

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

94275

Patent dodatkowy
do patentu _____

MKP C07d 99/22

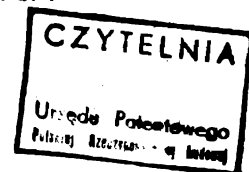
Zgłoszono: 06.10.73 (P. 165681)

Pierwszeństwo: 06.10.72 Wielka Brytania

Int. Cl.². C07D 499/18

Zgłoszenie ogłoszono: 01.10.74

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Leo Pharmaceutical Products Ltd A/S
(Løvens Kemiske Fabrik Produktionsaktieselskab), Ballerup (Dania)

Sposób wytwarzania nowego, krystalicznego estru piwaloiloksymetylowego kwasu D/-/ α -aminobenzylopenicylanowego

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowego, krystalicznego, estru piwaloiloksymetylowego kwasu D/-/ α -aminobenzylopenicylanowego o wzorze przedstawionym na rysunku.

Ester piwaloiloksymetylowy kwasu D/-/ α -aminobenzylopenicylanowego w postaci niezwiązanej jest zasadą o ogólnej nazwie piwampicylina. Jednakże w literaturze określenie piwampicylina często stosuje się na przykład do oznaczenia chlorowodoru estru piwaloiloksymetylowego kwasu D/-/ α -aminobenzylopenicylanowego.

W brytyjskim opisie patentowym nr 1 215 812 przedstawiono sposób wytwarzania i zastosowanie piwampicyliny. Jednakże dotychczas nigdzie nie opisano sposobu wytwarzania piwampicyliny w postaci krystalicznej, mimo, że niektóre z jej soli z kwasami łatwo krystalizują.

Według wynalazku, sposób wytwarzania estru piwaloiloksymetylowego kwasu D/-/ α -aminobenzylopenicylanowego w postaci krystalicznej o wzorze przedstawionym na rysunku polega na tym, że niekrystaliczny lub w postaci roztworu ester piwaloiloksymetylowy kwasu D/-/ α -aminobenzylopenicylanowego poddaje się krystalizacji w obecności cieczy organicznej lub wody albo mieszaniny tych cieczy w temperaturze poniżej 50°C.

Widmo w podczerwieni krystalicznej piwampicyliny przedstawione jest na rysunku, fig. 1, a jej widmo rentgenowskie na rysunku, fig. 2. Związek ten charakteryzuje się pasmami absorpcji w widmie w podczerwieni przy 3360, 3310, 1765–1745 i 1680 cm⁻¹ oraz temperaturą topnienia 115–117°C.

Rozpuszczalność związku wytworzonego sposobem według wynalazku w różnych rozpuszczalnikach przedstawiono w tablicy I.

Tablica I

Rozpuszczalność w temperaturze pokojowej (około 25°C)	
Rozpuszczalnik	mg piwampicyliny na 1 ml roztworu
woda	0,1
metanol	500 (rozkład)
etanol	40
izopropanol	12
eter izopropylowy	1
acetonitryl	450
cykloheksan	0,15
lekka frakcja ropy naftowej	
o temperaturze wrzenia 60–80°C	0,02
eter	10

Krystaliczna piwampicylina wykazuje nadzwyczaj małą rozpuszczalność w wodzie, toteż jest odpowiednia, np. do wytwarzania zawiesin stosowanych w pediatrii. Ponadto, krystaliczna piwampicylina ma ciężar właściwy większy niż sole, a w związku z tym jest dogodna do wytwarzania leków w postaci tabletek, kapsułek itp.

Stosowanie wolnej, krystalicznej piwampicyliny jako leku daje szereg korzyści, mianowicie związek ten jest bardzo łatwo absorbowany przez organizm, nawet u osobników cierpiących na niedomiar soków żołądkowych, a równocześnie nie daje ubocznych skutków, stwierdzonych w przypadku stosowania krystalicznych soli piwampicyliny.

Stosowaną w sposobie według wynalazku piwampicylinę niekrystaliczną lub w postaci roztworu otrzymuje się przez zobojętnienie soli piwampicyliny za pomocą organicznej lub nieorganicznej zasady.

Zasada organiczna może ewentualnie stanowić składnik środowiska krystalizacji. Na przykład, z chlorowodoru piwampicyliny rozpuszczonego lub zawieszonego w cieczy organicznej lub w wodzie albo ich mieszaninie a następnie zobojętnionego przez dodanie nieorganicznej lub organicznej zasady, otrzymuje się żądaną postać krystaliczną.

Jako ciecze organiczne stosuje się niższe alkohole alifatyczne, takie jak metanol, etanol, propanol, izopropanol, butanol, a ponadto eter naftowy, destylaty o wyższej temperaturze wrzenia, cykloheksan, eter etylowy, eter izopropylowy, octan etylu, aceton, dwumetylosulfotlenek, dwumetyloformamid, dioksan i acetonitryl.

Dla zobojętnienia stosuje się nieorganiczne lub organiczne zasady, takie jak wodorotlenki metali alkalicznych, wodorotlenki metali ziem alkalicznych, węglany, wodorowęglany, fosforany, octany lub inne odpowiadające im sole ze słabymi kwasami. Oprócz tego stosuje się amoniak, węglan amonu lub karbaminiany.

Jako odpowiednie zasady organiczne stosuje się trójetanolaminę, trójetylloaminę, dwumetylobenzylloaminę, dwuizopropylloetylloaminę, dwuetyloaminę oraz n-propyloaminę, a także zasadową żywicę wymieniaacza jonowego.

Stwierdzono, że wytrącenie krystalicznej piwampicyliny i jej soli zasadowych prowadzi się za pomocą kwasu zawartego w soli piwampicyliny. Ewentualnie krystaliczną piwampicylinę wydziela się przez sączenie, a niepożądane sole usuwa się przez przemywanie.

Inny sposób polega na zastosowaniu żywicy wymieniaacza jonowego, przy czym roztwór soli piwampicyliny przepuszcza się przez żywicę wymieniaacza jonowego, usuwając kwas, a następnie wytrąca się z roztworu krystaliczną piwampicylinę.

Można także roztwór estru piwaloiloksymetylowego kwasu D/—/α-azydobenzylopenicylanowego w odpowiednim rozpuszczalniku poddawać katalitycznemu uwodornieniu w warunkach wytwarzania piwampicyliny, którą następnie wydziela się z roztworu po usunięciu katalizatora.

Krystaliczna piwampicylina może być wydzielana, na przykład przez odparowanie lub wytrącenie za pomocą dodania innego odpowiedniego rozpuszczalnika. Ester piwaloiloksymetylowy kwasu D/—/α-azydobenzylopenicylanowego jest związkiem znanym. Sposób jego wytwarzania opisano w brytyjskim opisie patentowym nr

1215812. W sposobie według wynalazku można stosować inne półprodukty, w których grupa aminowa z bocznego łańcucha jest zabezpieczona lub zastąpiona grupą, którą łatwo przeprowadza się w grupę aminową.

Krystaliczną piwampicylinę można również otrzymać przez uwodornienie związku, w którym grupa aminowa jest zabezpieczona, na przykład grupą benzyloksykarbonylową, lub grupą trójfenylo-metylową, co dokładnie opisano w brytyjskim opisie patentowym nr 1215812.

Piwampicylinę w postaci niekrystalicznej lub w postaci roztworu otrzymuje się na drodze reakcji, w których wyosabnia się kwas z soli piwampicyliny stosowanych jako substancje wyjściowe. Kwas ten wyosabnia się na drodze znanych reakcji, w których wiąże się kwasy, na przykład na drodze addycji chlorowcowodorów do eterów cyklicznych w warunkach powstawania chlorowcohydryny.

Wiadomo, że leki podaje się korzystnie w postaci krystalicznej, ponieważ taka postać jest bardziej stabilna niż postać amorficzna. Postać krystaliczna leku bardziej odpowiada wymaganiom dotyczącym czystości leku.

W lecnictwie pożądane jest stosowanie krystalicznego chlorowodorku, który jest łatwo rozpuszczalny w wodzie.

Inne sole, takie jak p-toluenosulfonowe, które są mniej rozpuszczalne w wodzie mogą być także stosowane w medycynie. Jednakże, sole te mają nieprzyjemny, gorzki smak i dlatego podaje się je w postaci kapsułek lub tabletek, na przykład z polewą a nie w postaci zawiesiny, na przykład do stosowania w pediatrii. Nieprzyjemny smak trudno jest ukryć w preparatach farmaceutycznych.

Krystaliczna piwampicylina nadaje się do wytwarzania leków bez gorzkiego smaku i nieoczekiwane jest związkiem bardziej stabilnym i bardzo dobrze przyswajalnym.

Preparat wytworzony w sposób opisany w przepisie 3, w oparciu o analizę chemiczną wykazuje dużą stabilność odpowiadającą zmniejszeniu aktywności o 5% w ciągu dwuletniego okresu przechowywania w temperaturze 20°C przy wilgotności względnej 40%. Ponadto nieoczekiwane stwierdzono, że preparat po zmieszaniu z wodą, może być przechowywany w lodówce w ciągu 2 tygodni, zachowując odpowiednią stabilność.

Po podaniu doustnym preparat farmaceutyczny zawierający samą krystaliczną piwampicylinę zmieszaną ze stałym nośnikiem i/lub środkiem pomocniczym, stosowany do zwalczania chorób zakaźnych powoduje w porównaniu z innymi substancjami czynnymi zwiększenie poziomu ampicyliny we krwi i w innych organach.

Jak przedstawiono w tablicy II wyżej wymienione preparaty podawane pięciu zdrowym dorosłym ochotnikom powodują wzrost stężenia surowicy i zwiększone wydzielanie moczu. Stężenie surowicy wyrażono w mcg na ml, a wydzielanie moczu w procentach podawanej dawki. Osobom tym podawano doustnie 10 ml zawiesiny piwampicyliny zawierającej piwampicylinę odpowiadającą 250 mg ampicyliny.

Tablica II

	Godziny po podaniu leku							Wydzielanie moczu		
	Stężenie surowicy							%		
	mcg/ml									
	1/4	1/2	1	2	3	4	6	0-6	6-24	0-24
HM	1,3	2,8	5,9	4,1	2,5	0,96	0,30	80	3,4	83
KA	1,7	4,1	7,7	3,9	1,6	1,1	0,27	68	2,4	70
BN	3,6	5,3	6,4	2,5	1,1	0,45	0,14	82	1,7	84
LA	2,8	6,4	9,6	2,8	1,2	0,69	0,21	75	1,9	77
LPe	5,4	5,8	7,7	3,3	2,1	0,81	0,23	91	2,7	94
Średnio	3,0	4,9	7,5	3,3	1,7	0,80	0,23	79	2,4	82

W wymienionych preparatach czynny terapeutycznie składnik wprowadzono do nośnika i środka pomocniczego w ilości 1-95% wagowych preparatu.

Preparat otrzymywano w różnych farmaceutycznych postaciach, takich jak tabletki, pigułki, drażetki lub wprowadzono do pojemników medycznych, takich jak kapsułki.

Do wytwarzania preparatu można stosować każdy farmaceutyczny, organiczny lub nieorganiczny, stały lub ciekły nośnik. Jako odpowiednie nośniki stosuje się żelatynę, laktozę, skrobię, stearynian magnezu, talk, tłuszcze roślinne i zwierzęce, gumę, glikol polialkilenowy i inne znane stosowane w medycynie nośniki.

Ponadto, jak nadmieniono powyżej razem z krystaliczną piwampicyliną można stosować inne farmakologicznie czynne substancje stosowane do zwalczania chorób zakaźnych, takie jak inne, odpowiednie antybiotyki, z których korzystnie stosuje się ester piwaloiloksymetylowy kwasu 6-[sześciowodoro-1H-azepinylo-1/-metyleno-

amino]-penicylanowy i inne pochodne kwasu 6-amidynopenicylanowego, które opisano w brytyjskim opisie patentowym nr 1292590.

Pochodne kwasu amidynopenicylanowego wykazują silne, przeciwbakteryjne działanie zwłaszcza na bakterie Gram-ujemne i stosuje się je w postaci wolnych kwasów i ich nietoksycznych soli, korzystnie w postaci estrów acyloksymetylowych.

Ilość pochodnej kwasu amidynopenicylanowego w stosunku do krystalicznej piwampicyliny w preparatach farmaceutycznych wynosi 5–95%.

Wymienione preparaty farmaceutyczne stosuje się głównie do podawania doustnego, zwłaszcza w postaci zawiesiny.

Związki piwampicyliny w pewnych warunkach mogą łatwo ulegać polimeryzacji lub w inny sposób zmieniać strukturę chemiczną natomiast krystaliczna piwampicylina nadaje się do stosowania jako bardzo stabilny składnik preparatów farmaceutycznych.

W tablicy III przedstawiono średnie stężenie ampicyliny po podaniu doustnym 162 mg piwampicyliny (około 125 mg ampicyliny) w postaci zawiesiny każdemu pacjentowi z grupy A i dawkę 81 mg piwampicyliny (około 62,5 mg ampicyliny) każdemu pacjentowi z grupy B.

Wyżej wymienione dawki 162 mg i 81 mg piwampicyliny odpowiadają przeciętnie w grupie A 14,4 mg piwampicyliny/kg a w grupie B 12,7 mg piwampicyliny/kg.

Powyższe wyniki wskazują na szybką i doskonałą przyswajalność leku.

Tablica III

Grupa A		Grupa B	
1–3 roku		0–1 roku	
godziny po podaniu	stężenie surowicy mcg/ml	godziny po podaniu	stężenie surowicy mcg/ml
0,25	2,84	0,25	1,50
0,50	5,13	0,50	2,66
0,75	5,53	0,75	3,41
1,0	5,94	1,0	3,56
2,0	4,67	2,0	1,97
3,0	2,87	3,0	1,17
4,0	1,19	4,0	0,55
6,0	0,25	6,0	0,10

Przykład I. Mieszaninę 50 ml wody, 10 ml nasyconego roztworu wodorowęglanu sodowego i 3,5 ml eteru etylowego miesza się w temperaturze pokojowej i wkrapla do niej roztwór 5,0 g chlorowodoru estru piwaloiloksymetylowego kwasu D/–/α-aminobenzylopenicylanowego w mieszaninie 75 ml wody i 5,2 ml eteru. Wytrąconą substancję krystaliczną odsąca się, przemywa wodą i eterem etylowym, otrzymując gotową piwampicylinę.

Widmo w podczerwieni tego związku odpowiada wykresowi przedstawionemu na rysunku, fig. 1.

Przykład II. Piwampicylinę w postaci krystalicznej otrzymuje się przez dodanie równoważnej ilości roztworu wodnego chlorowodoru piwampicyliny (roztwór A) i wodorowęglanu sodowego (roztwór B) do 7% wodnego roztworu eteru etylowego (500 ml) w temperaturze 25°C podczas mieszania, przy czym utrzymuje się odczyn roztworu o wartości pH 6,0–6,5.

Roztwór A składa się ze 100 g chlorowodoru piwampicyliny w 200 ml wody i zawiera 14 ml eteru etylowego.

Roztwór B składa się z 20 g wodorowęglanu sodowego w 200 ml wody i zawiera 14 ml eteru etylowego.

Po zakończeniu dodawania mieszaninę miesza się dodatkowo w ciągu 1/2 godziny. Krystaliczny produkt zbiera się przez sączenie i przemywa 600 ml wody i 200 ml eteru etylowego. Po osuszeniu temperatura topnienia produktu wynosi 115–116°C.

Przykład III. Do energicznie mieszanego roztworu 10 g chlorowodoru piwampicyliny w 50 g wody i 3,5 ml eteru etylowego dodaje się roztwór 2 g wodorowęglanu sodowego w 20 ml wody. Dodawanie kończy się po upływie 20–30 minut, po czym mieszaninę miesza się w ciągu dalszych 30 minut. Krystaliczny produkt sący się, przemywa 60 ml i 20 ml eteru etylowego i sący na powietrzu, przy czym otrzymuje się piwampicylinę o temperaturze topnienia 114–116°C.

Przykład IV. Do energicznie mieszanego roztworu 200 g wodorowęglanu sodowego w 8 litrach wody destylowanej i 1,4 litrze acetonitrylu dodaje się 20 g krystalicznych zarodków piwampicyliny, otrzymanej w poprzednim przykładzie oraz 1 kg chlorowodorku piwampicyliny rozpuszczonego w 4 litrach wody w temperaturze pokojowej w ciągu około 1 godziny.

Szybkość dodawania zmniejsza się w ciągu pierwszych 15 minut. Mieszaninę sączy się, pozostałość przemywa się 5 litrami roztworu izopropanol-woda (1 : 4), a następnie 2,5 litrami izopropanolu i na zakończenie 2,5 litrami technicznego heksanu o temperaturze wrzenia 50–70°C, po czym otrzymaną piwampicylinę suszy się na powietrzu w ciągu nocy w temperaturze pokojowej. α/β^0 wynosi 216,7°.

Czystość: 102,4% (określona jodometrycznie, wzorzec-chlorowodorek piwampicyliny).

W tym i następnych przykładach skręcalność właściwą określano przez rozpuszczenie 100,0 mg piwampicyliny w 5,0 ml 99 etanolu w 10 ml kolbach miareczkowych. Po rozpuszczeniu zawartość kolby miareczkowano 1/10n kwasem solnym.

Podobne wyniki otrzymuje się, zastępując acetonitryl acetonem, octanem etylu, dwumetyloformamidem lub sulfotlenkiem metylowym.

Przykład V. Do energicznie mieszanego roztworu 200 g wodorowęglanu sodowego w 8 litrach wody i 2 litrach izopropanolu dodaje się do 20 g krystalicznych zarodków piwampicyliny.

Do 4 litrów wody i 1 litra izopropanolu wprowadza się 1 kg chlorowodorku piwampicyliny w ciągu około 1 godziny w temperaturze pokojowej. Szybkość dodawania zmniejsza się w ciągu pierwszych 15 minut.

Mieszaninę sączy się i przemywa 5 litrami roztworu izopropanol-woda (1 : 4) następnie 2,5 litrami izopropanolu i na zakończenie 2,5 litra heksanu o temperaturze wrzenia 50–70°C. Otrzymaną w ten sposób krystaliczną piwampicylinę suszy się na powietrzu w ciągu nocy w temperaturze pokojowej. α/β^0 wynosi 215,7°. Czystość wynosi 100,4% (określona jodometrycznie, wzorzec-chlorowodorek piwampicyliny).

Wysoką wydajność krystalicznej piwampicyliny otrzymano także, zastępując stosowany izopropanol n-butanolem, n-propanolem, etanolem i metanolem.

Przykład VI. Do mieszaniny 50 ml wody, 50 ml eteru izopropylowego, 2 g dwuwęglanu sodu i 10 g mocznika dodaje się energicznie mieszając roztwór 10 g chlorowodorku piwampicyliny w 40 ml wody. Dodawanie kończy się po upływie 20–30 minut i mieszaninę miesza się w ciągu dalszych 30 minut.

Krystaliczną piwampicylinę sączy się i przemywa 60 ml wody i 20 ml eteru izopropylowego.

Przykład VII. W 250 ml cykloheksanu zawiesza się 25 g chlorowodorku piwampicyliny. Następnie dodaje się 4,0 g karbaminianu amonu i 0,25 g zarodków krystalizacji. Po energicznym mieszanii w ciągu 1 i 1/2 godziny dodaje się 125 ml wody i mieszaninę sączy się, a pozostałość przemywa się 150 ml wody i 150 ml cykloheksanu. Otrzymaną w ten sposób piwampicylinę suszy się na powietrzu. α/β^0 wynosi 212°.

Podobne wyniki otrzymano, zastępując cykloheksan (karbaminian amonu odpowiednio eterem izopropylowym) węglan amonu, heksanem (amoniakiem i eterem izopropylowym) amoniakiem.

Przykład VIII. W 6750 ml technicznego heksanu o temperaturze wrzenia 60–80°C i 750 ml izopropanolu zawiesza się 750 g chlorowodorku piwampicyliny. Do dokładnie mieszanej zawiesiny dodaje się w ciągu ponad 60 minut 375 ml izopropanolu. Dodatkowo dodaje się 75 ml izopropanolu do przepłukania.

Mieszanie kontynuuje się w ciągu 30 minut i następnie wprowadza się 3750 ml wody (odczyn fazy wodnej ma wartość pH – 7).

Po 30 minutach mieszaninę sączy się i ciastowaty osad przemywa 7500 ml wody, 1500 ml izopropanolu (–10°C) i 4000 ml heksanu o temperaturze wrzenia 60–80°C. Otrzymaną w ten sposób krystaliczną piwampicylinę suszy się w temperaturze pokojowej. α/β^0 wynosi 215°. Czystość wynosi 99% (określona jodometrycznie, wzorzec-chlorowodorek piwampicyliny).

Postępując w sposób analogiczny do opisanego powyżej otrzymuje się dobre wyniki, zastępując heksan eterem izopropylowym a trójetanoloaminę odpowiednio dwuetanoloaminą, trójetyloaminą, dwuetyloaminą lub n-propyloaminą.

Przykład IX. W 50 ml izopropanolu dysperguje się 10 g chlorowodorku piwampicyliny i mieszając wkrapla się w temperaturze pokojowej 3,4 ml dwuizopropylaoetyloaminy, otrzymując klarowny roztwór. Roztwór pozostawia się na 2 godziny w temperaturze 0°C, po czym odsącza się krystaliczną piwampicylinę i przemywa małą ilością izopropanolu i eteru izopropylowego α/β^0 wynosi +217,2°.

Czystość wynosi 99,1%, oznaczona jodometrycznie wzorzec-chlorowodorek piwampicyliny.

Przykład X. Do mieszaniny 1 litra wody destylowanej 40 g wodorowęglanu sodowego i 1 litra eteru izopropylowego dodaje się energicznie mieszając 4 g zarodków krystalizacji piwampicyliny, następnie wprowadza się 200 g chlorowodorku piwampicyliny i 800 ml wody w temperaturze pokojowej w ciągu ponad 30 minut, po czym mieszanie kontynuuje się dodatkowo w ciągu 15 minut. Otrzymaną mieszaninę w postaci papki sączy się,

a pozostałość przemywa się 1250 ml wody i 80 ml eteru izopropylowego. Po 24 godzinnym suszeniu na powietrzu otrzymuje się krystaliczną piwampicylinę. $[\alpha]_D^{20}$ wynosi $+215,8^\circ$.

Czystość wynosi 99,3% (określona jodometrycznie, wzorzec-chlorowodorek piwampicyliny).

Postępując w sposób analogiczny do opisanego powyżej lecz zastępując wodorowęglan sodowy, ortofosforanem dwusodowym otrzymuje się podobne wyniki.

Przykład XI. Do mieszaniny 200 g chlorowodoru piwampicyliny w 2 litrach wody i 1 litrze eteru izopropylowego dodaje się energicznie mieszając 4 g zarodków krystalizacji piwampicyliny. Następnie w ciągu 30 minut, w temperaturze pokojowej wprowadza się 59,7 g trójetanolaminy w 30 ml wody (końcowa wartość pH 6,7–6,9). Mieszanie kontynuuje się w ciągu 15 minut po czym mieszaninę sączy się. Produkt zebrany na sączku przemywa się najpierw 1,25 litra wody, a na zakończenie 600 ml eteru izopropylowego, otrzymując krystaliczną piwampicylinę o temperaturze topnienia $113\text{--}115^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20}$ wynosi $+216^\circ$.

Przykład XII. Do dokładnie mieszanej mieszaniny 250 ml wody, 10 g wodorowęglanu sodowego i 250 ml heksanu o temperaturze wrzenia $60\text{--}80^\circ\text{C}$ oraz 15 ml n-butanolu dodaje się 1 g zarodków krystalizacji. Do 200 ml wody o temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny wprowadza się 50 g chlorowodoru piwampicyliny.

Mieszaninę sączy się, a pozostałość przemywa 250 ml mieszaniny izopropanol-woda (1 : 4) i 150 ml izopropanolu i 300 ml heksanu o temperaturze wrzenia $60\text{--}80^\circ\text{C}$. Po wysuszeniu na powietrzu w ciągu nocy w temperaturze 250°C uzyskuje się krystaliczną piwampicylinę o temperaturze topnienia 114°C . $[\alpha]_D^{20}$ wynosi $+219,1^\circ$.

Przykład XIII. W 250 ml wody w temperaturze 0°C rozpuszcza się 12,7 g chlorowodoru piwampicyliny. Następnie, energicznie mieszając dodaje 500 ml eteru etylowego i 10 g wodorowęglanu sodowego fazy rozdziela się, po czym fazę eterową ekstrahuje się 250 ml wody z lodem. Po wysuszeniu nad siarczanem magnezu, roztwór eterowy częściowo odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a wytrącone bezbarwne kryształy zbiera się na sączku, przemywa zimnym eterem etylowym i suszy.

Otrzymany produkt ma temperaturę topnienia $113\text{--}115^\circ\text{C}$ $[\alpha]_D^{20}$ wynosi $223,8^\circ$ ($C = 1$ w 0,1 n HCl).

(I.R. /KBr/) 0,5%: 3360, 3310, 1765–1745, 1680 cm^{-1} .

Analiza elementarna	C	H	N	S
Obliczono dla $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$	57,00	6,30	9,07	6,92%
Znaleziono	56,97	6,34	8,90	7,05%

Przykład XIV. 13,1 g wodzianu tosyłanu piwampicyliny miesza się z 50 ml izopropanolu w temperaturze 0°C , przy czym wkrapla się 3,45 ml dwuizopropylaminy. Po 30 minutach zbiera się krystaliczny osad przez sączenie i przemywa 25 ml izopropanolu i 50 ml heksanu o temperaturze wrzenia $60\text{--}80^\circ\text{C}$, a następnie suszy powietrzem, otrzymując krystaliczną piwampicylinę o temperaturze topnienia $114\text{--}116^\circ\text{C}$.

Przykład XV. W 50 ml t-butanolu zawieszają się 13,1 g wodzianu piwampicyliny i mieszając w temperaturze 25°C dodaje się 2,75 ml trójetanolaminy. Otrzymany klarowny roztwór miesza się w ciągu 1 godziny, przy czym wytrąca się osad. Krystaliczną piwampicylinę zbiera się przez sączenie, przemywa 25 ml t-butanolu i 50 ml heksanu o temperaturze wrzenia $60\text{--}80^\circ\text{C}$, a następnie suszy na powietrzu.

Przykład XVI. Do 40 ml tlenu propylenu w temperaturze 0°C dodaje się 10 g chlorowodoru piwampicyliny i roztwór pozostawia się na okres 20 godzin w temperaturze 0°C .

Tlenek propylenu oddziela się pod zmniejszonym ciśnieniem. Krystaliczny produkt sączy się, przemywa 25 ml izopropanolu i 50 ml heksanu o temperaturze wrzenia $50\text{--}70^\circ\text{C}$, a na zakończenie suszy na powietrzu.

Przykład XVII. Przez roztwór 9,8 g estru piwaloiloksymetylowego kwasu D/–/α-azydobenzylopenicylanowego w mieszaninie 50 ml octanu etylu i 200 ml izopropanolu przepuszcza się azot.

Do mieszaniny dodaje się 5 g katalizatora w postaci 10% palladu osadzonego na węglu drzewnym i przepuszcza przez nią wodór, przy czym miesza się ją w temperaturze 0°C w ciągu 1 godziny. Katalizator odsącza się, a z przesączu oddziela się octan etylu przez częściowe odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie dodaje się 100 ml izopropanolu i objętość mieszaniny redukuje się do 50 ml, zapoczątkowując krystalizację piwampicyliny, którą zbiera się przez sączenie, przemywa izopropanolem i suszy. Gotowy produkt ma temperaturę topnienia $113\text{--}116^\circ\text{C}$ i $[\alpha]_D^{20}$ $213,3^\circ$.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowego, krystalicznego estru piwaloiloksymetylowego kwasu D/-/ α -aminobenzylopenicylanowego o wzorze podanym na rysunku, znamienny tym, że niekrystaliczny lub w postaci roztworu ester piwaloiloksymetylowy kwasu D/-/ α -aminobenzylopenicylanowego albo sól tego związku, poddaje się krystalizacji w temperaturze poniżej 50°C w obecności cieczy organicznych lub wody albo ich mieszaniny, a w przypadku użycia soli tego estru również w obecności organicznej lub nieorganicznej zasady albo środka wiążącego kwas.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako zasadę stosuje się zasadowy, żywiczny wymiennicz jonowy.

Fig. 1

