

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 162168 B

PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1017/83

(22) Indleveringsdag: 28 feb 1983

(41) Alm. tilgængelig: 24 okt 1983

(44) Fremlagt: 23 sep 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 23 apr 1982 US 371156

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 519/00

C 07 D 499/68

// (C 07 D 519/00

C 07 D 499:00)

(71) Ansøger: *Pfizer Inc.; 235 East 42nd Street; New York; N.Y. 10017, US

(72) Opfinder: Wayne Ernest *Barth; US, Vytautas John *Jasys; US

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af et benzensulfonsyreadditionssalt af sultamicillin

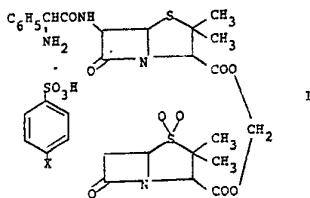
(56) Fremdragne publikationer

GB off.g.skrift nr. 2084572

(57) Sammendrag:

1017-83

Benzensulfonsyreadditionssalte af 1,1-dioxopenicillanoyloxymethyl-6-[D-(2-amino-2-phenylacetamido)]penicillanat (sultamicillin) og med formlen



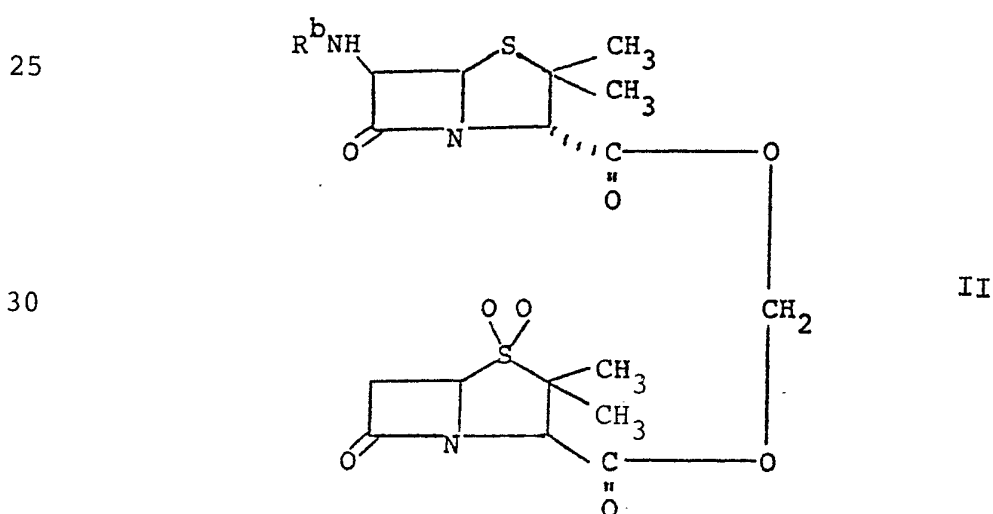
hvori X betegner hydrogen eller chlor, og hydratiserede former heraf fremstilles ved forskellige fremgangsmåder. Forbindelserne I og hydratiserede former heraf, navnlig de krystallinske dihydratsalte, har fordele, bl.a. med hensyn til stabilitet, i forhold til de kendte former for antibiotiket sultamicillin i farmaceutiske doseringsformer, navnlig doseringsformer til anvendelse i pædiatrisk medicin.

DK 162168 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogfremgangsmåde til fremstilling af visse hidtil ukendte benzensulfonsyreadditionssalte af 1,1-dioxopenicillanoyloxymethyl-6-[D-(2-amino-2-phenylacetamido)]penicillanat (sultamicillin), hvilke salte har fordele ved anvendelse i antibakterielle formuleringer.

I USA-patentskrift nr. 4.234.579, udstedt 18. november 1980, beskriver Barth penicillansyre-1,1-dioxid (sulbactam) og estere deraf, som er let hydrolyserbare in vivo, hvilke forbindelser er nyttige som antibakterielle midler og til forøgelse af effektiviteten af β -lactam-antibiotika, såsom ampicillin, mod mange β -lactamaseproducerende bakterier.

Bigham i USA-patentskrift nr. 4.244.951, udstedt 13. januar 1981, og hollandsk patentansøgning nr. 8000775 offentliggjort 15. august 1980, svarende til britisk patentansøgning nr. 2.044.255 og dansk patentansøgning nr. 594/80, beskriver begge hidtil ukendte konjugater af penicillansyre-1,1-dioxid med kendte penicillin-antibiotika, der er tilknyttet gennem en methylen-dioxygruppe, deriblandt sultamicillin, og salte deraf, bl.a. er p-toluensulfonatet nævnt. Disse konjugater har den almene formel



hvor R^b er acylgruppen af en naturlig eller semisyntetisk penicillin.

Den forbindelse med den ovenstående formel, hvor R^b er D-(2-amino-2-phenylacetyl), betegnes heri som "sul-

tamicillin" og vil blive refereret til heri ved dette navn. Det er et ved hjælp af en methylenedioxygruppe sammenknyttet konjugat af penicillansyre-1,1-dioxid og ampicillin.

5 Sultamicillin som fri base har vist sig at have dårlige håndteringsegenskaber og utilstrækkelig stabilitet. Det eneste salt af sultamicillin, der er specielt beskrevet under den kendte teknik, er hydrochloridet. Selv om det er egnet til visse antibakterielle formuleringer, har det også en ringe stabilitet i fast tilstand, 10 hvilket afspejles i håndteringsvanskeligheder, og det er meget letopløseligt i vand, hvori det undergår hydrolytisk sønderdeling. Det er således uegnet til vandige doseringsformuleringer, herunder de vandige suspensioner, 15 der foretrækkes i pædiatrisk medicin.

I britisk patentskrift nr. 2.084.572, som svarer til dansk patentansøgning nr. 4374/81, beskrives det krystallinske 2-naphthalensulfonsyre-monohydratsalt (napsylat) af sultamicillin med gode farmakokinetiske 20 egenskaber og god stabilitet.

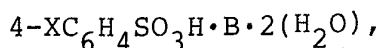
Krystallinske former af forbindelser er sædvanligvis at foretrække frem for ikke-krystallinske former deraf. De krystallinske stoffer har bedre stabilitet, udseende og håndteringsegenskaber sammenlignet med de tilsvarende amorfe stoffer. Til farmaceutisk anvendelse er 25 krystallinske forbindelser særlig fordelagtige ved fremstillingsprocedurer og ved dannelse og anvendelse af acceptable doseringsformer, såsom opløsninger, suspensioner, eliksirer, tabletter, kapsler og forskellige farmaceutisk fortræffelige præparater, som ønskes af den medicinske og farmaceutiske stand. 30

Til pædiatrisk administrering er det almindelig anerkendt blandt sagkyndige, at opløsninger eller flydende suspensioner er i høj grad foretrukne doseringsformer. 35 Tabletter og kapsler er vanskelige for børn at sluge, og den leverede mængde medikament er ikke så fleksibel, som det ofte kræves for pædiatriske medikamenter. Med flydende doseringsformer kan den til patienten leverede mængde medikament derimod variere over et bredt

område blot ved at regulere rumfanget af en dosis af kendt koncentration.

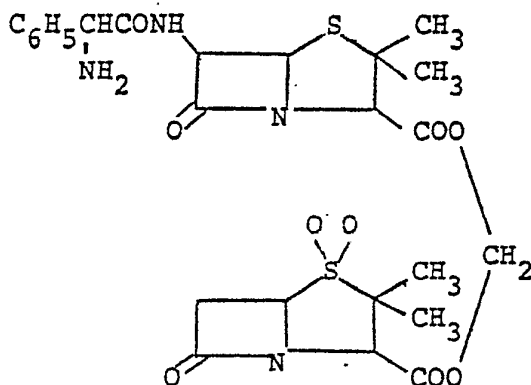
Konjugat-antibiotika såsom sultamicillin kan let undergå partiel hydrolyse til dens komponenter (ampicillin og sulbactam) ved oplagring i vandige medier. Den forøgede stabilitet i vandige suspensioner af et salt af sultamicillin med begrænset opløselighed i forhold til et andet salt med betydelig større opløselighed, såsom hydrochloridet, er således indlysende.

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af visse benzensulfonsyreadditionssalte af sultamicillin med formlen



hvor X er hydrogen eller chlor, og B er

15



20

Disse krystallinske salte besidder fordele frem for kendte former for sultamicillin og andre salte af dette antibakterielle konjugat. De krystallinske dihydrat-salte fremstillet ifølge opfindelsen har fortrinlige farmakokinetiske egenskaber, næsten optimal opløselighed i vandige systemer og forbedret stabilitet som ublandet fast stof og i vandige suspensioner. Som følge af disse egenskaber frembyder de krystallinske salte fremstillet ifølge opfindelsen værdifulde fordele med hensyn til fremstilling af forskellige doseringsformer, navnlig pædiatriske doseringsformer, og med hensyn til forbedring af produktstabiliteten.

35

Farmaceutiske præparater, som er egnede til behandling af bakterieinfektioner hos mammalia-individer, indeholder en antibakteriel effektiv mængde af et kry-

stallinsk dihydrat-salt fremstillet ifølge opfindelsen og en farmaceutisk acceptabel bærer. Særlig foretrukne blandt sådanne præparater er de, der er egnede til anvendelse i pædiatrisk medicin.

5 Behandlingen af bakterieinfektioner hos mammalia-individer, navnlig børn, består i, at man til det pågældende individ administrerer en antibakterielt effektiv mængde af et salt fremstillet ifølge opfindelsen.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendomme-
10 lig ved, at man

(a) bringer den frie base med formlen B eller et syreadditionssalt deraf i kontakt med en benzensulfonsyre med formlen $4\text{-XC}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$ i nærværelse af et passende vandigt opløsningsmiddel, eller

15 (b) bringer syreadditionssaltet med formlen $\text{B}\cdot\text{HY}$, hvori Y er Cl, Br eller I, i kontakt med et benzen-sulfonsyresalt med formlen $4\text{-XC}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{M}$, hvori M er en alkalimetall- eller jordalkalimetall-kation, i nærværelse af vand, eller i nærværelse af et organisk opløsnings-
20 middel med påfølgende kontakt med vand.

Der kan benyttes hensigtsmæssige udførelsesformer for fremgangsmåden ifølge opfindelsen som angivet i krav 2 og 3.

De krystallinske dihydrat-salte, fremstillet
25 ifølge opfindelsen, har fordelagtige egenskaber, der gør dem særlig nyttige som oralt administrerbare antibakterielle midler. De muliggør hurtig absorption fra mave-tarm-kanalen. Under eller efter absorption indtræder der in-vivo-esterhydrolyse under frigivelse af ampicillin og β -lactamase-
30 inhibitoren, penicillansyre-1,1-dioxid (sulbactam). Disse salte har forholdsvis ringe, og dog tilstrækkelig opløselighed i vandige systemer, hvilket resulterer i forbedret stabilitet hos vandige orale doseringsformer, såsom de i pædiatrisk medicin foretrukne orale suspensio-
35 ner.

Farmakokinetiske undersøgelser.

Efter oral administrering til laboratoriedyr viser det sig, at både de krystallinske forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen og hydrochloridsaltet har fortræffelige farmakokinetiske egenskaber. Resultaterne af en sådan undersøgelse udført på rotter er sammenfattet i nedenstående tabel I. Dataene viser, at hvert af de tre salte hurtigt absorberes og hydrolyseres efter oral administrering til frembringelse af høje serumkoncentrationer af både ampicillin og β -lactamase-inhibitoren, sulbactam. Forskellene mellem de i tabel I anførte tre salte viser sig at være statistisk ikke signifikante.

Tabel I
Farmakokinetiske data efter oral administrering af 20 mg/kg af sultamicillinsalt til rotter

Prøve Tid, timer	Serumkoncentration (µg/ml)					
	Hydrochloridsalt		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 serumkurve, 3,19 µg/ml timer		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

Ved et andet forsøg blev de farmakokinetiske egenskaber for de følgende salte af sultamicillin (1,1-dioxopenicillanoyloxymethyl-6-[D-(2-amino-2-phenylacet-5 amido)]penicillanat) bestemt:

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

10 Forbindelse B - bensensulfonat-dihydratsaltet ifølge foreliggende eksempel 1.

Forbindelse C - napsylat-monohydratsaltet ifølge britisk patentansøgning nr. 2.084.572A.

15

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

Resultaterne er sammenfattet i den nedenstående 20 tabel II.

Tabel II

Farmakokinetiske data for forbindelserne A, B, C og D ved oral administrering af 20 mg/kg til rotter*

25	AMPICILLIN			SULBACTAM			
	<u>Forbindelse</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
30	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 blodspejl i mikrogram pr. ml;
 AUC er arealet under serumkurven i mikrogram/ml-time
 35 for prøver taget ved 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3 og 4 timer;
 T/2 er halveringstiden for prøveforbindelsen i timer (betafase).

De ovenstående data opnåedes under anvendelse af 80-100 g udavlede Sprague-Dawley-rotter. Forbindelserne administreres oralt (5 rotter pr. forbindelse) som en vandig suspension, 0,5 ml, indeholdende 20 mg/kg 5 af medikamentet.

Blodprøver udtages til de anførte tider og underkastes differentiell bioanalyse til bestemmelse af ampicillin- og sulbactamkoncentrationerne. Ved ampicillin-bioanalysen anvendes *Sarcina lutea* (ATCCC 9341), 10 der er følsom overfor ampicillin, men ufølsom overfor sulbactam i koncentrationer så høje som 100 µg/ml, da den ikke indeholder en β-lactamase. Denne organisme viser således ikke synergi med kombinationer af ampicillin og sulbactam. Der udarbejdes en standardkurve 15 på basis af normalt serum med ampicillinkoncentrationer på 4, 2, 1, 0,5, 0,25 og 0,125 µg/ml. Sterile filtrerpapirskiver påføres rumfang på 25 λ. Analyseplader tilberedes under anvendelse af podeagar (Difco). En 20 dagen før startet kultur af *Sarcina lutea* fortyndes 1:100, og 1 ml af denne fortynding sættes til 100 ml af agaren i 30 x 30 cm plastplader. Pladerne inkuberes derefter ved 37°C i 18 timer, og zonerne måles.

Sulbactambestemmelsen er baseret på insensitiviteten af *Pasteurella histolytica* (59B010) overfor høje 25 koncentrationer af enten ampicillin eller sulbactam alene. Da dens resistens er medieret via en β-lactamase, reagerer kulturen imidlertid synergistisk overfor kombinationer af ampicillin og sulbactam. En standardkurve udarbejdes på analog måde som beskrevet ovenfor 30 for ampicillin. Analyseplader tilberedes ved at sætte 1 ml af en dagen før startet kultur af *Pasteurella histolytica* til 100 ml af Mueller-Hinton-agar, som var blevet suppleret med 50 µg/ml af ampicillin og 5% sterilt okseblod. Pladerne inkuberes ved 37°C i ca. 18 ti- 35 mer, hvorefter zonerne måles.

Opløselighed

Opløseligheden af saltene i vand og efterlignet mavesaft uden pepsin (pH 1,2) sammenlignedes. Ligevægtsopløseligheden bestemtes ikke, da forbindelserne ikke er fuldstændig stabile i vandige systemer i det længere tidsrum, der kræves til opnåelse af ligevægt. Derfor bestemtes den tilsyneladende opløselighed ved kraftig omrystning eller omrøring i 30 minutter med opløsningsmidlet. Den opnåede blanding filtreredes derefter, og mængden af forbindelse i opløsning bestemtes ved højtryksvæskechromatografi (HPLC). Resultaterne er sammenfattet i tabel III.

Tabel III

15 Tilsyneladende opløselighed af sultamicillin-salte i vand og efterlignet mavesaft (uden pepsin, pH 1,2).

Salt	Tilsyneladende opløselighed, mg/ml		
	Vand (Slut pH)	Efterlignet mavesaft	(Slut pH)
Hydrochlorid	>94	(2,0)	>79 (1,12)
20 Forbindelse D (p-toluen-sulfonat)	9,4	(3,5)	10 (1,7)
Forbindelse A (4-chlorbenzen-sulfonat)	3,3	(3,8)	6,3 (1,1)
25 Forbindelse B (benzen-sulfonat)	2,15	(3,4)	1,8 (2,0)
Forbindelse C (napsylat)	3,0	(3,5)	4,1 (1,2)

30

Konklusioner

Af de farmakokinetiske data i tabel II fremgår det, at forbindelse A, p-chlorbenzensulfonatsaltet fremstillet ifølge opfindelsen, har væsentlige fordele sammenlignet med den kendte forbindelse C, eftersom førstnævnte medfører højere blodspejl af både ampicillin og sulbactam. Benzensulfonatsaltet fremstillet ifølge op-

findelsen, forbindelse B, giver væsentlig højere blodspejl af ampicillin og lignende blodspejl af sulbactam ved sammenligning med forbindelse C.

Af opløselighedsdataene i tabel III fremgår det, at forbindelserne A, B og C har væsentligt bedre opløselighedsegenskaber for anvendelse i vandige doseringspræparater, end hvad tilfældet er med hydrochlorid- eller p-toluensulfonatsaltet (forbindelse D) beskrevet under teknikens stadi. Videre har benzensulfonatsaltet, forbindelse B, bedre opløselighed end napsylat, forbindelse C, som tidligere kendt, mens forbindelse A, fremstillet ifølge opfindelsen har opløselighedsegenskaber, der kan sammenlignes med egenskaberne for forbindelse C. Således har både forbindelserne A og B patenterbarhedsbegrundende fordele sammenlignet med de kendte sultamicillinsalte.

Krystallinitet

Røntgenstråle-pulverdiffraktionsmønstret opnåedes på et Siemens-diffraktometer forsynet med kobberstråling og en scintillationstællerdetektor. Stråleintensiteten som funktion af vinklen 2θ registreredes med en scanningshastighed på 2° pr. minut. Krystalliniteten af sultamicillin-benzensulfonat-dihydrat og sultamicillin-4-chlorbensensulfonat-dihydrat verificeredes ved hjælp af en mangfoldighed af toppe i røntgenstråle-pulverdiffraktionsmønstrene for disse salte.

Stabilitet

Efter oplagring af prøver af de tre salte ved 50°C i 3 uger viste det krystallinske benzensulfonat. $2\text{H}_2\text{O}$ og 4-chlorbensensulfonat. $2\text{H}_2\text{O}$ sig at have bevaret henholdsvis 97% og 100% af deres styrke. Hydrochloridsaltet bevarede kun 67% af dets oprindelige styrke under disse betingelser.

35

Højtryksvæskechromatografi (HPLC)

Ved de ovenstående opløseligheds- og stabilitetsundersøgelser analyseredes prøver af materialerne ved

hjælp af HPLC under anvendelse af en "Chromegabond C-8"-kolonne (4,6 mm indvendig diameter x 30 cm). ("Chromegabond C-8" er en handelsbetegnelse fra ES Industries). Den mobile fase bestod af 30 vægt% acetonitril i phosphatpuffer (0,1 M) med pH 3. Strømningshastighed: 1,6 ml/minut. Der anvendtes UV-detektor ved 230 nm.

Ved anvendelse af et antibakterielt salt fremstillet ifølge opfindelsen til mammalia-individer, navnlig mennesker, kan forbindelsen administreres alene, eller den kan blandes med andre antibiotiske stoffer og/eller farmaceutisk acceptable bærere eller fortyndingsmidler. Nævnte bærer eller fortyndingsmiddel vælges på basis af den påtænkte administreringsmåde. Når man betragter den orale administreringsmåde, kan en antibakteriel forbindelse ifølge den foreliggende opfindelse f.eks. anvendes i form af tabletter, kapsler, pastiller, dulciblettæ, pulvere, sirupi, elixirer, vandige opløsninger og suspensioner og lignende i overensstemmelse med sædvanlig farmaceutisk praksis. Mængdeforholdet mellem aktiv bestanddel og bærer vil selvsagt afhænge af den aktive bestanddels kemiske karakter, opløselighed og stabilitet samt af den påtænkte dosering. I tilfælde af tabletter til oral anvendelse kan der af almindeligt anvendte bærere nævnes lactose, natriumcitrat og salte af phosphorsyre. Forskellige desintegreringsmidler, såsom stivelse, og smøremidler, såsom magnesiumstearat, natriumlaurylsulfat og talkum, anvendes almindeligvis i tabletter. Til oral administrering i kapselform er anvendelige fortyndingsmidler lactose og højmolekylære polyethylenglycoler, f.eks. polyethylenglycoler med molekylvægte på fra 2000 til 4000.

Som følge af den fordelagtige opløselighed og stabilitet af de krystallinske sultamicillin-benzensulfonat-dihydrat-salte ifølge opfindelsen er en særlig foretrukken administreringsmåde til anvendelse hos børn oral

administrering via en vandig suspension. Til fremstilling af sådanne suspensioner kan det krystallinske dihydrat med formlen I kombineres med puffere, emulgeringsmidler og suspensionsmidler. Om ønsket kan der tilsættes 5 visse sødestoffer og/eller smagsstoffer. Den opnåede suspension kan opbevares i nærværelse af vand, navnlig i køleskab, i betydelige tidsrum. En foretrukken fremgangsmåde er dog at opbevare blandingen som et tørt pulver, indtil det skal anvendes, på hvilket tidspunkt det blandes med et passende fortyndingsmiddel, f.eks. vand. 10

Som tidligere anført kan de antibakterielle forbindelser ifølge opfindelsen anvendes til mennesker, og de daglige doser, der skal anvendes, vil ikke adskille sig væsentligt fra de anvendte doser af andre, klinisk 15 anvendte penicillin-antibiotika. Den ordinerende læge vil i sidste instans bestemme den rette dosis for et bestemt menneske, og denne kan forventes at variere alt efter den enkelte patients alder, vægt og respons samt efter arten og alvorligheden af patientens symptomer. 20 De omhandlede forbindelser vil normalt blive anvendt oralt i doser i området fra ca. 20 til ca. 100 mg pr. kg legemsvægt pr. dag, og parenteralt i doser fra ca. 10 til ca. 100 mg pr. kg legemsvægt pr. dag, sædvanligvis i delte doser. I visse tilfælde kan det være nødvendigt at 25 anvende doser uden for disse områder.

De efterfølgende eksempler og præparationer er angivet alene til yderligere belysning af opfindelsen. Infrarøde spektrere (IR) målttes på kaliumbromidskiver (KBr-skiver), og karakteristiske absorptionsbånd er angivet 30 ved bølgetal (cm^{-1}). Kernemagnetiske resonansspektrere (NMR) målttes ved 60 MHz for opløsninger i deutereret chloroform (CDCl_3) eller deutereret dimethylsulfoxid (DMSO-d_6), og placeringerne af toppene er angivet i dele pr. million (ppm) i nedadgående retning i feltet fra te- 35 tramethylsilan. Der anvendes følgende forkortelser for forme af toppe: s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvartet, m = multiplet.

Eksempel 1

1,1-Dioxopenicillanoyloxymethyl-6-[D-(2-amino-2-phenylacetamido)]penicillanat-benzensulfonat-dihydrat.

Til 6,31 g (0,01 mol) 1,1-dioxopenicillanoyloxy-
 5 methyl-6-[D-(2-amino-2-phenylacetamido)]penicillanat-hydrochlorid sættes 40 ml vand, og blandingen omrøres i ca. 15 minutter. Uopløseligt materiale (ca. 0,75 g gummiagtigt stof) fjernes ved filtrering, og til filtratet sættes en opløsning af 1,58 g (0,01 mol) benzensulfonsyre i 10 ml vand. Den opnåede gummiagtige blanding omrøres med en glasstav, indtil saltet hærder og brydes op i små klumper. Omrøringen fortsættes i 1 time (magnetomrører), hvorefter det faste stof opsamles ved filtrering og vaskes godt med vand. Det vaskede faste stof tørres
 15 under nitrogen til opnåelse af 5,8 g (77%) af et farveløst produkt, smp. 138°C (sønderdeling). ¹H-NMR (DMSO-d₆) ppm (δ): 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). Infra-
 20 rødt spektrum: (Nujol (handelsbetegnelse for mineralolieprodukt fra Plough Inc.)) bredt bånd ved 1805-1770 cm⁻¹.

Røntgenstrålepulverdiffraktion: toppe, grader 2 θ:
 9,3, 11,4, 12,2, 13,4, 15,5, 16,2, 16,9, 17,1, 18,3,
 25 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-Dioxopenicillanoyloxymethyl-6-[D-(2-amino-2-phenyl-
 30 acetamido)]penicillanat-4-chlorbensensulfonat-dihydrat.

Til en opløsning af 15 g (25,25 mmol) 1,1-dioxopenicillanoyloxymethyl-6-[D-(2-amino-2-phenylacetamido)]penicillanat i 150 ml ethylacetat sættes der i løbet af 10 minutter en opløsning af 4,85 g (25,25 mmol) 4-chlor-
 35 benzensulfonsyre i 25 ml ethylacetat og 6 ml vand. Efter endt tilsætning tilsættes der yderligere 50 ml ethylacetat, og den opnåede blanding omrøres ved stuetemperatur

natten over. De farveløse krystaller opsamles ved filtrering, og filterkagen opslemmes i 200 ml ethylether og filtreres igen. Efter tørring i luft opnås der 13,7 g farveløse krystaller.

5 10 g krystaller opløses i 100 ml methanol ved stuetemperatur. Der tilsættes vand til uklarhedspunktet (ca. 200 ml). Den opnåede uklare opløsning omrøres ved stuetemperatur i 2 timer, i løbet af hvilket tidsrum produktet krystalliserer. Efter filtrering og lufttør-

10 ring natten over opnås der 7,5 g produkt. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm (δ): 1,36 (s, 6H), 1,47 (s, 6H), 3,34 (bred, 5H), 3,74 (dd, 1H, $J = 4$ Hz, 17 Hz), 4,40 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 5,08 (m, 2H), 5,48 [m, 2H, ($J_{\text{ABQ}} = 4$ Hz efter D_2O -overlejring)], 5,86 (s, 2H), 7,45 (m, 9H).

15 Analyse beregnet for $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{O}_{12}\text{N}_4\text{S}_3\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$:

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

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

Vand (Karl Fischer) 4,98 (teoretisk 4,37).

Røntgenstrålepulverdiffraktion: toppe, grader 2 θ :

20 8,9, 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 af 6,31 g (0,01 mol) 1,1-dioxopeni-

25 cillanoyloxymethyl-6-[D-(2-amino-2-phenylacetamido)]-penicillan-
at-hydrochlorid og 40 ml vand omrøres i 20 minutter og filtreres. Til filtratet sættes der langsomt en opløsning af 1,80g (0,01 mol) natriumbenzensulfonat i 10 ml vand. Den opnåede blanding omrøres i 2 timer og fil-

30 treres, og filterkagen vaskes med vand og tørres i en vakuumovn ved 45°C til opnåelse af det ønskede krystal-

linske benzensulfonat-dihydrat af 1,1-dioxopenicillanoyloxymethyl-6-[D-(2-amino-2-phenylacetamido)]penicillan-
at.

Ved anvendelse af kalium-4-chlorbenzensulfonat i

35 stedet for natriumbenzensulfonat ved den ovenstående procedure opnås 1,1-dioxopenicillanoyloxymethyl-6-[D-(2-amino-2-phenylacetamido)]penicillan-4-chlorbenzensul-

nat, som efter omkrystallisation af methanol/vand ved fremgangsmåden ifølge eksempel 2 giver det krystallinske dihydrat.

Eksempel 4

5 En opløsning af 64,1 g (0,108 mol) 1,1-dioxopeni-
cillanoyloxymethyl-6-[D-(2-amino-2-phenylacetamido)]pe-
nicillanat i 1400 ml ethylacetat (tilsyneladende pH-vær-
di 7,6) indstilles til pH 2,5 ved tilsætning af 325 ml
af en opløsning af 18,0 g benzensulfonsyre (90% teknisk
10 kvalitet) i 400 ml ethylacetat. Den opnåede bleggule op-
slemning afkøles til 5°C og granuleres i 60 minutter ved
denne temperatur. Den opnåede opslemning vaskes med et
ligeså stort rumfang vand, lagene adskilles, og ethylace-
tatlaget afkøles til 5°C. Den opnåede tykke hvide op-
15 slemning filtreres, og filterkagen vaskes med hexan (4 x
100 ml) og tørres i vakuum ved 35°C natten over til op-
nåelse af 42 g krystallinsk benzensulfonatsalt, der ved
analyse viste 4,67% vand (Karl Fischer's metode); % flyg-
tunge stoffer (60°C, 3 timer i vakuum): 5,00%.

20 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
Fundet: C 47,14, H 5,21, N 7,12, S 11,92.

Eksempel 5

Oral suspension.

25 Der fremstilles en tør blanding af følgende be-
standdele:

	Gram
Sultamicillin-benzensulfonat-dihydrat, krystallinsk	6,80
Saccharose	20,00
Mannitol	10,00
30 Natriumcitrat	0,40
Hydratiseret aluminiummagnesiumsilicat- pulver (Veegum S)	5,00
Kaolin	2,00
Natriumsaccharin	2,00
Kunstigt smagsstof, pulver	0,10

Den tørre blanding oplagres i tæt tillukkede beholdere, indtil der er behov for den, på hvilket tidspunkt den fortyndes til et rumfang på 100 ml med vand. Suspensionen indeholder hvad der svarer til 50 mg/ml af sultamicillin.

Præparation A

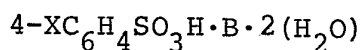
1,1-Dioxopenicillanoyloxymethyl-6-[D-(2-amino-2-phenylacetamido)]penicillanathydrochlorid og fri base.

10 Til en opløsning af 3,465 g (0,005 mol) 1,1-dioxopenicillanoyloxymethyl-6-[D-(2-[1-methyl-2-methoxycarbonylvinyllamino]-2-phenylacetamido)]penicillanat i 50 ml acetone sættes der 5,5 ml 1,0 N saltsyre og 5 ml vand, og blandingen omrøres ved stue-
15 temperatur i 30 minutter. Acetonet afdampes i vakuum, og den vandige remanens vaskes med ethylether, filtreres og lyophiliseres til opnåelse af hydrochloridsaltet af den i overskriften anførte forbindelse.

Alternativt vaskes den vandige remanens fra
20 afdampningen af acetonet med ethylacetat og ethylether. Der sættes methylenchlorid til det vandige lag, blandingen afkøles, og der tilsættes portionsvis 460 mg natriumhydrogencarbonat. Den vandige fase fra-
skilles og ekstraheres igen med methylenchlorid, de
25 samlede organiske lag tørres ($MgSO_4$), og opløsningsmidlet afdampes i vakuum til opnåelse af den i overskriften anførte forbindelse som fri base.

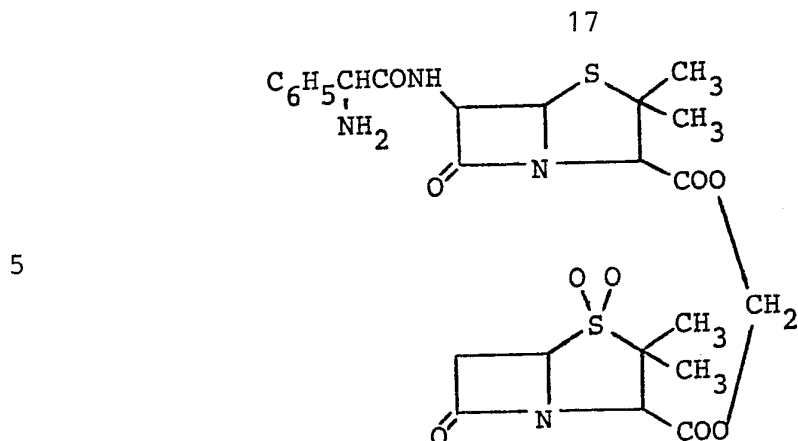
P A T E N T K R A V

30 1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af et benzen-sulfonsyreadditionssalt af sultamicillin med formlen



hvor X er hydrogen eller chlor, og

35 B er



kendetegnet ved, at man

(a) bringer den frie base med formelen B eller et syreadditionssalt deraf i kontakt med en benzensulfonsyre med formelen $4\text{-XC}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$ i nærværelse af et passende vandigt opløsningsmiddel, eller

15 (b) bringer syreadditionssaltet med formelen $\text{B}\cdot\text{HY}$, hvori Y er Cl, Br eller I, i kontakt med et benzen-sulfonsyresalt med formelen $4\text{-XC}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{M}$, hvori M er en alkalimetall- eller jordalkalimetall-kation, i nærværelse af vand, eller i nærværelse af et organisk opløsnings-

20 middel med påfølgende kontakt med vand.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendetegnet ved, at den udføres ved stuetemperatur eller derunder.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, del (b),

25 kendetegnet ved, at Y er Cl, og M er Na.