

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

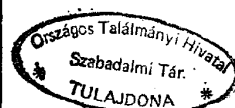
SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)
194893 B

(22) A bejelentés napja: 85.08.23. (21) 3216/85
(33) DE:
(32) 84.08.25.
(31) P 34 31 273.0

(51) Int.Cl.
C 07 D 499/10
A 61 K 31/43

(41) (42) A közzététel napja: 86.05.28.
(45) Megjelent: 1989.06.30.



(72) Feltalálók:
dr.KÖNIG Hans-Bodo, dr.METZGER Karl
Georg, dr.SCHRÖCK Wilfried, Wuppertal, DE

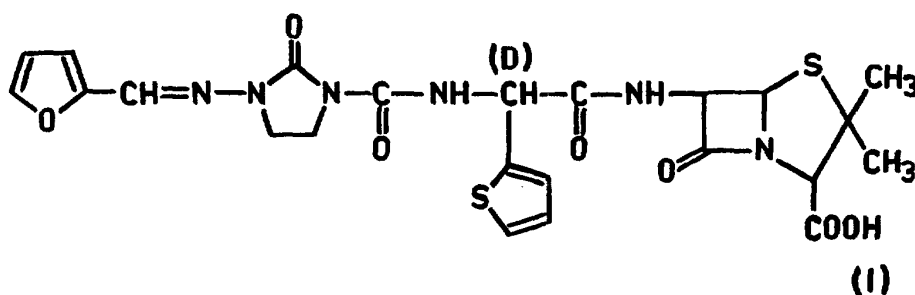
(73) Szabadalmaz:
BAYER AG., Leverkusen, DE

(54) ELJÁRÁS D-6- α -[(2-oxo-3-furfurilidén-amino-imid-
azolidin-1-il)-karbonil-amino]-tienil-2-acetamido-
-penicillánsav kristályos nátriumsójának és
HATÓANYAGKÉNT EZT A SÓT TARTALMAZÓ GYÓGYÁ-
SZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) képletű
D-6- α -[(2-oxo-3-furfurilidén-amino-imida-
zolidin-1-il)-karbonil-amino]-tienil-2-acetami-
do-penicillánsav tiszta kristályos nátriumsó-
jának előállítására.

A találmány szerinti eljárást úgy végzik
hogy az (I) képletű D-penicillánsav amorfi ná-
triumsóját etanol-víz elegyből kikristályosít-
ják.



A találmány tárgya a D-6- α -[(2-oxo-3-furfurilidén-amino-imidazolidin-1-il)-karbonil-amino]-tienil-2-acetamido}-penicillánsav kristályos nátriumsójának az előállítására, valamint ezt a vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására szolgáló eljárás.

A 392 sz. európai közzétételi iratban az (I) képletű vegyületet írják le. Ennek a penicillinnek a szintéziséhez kiindulási anyagként D,L- α -amino-tienil-ecetsavat alkalmaztak. 6-Amino-penicillinsavval reagáltatva rossz kitermeléssel (11 — 31%) α -amino-tienil-2-acetamido-penicillánsavat állítottak elő. Egyidejűleg a diasztereomereket is elválasztották. Pontosabb vizsgálatokkal a következő diasztereomer arányt állapították meg: D:L = 55:61:45:39.

Az α -amino-tienil-2-acetamido-penicillánsavnak 1-klór-karbonil-2-oxo-3-furfurilidén-amino-imidazolidinnel végzett átalakításakor az (I) képletű penicillinsavat kristályos formában állították elő (D:L = 92:8).

A nátriumsó előállításához az (I) képletű penicillánsav számított mennyiséget 0,5 n nátronlúgban feloldják és ezt követően az oldatot liofilizálják (1. ábra IR-spektrum). Ez az amorf nátriumsó, amelyet egy vizes oldat liofilizálásával állított elő, nagyon jól oldódik vízben. Egy-egy előállított sarzstól függően a koncentrált vizes oldatok (például 15%-os) többé-kevésbé csak rövid ideig maradnak tiszták, átlátszóak és híg folyósak. Néhányuk már pár perc múlva annyira megkocsonyosodik, hogy az edényt megfordíthatjuk, anélkül, hogy bármi is kifolyna belőle. A vizes koncentrált oldatoknak erre az ellenőrizhetetlen viselkedésére, amely intravénás alkalmazásukat nagymértékben megnehezítené és lehetetlenné tenné, ezideig nem találtunk magyarázatot.

Számos kísérletnél nem sikerült oldószerből való kristályosítással kristályos nátriumsót előállítani; így például vizes alkoholos oldatok esetében izopropanollal olyan amorf termék képződik, amely még nagy vákuumban is makacsul visszatartja az izopropanolt, és ennek oldatait megkocsonyásítja (2. ábra, IR-spektrum).

Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy az etanol vizes oldatából kristályos formában előállított (I) képletű penicillánsav nátriumsója (3. ábra, IR-spektrum) stabil, a hozzátapadó alkohol könnyen eltávolítható, és oldatai napokig tiszták és híg folyósok maradnak és nem zselékednek.

Megállapítottuk, hogy az (I) képletű penicillánsav nátriumóját kristályos formában akkor kapjuk, ha

- A) az amorf nátriumsót megfelelő mennyiségarányú etanol-víz elegyből kristályosítjuk, ki, vagy
- B) az (I) képletű kristályos savat oldat formájában alakítjuk át nátriumsójává és ezt megfelelő mennyiségarányú etanol-víz elegyből kikristályosítjuk.

A kiindulási anyagként alkalmazott (I) képletű penicillánsav, valamint nátriumsója-

nak szintézisét a 392. sz. európai közzétételi irattól eltérően egy lépésben végezzük el, és így a diasztereomerek szempontjából is egységes terméket kapunk. („A” reakcióvázlat)

A kristályosítást etanol-víz elegyből végezzük. Az elegyben az etanol:víz mennyiségi aránya 5:1 — 15:1.

Az eljárást 0-50°C-hőmérsékleten, előnyösen 20-40°C hőmérsékleten végezzük el. Általában szobahőmérsékleten dolgozunk.

Az eljárást normálynomáson vagy magasabb nyomáson végezzük el. Általában normál nyomáson dolgozunk.

Az oldószer elegy mennyiségének és az oldott anyag mennyiségének arányát széles tartományban változtathatjuk. Előnyösen 0,1 mól oldott anyagra 0,5-3 liter oldószer elegyet alkalmazunk.

Az (I) képletű D-penicillánsav kristályos nátriumsója a mikroorganizmusok széles skálájával szemben hatékony. A találmány szerinti eljárással előállított hatóanyag különösen megfelelő injekciós oldatainak előállításához, mert olyan oldatot lehet vele készíteni, amely napokig tiszta és híg folyós marad; és nem zselékedik.

A találmány tárgyát képezi az olyan gyógyászati készítmény előállítása, amely a találmány szerinti eljárással készített hatóanyagot nem toxikus, gyógyászatilag elfogadott hordozóanyagokkal együtt tartalmazza. Nem toxikus gyógyászatilag megfelelő hordozóanyag az összes folyékony hígítószer, különösen a víz.

Parenterális alkalmazáshoz az oldatokat steril és vér-izotónikus formában készítjük el.

A találmány tárgyát képezi azoknak a gyógyszerkészítményeknek az előállítása, amelyek dózisegységeket tartalmaznak. Ez azt jelenti, hogy a készítmények olyan ampullák, amelyekben a hatóanyagtartalom az egységdózisnak töredéke vagy többszöröse. Az adagolási egységek az egyszeres dózisnak 1/2, 3, vagy 4-szeresei, vagy 1/2, 1/3 vagy 1/4-ei lehetnek. Egy egyszeres dózis előnyösen annyi hatóanyagot tartalmaz, amelyet alkalmazásnál beadagolnak, és amely általában a napi adagnak az egyszerese, a fele, harmada vagy a negyede.

A gyógyászatilag hatékony vegyületeket az előzőekben felsorolt gyógyszerkészítmények körülbelül 0,1-99,5, előnyösen kb. 0,5-95 tömeg%-nyi mennyiségben tartalmazzák.

Az itt felsorolt gyógyszerkészítmények a találmány szerinti eljárással előállított hatóanyagon kívül még egyéb gyógyszerhatóanyagokat is tartalmazhatnak.

Az itt felsorolt gyógyszerkészítmények előállítását ismert módszerekkel, szokásos módon végezzük, így például a hatóanyagot hordozóanyaggal történő keverésével.

A hatóanyagot vagy a gyógyszerkészítményeket parenterálisan, így intravénásan vagy intramuszkulárisan adagolhatjuk.

Általában mind a humán, mind az állatorvosi gyakorlatban előnyös, ha a kívánt eredmény elérése érdekében a találmány szerinti

eljárással előállított hatóanyagot 24 óránként 1 kg testsúlyra számítva 5-1000, előnyösen 20-200 mg mennyiségben adagoljuk, adott esetben többszöri egyszeres adagokban. Az egyszeres adag a találmány szerinti eljárással előállított hatóanyagot 1 kg testsúlyra számítva előnyösen kb. 1-250 különösen 10-100 mg mennyiségben tartalmazza. Mégis szükséges lehet, hogy az adott adagolástól eltérjünk, mégpedig a kezelt egyén típusától, testsúlyától, a megbetegedés fajtájától, erősségétől a készítmény fajtájától, a gyógyszer alkalmazási módjától, valamint az alkalmazás időtartamától, illetve intervallumától függően. Néhány esetben elegendő, ha az említett mennyiségű hatóanyagból kevesebbet alkalmazunk, máskor pedig a megadott hatóanyag mennyiségét is túl kell lépni. A mindenkor szükséges optimális adagolás és a hatóanyag adagolás módjának a megállapítását minden szakember saját szakismerete alapján könnyen elvégezheti.

Az 1. ábra az amorf nátriumsó IR-spektrumát ábrázolja (5. példa szerinti liofilizálás, 0 000 392 sz. európai közzétételi irat). Az X tengelyre a hullámhosszakat vittük fel (cm^{-1}). Az Y tengelyen az áteresztés %-os értékeit jelöltük. A spektrum felső szélén megadott számok a μ -ban kifejezett megfelelő frekvenciát jelölik. Oldószerként nujolt alkalmaztunk.

A 2. ábra az izopropanolból előállított amorf nátriumsó IR-spektrumát ábrázolja (2. összehasonlító példa).

A 3. ábra etanolból előállított kristályos nátriumsó IR-spektrumát ábrázolja (1,2. példák).

A 2. és a 3. ábrákon az X, illetve az Y tengelyeken megadott számok megfelelnek az 1. ábrán megadott egységeknek.

1.1 összehasonlító példa

Az (1) képletű vegyület előállítása

1,142 kg (7,3 mól) D,L- α -tienil-(2)-glicinből és 1,83 kg (7,3 mól) (+)kámfor-szulfonsavhidrátot (CSS technikai) feloldunk 72°C hőmérsékleten 2,03 liter vízben forrón leszivatjuk a kis mennyiségben jelenlévő CSS szennyeződéstől, beoltjuk, és állni hagyjuk. 1 óra állás után jeges fürdőbe tesszük, és (kb. 1 órán át) 10°C hőmérsékletig tovább hűtjük. Az elegyet leszivatjuk, gondosan összepréseljük, acetonnal mossuk és vákuumszekrényben szárítjuk.

Kitermelés: 898,3 g (31,7%)

$[\alpha]_D^{25} = -36,4^\circ$ (metanolban)

IR-sávok: 3260-2100, 1746, 1699, 1620, 1500, 1200, 1140, 1031 és 751 cm^{-1} (Nujolban)

1.2 összehasonlító példa

A (2) képletű vegyület előállítása

Az 1.1. példában előállított D-tienil-glicinnek kámfor-szulfonsav sójából 800 g-ot szuszpendálunk 2 liter vízben, és azt felhígítjuk 2,5 liter izopropanollal. Az elegy pH-érté-

két 6,0-ra állítjuk be 2 n NaOH oldattal. Ezután összekeverjük 2,5 liter izopropanollal, és az elegyet 30 percig keverjük, majd leszivatjuk, és izopropanollal mossuk, ezután étérrel utánmossuk. 24 óra hosszat 50°C-os szárítószekrényben tartjuk, P_2O_5 felett szárítjuk.

292 g (90%) . 1 n HCl: $[\alpha]_D^{25} = -115,4^\circ$

Az IR-spektrum eltér a racém tienil-glicin IR-spektrumától.

IR-sávok 3250-2000, 1600, 1498, 1275, 1122, 904, 850, 719 és 688 cm^{-1} (Nujolban)

A sav D = R-konfigurációját cirkulár-dikroizmus méréssel határoztuk meg.

1.3 összehasonlító példa

A (3) képletű vegyület előállítása

4,5 liter tetrahidrofuran/víz (1:1)-ben oldott 573 g (3,65 mól) (D)- α -tienil-(2)-glicin pH-ját 7-re állítjuk be állandó keverés és külső hűtés közben jég/vízzel és trietil-amminnal. Ha bázisként nátrium-hidroxidot alkalmazunk, akkor a prekursor sav nátriumsója az adott koncentráció értékénél kikristályosodik. További hűtés mellett az elegyhez adunk 881 g (3,65 mól) 1-klór-karbonil-2-oxo-3-furfurilidén-amino-imidazolidinont és egyidejűleg az elegy pH-értékét trietil-amminnal 6,5-7,0 értéken tartjuk. A hőmérséklet 35°C-t nem lépheti túl. Az elegyet addig keverjük, amíg a pH-érték konstans 7-re beáll. Ezután hozzáadunk 1,5 liter vizet, a tetrahidrofuránt rotációs vákuumbepárlóban eltávolítjuk, és a vizes fázist 15 percig összekeverjük 350 g diatomafölddel. Ezután a keveréket leszivatjuk, kb. 1 liter vízzel mossuk, és az összeöntött szűrletek pH-értékét 2-re állítjuk be 1 n sósav-oldattal, majd rövid idő után leszivatjuk, vízzel, és ezután etanollal és étérrel mossuk, és 60°C hőmérsékletű szárítószekrényben szárítjuk.

A termék (1121 g, 85%) (olvadáspont $\geq 243^\circ\text{C}$, bomlik) az NMR-spektrum alapján kb. 1,7 % 1-furfurilidén-amino-2-oxo-imidazolidint, kb. 2% étert és egy kevés etanolt tartalmaz.

IR-sávok: 3600-2100, 1721, 1676, 1508, 1324, 1267, 1182, 1012 és 736 cm^{-1} (Nujolban)

NMR-jelek $\delta = 9,18$ (D; $J = 7,5\text{Hz}$; 1H), 7,86 (S; 1H); 7,84 (D; $J = 1,5\text{Hz}$; 1H), (7,55 (D; $J = 5\text{Hz}$; 1H), 7,22 (D; $J = 4\text{Hz}$; 1H), 7,1 (Q; $J = 5\text{Hz}$; $J_2 = 4\text{Hz}$; 1H), 6,9 (D; $J = 4\text{Hz}$; 1H); 6,65 (Q; $J_1 = 4\text{Hz}$; $J_2 = 1,5\text{Hz}$; 1H), 5,78 (D; $J = 7,5\text{Hz}$; 1H), 3,95 (S; 4H) (DMF- d_7 -ben).

1.4 összehasonlító példa

A (4) vegyület előállítása

Az 1.3. példában előállított prekursor savból 1 mólt (362 g + 15 g; 96%-os termék) szuszpendálunk 5,5 liter acetonban, majd összekeverjük szobahőmérsékleten 1 mólt (140 ml

5

trietil-aminnal, és ezután kb. 10 percig keverjük egészen addig, amíg tiszta oldat keletkezik. Az oldatot 40°C hőmérsékletre lehűtjük, és hozzáadunk 4,5 ml 3-dimetil-amino-propanolt. —40°C hőmérsékletnél hozzáadunk 1,05 mól (100 ml) klór-hangyasav-
 etil-észtert és ezután —35 — —30°C hőmérsékleten 15 percig keverjük. Ezután az oldatot —55°C-ra lehűtjük.

Ezidő alatt 800 ml vízben feloldunk 1,05 mól (227 g) 6-amino-penicillánsavat és az oldat pH-értékét maximum 7,8-ra beállítjuk 2 n nátrium-hidroxid oldattal, így a 6-APS-Na-só oldatát állítjuk elő, és az oldatot 1 liter acetonnal felhígítjuk és —10°C hőmérsékletre lehűtjük (még nincs jégképződés).

Ezt az oldatot a —55°C hőmérsékletű anhidrid eleggyel amennyire csak lehet olyan gyorsan, egy öntéssel elegyítjük, amikor a hőmérséklet —30 — —33°C-ra emelkedik. A hűtőfürdőt eltávolítjuk, és a lombikot vízzel annyira melegítjük fel, hogy kb. 50 perc alatt 10-12°C legyen az elegy hőmérséklete. Ezután 3 liter vizet adunk hozzá, az acetont rotációs vákuumbepárlóban eltávolítjuk, még egyszer 6,5 liter vizet és 125 g diatomaföldet adunk hozzá, a pH értéket 7-re beállítjuk, 15 percig keverjük, és leszivatjuk (a centrifugálásnak jobbnak kell lennie, mivel néhány adagnál a leszivatás több óráig is eltarthat). A vizes fázist óvatosan megsavanyítjuk 1 n sósavoldattal, amikor 4,5-5 pH értékénél D-penicillánsav oltókristályait hozzáadjuk és néhány percig a kristályképződésig keverjük, még mielőtt 2-es pH-értékre tovább savanyítjuk az elegyet. A szuszpenziót 20 percig keverjük, majd a nagymértékben kikristályosodott terméket leszivatjuk. A nedves nyers terméket lemerjük és 90%-os kitermelés esetén (505 g) legfeljebb 2240 ml vízzel összekeverjük. Ezután 5 liter acetont adunk hozzá, 2 n nátrium-hidroxid oldattal pH = 7-en feloldjuk és gyorsan 1 n sósav-oldattal pH = 2-re savanyítjuk; néhány másodperc múlva elkezdődik a termék kikristályosodása. A szuszpenziót 2 órán keresztül jégfürdőben állni hagyjuk, majd leszivatjuk és vízzel mossuk, majd P₂O₅ felett vákuum szárítószekrényben szárítjuk.

Kitermelés: 64% (375 g).

Az NMR-spektrum alapján a termékben a D:L-aránya > 95 : < 5. Az anyalúgból sok víz hozzáadással, dekantálással és átdolgozással, illetve egy éjszakán át friss vízzel történő keveréssel 10-30%-os kitermeléssel olyan penicillánsavat kapunk, amelyben a D:L aránya kb. 40-60.

1.5. összehasonlító példa

Ha a termékben a D tartalom 95% alatt van, és az L tartalom 5% felett, akkor a tisztítást a következő módon végezzük el: (ez legfeljebb D:L = 4:1 arányig végezhető el).

4

6

850 g (I) képletű vegyületet, amelyben a D:L = 90:10, feloldunk 3,8 liter víz és 3,8 liter aceton elegyében és az oldat pH-ját vízhűtés közben (belső hőmérséklet ≤ 20°C) 2 n nátrium-hidroxid oldattal 7-re beállítjuk. Az elegyet 15 percig keverjük 150 g diatomafölddel, leszivatjuk, és a további 3,8 liter acetonnal elegyítjük. A szuszpenziót 1 n sósav-oldattal pH = 2-re savanyítjuk, beoltjuk, és 2 órán keresztül jégben tartjuk, időnként felrázzuk, majd leszivatjuk, vízzel mossuk, és vákuum szárítószekrényben szárítjuk. Kitermelés: 672 g (D:L = 98,5 : 1,5 az NRM-spektrum alapján).

Az anyalúghoz sok vizet adunk, majd dekantáljuk, és egy éjszakán át rázzuk és így további 55 g penicillánsavat (D:L = 63:37) kapunk.

2. összehasonlító példa

Az 1. összehasonlító példában előállított kristályos penicillánsavból 377 g-ot szuszpendálunk 1500 ml vízben 450 ml etanolban, majd oldatot készítünk 1 n nátrium-hidroxid hozzáadagolásával, miközben a pH-t 7,0-7,5 értéken tartjuk (amennyiben szükséges, G-4-es szűrőn leszűrjük). Ezután hozzáadunk 6 liter izopropanolt és 45 percig kevertetjük, majd leszivatjuk, izopropanollal szuszpendáljuk, ismét leszivatjuk és 24 órán keresztül szárítjuk P₂O₅ felett 40°C hőmérsékletű szárítószekrényben. Így 318 g terméket állítunk elő (70,5 % kitermelés, 5 H₂O-t tartalmazó nátriumsóra számolva.) Az izopropanol tartalom 1-2 %, amely további 4 napos levegőztetés szárítószekrényben sem csökkenthető.

A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat szerint (butil-acetát, butanol, jégecetsav, foszfátpuffer, pH=7) gyakorlatilag egységes. IR-sávok 3650-2500, 1764, 1725, 1660, 1597, 1528, 1512, 1271, 1234, 1161, 1018, 742 és 718 cm⁻¹ (Nujolban) NMR-jelek δ = 7,42 (S; LH), 7,3 (D; J = 5Hz, 1H), 7,25 (D; J ≈ 1 Hz; 1H), 7,06 (D; J = 4Hz; 1H), 6,9 (T; J ≈ 4-5Hz; 1H), 6,4 (D; J = 4Hz; 1H), 6,2 (Q, J₁ ≈ 4Hz; J₂ ≈ 1Hz; 1H), 5,5 (S; 1H), 5,35 (S; 2H), 4,05 (S; 1H), 3,65-3,25 (M; 4H), 1,38 + 1,3 (D; 6H) (D₂O-ban)

Az anyalúgból sok vízzel történő hígításal pH = 2-re savanyítással, leszivatással, vízzel történő mosással és P₂O₅ felett exikátorban való szárítással 44 g savat nyerünk vissza. A savat átkristályosítás után ismét felhasználhatjuk, és így az összkitermelés az elhasznált savra számítva közel 75%-ra növekszik.

1. példa

A D-6-[α-(2-Oxo-3-furfurilidén-amino-imidazolidin-1-il)-karbonil-amino]-tienil-2-acet-amido]-penicillánsav kristályos nátriumsójának előállítása az amorfi nátriumsóból

65

A 2. összehasonlító példában előállított D-6- α -[(2-oxo-3-furfurilidén-amino-imidazolidin-1-il)-karbonil-amino]-tienil-2-acetamido)-penicillánsav amorf nátriumsójából 462 g-ot feloldunk 810 ml víz és 1000 ml etanol elegyében, majd szobahőmérsékleten állandó keverés közben 5 liter etanollal elegyítjük. Ezután az elegyet beoltjuk, és 30 perc keverés után további 1,1 liter etanolt adunk hozzá, majd 1 órás keverés után egy éjszakán keresztül állni hagyjuk.

A szuszpenziót leszívjuk és levegőztetős szárítószekrényben szulválandóságig szárítjuk.

Kitermelés: 64 %. Az IR-spektrum a 3. mellékleten található

NMR-jelek δ = 9,36 (1H), 9,23 (1H), 7,8 (2H), 7,5 (1H), 7,25 (1H), 7,05 (1H), 6,89 (1H), 6,62 (1H), 6,2 (1H), 5,74 (1H), 5,56 (1H), 4,35 (1H), 3,92 (4H), 1,6 (3H) és 1,5 ppm (3H) (DMF- d_7 -ban).

A spektrum megegyezik a 2. összehasonlító példában előállított termék ugyanilyen oldószerben felvett spektrumával. A 15 %-os vizes oldat szobahőmérsékleten 24 órán keresztül tiszta marad és nem zseléesedik.

2. példa

A D-6- α -[(2-Oxo-3-furfurilidén-amino-imidazolidin-1-il)-karbonil-amino]-tienil-2-acetamido)-penicillánsav kristályos nátriumsójának előállítása az 1. összehasonlító példa kristályos savjából

112 g (0,2 mól) D-6- α -[(2-oxo-3-furfurilidén-amino-imidazolidin-1-il)-karbonil-amino]-tienil-2-acetamido)-penicillánsavat (az 1. összehasonlító példa szerint előállított vegyület) szuszpendálunk 70 ml víz és 240 ml etanol elegyében és a szuszpenzió pH értékét 7,5-re beállítjuk 96 ml 2 n NaOH oldat és 96 ml etanol keverékével. A tiszta oldatot 1420 ml etanollal összekeverjük, majd a kivált sötét pelyheket 10 percig ülepedni hagyjuk, és a folyadékot G4-es üvegszűrő-nuccson de-

kantáljuk és a leülepedett szuszpenziót is leszívjuk. Ezután az oldatot beoltjuk és mágneses keverővel gyorsan összekeverjük. 30 perc elteltével összekeverjük 200 ml etanollal, majd 7 órán keresztül keverjük és megegyeszer összekeverjük 300 ml etanollal, ezután ismét egy éjszakán keresztül keverjük, leszívjuk és etanollal utánamoszuk, vákuum exsikkátorban P_2O_5 felett szárítjuk.

Kitermelés: 60-73%. Az IR- és az NMR-spektrumok megegyeznek az 1. példánál kapott spektrumokkal.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

15

1. Eljárás az (I) képletű D-6- α -[(2-oxo-3-furfurilidén-amino-imidazolidin-1-il)-karbonil-amino]-tienil-2-acetamido)-penicillánsav tiszta kristályos nátriumsójának előállítására *azzal jellemezve*, hogy az (I) képletű D-penicillánsav amorf nátriumsóját vagy az (I) képletű kristályos savból in situ előállított nátriumsót etanol-víz elegyből kikristályosítjuk.

20

25

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a kristályosításkor etanol: víz 5:1 — 15:1 arányú elegyét használjuk.

30

3. Az 1. és a 2. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a kristályosítás 0—50°C-on végezzük.

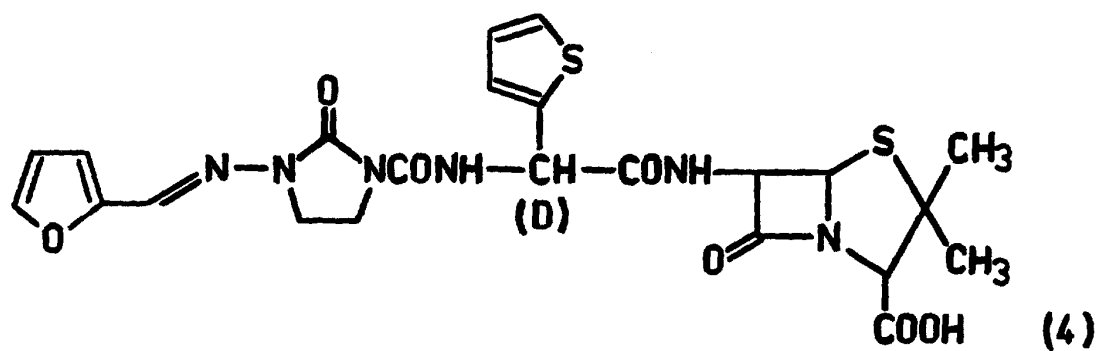
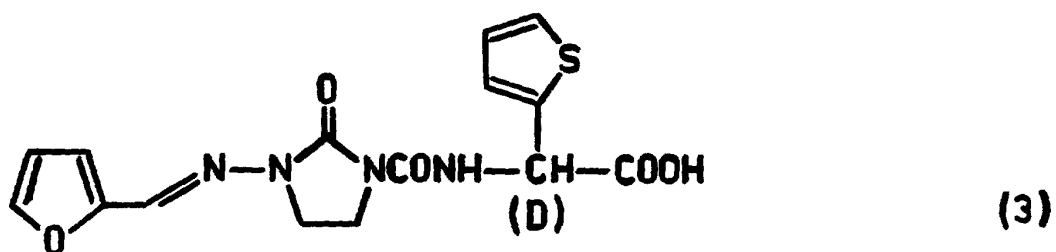
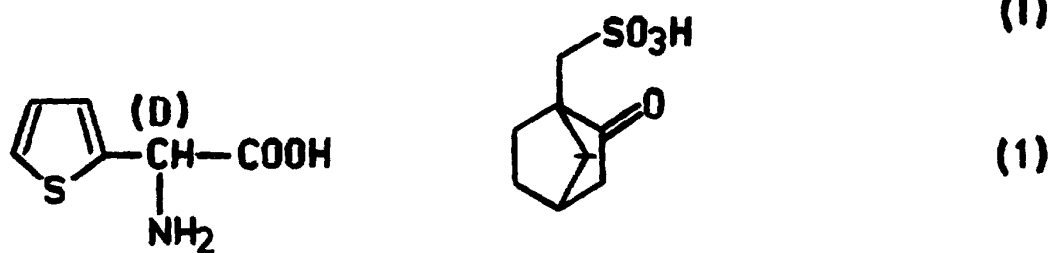
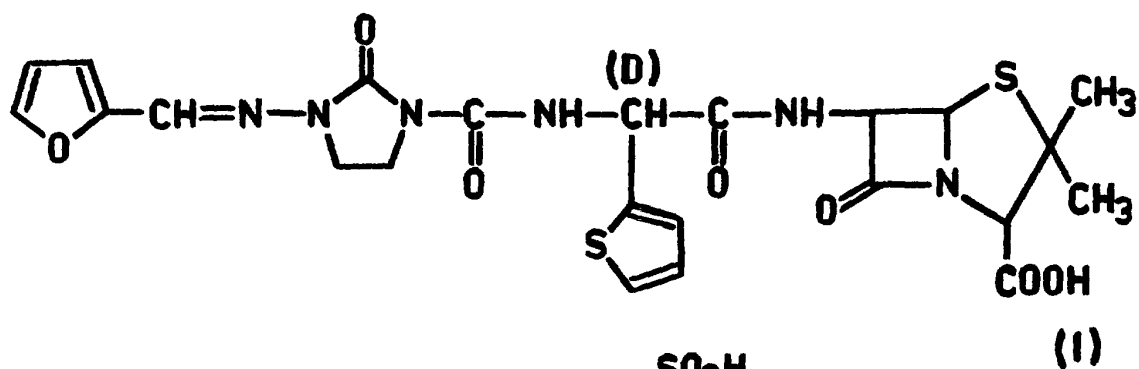
35

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) képletű D-penicillánsav tiszta kristályos nátriumsójának előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerinti (I) képletű kristályos savat nátriumsóvá alakítjuk és ezt etanol-víz elegyből kikristályosítjuk.

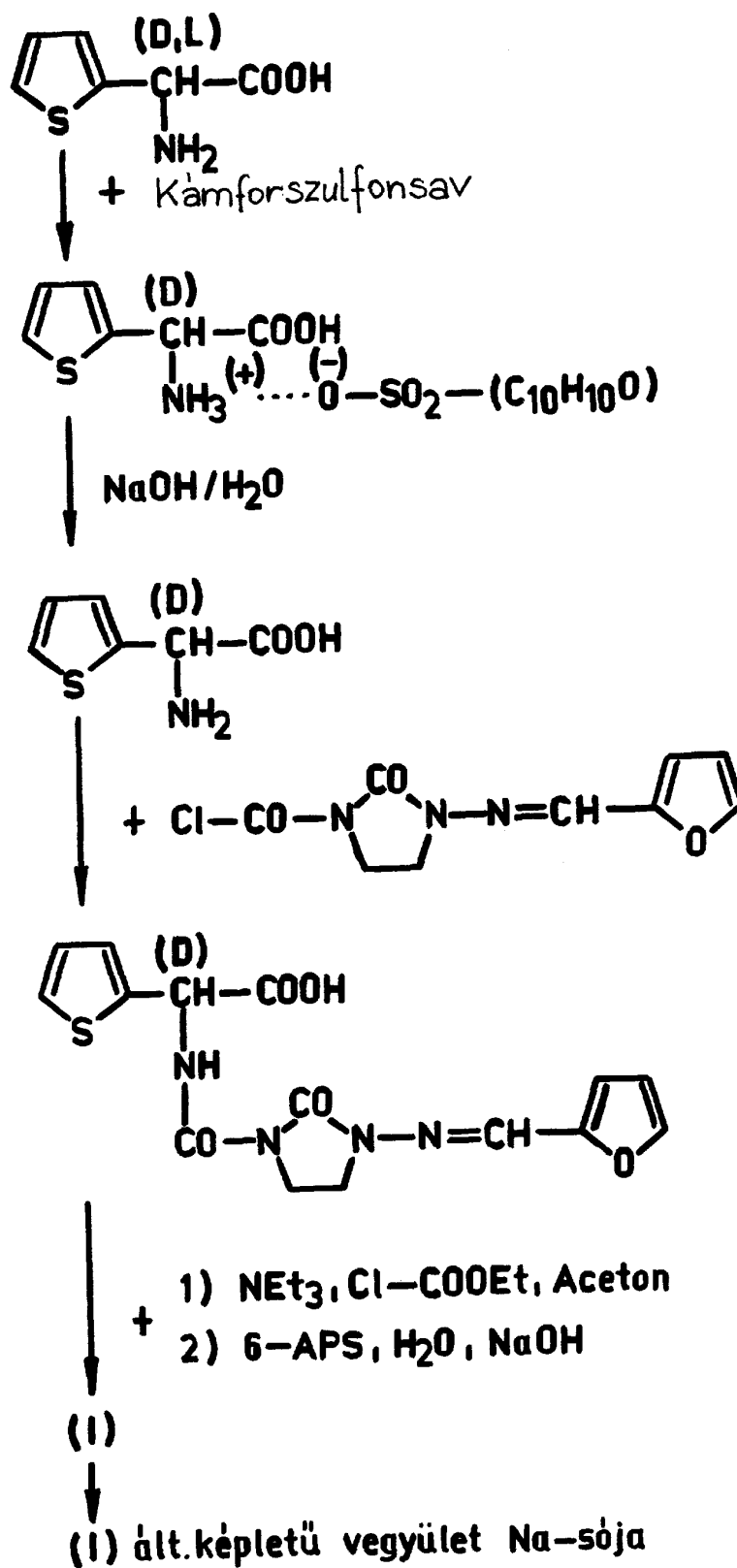
40

5. Eljárás mikroorganizmust pusztító hatású gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a 2. igénypont szerinti eljárással előállított (I) képletű vegyületet a gyógyszergyártásban szokásos segéd- és hordozóanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

Int.Cl. C 07 D 499/10, A 61 K 31/43

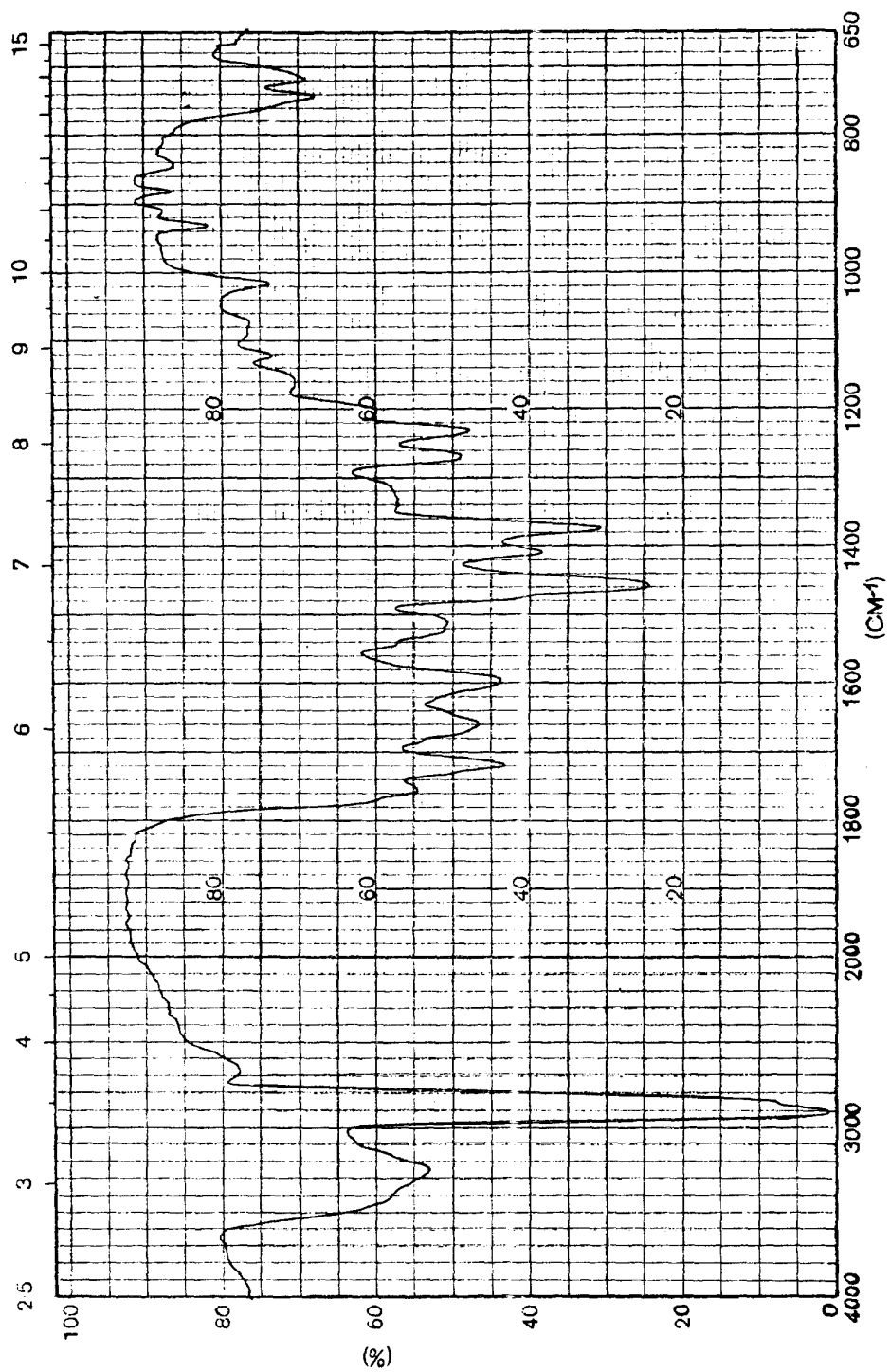


Int.Cl. C 07 D 499/10, A 61 K 31/43

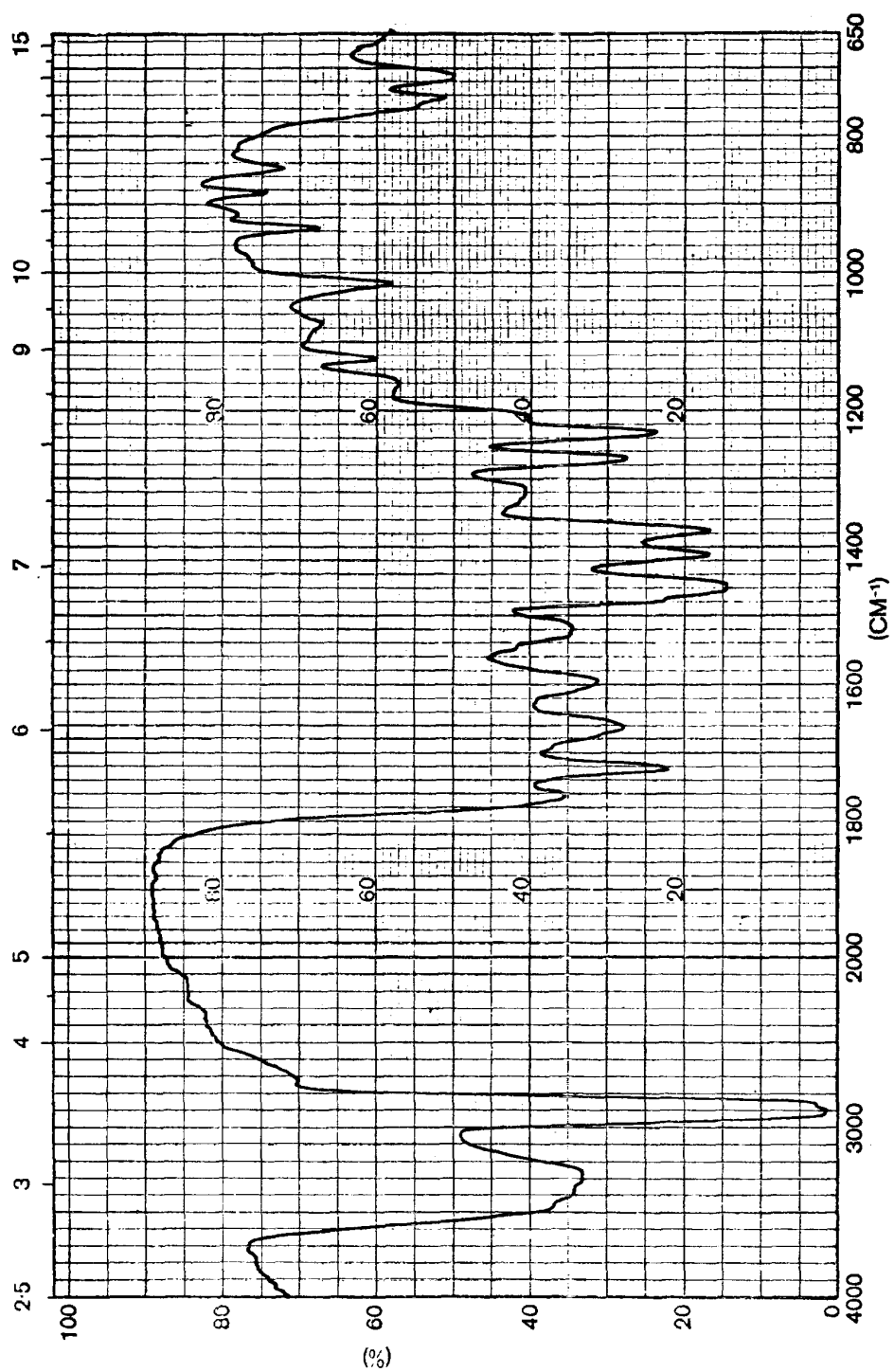
A/reakcióvázlat

194893

Int.Cl₄ C 07 D 499/10, A 61 K 31/43



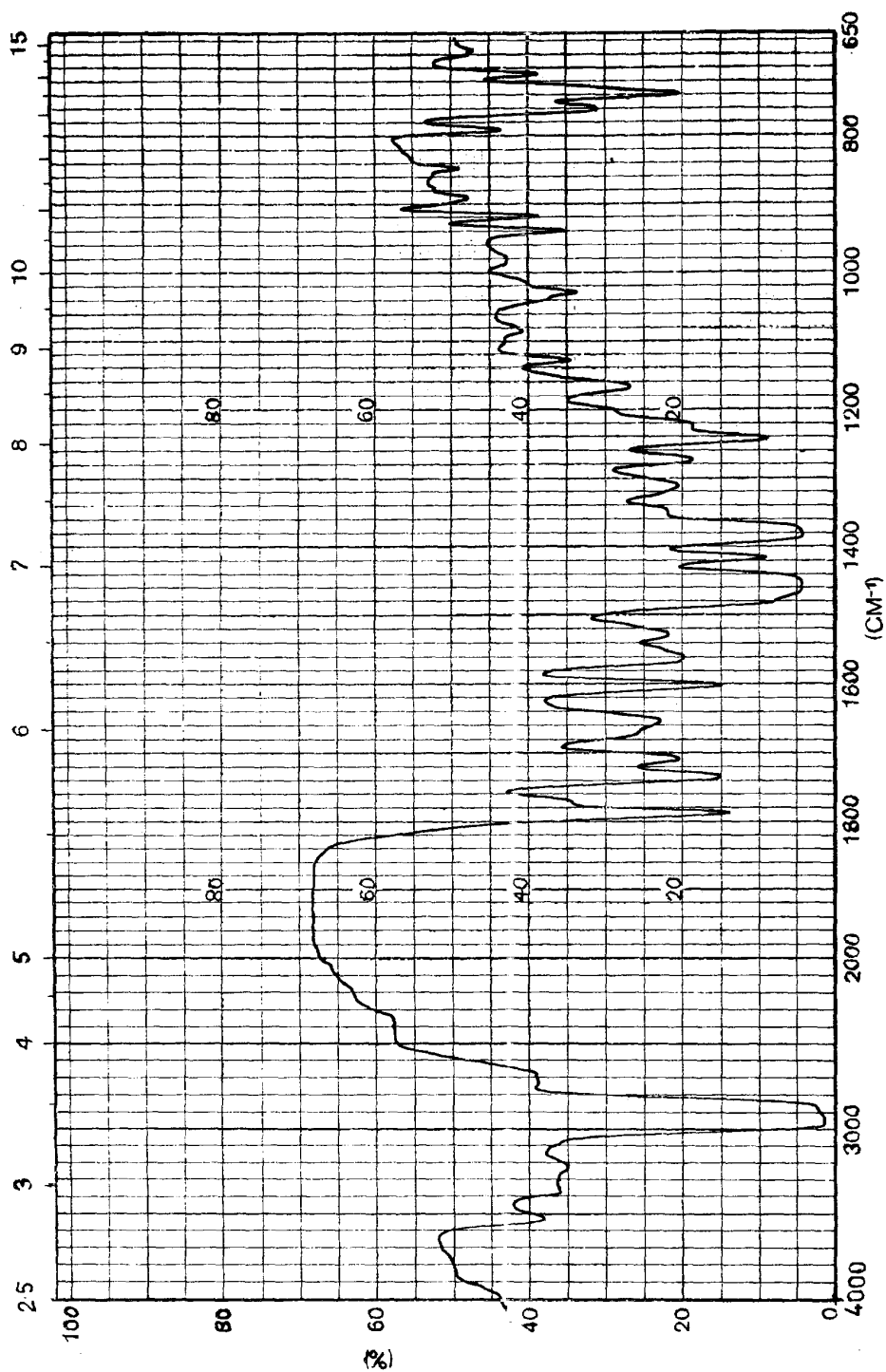
1. ábra

Int.Cl₄ C 07 D 499/10, A 61 K 31/43

2. ábra

194893

Int.Cl., C 07 D 499/10, A 61 K 31/43



3. ábra

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 1636. Nyomdaipari vállalat, Uzsgorod