kg av medikamentet.

Blodprøver tas på de indikerte tidspunkter og gjennomgår differensiert bioanalyse for å bestemme innholdene av ampicillin og sulbactam. Ampicillin-bioanalysen gjør bruk av *Sarcina lutea* (ATCC 9341) som er følsom overfor ampicillin men ufølsom for sulbactam i konsentrasjoner så høye som 100 µg/ml, ettersom den ikke danner β-laktamase. På den måten viser denne organismen ikke synergi med kombinasjoner av ampicillin og sulbactam. Det lages en standardkurve i normalt serum ved ampicillin-nivåer på 4, 2, 1, 0,5, 0,25 og 1,125 µg/ml. Sterile filterpapirskiver fylles med 25 lambda volumer. Analyseskålene lages med bruk av "seed-agar" (Difco). En kultur av *Sarcina lutea* som har stått over natten, fortynnes 1:100 og 1 ml av denne fortynningen tilsettes til 100 ml agar i 30 x 30 cm plastskåler. Skålene inkuberes deretter ved 37°C i 18 timer, og sonene måles.

Sulbactam-bestemmelsen er basert på ufølsomheten til *Pasteurella histolytica* (59B010) overfor høye konsentrasjoner av både ampicillin alene og sulbactam alene. Imidlertid, ettersom dens resistens skyldes en β-laktamase, reagerer kulturen synergistisk overfor kombinasjoner av ampicillin og sulbactam. En standardkurve lages på en måte som er analog med den som er beskrevet ovenfor for ampicillin. Analyseskålene lages ved at 1 ml av en kultur av *Pasteurella histolytica*, som har stått over natten, tilsettes til 100 ml Mueller-Hinton-agar som er tilsatt 50 g/ml ampicillin og 5 % sterilt okseblod. Skålene inkuberes ved 37°C i omkring 18 timer, og etter det måles sonene.

Oppløselighet

Saltenes oppløselighet i vann og etterlignet magesaft uten pepsin (pH 1,2) ble sammenlignet. Oppløselighet ved ekvilibrium ble ikke bestemt, ettersom forbindelsene ikke er helt stabile i vandige systemer i den lange tid det tar å oppnå ekvilibrium. Derfor ble den tilsynelatende oppløselighet bestemt ved kraftig rysting med oppløsningsmidlet i 30 minutter. Den resulterende oppløsningen ble deretter filtrert og mengden av forbindelse i

156202

8

oppløsning bestemt ved væskechromatografi ved høyt trykk (HPLC).
Resultatene er oppsummert i tabell III.

TABELL III

Tilsynelatende oppløselighet av sultamicillinsalter
i vann og simulert mavesaft

(Uten pepsin, pH 1,2)

<u>Tilsynelatende oppløselighet, mg/ml</u>				
<u>Salt</u>	<u>Vann</u>	<u>(Endelig pH)</u>	<u>Simulert mavesaft</u>	<u>(Endelig pH)</u>
Hydroklorid	>94	(2,0)	>79	(1,12)
Forbindelse D (p-toluen- sulfonat)	9,4	(3,5)	10	(1,7)
Forbindelse A (4-klorbenzen- sulfonat)	3,3	(3,8)	6,3	(1,1)
Forbindelse B (benzen- sulfonat)	2,15	(3,4)	1,8	(2,0)
Forbindelse C (napsylat)	3,0	(3,5)	4,1	(1,2)

Konklusjoner

Fra de farmakokinetiske data i tabell II fremgår det at forbindelse A, p-klorbenzensulfonatsaltet fremstilt ifølge oppfinnelsen, har vesentlige fordeler sammenlignet med den kjente forbindelse C, ettersom førstnevnte medfører høyere blodspeil av både ampicillin og sulbactam. Benzensulfonatsaltet fremstilt ifølge oppfinnelsen, forbindelse B, gir vesentlig høyere blodspeil av ampicillin og lignende blodspeil av sulbactam ved sammenligning med forbindelse C.

Av oppløselighetsdataene i tabell III fremgår det at forbindelsene A, B og C har vesentlig bedre oppløselighetsegenskaper for anvendelse i vandige doseringspreparater enn hva tilfellet er

med hydroklorid- eller p-toluensulfonatsaltet (forbindelse D) beskrevet i teknikkens stand. Videre har benzensulfonatsaltet, forbindelse B, bedre oppløselighet enn napsylat, forbindelse C, som tidligere kjent, mens forbindelse A fremstilt ifølge oppfinnelsen har oppløselighetsegenskaper som kan sammenlignes med egenskapene for forbindelse C. Således har både forbindelsene A og B patenterbare fordeler sammenlignet med de kjente sultamicillinsalter.

Grad av krystalldannelse

Røntgen pulver-diffraksjonsmønstre ble tatt opp med et Siemens diffraktometer utstyrt med kobber-stråling og en scintillasjonsteller. Stråleintensiteten som funksjon av vinkelen 2 theta, ble målt ved en avsningshastighet på 2° pr. minutt. Graden av krystalldannelse for sultamicillinbenzensulfonat-dihydrat og sultamicillin-4-klorbenzensulfonat-dihydrat ble verifisert ved en rekke toppe i røntgen-diffraksjonsmønstret til disse saltene.

Stabilitet

Ved lagring av prøver av de tre saltene ved 50°C i tre uker ble det funnet at det krystallinske benzensulfonat.2H₂O og 4-klorbenzensulfonat.2H₂O hadde beholdt respektivt 97 % og 100 % av sin styrke. Hydrogenkloridsaltet beholdt bare 67 % av sin opprinnelige styrke under disse betingelser.

Høytrykks-væskeskromatografi (HPLC)

I oppløselighets- og stabilitetsundersøkelsene ovenfor ble prøver av materialet analysert ved HPLC med bruk av en "Chromegabond C-8" kolonne (4,6 mm indre diameter x 30 cm). Den mobile fase besto av 30 vekt% acetonitril i pH 3 fosfatbuffer (0,1 M). Gjennomstrømningshastighet 1,6 ml/minutt. Påvisning var ved UV ved 230 nm.

Når et bakterielt salt fremstilt ifølge denne oppfinnelsen brukes på et pattedyr, særlig menneske, kan forbindelsen administreres alene, eller den kan blandes med andre antibiotiske substanser og/eller farmasøytisk godtagbare bærestoffer eller

156202

10

fortynningsmidler. De nevnte bærestoffer eller fortynningsmidler velges ut fra den administreringsmåte en har til hensikt å bruke.

Som påvist tidligere, er de antibakterielle forbindelser fremstilt ifølge denne oppfinnelsen nyttige til bruk på menneske-pasienter, og de daglige doser avviker ikke vesentlig fra andre, klinisk brukte penicillin-antibiotika. Den foreskrivende lege vil til sist bestemme den rette dosering for en bestemt pasient, og denne kan ventes å variere i henhold til alder, vekt og reaksjon hos den individuelle pasient samt med art og grad av alvor ved pasientens symptomer. Forbindelsene fremstilt ifølge denne oppfinnelsen vil normalt brukes oralt i doser fra rundt 20 til rundt 100 mg pr. kg kroppsvekt pr. dag, og parenteralt i doseringer fra omkring 10 til omkring 100 mg pr. kg kroppsvekt pr. dag, vanligvis i delte doser. I noen tilfelle kan det være nødvendig å bruke doser utenfor disse områder.

De følgende eksempler og fremstillinger er gitt for videre illustrering. Infrarøde spektre (IR) ble målt som kaliumbromid-skiver (KBr-skiver) og karakteristiske absorpsjonsbånd er angitt i bølgetall (cm^{-1}). Kjernemagnetiske resonansspektre (NMR) ble målt ved 60 MHz i oppløsninger i deuterert kloroform (CDCl_3) eller deuterert dimetylsulfoksyd ($\text{DMSO}-d_6$), og toppenes posisjon er angitt i million-deler (parts per million) nedover i feltet fra tetrametylsilan. Det er brukt de følgende forkortelser for toppenes form: s, singlett; d, dublett; t, triplett; q, kvartett; m, multiplett.

Eksempel 1

1,1-dioksopenicillanoyloksymetyl-6-[D-(2-amino-2-fenyl-acetamido)]-penicillanat-benzensulfonat-dihydrat

Til 6,31 g (0,01) 1,1-dioksopenicillanoyloksymetyl-6-[D-(2-amino-2-fenylacetamido)]penicillanat-hydrogenklorid tilsettes 40 ml vann og blandingen røres i omtrent 15 minutter. Uoppløselig materiale (ca. 0,75 g gummi) fjernes ved filtrering og til filtratet tilsettes en oppløsning av 1,58 g (0,01 mol) benzen-sulfonsyre i 10 ml vann. Den resulterende gummiaktige blandingen røres med en glass-stav inntil saltene blir harde og brytes opp i små klumper. Røringen fortsetter i én time (magnetrører), og etter det samles det faste stoff ved filtrering og vaskes godt

156202

11

med vann. Det vaskede, faste stoff tørres under nitrogen, og det gir 5,8 g (77 %) fargeløst produkt, smeltepunkt: 138°C (decomp.)
¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm (delta): 1,38 (s, 6H), 1,45 (s, 6H), 3,0-3,9 (m, 2H), 4,4 (s, 1H), 4,5 (s, 1H), 4,95-5,28 (m, 2H), 5,3-5,66 (m, 2H), 5,89 (s, 2H), 7,15-7,75 (m, 10H); infrarødt spekter: ("Nujol") bredt bånd ved 1805-1770 cm⁻¹.

Røntgen-pulverdiffraksjon: topper, grader 2 theta; 9,3, 11,4, 12,2, 13,4, 15,5, 16,2, 16,9, 17,1, 18,3, 18,9, 19,8, 20,6, 22,3, 22,7, 23,4, 25,4, 26,7, 27,3, 29,6, 30,5, 31,7, 33,5, 34,4, 35,1, 36,1, 37,5, 38,6 og 44,7.

Eksempel 2

1,1-dioksopenicillanoyloksymetyl-6-[D-(2-amino-2-fenylacetamido)]penicillanat-4-klorbenzensulfonat-dihydrat

Til en oppløsning av 15 g (25,25 mmol) 1,1-dioksopenicillanoyloksymetyl-6-[D-(2-amino-2-fenylacetamido)]penicillanat i 150 ml etylacetat tilsettes i løpet av 10 minutter en oppløsning av 4,85 g (25,25 mmol) 4-klorbenzensulfonsyre i 25 ml etylacetat og 6 ml vann. Etter at tilsetningen er ferdig, tilsettes nok 50 ml etylacetat, og den resulterende blandingen røres ved romtemperatur over natten. De fargeløse krystallene samles ved filtrering, filterkaken slemmes opp i 200 ml etyleter og filtreres igjen. Ved lufttørring fremkommer 13,7 g fargeløse krystaller.

10 g av krystallene løses opp i 100 ml metanol ved romtemperatur. Vann tilsettes til blakking skjer (ca. 200 ml). Den resulterende blakkede oppløsning røres ved romtemperatur i 2 timer og i løpet av den tiden krystalliserer produktet. Ved filtrering og tørring over natten fremkom 7,5 g av produktet.

¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm (delta): 1,36 (s, 6H), 1,47 (s, 6H), 3,34 (bred, 5H), 3,74 (dd, 1H, J=4Hz, 17 Hz), 4,40 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 5,08 (m, 2H), 5,48 [m, 2H, (J_{ASq}=4Hz ved D₂O overlapping)], 5,86 (s, 2H), 7,45 (m, 9H).

Analyse beregnet for C₃₁H₃₅O₁₂N₄S₃Cl.2H₂O:

C, 45,22; H, 4,77; N, 6,81; S, 11,68; Cl, 4,31

Funnet: C, 45,04; H, 4,83; N, 6,86; S, 11,74; Cl, 4,27.

Vann (Karl Fischer) 4,98 (Teoretisk, 4,37).

Røntgen-pulverdiffraksjon: topper, grader 2 theta: 8,9,

156202

12

10,8, 11,3, 13,2, 15,5, 16,0, 17,1, 18,0, 19,3, 20,0, 22,4, 22,7, 23,3, 26,0, 27,9, 30,0, 30,5, 34,1, 34,5, 35,9, 37,5, 38,5 og 44,8.

Eksempel 3

En blanding av 6,31 g (0,01 mol) 1,1-dioksopenicillanoyl-oksymetyl-6-[D-(2-amino-2-fenylacetamido)]-penicillanat-hydrogenklorid og 40 ml vann røres i 20 minutter og filtreres. Til filtratet tilsettes sakte en oppløsning av 1,80 g (0,01 mol) natriumbenzensulfonat i 10 ml vann. Blandingen som dannes, røres i 2 timer, filtreres, filterkaken vaskes med vann og tørres i vakuum-ovn ved 45°C for å gi det ønskede krystallinske benzen-sulfonat-dihydrat av 1,1-dioksopenicillanoyloksymetyl-6-[D-(2-amino-2-fenylacetamido)]-penicillanat.

Eksempel 4

En oppløsning av 64,1 g (0,108 mol) 1,1-dioksopenicillanoyl-oksymetyl-6-[D-(2-amino-2-fenylacetamido)]-penicillanat i 1400 ml etylacetat (tilsynelatende pH 7,6) justeres til pH 2,5 ved tilsetning av 325 ml av en oppløsning av 18,0 g benzensulfonsyre (90 % teknisk kvalitet) i 400 ml etylacetat. Den resulterende lysgule oppslemmingen avkjøles til 5°C, og får granulere i 60 minutter ved denne temperaturen. Den resulterende oppslemmingen vaskes med det samme volum med vann, lagene skilles og etylacetatlaget avkjøles til 5°C. Den resulterende tykke, hvite oppslemming filtreres, filterkaken vaskes med heksan (4 x 100 ml) og tørres i vakuum ved 35°C over natten, og det gir 42 g krystallinsk benzen-sulfonat-salt som ved analyse viste 4,6 % vann (Karl Fischers metode), % flyktige forbindelser (60°C, 3 timer i vakuum) 5,00 %.

Analyse beregnet for $C_{31}H_{36}O_{12}N_4S_3 \cdot 2H_2O$:

C, 47,20; H, 5,11; N, 7,10; S, 12,19.

Funnet: C, 47,14; H, 5,21; N, 7,12; S, 11,92.

Fremstilling A

1,1-dioksopenicillanoyloksymetyl-6-[D-(2-amino-2-fenylacetamido)]-penicillanat-hydrogenklorid og fri base

Til en oppløsning av 3,465 g (0,005 mol) 1,1-dioksopenicillanoyloksymetyl-6-[D-(2-[1-metyl-2-metoksykarbonylvinyllamino]-2-fenylacetamido)]penicillanat i 50 ml aceton tilsettes 5,5 ml

156202

13

1,0 N saltsyre, 5 ml vann, og blandingen røres ved romtemperatur i 30 minutter. Acetonen dampes bort i vakuum, det vandige residuet vaskes med etyleter, filtreres og lyofiliseres, og det gir hydrogenkloridsaltet av tittelforbindelsen.

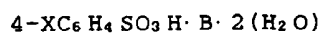
Alternativt vaskes det vandige residuet fra bortdampingen av aceton, med etylacetat og etyleter. Metylenklorid tilsettes til vannlaget, blandingen avkjøles og 460 mg natriumbikarbonat tilsettes i porsjoner. Vannfasen skilles fra, ekstraheres igjen med metylenklorid, de samlede organiske lag tørres (MgSO_4) og oppløsningsmidlet dampes bort i vakuum, og det gir den fri base av tittelforbindelsen.

156202

14

P A T E N T K R A V

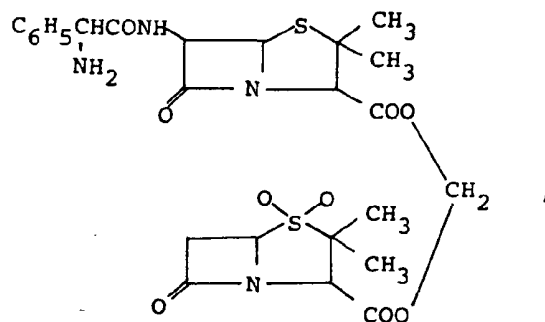
Analogifremgangsmåte for å fremstille et terapeutisk aktivt benzensulfonsyre-addisjonssalt av sultamicillin med formel



der

X er hydrogen eller klor, og

B er



k a r a k t e r i s e r t v e d a t:

(a) den fri base med formel B eller et syreaddisjonssalt av denne, bringes i kontakt med en benzensulfonsyre med formelen $4\text{-XC}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$ i nærvær av et egnet vandig oppløsningsmiddel; eller

(b) syreaddisjonssaltet med formel $\text{B} \cdot \text{HY}$ der Y er Cl, Br eller I, bringes i kontakt med et benzensulfonsyresalt med formel $4\text{-XC}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{M}$, der M er et alkalimetall- eller jordalkalimetall-kation, i nærvær av vann, eller i nærvær av et organisk oppløsningsmiddel med påfølgende kontakt med vann.