



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent dodatkowy
do patentu nr 141 202

Zgłoszono: 84 08 29 (P. 249394)

Pierwszeństwo ———

Zgłoszenie ogłoszono: 86 03 11

Opis patentowy opublikowano: 89 08 31

Int. Cl.⁴ C07D 499/70



Twórcy wynalazku: Jerzy Cieślak, Irena Oszczapowicz, Adam Sikora,
Teresa Gumieźna, Jacek Kulak

Uprawniony z patentu: Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”,
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania soli sodowej kwasu
6-[D-/-α-/4-etylo-2,3-diokso-1-piperazynylokarbonylo
amino/-fenyloacetamido]-penicylanowego

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania soli sodowej kwasu 6-[D-/-α-/4-etylo-2,3-diokso-1-piperazynylokarbonyloamino/-fenyloacetamido]-penicylanowego o wzorze 1, nadającej się do przygotowania postaci farmaceutycznej.

W opisie patentowym głównym nr 141 202 opisany jest sposób otrzymywania soli sodowej kwasu o wzorze 1. Sposób polega na jednorazowym dodaniu surowej 1-chlorokarbonylo-2,3-diokso-4-etylopiperazyny do roztworu wodnego lub wodno-organicznego, zawierającego czystą ampicylinę, w obecności zasad organicznych lub nieorganicznych, w temperaturze od 4–9°C, mieszaniu, po czym z mieszaniny reakcyjnej, w obecności rozpuszczalnika organicznego nie mieszającego się z wodą, przy wartości pH 1,5–2,0, po oddzieleniu warstwy organicznej i wysuszeniu jej, przez reakcję z 2-etylokapronianem sodowym w rozpuszczalniku organicznym wytrąca się sól sodową kwasu 6-[D-/-α-/4-etylo-2,3-diokso-1-piperazynylokarbonyloamino/-fenyloacetamido]-penicylanowego.

Jak wspomniano w opisie patentowym nr 141 202 znane są również inne sposoby uzyskiwania soli sodowej kwasu o wzorze 1, a mianowicie znana jest z opisu patentowego USA nr 4 112 090 i belgijskiego nr 892 586 metoda otrzymywania kwasu 6-[D-/-α-/4-etylo-2,3-diokso-1-piperazynylokarbonyloamino/-fenyloacetamido]-penicylanowego w postaci monohydratu, który następnie przeprowadza się w sól sodową. W wymienionych opisach patentowych krystalizację monohydratu kwasu o wzorze 2 prowadzi się w temperaturze 15–25°C, przy wartości pH 2,0–2,5 stosując jako rozpuszczalniki z wyboru wodę i octan etylu w stosunku wagowym 1 : 2,2 co odpowiada stosunkowi objętościowemu 1 : 2,5 (opis pat. USA nr 4 112 090) i w stosunku wagowym od 1 : 0,54 do 1 : 0,66, co odpowiada stosunkom objętościowym 1 : 0,6 do 1,85 (belgijski opis pat. nr 892 586).

Niedogodnością metody zawartej w tym ostatnim opisie patentowym jest ścisłe przestrzeganie podanych warunków krystalizacji monohydratu o wzorze 2, a zwłaszcza stosunku wody do octanu etylu. W przypadku niezachowania podanych warunków może nastąpić „zmniejszenie końcowej

wydajności lub pogorszenie jakości kryształów, a nawet uzyskanie bezpostaciowej masy, co pociąga za sobą czasochłonne i drogie oczyszczanie końcowego produktu". Natomiast w opisie pat. USA nr 4 112 090, w przykładzie wykonania, krystalizacja monohydratu o wzorze 2 przeprowadzana jest w obecności wody i ketonu metylowo-n-propylowego w ściśle określonym stosunku objętościowym 1 : 0,5.

Według wynalazku sól sodową kwasu 6-[D/- α -4-etylo-2,3-diokso-1-piperazylokarbonyloamino/-fenyloacetamido]-penicylanowego o wzorze 1 wytwarza się w ten sposób, że do mieszaniny uzyskanej w reakcji soli kwasu 6-amino-penicylanowego z aktywną pochodną D/-fenyloglicyny dodaje się 1-chlorokarbonylo-2,3-diokso-4-etylopiperazynę, a następnie po zakończeniu reakcji, z mieszaniny reakcyjnej w obecności rozpuszczalnika organicznego, w temperaturze 25–40°C, przy wartości pH 2,0–2,5 wydziela się monohydrat penicyliny o wzorze 2, który następnie przeprowadza się w sól sodową w reakcji z 2-etylokapronianem sodowym, w roztworze ketonu alifatycznego, korzystnie acetonu, lub też w roztworze wodnym w reakcji z węglanem sodowym kwaśnym lub obojętnym, po czym uzyskany roztwór liofilizuje się lub suszy metodą rozpyłową.

Jako aktywną pochodną D/-fenyloglicyny stosować można chlorowodorek chlorku D/-fenyloglicyny, D/-fenylooksazolidynodion-2,5, sól sodową lub potasową kwasu N-/karboetoksypropenylo-2-/D/- α -aminofenylooctowego lub kwasu N-/1-karbometoksypropenylo-2-/D/- α -aminofenylooctowego (wg metod znanych z opisów pat. USA nr nr: 3 316 247, 3 325 479, 4 248 780). Według tychże znanych metod po zakończeniu reakcji czystą ampicylinę izoluje się przez krystalizację z roztworu wodnego.

W sposobie według wynalazku z mieszaniny uzyskanej w reakcji soli kwasu 6-aminopenicylanowego z aktywną pochodną D/-fenyloglicyny i zawierającej ampicylinę usuwa się rozpuszczalnik taki jak np. aceton przez ekstrakcję w obecności wody rozpuszczalnikami organicznymi nie mieszającymi się z wodą (przykład I i III) lub też przez rozdzielenie warstw w obecności wody (przykład IV). Zanieczyszczenia typu nieprzereagowanych substratów oraz produktów degradacji, zarówno substratów jak i ampicyliny, pozostają w roztworze. Natomiast jak już wspomniano powyżej, znane sposoby oczyszczania ampicyliny (opisy pat. USA nr nr: 3 316 247, 3 325 479, 4 248 780) polegają na krystalizacji w roztworze wodnym w wyniku czego uzyskiwano czysty antybiotyk, przy pozostawieniu zanieczyszczeń w przesączu.

Sposobem według wynalazku do krystalizacji monohydratu o wzorze 2 można stosować nie tylko octan etylu i keton metylowo-n-propylowy, lecz także inne ketony alifatyczne nie mieszające się z wodą, takie jak metylowo-izobutyłowy, metylowo-etyłowy i dietyłowy. Stosuje się przy tym znacznie mniejsze ilości wymienionych rozpuszczalników, gdyż stosunek objętościowy wody do rozpuszczalnika organicznego sposobem według wynalazku, wynosi maksymalnie 1 : 0,5, korzystnie 1 : 0,4 do 1 : 0,45. Ponadto krystalizację prowadzi się w temperaturze wyższej niż w podanych opisach patentowych t.j. w temperaturze 26–40°C, korzystnie 29–32°C. Sposób według wynalazku odzacza się szeregiem istotnych zalet.

Zastosowanie według naszego wynalazku mieszaniny reakcyjnej zamiast czystej, wyizolowanej ampicyliny wiąże się z następującymi korzyściami:

- obniżenie kosztów oraz znacznym skróceniem czasu syntezy związku 1, w odniesieniu do wyjściowego kwasu 6-aminopenicylanowego, związane z ominięciem procesu izolacji ampicyliny
- wzrost wydajności związku 1 w przeliczeniu na wyjściowy kwas 6-aminopenicylanowy, związany z ominięciem strat powstających zawsze przy wyodrębnianiu ampicyliny (w przykładach I–IV podano wydajności związku 1 w przeliczeniu na wyjściowy kwas 6-aminopenicylanowy oraz ampicylinę, zgodnie z wydajnościami ampicyliny podanymi w opisach znanych metod jej syntezy, które to metody zastosowane zostały w w/w przykładach)
- znaczne ułatwienie technologiczne pozwalające na syntezę związku 1 w jednym ciągu produkcyjnym z ampicyliną.

Jest rzeczą wiadomą i oczywistą, że nawet w najbardziej wydajnym procesie izolacji związku występują straty spowodowane pozostawieniem jego części w ługach macierzystych. Jest to problem istotny, zwłaszcza w przypadku związków nietrwałych, do których zaliczane są wszystkie penicyliny, w tym także ampicylina. Zastosowanie w tym przypadku roztworu poreakcyjnego zawierającego ampicylinę powoduje, że całość tego antybiotyku, znajdująca się w roztworze reaguje z dodawaną 1-chlorokarbonylo-2,3-diokso-4-etylopiperazyną z wytworzeniem związku 1.

Uzasadnione jest więc podawanie wyższej wydajności związku 1, otrzymanego sposobem według naszego zgłoszenia, w stosunku do kwasu 6-AP, pomimo, że sposobem wg wynalazku kwasu 6-AP nie wydzielą się, niż w znanych metodach. Wydajność związku 1 w znanych metodach przeliczana jest tylko na ampicylinę.

Jednocześnie bardzo istotnym jest, że docelowy związek 1, sposobem według naszego zgłoszenia, otrzymywany jest z taką samą wydajnością, wysoką bo $\sim 90\%$, jak według sposobu opisanego w opisie patentowym głównym nr 141 202, gdzie jako produkt wyjściowy stosuje się czystą, wyizolowaną ampicylinę. Jednocześnie wysoka czystość produktu $>95\%$, równa jest czystości preparatów handlowych, pomimo, że w mieszaninie reakcyjnej zawierającej ampicylinę mogą znajdować się pewne ilości nieprzereagowanych substratów t.j. kwasu 6-AP i pochodnej D/-/-fenyloglicyny, a także produkty degradacji tych związków. Warunki reakcji sposobem według naszego zgłoszenia są tak selektywnie dobrane, że wymienione zanieczyszczenia pomimo, iż mogą ulegać reakcji z 1-chlorokarbonylo-2,3-diokso-4-etylopiperazyną, nie wpływają na wydajność ani czystość otrzymywanego monohydratu o wzorze 2 ani też końcowego związku 1. Tak wysoką wydajność i czystość uzyskuje się niezależnie od sposobu izolowania związku t.j. zarówno metodą bezpośredniego wytrącania soli sodowej o wzorze 1 działaniem 2-etylokapronianu sodowego, jak i przez początkowe wydzielenie krystalicznego monohydratu kwasu i wzorze 2 i wtórne przeprowadzenie w sól sodową o wzorze 1.

Pomimo, że w opisie patentowym głównym, jako jedną z zalet sposobu otrzymywana produktu końcowego podano jednoetapową metodę wydzielania soli sodowej kwasu o wzorze 1, bez konieczności wydzielania monohydratu kwasu o wzorze 2, to jednak ze względu na wprowadzone istotne zmiany w procesie izolacji w/w monohydratu sposobem wg wynalazku i związany z tym szereg zalet, proponowana przez nas metoda okazała się bardzo korzystna. Zaletą stosowania dwustopniowej metody wydzielania soli sodowej o wzorze 1, poprzez monohydrat, jest możliwość usunięcia dużej ilości produktów rozkładu, które mogłyby znaleźć się w mieszaninie poreakcyjnej np. w przypadku nieprawidłowego przebiegu procesu. Są one trudne do usunięcia przy bezpośredniej izolacji soli sodowej o wzorze 1, natomiast wydzielenie krystalicznego monohydratu kwasu o wzorze 2, powoduje całkowite oczyszczenie tego związku. Przy krystalizacji monohydratu kwasu o wzorze 2 sposobem według wynalazku można stosować szereg różnych rozpuszczalników w ilościach znacznie mniejszych niż w wymienionych opisach pat.: USA nr 4 112 090 i belgijskim nr 892 586, co wpływa na obniżenie kosztów procesu.

Istotne jest także, że sposobem według wynalazku zastosowanie mniejszej ilości rozpuszczalników i wyższej temperatury wpływa bardzo korzystnie na przebieg krystalizacji monohydratu kwasu o wzorze 2. W podanych warunkach, po doprowadzeniu do odpowiedniego pH 2,0-2,5 krystalizacja rozpoczyna się bardzo szybko i przebiega bez przechodzenia przez fazę oleistą. Prowadząc krystalizację sposobem według wynalazku i nie zaobserwowano nigdy wydzielania monohydratu kwasu o wzorze 2 w postaci oleju lub bezpostaciowej masy o czym wspomniano w belgijskim opisie patentowym nr 892 586. Czystość uzyskanego tą drogą monohydratu kwasu o wzorze 2 jest bardzo wysoka $>95\%$, zaś wydajność $\sim 90\%$. Dodatkowym istotnym i nigdzie nie opisanym elementem sposobu według wynalazku jest sposób przeprowadzenia monohydratu kwasu o wzorze 2 w sól sodową docelowego związku 1 w warunkach bezwodnych, przez rozpuszczenie w niskim ketonie alifatycznym, korzystnie acetonie i wytrącenie acetowym roztworem kwasu 2-etylokapronowego. Wymienione ketony są rozpuszczalnikami z wyboru ze względu na bardzo małą rozpuszczalność monohydratu związku o wzorze 2. Zaletą tej zastosowanej przez nas nowej metody jest fakt, że pyrogenny monohydrat o wzorze 2 przeprowadzony zostaje w apyrogenną sól sodową związku 1. Wydajność reakcji $>95\%$. Poniższe przykłady ilustrują wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Do ochłodzonego do temperatury -25 do -30°C roztworu 12 ml wody i 94 ml acetonu, dodano 10,2 g (0,0335 mola) soli sodowej kwasu N-/1-karboetoksypromenylo-2/-/- α -aminofenylooctowego (sól Dane'a), mieszano w tej temperaturze 10 minut, a następnie dodano 0,1 ml N-metylomorfoliny i 3,5 ml (0,04 mola) chloromrówczanu etylu i mieszano dalsze 10 minut w atmosferze azotu. Jednocześnie do roztworu 18 ml acetonu i 34 ml wody dodano 7,5 g (0,037 mola) kwasu 6-aminopenicylanowego i po ochłodzeniu do temperatury 10°C wkroplono 4,7 ml (0,338 mola) trietyloaminy do pH 7,8-8,0. Otrzymaną mieszaninę, po ochłodzeniu do temperatury

-15 do -18°C, przy energicznym mieszaniu, dodano do uprzednio przygotowanego roztworu pochodnej soli sodowej kwasu N-/1-karboetoksypromenylo-2/-D/-/- α -aminofenylooctowego i mieszano w ciągu 0,5 godziny, utrzymując temperaturę od -5 do -10°C. Po zakończeniu reakcji pH roztworu powinno wynosić 5,5-5,7.

Następnie otrzymany roztwór w temperaturze od -3 do -1°C poddawano hydrolizie dodając 6 ml stężonego kwasu solnego do pH 1,8-2,0 i utrzymując tę wartość pH przez 0,5 godziny. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną ekstrahowano kolejno 90 ml ksylenu i 20 ml octanu etylu, po czym do warstwy wodnej o objętości 102-108 ml dodawano porcjami 7,5 g (0,054 mola) K₂CO₃ do pH 8,1-8,4. Po ochłodzeniu do temperatury 3-6°C doano 40 ml octanu etylu i 7,5 surowej 1-chlorokarbonylo-2,3-diokso-4-etylopiperazyny. Po 3-4 minutach nastąpiło rozpuszczenie, po czym mieszano w podanej temperaturze dalsze 20 minut. Wartość pH podczas reakcji 6-7. Po rozdzieleniu warstw, warstwę wodną ponownie ekstrahowano 20 ml octanu etylu, a następnie dodano 1,5 g węgla i po 10 minutach mieszania przesączono. Warstwę wodną o objętości ~90 ml ogrzano temperatury 30-32°C i po dodaniu 36 ml octanu etylu stopniowo wkraplano 2N kwas solny do pH 2,1-2,3 i mieszano w temperaturze 26-30°C w czasie 5 godzin. Wydzielony osad monohydratu kwasu 6-[D/-/- α -4-etylo-2,3-diokso-1-piperazynylokarbonyloamino/-fenyloacetamino]-penicylanowego przesączono, przemyto 3 x po 15 ml wody o temperaturze 3-6°C i wysuszono na powietrzu.

Otrzymano 11,8 g, co stanowi 63,3% wydajności w stosunku do wyjściowego kwasu 6-aminopenicylanowego oraz 89,3% w stosunku do ampicyliny, której praktyczna (gdy wychodzi się z czystej ampicyliny) wydajność według powyższej metody wynosi 71%. Charakterystyczne pasma w podczerwieni (KBr): 1780 cm⁻¹ (C=O, β -laktam), 1720 i 1680 cm⁻¹ (COOH i CON <); zawartość wody — 3,5%; pH 1% zawiesiny — 3,3; czystość w przeliczeniu na substancję bezwodną — 98,9% (według oznaczeń mikrobiologicznych wobec szczepu *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490).

Przykład II. Postępując analogicznie jak w przykładzie I końcowy produkt izolowano w następujący sposób: mieszaninę reakcyjną po rozdzieleniu warstw i oczyszczeniu z węglem aktywnym (obj. około 87 ml) ochłodzono do temperatury 4-7°C, dodano 200 ml octanu etylu i wkropiono w ciągu 15 minut 2N kwas solny do pH 1,5-1,7. Po 19 min. mieszaniu i rozdzieleniu warstw, warstwę wodną ekstrahowano jeszcze 2 x po 40 ml octanu etylu. Połączone ekstrakty wodne przemyto 3 x po 20 ml wody i suszono w temperaturze 3-7°C, 30 g bezwodnego siarczanu magnezowego. Podczas ekstrakcji i suszenia temperatura roztworu octanowego powinna być utrzymana w granicach 3-6°C. Po odsączeniu siarczanu magnezowego do roztworu dodano 4,3 g (0,026 mola) 2-etylokapronianu sodowego w 40 ml suchego octanu etylu, wydzielony osad przesączono, przemyto 2 x po 20 ml suchego octanu etylu oraz 2 x po 20 ml bezwodnego eteru etylowego i wysuszono nad P₂O₅ w temperaturze 30-35°C.

Otrzymano 12,3 g soli sodowej kwasu 6-[D/-/- α -4-etylo-2,3-diokso-1-piperazynylokarbonyloamino/-fenyloacetamido]-penicylanowego, co stanowi 66,1% wydajności w stosunku do wyjściowego kwasu 6-aminopenicylanowego i 93,1% w stosunku do ampicyliny, której praktyczna wydajność według powyższej reakcji wynosi 71%. Charakterystyczne pasma w podczerwieni (KBr): 1760 cm⁻¹ (C=O, β -laktam), 1720, 1665 cm⁻¹ (-CON <), 1605 cm⁻¹ (COO⁻); pH 25% roztworu — 5,0; $\alpha_D^{10} = 175^\circ$ (c = 4, H₂O); zawartość wody — 2,1%; czystość w przeliczeniu na substancję bezwodną — 96,1% (według oznaczeń mikrobiologicznych wobec szczepu *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490).

Przykład III. Zawiesinę 8 g soli sodowej kwasu N-/1-karboetoksypromenylo-2/-D/-/- α -aminofenylooctowego (0,0265 mola) w 75 ml bezwodnego acetonu ochłodzono do temperatury -8°C, dodano 0,5 ml 1% acetonowego roztworu N,N-dwuetyloaminopropanolu oraz 2,6 ml (0,0273 mola) chloromrówczanu etylu i mieszano 20 minut w podanej temperaturze. Jednocześnie do roztworu 36 ml acetonu i 30 ml wody dodano 6 g (0,0277 mola) kwasu 6-aminopenicylanowego, a następnie 3,7 ml (0,0266 mola) trietyloaminy, po ochłodzeniu do temperatury -5°C dodano przy energicznym mieszaniu do uprzednio przygotowanego roztworu pochodnej soli sodowej kwasu N-/1-karboetoksypromenylo-2/-D/-/- α -aminofenylooctowego i kontynuowano mieszanie w ciągu 1 godziny. Wartość pH pod koniec reakcji powinna wynosić 6,0-6,3.

Po odsączeniu osadu przesącz zagęszczono do objętości 30 ml, dodano 20 ml ketonu metylo-izobutyloвого, w temperaturze 10-15°C, zakwaszono 6N HCl do pH 1,8-2,0 i mieszano

przez 45 minut utrzymując podaną wartość pH. Po oddzieleniu warstwy ketonowej warstwę wodną ekstrahowano ponownie 10 ml ketonu metylo-izobutyloвого, a następnie 10 ml octanu etylu i rozcieńczono wodą do objętości 50 ml. Dodano 0,7 g węgla, mieszano 10 minut i po odsączeniu węgla przemyto 10 ml wody. Do przesączu dodano 30 ml octanu etylu i po oziębieniu do temperatury 3–6°C dodano 5,5 g węglanu sodowego do pH 8,4–8,8 a następnie przy energicznym mieszaniu 8,5 g surowej 1-chlorokarbonylo-2,3-diokso-4-etylopiperazyny.

Po 3–4 minutach nastąpiło rozpuszczenie, po czym mieszano w podanej temperaturze dalsze 20 minut. Wartość pH w czasie reakcji 6–7. Po oddzieleniu warstw, warstwę wodną ekstrahowano ponownie 15 ml octanu etylu, a następnie odbarwiono 0,7 g węgla aktywnego. Do przesączu o objętości 78 ml dodano 33 ml octanu etylu i w temperaturze 30–32°C wkroplono 2N HCl do pH 2,1–2,3 i mieszano w temperaturze 26–30°C przez 5 godzin. Wydzielony osad po przesączeniu, przemyto 3 x po 12 ml wody o temperaturze 3–6°C i wysuszono na powietrzu. Otrzymano 8,5 g monohydratu kwasu 6-[D/-/ α -/4-etylo-2,3-diokso-1- piperazynylokarbonyloamino/-fenyloacetamino]-penicylanowego, co stanowi 57,4% wydajności w stosunku do wyjściowego kwasu 6-aminopenicylanowego oraz 88,0% w stosunku do ampicyliny, której praktyczna wydajność według powyższej metody wynosi 65%. Charakterystyczne pasma w podczerwieni (KBr) 1760 cm^{-1} (C=O, β -laktam), 1720 i 1685 cm^{-1} (COOH i CON $\angle$); zawartość wody - 3,8%; pH 1% zawiesiny — 3,4%; czystość w przeliczeniu na substancję bezwodną — 99,0% (według oznaczeń mikrobiologicznych wobec szczepu *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490).

Przykład IV. 6,5 g (0,033 mola) kwasu 6-aminopenicylanowego zawieszono w 70 ml bezwodnego chloroformu i dodano 8,6 ml (0,066 mola) trimetylosilanu. Po ogrzaniu zawiesiny do temperatury 30°C dodano jednorazowo 9,3 ml (0,066 mola) trietyloaminy i mieszano przez 15 minut. Uzyskany roztwór ochłodzono do temperatury -8°C i dodano 4,5 ml N,N-dwumetyloaniliny i 0,6 g chlorowodoru N,N-dwumetyloaniliny w 3 ml chloroformu oraz 6,7 g (0,032 mola) chlorowodoru chlorku D/-/-fenyloglicyny, po czym w ciągu 1,5 godziny, podnosząc stopniowo temperaturę do 15°C. Następnie roztwór ochłodzono do temperatury 0°C, dodano 50 ml wody, po 0,5 godziny przesączono i osad na sączku przemyto 20 ml chloroformu. Po rozdzieleniu warstw, do warstwy wodnej dodano 10 g K_2CO_3 do pH 7,7–8,1, a następnie 40 ml octanu etylu i po ochłodzeniu do temperatury 3–6°C, dodano przy intensywnym mieszaniu 8 g surowej 1-chlorokarbonylo-2,3-diokso-4-etylopiperazyny.

Po rozpuszczeniu (3–4 minut) mieszano w podanej temperaturze dalsze 20 minut. Wartość pH podczas reakcji 6–7. Po rozdzieleniu warstw warstwę wodną ekstrahowano ponownie 20 ml octanu etylu, a następnie odbarwiono 1 g węgla aktywnego. Do przesączu o objętości 100 ml dodano 40 ml octanu etylu i w temperaturze 30–32°C wkroplono 2N HCl do pH 2,1–2,3, po czym mieszano w temperaturze 25–30°C przez 5 godzin. Wydzielony osad, po przesączeniu, przemyto 3 x po 15 ml wody w temperaturze 3–6°C i wysuszono na powietrzu. Otrzymano 10,9 g monohydratu kwasu 6-[D/-/ α -/4-etylo-2,3-diokso-1- piperazynylokarbonyloamino/-fenyloacetamido]-penicylanowego, co stanowi 67,9% wydajności w stosunku do wyjściowego kwasu 6-aminopenicylanowego i 90,6% w stosunku do ampicyliny, której praktyczna wydajność według powyższej metody wynosi 75%. Charakterystyczne pasma w podczerwieni (KBr): 1770 cm^{-1} (C=O, β -laktam), 1720 i 1680 cm^{-1} (COOH i CON $\angle$); zawartość wody — 3,8%; pH 1% zawiesiny — 3,5; czystość w przeliczeniu na substancję bezwodną — 98,9% (według oznaczeń mikrobiologicznych wobec szczepu *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490).

Przykład V. Postępując analogicznie jak w przykładzie IV i stosując sposób izolacji jak w przykładzie II otrzymano 11,2 g soli sodowej kwasu 6-[D/-/ α -/4-etylo-2,3-diokso-1- piperazynyloamino/-fenyloacetamido]-penicylanowego, co stanowi 69,8% wydajności w stosunku do wyjściowego kwasu 6-aminopenicylanowego i 91,6% w stosunku do ampicyliny, której praktyczna wydajność według powyższej metody wynosi 75%. Charakterystyczne pasma w podczerwieni (KBr): 1765 cm^{-1} (C=O, β -laktam), 1720 i 1660 cm^{-1} (CON $\angle$), 1600 cm^{-1} (COO $^-$); pH 25% roztworu - 5,9 / α_D^{10} =175° (c =4, H_2O); zawartość wody — 1,5%; czystość w przeliczeniu na substancję bezwodną — 96,8% (według oznaczeń mikrobiologicznych wobec szczepu *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490).

Przykład VI. Postępując analogicznie jak w przykładzie I i stosując jako rozpuszczalnik przy krystalizacji keton dietylowy otrzymano 11,6 g monohydratu kwasu 6-[D/-/ α -/4-etylo-2,3-diokso-1-piperazynylokarbonyloamino/-fenyloacetamido]-penicylanowego, co stanowi 62,3%

wydajności w stosunku do wyjściowego kwasu 6-aminopenicylanowego i 87,2% w stosunku do ampicyliny, której praktyczna wydajność według powyższej metody wynosi 71%. Charakterystyczne pasma w podczerwieni (KBr): 1760 cm^{-1} (C=O, β -laktam), 1720 i 1685 cm^{-1} (COOH i CON $\leq$); pH 1% zawiesiny — 3,3; zawartość wody — 3,5%; czystość w przeliczeniu na substancję bezwodną — 97% (według oznaczeń mikrobiologicznych wobec szczepu *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490).

Przykład VII. 10 g monohydratu kwasu 6-[D/-/ α -/4-etylo-2,3-diokso-1- piperazynylo-karbonyloamino/- fenyloacetamido]-penicylanowego otrzymanego według przykładu VI rozpuszczono w 170 ml acetonu i dodano roztwór 3,1 g 2-etylokapronianu sodowego w 25 ml acetonu. Wydzielony osad przesączono, przemyto 2 x po 15 ml acetonu i wysuszono pod próżnią w temperaturze 30–35°C. Otrzymano 9,8 g soli sodowej kwasu 6-[D/-/ α -/4-etylo-2,3-diokso-1- piperazydynylokarbonyloamino/- fenyloacetamido]-penicylanowego co stanowi 97,3% wydajności teoretycznej. Charakterystyczne pasma w podczerwieni (KBr): 1760 cm^{-1} (C=O, β -laktam), 1725 , 1660 cm^{-1} (CON $\leq$), 1600 cm^{-1} (COO $^-$); zawartość wody — 0,95%; czystość w przeliczeniu na substancję bezwodną — 98,1% (według oznaczeń mikrobiologicznych wobec szczepu *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490).

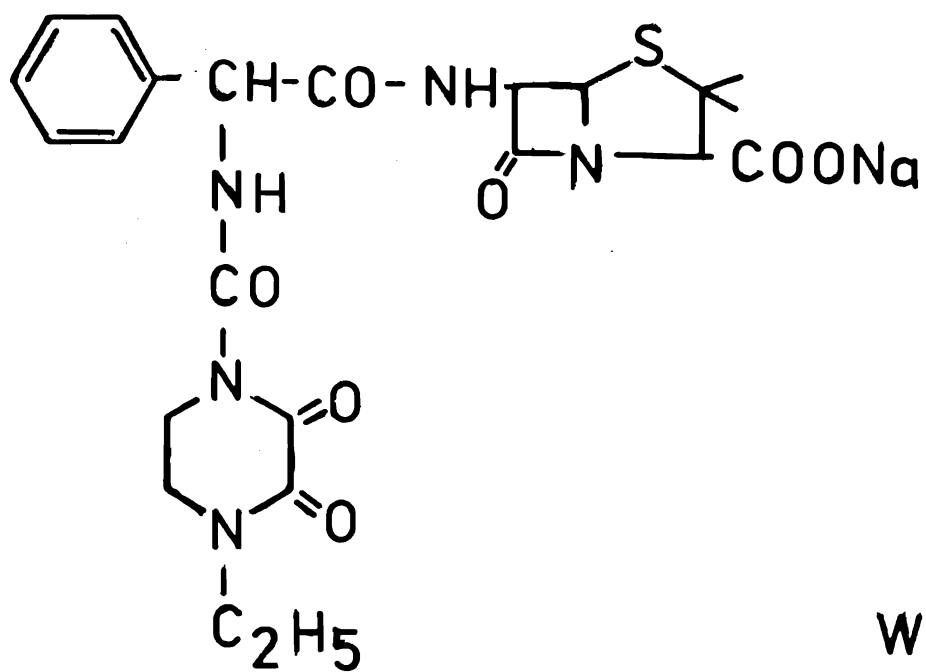
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania soli sodowej kwasu 6-[D/-/ α -/4-etylo-2,3-diokso-1- piperazynylo-karbonyloamino/- fenyloacetamido]-penicylanowego o wzorze 1 przez dodanie jednorazowe surowej 1-chlorokarbonylo-2,3-diokso-4-etylopiperazydiny do roztworu wodnego lub wodno-organicznego zawierającego czystą ampicylinę, w obecności zasad organicznych lb nieorganicznych, w temperaturze od 4–9°C, po czym z mieszaniny reakcyjnej, w obecności rozpuszczalnika organicznego nie mieszającego się z wodą, przy wartości pH 1,5-2,0, po oddzieleniu warstwy organicznej i wysuszeniu jej, przez reakcję z 2-etylokapronianem sodowym w rozpuszczalniku organicznym wytrąca się sól sodową kwasu 6-[D/-/ α -/4-etylo-2,3-diokso-1- piperazynylo-karbonyloamino/- fenyloacetamido]-penicylanowego wg opisu patentowego 141 202, **znamienny tym**, że do mieszaniny uzyskanej w reakcji soli kwasu 6-aminopenicylanowego z aktywną pochodną D/-/-fenyloglicyny dodaje się 1-chlorokarbonylo-2,3-diokso-4-etylopiperazynę, po zakończeniu reakcji z tejże mieszaniny reakcyjnej w obecności rozpuszczalnika organicznego, w temperaturze 25-40°C, przy wartości pH 2,0-2,5 wydziela się monohydrat penicyliny o wzorze 2, który następnie przeprowadza się w sól sodową w reakcji z 2-etylokapronianem sodowym, w roztworze ketonu alifatycznego, korzystnie acetonu, lub też w roztworze wodnym w reakcji z węglanem sodowym kwaśnym lub obojętnym, po czym uzyskany roztwór liofilizuje się lub suszy metodą rozpyłową.

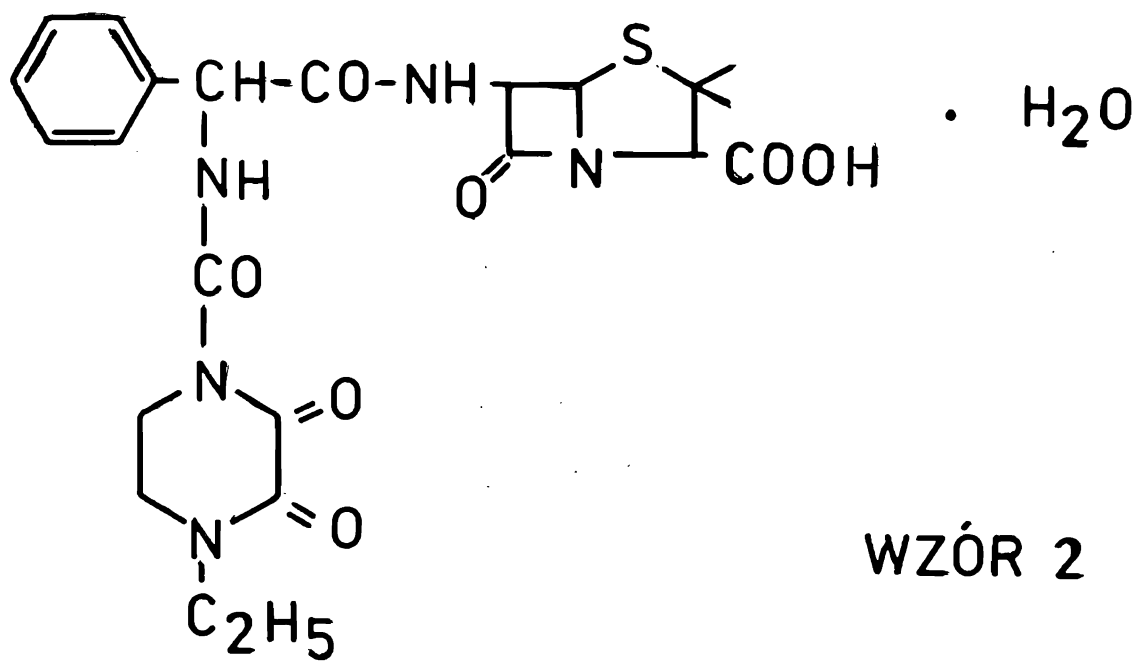
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że krystalizację monohydratu o wzorze 2 prowadzi się w temperaturze 25–40°C, korzystnie 29–32°C.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalniki organiczne przy krystalizacji monohydratu o wzorze 2 stosuje się nie mieszające się z wodą estry lub ketony alifatyczne, keton metylovo-n-propylowy, keton metylovo-etylowy lub keton dioetylowy.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że przy krystalizacji monohydratu o wzorze 2, stosuje wody do rozpuszczalnika winien wynieść maksymalnie 1:0,50, korzystnie od 1:04 do 1:0,45.



WZÓR 1



WZÓR 2