(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 853211 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 853211

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification (IPC^4)
C07D499/70

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **21.08.1985**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **21.08.1985**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **26.02.1986**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

25.08.1984 DE P3431273.0

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Bayer Aktiengesellschaft,** 51368 Leverkusen, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **König, Hans-Bode,** BRD, SAKSA, (DE)
2 • **Metzger, Karl Georg,** Wuppertal, SAKSA, (DE)
3 • **Schröck, Wilfried,** BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

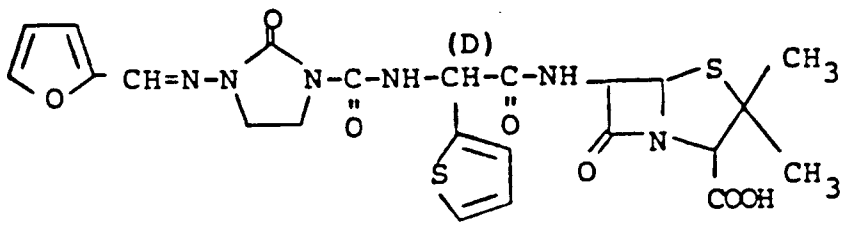
D-6-/ -/(2-okso-3-furfurylideeni-amino -imidatsoliini-1-yyli)karbonyyliamino/-tienyyli-2-asetamido/ -penisillaanihapon kiteinen natriumsuola, menetelmä sen valmistamiseksja sen käyttö lääkeaineissa.

Kristalliniskt natriumsalt av D-6/ -/(2-oxo-3-furfurylden-amino-imidazolin-1-yl)karbonylamino/-tieny-2-acetamido/-penicillansyra, förfarande för dess framställning och dess användning i läkemedel.

D-6-{α-[(2-okso-3-furfurylideeni-amino-imidatsoliini-1-yyli)karbonyyliamino]-tienyyli-2-asetamido} -penisillaanihapon kiteinen natriumsuola, menetelmä sen valmistamiseksi ja se käyttö lääkeaineissa

Keksintö koskee puhtaassa kiteisessä muodossa olevaa D-6-{α-[(2-okso-3-furfurylideeni-amino-imidatsolidin-1-yyli)karbonyyliamino]tienyyli-2-asetamido}-penisillaanihapon natriumsuolaa, menetelmää sen valmistamiseksi sekä sen käyttöä lääkeaineissa.

Eurooppalaisessa patentissa nro 392 on muiden muansa esitetty kaavan (I) mukainen yhdiste.



(I)

Tämän penisilliinin synteesissä oli lähtöaineena D,L-α-amino-tienyylietikkahappo. Antamalla sen reagoida 6-aminopenisillaanihapon kanssa saatiin α-amino-tienyyli-2-asetamido-penisillaanihappoa huonoin saannoin (11-31 %). Samanaikaisesti esiintyi diastereomeerien erottumista. Tarkemmat tutkimukset antoivat diastereomeerisuhteeksi D:L = 55-61 : 45-39.

Antamalla α-amino-tienyyli-2-asetamido-penisillaanihapon reagoida 1-kloorikarbonyyli-2-okso-3-furfurylideeni-amino-imidatsolidiinin kanssa saatiin kaavan (I) mukaista penisillaanihappoa puhtaassa kiteisessä muodossa (D:L = 92:8).

Natriumsuolan saamiseksi laskettu määrä penisillaanihappoa (I) liuotettiin 0,5-norm. natronlipeää ja tämä liuos lyofiloitiin (IR-spektri kuviossa 1). Tämä vesiliuosta jäähdytyskuivaamalla saatu amorfinen natriumsuola on sinänsä erittäin hyvin veteen liukeneva. Valmistuseräs-

tä riippuen konsentroidut vesiliuokset (esimerkiksi 15-prosenttiset) pysyvät kuitenkin enemmän tai vähemmän lyhyen ajan kirkkaina ja helppojuoksuisina. Muutamat geelautuvat jo muutaman minuutin kuluttua, siinä määrin, että astiat voidaan kääntää ylösalaisin ilman että niistä valuu mitään pois. Toistaiseksi ei ole löydetty selitystä tälle konsentroitujen vesiliuosten kontrolloimattomalle käyttäytymiselle, joka vaikeuttaa suuresti käyttöä laskimonsisäisesti tai tekisi sen mahdottomaksi.

Lukuisissa kokeissa kiteistä Na-suolaa ei ole onnistuttu saamaan liuottimista kiteyttämällä; siten esimerkiksi saostettaessa vesi-alkoholiliuoksista isopropanolilla muodostuu amorfista tuotetta, joka pidättää itsessään itsepintaisesti isopropanolia suurvakuumissakin ja tämän liuokset geelautuvat (IR-spektri kuviossa 2).

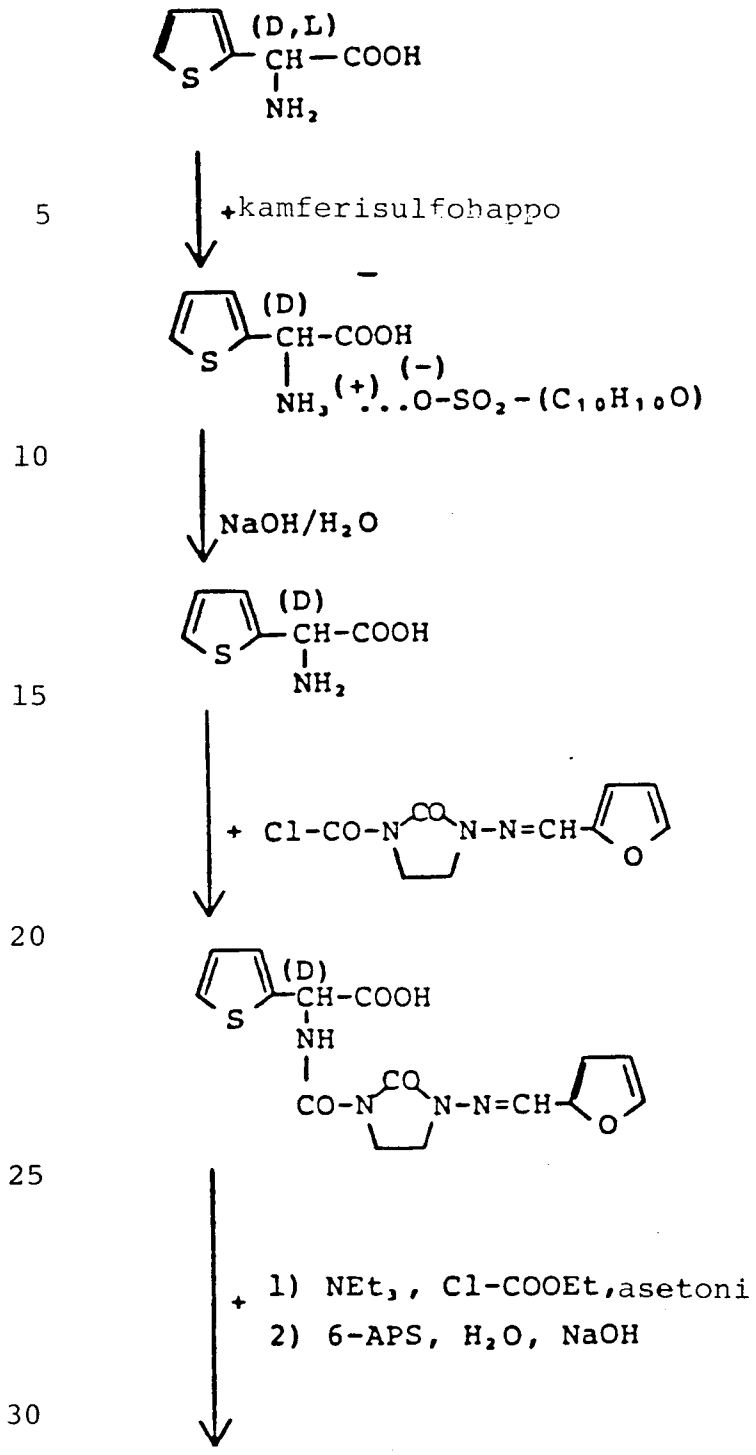
Nyt on yllättäen keksitty, että kaavan I mukaisen penisillaanihapon natriumsuolaa saadaan vesipitoisesta etanolista kiteisessä muodossa (IR-spektri kuviossa 3), joka on stabiili, voidaan helposti irroittaa siihen tarttuneesta alkoholista ja sen liuokset säilyvät päivän ajan kirkkaina ja helppojuoksuisina eivätkä geelaudu.

Keksittiin, että kaavan (I) mukaisen penisillaanihapon natriumsuolaa saadaan kiteisessä muodossa, jos

(A) amorfinen natriumsuola kiteytetään sopivissa paljoussuhteissa olevista etanoli-vesi-seoksista, tai

(B) kaavan (I) mukainen kiteinen happo muutetaan liuoksessa natriumsuolakseen ja tämä kiteytetään sopivissa paljoussuhteissa olevista etanolivesi-seoksista.

Lähtöaineena käytetyn kaavan (I) mukaisen penisillaanihapon sekä tämän natriumsuolan synteesi suoritettiin eurooppalaisesta patentista nro 392 poiketen noudattaen tietä, joka johtaa yhtenäisen diastereomeeri-tuotteen saamiseen:


(D,L)
CH—COOH
NH2
S
+kamferisulfohappo
(D)
CH-COOH
NH3(+) (-)
...O-SO2-(C10H10O)
NaOH/H2O
Cl-CO-N
CO
N-N=CH
O
NH
CO-N
1) NEt3, Cl-COOEt,asetoni
2) 6-APS, H2O, NaOH



(I):n natriumsuola

Kiteyttäminen tapahtuu etanoli-vesi-seoksista, joissa paljoussuhteet etanoli:vesi ovat alueella 5:1-15:1.

Menetelmät suoritetaan lämpötila-alueella 0°C-50°C, ensisijaisesti alueella 20-40°C. Yleensä työskentely tapahtuu huoneen lämpötilassa.

Menetelmät voidaan suorittaa normaalipaineessa tai normaalia korkeammassa paineessa. Normaalisti työskententely tapahtuu normaalipaineessa.

Liuotinseoksen määrän suhdetta liuotetun aineen määrään voidaan vaihdella avaralla alueella. Ensisijaisesti 0,1 moolia kohden liuotettua ainetta käytettävän liuotinseoksen määrä on 0,5-3 litraa.

Kaavan(I) mukaisen D-penisillaanihapon kiteinen puhdas natriumsuola omaa vaikuttavana aineena laajan mikro-organismi-spektrin vastaisen vaikutuksen. Johtuen ominaisuudestaan muodostaa liuoksia, jotka säilyvät päivän ajan kirkkaina ja ohutjuoksuisina eivätkä geelaudu, keksinnön mukainen vaikutusaine soveltuu erityisesti injektoitavien liuosten valmistukseen.

Tämän keksinnön piiriin sisältyvät farmaseuttiset valmisteet, jotka sisältävät keksinnön mukaista vaikutusainetta toksitt mien, farmaseuttisesti sopivien kantaja-

aineiden ohella. Toksittomilla farmaseuttisesti sopivilla kantaja-aineilla tarkoitetaan kaikenkaltaisia nestemäisiä laimennusaineita, erityisesti vettä.

Parenteraalista antoa varten liuokset voivat olla myös steriloidussa ja veren kanssa isotonisessa muodossa.

Tämän keksinnön piiriin sisältyvät myös annosyksikköinä olevat farmaseuttiset valmisteet. Tämä tarkoittaa, että valmisteet ovat ampullien muodossa, joiden vaikutusainepitoisuus vastaa yksityisen annoksen murto-osaa tai moninkertaa. Annostusyksiköt voivat sisältää esim. 1, 2, 3 tai 4 yksittäistä annosta tai 1/2, 1/3 tai 1/4 yksittäisestä annoksesta. Yksittäinen annos sisältää ensisijaisesti sellaisen määrän vaikutusainetta, joka annetaan yhtenä antokertana ja joka vastaa tavallisesti kokonaista, puolta tai kolmas- tai neljäsosaa päiväannoksesta.

Terapeuttisesti vaikuttavia yhdisteitä on oltava edellä mainituissa farmaseuttisissa valmisteissa lähinnä konsentraatioin noin 9,1-99,5 ensisijaisesti noin 0,5-95 paino-% koko seoksen määrästä.

Edellä mainitut farmaseuttiset valmisteet voivat keksinnön mukaisen vaikutusaineen ohella sisältää myös muita farmaseuttisia vaikutusaineita.

Edellä mainittujen farmaseuttisten valmisteiden valmistus tapahtuu tavalliseen tapaan tunnettujen menetelmien mukaisesti, esim. sekoittamalla vaikutusainetta kantaja-aineen tai kantaja-aineiden kanssa.

Vaikutusaineita tai farmaseuttisia valmisteita voidaan antaa parenteraalisesti kuten laskimonsisäisesti tai lihaksensisäisesti.

Sekä ihmisten että myöskin eläinten lääkinnässä on yleensä osoittautunut edulliseksi antaa keksinnön mukaista vaikutusainetta kokonaismäärin noin 5-1000, ensisijaisesti 20-200 mg kehon painon kiloa ja 24 tuntia kohden, mahdollisesti useampien yksittäisten antojen muodossa, toivottujen tulosten saavuttamiseksi. Yksittäinen anto sisältää keksinnön mukaista vaikutusainetta ensisijaisesti määrin

noin 1 - noin 250, erityisesti 10-100 mg kehon painon kiloa kohden. Voi kuitenkin ilmetä tarvetta poiketa mainituista annostuksista, nimittäin riippuen käsiteltävän objektin lajista ja kehon painosta, sairauden lajista ja vaikeudesta, valmisteen lajista ja lääkeaineen aplikoinnista sekä ajankohdasta tai aikavälistä, jonka aikana anto tapahtuu.

Siten eräissä tapauksissa voidaan tulla toimeen edellä mainittua vaikutusainemäärää pienemällä määrällä, kun taas toisissa tapauksissa edellämainittu vaikutusaineen määrä joudutaan ylittämään. Kulloinkin tarpeellisen vaikutusaineen optimiannostuksen ja aplikointitavan jokainen ammattimies voi helposti päättää ammattitietoutensa perusteella.

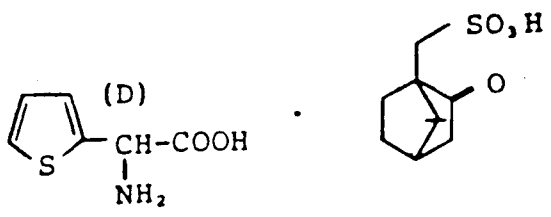
Kuvio 1 esittää amorfisen natriumsuolan IR-spketriä (lyofiloitu esimerkin 5 mukaisesti, EP-A 0 000 392). X-akselilla on esitetty aallonpituus arvoina cm^{-1}. Y-akselilla olevat arvot vastaavat läpäisevyyttä %:na. Spektrin yläreunassa olevat luvut vastaavat taajuutta mikroneina. Liuottimena käytettiin nujolia.

Kuvio 2 esittää isopropanolista saadun amorfisen natriumsuolan IR-spektriä (vertailuesimerkki 2).

Kuvio 3 esittää etanolista saadun kiteisen natriumsuolan IR-spektriä (esimerkki 1, 2).

Kuvion 2 ja kuvion 3 piirroksissa X-akselilla tai Y-akselilla olevat luvut vastaavat kuviossa 1 ilmoitettuja yksiköitä.

Vertailuesimerkki 1.1



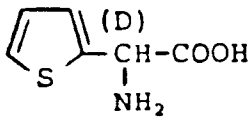
1,142 kg (7,3 moolia) D,L-α-tienyyli-(2)-glysiiniä ja 1,83 kg (7,3 moolia) (+)kamferisulfonihappohydraattia (CSS tekn.) liuotettiin 2,03 litran kanssa vettä sisälämpötilan ollessa 72° liuokseksi, suodatettiin kuumana erilleen vähäisistä CSS-epäpuhtauksista, siemennettiin ja annettiin olla paikoillaan. Tunnin kuluttua astia pantiin jäähauteeseen ja jäähdytettiin edelleen kunnes sisälämpötila oli 10°C (noin tunnin kuluttua). Suodatettiin, huolellisesti puristaen, pestiin asetonilla ja kuivattiin vakuumikaapissa.

Saanto: 898,3 g (31,7 %).

$[\alpha]_D$ = -36,4° CH_3OH:ssa.

IR-juovat kohdilla: 3269-2100, 1746, 1699, 1620, 1500, 1200, 1140, 1031 ja 751 cm^{-1} (nujolissa)

Vertailuesimerkki 1.2



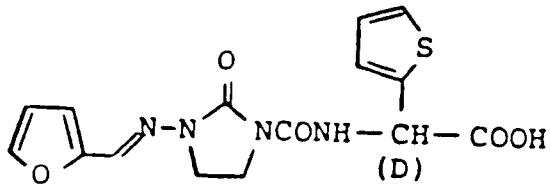
800 g vertailuesimerkin 1.1. D-tienyyliglysiinin kamferisulfonihapposuolaa suspendoitiin 2 litraan vettä ja laimennettiin 2,5 litralla i-propanolia. pH säädettiin 2-norm. NaOH:lla arvoon 6,0 ja pH pidettiin arvossa 6 kunnes se säilyi vakio-arvossa. Nyt sekoitettiin lisätyn 2,5 litran kanssa i-propanolia, sekoitettiin sen jälkeen 30 minuuttia, suodatettiin erilleen ja pestiin i-propanolilla ja sen jälkeen eetterillä. Kuivattiin 24 tunnin kuivauskaapissa 50°:ssa P_2O_5:n päällä.

292 g (90 %). 1-norm. HCl: $[\alpha]_D$ = -115,4°. IR-spektri on erilainen kuin raseemisen tienyyliglysiinin.

IR-juovat kohdilla 3250-2000, 1600, 1498, 1275, 1122, 904, 850, 719 ja 688 cm^{-1} (nujolissa).

Hapon D = R-konfiguraatio vahvistettiin kiertodikroismimittauksen avulla.

Vertailuesimerkki 1.3.



Seoksen, jossa oli 573 g (3,65 moolia) (D)-α-tienyyli-(2)-glysiiniä 4,5 litrassa THF/H_2O-seosta (1:1, pH säädettiin sekoittaen ja ulkopuolelta jää/vesi-seoksella jäähdyttäen frietyyliamiinilla[+)] arvoon 7. Jäähdyttämällä edelleen lisättiin sitten 881 g (3,65 moolia) 1-kloorikarbonyyli-2-okso-3-furfurylideeniamino-imidatsolidinonia ja samanaikaisesti pH pidettiin trietyyliamiinilla arvossa 6,5-7,0. Sisälämpötila ei saa kohota korkeammaksi kuin 35°. Sekoitettiin kunnes pH säilyi vakiona arvossa 7. Lisättiin 1,5 litraa vettä, THF poistettiin vakuumi-rotaatiohaihduttimessa ja vesifaasia sekoitettiin perusteellisesti 15 minuuttia 350 gramman kanssa piimaata. Sitten suodatettiin, pestiin noin litralla vettä ja yhdistettyjen suodostan pH säädettiin 1-norm. HCl:lla arvoon 2, suodatettiin lyhyen ajan kuluttua, pestiin vedellä, sitten etanolilla ja eetterillä ja kuivattiin kuivauskaapissa 60°:ssa.

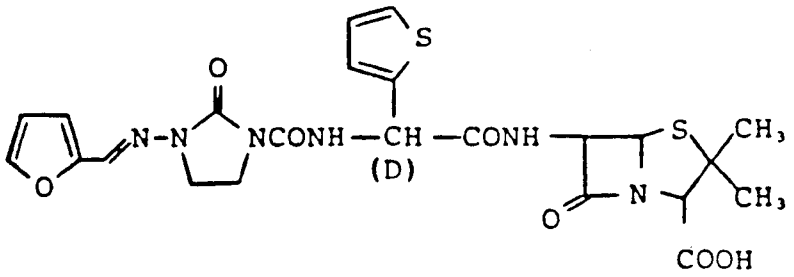
Tuote (1121 g, 85 %) (haj. $\geq$ 243°C:ssa) sisälsi NMR-spektrin perusteella noin 1,7 % 1-furfurylideeniamino-2-okso-imidatsolidiinia, noin 2 % eetteriä ja hiukan etanolia.

IR-juovat kohdilla: 3600-2100, 1721, 1676, 1508, 1324, 1267, 1182, 1012 ja 736 cm^{-1} (nujolissa)

NMR-signaalit kohdilla: δ = 9,18 (D; J = 7,5 Hz; 1H), 7,86 (S; 1H); 7,84 (D; J = 1,5 Hz; 1H), 7,55 (D; J = 5 Hz; 1H), 7,22 (D; J = 4 Hz; 1H), 7,1 (Q; J = 5 Hz; J_2 = 4 Hz; 1H), 6,9 (D; J = 4 Hz; 1H), 6,65 (Q; J_1 = 4 Hz; J_2 = 1,5 Hz; 1H), 5,78 (D; J = 7,5 Hz; 1H), 3,95 (S; 4H) (DMF-d_7 :ssä).

+) Jos emäksenä käytetään NaOH:a, prekursorihapon Na-suola kiteytyy tässä konsentraatiossa usein erilleen.

Vertailuesimerkki 1.4



1 mooli (362 g + 15 g; 96-prosenttista tuotetta) esimerkin 1.3.prekursorihappoa suspendoitiin 5,5 litraan asetonia, huoneen lämpötilassa lisättiin 1 mooli (140 ml) trietyyliamiinia ja sekoitettiin niin kauan (noin 10 minuuttia), että syntyi kirkas liuos.Sitten jäähdytettiin -40°C:n sisälämpötilaan ja tällöin lisättiin 4,5 ml 3-dimetyyliaminopropanolia. -40°:ssa lisättiin 1,05 moolia (100 ml) kloorimuurahaishappoetyyliesteriä ja sitten sekoitettiin -35 - -30°C:ssa (sisälämpötila) 15 minuuttia. Tämän jälkeen jäähdytettiin kunnes sisälämpötila oli -55°.

Tällä välin valmistettiin 1,05 moolista (227 g) 6-aminopenisilaanihappo 800 ml:ssa vettä, lisäämällä 2-norm. NaOH:a kunnes maksimi-pH oli = 7,8. 6-APS-Na-suolan liuos, laimennettiin litralla asetonia ja jäähdytettiin

-10°C:een (vieläkään ei mitään jään muodostumista). Tämä liuos kaadettiin kerralla -55°C:iseen seka-anhydridin seokseen mahdollisimman nopeasti, jolloin sisälämpötila kohosi välille -35 - -33°. Kylmähaude poistettiin ja lopuksi keittopulloa lämmitettiin vedellä siten, että noin 50 minuutin kuluttua sisälämpötilaksi oli saatu +12°. Sitten lisättiin 3 litraa vettä, asetoni imettiin pois rotaatiohaihduttimessa vakuumissa, lisättiin vielä keran 6,5 litraa vettä ja 125 g piimaata, pH säädettiin arvoon 7, sekoitettiin 15 minuuttia ja suodatettiin imua käyttäen sentrifugoinnin pitäisi olla parempi menetelmä koska muutamien erien yhteydessä imeminen kesti useita tunteja). Sitten vesifaasi tehtiin varovaisesti 1-norm. HCl:lla happameksi, jolloin pH-arvon 4,5-5 saavuttamisen jälkeen lisättiin D-penisilliinihapon ymppikiteitä ja sekoitettiin muutamia minuutteja kiteiden muodostumiseen asti, ennen kuin tehtiin vielä happamemmaksi, pH-arvoon 2. Suspensiota sekoitettiin senjälkeen 20 minuuttia ja sitten pääasiallisesti kiteinen tuote suodatettiin nopeasti erilleen. Kostea raakatuote punnittiin ja huomioimalla 90-%:nen saalis (505 g) lisättiin vettä kunnes veden kokonaismäärä oli 2240 ml. Sitten lisättiin 5 l asetonia, liuotettiin 2-norm. NaOH:lla pH:n ollessa 7 ja tehtiin jälleen nopeasti happameksi pH-arvoon 2 1-norm. HCl:llä, tuote alkoi kiteytyä erilleen muutaman sekunnin kuluessa. 2 tunnin ajan päähauteessa paikoillaan pitämisen jälkeen suodatettiin pestiin vedellä ja kuivattiin vakuumikuivauskaapissa P_2O_5:n päällä.

Saanto: 64 % (375 g).

NMR-spektrin perusteella tuotteen D:L-suhde oli >95 : <5.

Emäliuoksesta saatiin lisäämällä paljon vettä, dekantoimalla erilleen ja vatkaamalla tai sekoittamalla yön ajan tuoreen veden kanssa, 10-30 %:n saannoin penisilliinihappoa, jossa D.L-suhde oli noin 40:60.

1.5.

Jos tuotteessa on alle 95 % D:tä ja yli 5 %: L:ää, puhdistus voidaan suorittaa seuraavasti:

(suoritettavissa D:L-suhteessa 4:1 saakka).

850 g tuotetta (I), jossa D:L = 90:10, liuotettiin 3,8 litraan H_2O:ta + 3,8 litraan asetonia 2-norm. NaOH:n kanssa, pH:n ollessa = 7, vedellä jäähdytettäen (sisälämpötila $\leq 20^{\circ}C$), sekoitettiin 15 minuutin ajan 150 gramman kanssa piimaata, suodatettiin ja lisättiin edelleen 3,8 litraa asetonia. Sitten tehtiin happameksi pH-arvoon 2 1-norm. HCl:llä lisättiin ymppikiteitä, annettiin olla 2 tuntia jäissä sekoittamalla silloin tällöin, suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin vakuumi-kuivauskaapissa.

Saanto: 672 g (NMR-spektrin perusteella D:L = 98,5:1,5).

Emäliuoksesta saatiin lisäämällä paljon vettä, dekantoimalla ja sekoittamalla yön ajan, vielä 55 g penisilliinihappoa (D.L = 63:37).

Vertailuesimerkki 2

377 g vertailuesimerkin 1 kiteytettyä penisilliinihappoa suspendoitiin 1500 ml:aan vettä + 450 ml:aan etananolia ja liuotettiin 1-norm. NaOH:n kanssa pH:n ollessa 7,0-7,5 (tarvittaessa suodatetaan G4-sintterin läpi). Tämän jälkeen lisättiin 6 litraa i-propanolia ja sekoitettiin 45 minuuttia.Suodatettiin nopeasti, suspendoitiin i-propanolin kanssa, suodatettiin uudelleen ja kuivattiin 24 tuntia 40°:ssa kuivauskaapissa P_2O_5:n päällä. 318 g (saanto 70,5 %, suolaksi Na-suola. 5 H_2O laskettuna). Isopropanoli-pitoisuus 1-2 %, mikä ei alentunut 4 päiväisen kiertoilmakuivauskaapissa suoritetun jatkokuivauksenkaan aikana.

DC (butyyliasetaatti, butanoli, jääetikka,fosfaattipuskuri pH = 7) käytännöllisesti katsoen yhtenäinen.

IR-juovat kohdilla: 3650-2500, 1764, 1725, 1660, 1597, 1528, 1512, 1271, 1234, 1161, 1018, 742 ja 718 cm^{-1} (nujolissa)

NMR-signaali kohdilla: δ = 7,42 (S; 1H), 7,3 (D; J = 5 Hz, 1H), 7,25 (D; J $\simeq$ 1 Hz; 1H), 7,06 (D; J = 4 Hz; 1H), 6,9 (T; J $\simeq$ 4-5 Hz; 1H), 6,4 (D; J = 4 Hz; 1H), 6,2 (Q; $J_1 \simeq$ 4 Hz; $J_2 \simeq$ 1 Hz; 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) (D_2O:ssa)

Emäliuoksesta voitiin regeneroida laimentamalla suurella määrällä vettä, tekemällä happameksi pH-arvoon 2, suodattamalla, pesemällä vedellä ja kuivaamalla eksikaattorissa P_2O_5:n päällä 44 g happoa, jota uudelleen kiteyttämisen jälkeen voidaan käyttää uudelleen, joten kokonaissaanto käytetystä haposta laskien kohoaa $\sim$ 75 %:iin.

Esimerkki 1

D-6-{α-[(2-okso-3-furfurylideeni-amino-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-tienyyli-2-asetamido}-penisillaanihapon kiteinen natriumsuola, valmistettu amorfisesti natriumsuolasta.

462 g amorfista, vertailuesimerkin 2 mukaisesti valmistettua D-6-{α-[(2-okso-3-furfylideeni-amino-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-tiemyyli-2-asetamido}-penisilaanihapon natriumsuolaa liuotettiin annoksittain seokseen, jossa oli 810 ml vettä ja 1000 ml etanolia ja sitten lisättiin 5 litraa etanolia huoneen lämpötilassa sekoittaen. Lisättiin ymppikiteitä ja 30 minuutin sekoittamisen jälkeen lisättiin vielä 1,1 litraa etanolia, sekoitettiin sen jälkeen tunnin ajan ja annettiin olla paikoillaan yön ajan.

Sitten suodatettiin nopeasti ja kuivattiin kiertoilmakaapissa vakiopainoiseksi.

Saanto: 64 % teoreettisesta. Katso IR-spektriä liitteessä nro 3.

NMR-signaalit kohdalla 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) ja 1,5 ppm (3H)

(DMF-d_7:ssä)

Spektri on identtinen vertailuesimerkin 2 tuotteen kanssa samassa liuottimessa. 15-%:tiset vesiliuokset säilyvät huoneen lämpötilssa 24 tunnin ajan kirkkaina eivätkä geelaudu.

Esimerkki 2

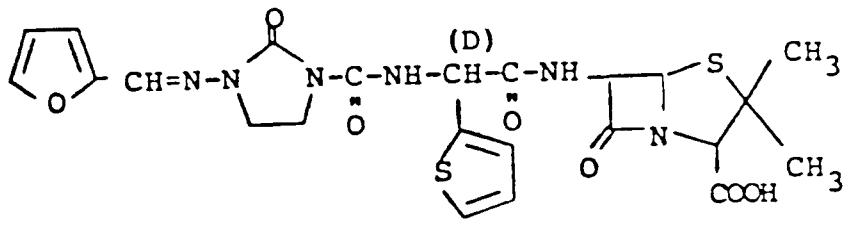
D-6-{α-[(2-okso-3-furfurylideeni-amino-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-tienyyli-2-asetamido}-penisillaanihapon kiteinen natriumsuola, vertailuesimerkin 1 kiteisestä haposta.

112 g (0,2 moolia) D-6-{α-[(2-okso-3-furfurylideeniamino-imidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-tienyyli-2-asetamido}-penisillaanihappoa (valmistettu vertailuesimerkin 1 mukaisesti) suspendoidaan 70 ml:aan H_2O:ta + 240 ml:aan etanolia ja pH säädetään arvoon 7,5 seoksella, jossa on 96 ml 2-norm. NaOH:a + 96 ml etanolia. Kirkkaaseen liuokseen lisätään 1420 ml etanolia; saostuneiden tummien höytäleiden annetaan laskehtia pohjalle 10 minuutin ajan, dekantoidaan DC-lasien imusuodattimen läpi ja myöskin alas laskehtinut suspensio suodatetaan.Tämän jälkeen liuokseen lisätään ymppikiteitä ja sekoitetaan nopeasti magneettisekoittajalla. 30 minuutin kuluttua lisätään 200 ml etanolia, sekoitetaan 7 tuntia, lisätään vielä kerran 300 ml etanolia, sekoitetaan yön ajan, suodatetaan nopeasti erilleen ja pestään sen jälkeen etanolilla. Kuivataan vakuumieksikaattorissa P_2O_5:n päällä.

Saanto: 60-73 %. IR- ja NMR-spektrit ovat yhtäpitävät esimerkin 1 spektrien kanssa.

Patenttivaatimukset:

1. Kaavan (I) mukaisen D-6-{α-[(2-okso-3-furfuryylideeni-aminoimidatsolidin-1-yyli)-karbonyyliamino]-tienyyli-2-asetamido}-penisillaanihapon natriumsuola



(I)

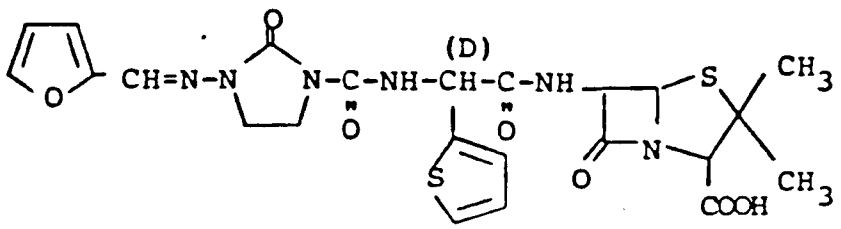
puhtaassa kiteisessä muodossa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kiteinen natriumsuola, t u n n e t t u siitä, että sen NMR-signaalit ovat kohdilla

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) ja 1,5 ppm (3H)

(DMF-d_7:ssä).

3. Menetelmä kaavan (I) mukaisen yhdisteen natriumsuolan valmistamiseksi



(I)

puhtaassa kiteisesessä muodossa, t u n n e t t u siitä, että kaavan (I) mukaisen D-penisillaanihapon amorfinen natriumsuola kiteytetään etanoli-vesi-seoksista.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kiteyttäminen suoritetaan etanoli-vesi-seoksesta, jossa paljoussuhteet etanoli:vesi ovat välillä 5:1 - 15:1.

5. Patenttivaatimuksen 3 ja 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että menetelmä suoritetaan lämpötilojen ollessa välillä 0-50°C.

6. Menetelmä patenttivaatimuksen 2 kaavan (I) mukaisen D-penisillaanihapon natriumsuolan valmistamiseksi puhtaassa kiteisessä muodossa, t u n n e t t u siitä, että patenttivaatimuksen 2 kaavan (I) mukainen kiteinen happo muutetaan natriumsuolaksi ja tämä kiteytetään etanoli-vesi-seoksista.

7. Lääkeaine, joka sisältää vaikutusaineena patenttivaatimuksen 2 kaavan (I) mukaisen D-penisilliinihapon kiteistä natriumsuolaa.

8. Menetelmä patenttivaatimuksen 4 mukaisten lääkeaineiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että vaikutusaine saatetaan mahdollisesti tavallisia apu- ja kantaja-aineita käyttäen sopivaan antomuotoon.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen aineen käyttö sairauksien torjunnassa.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen aineen käyttö lääkeaineiden valmistukuksessa.

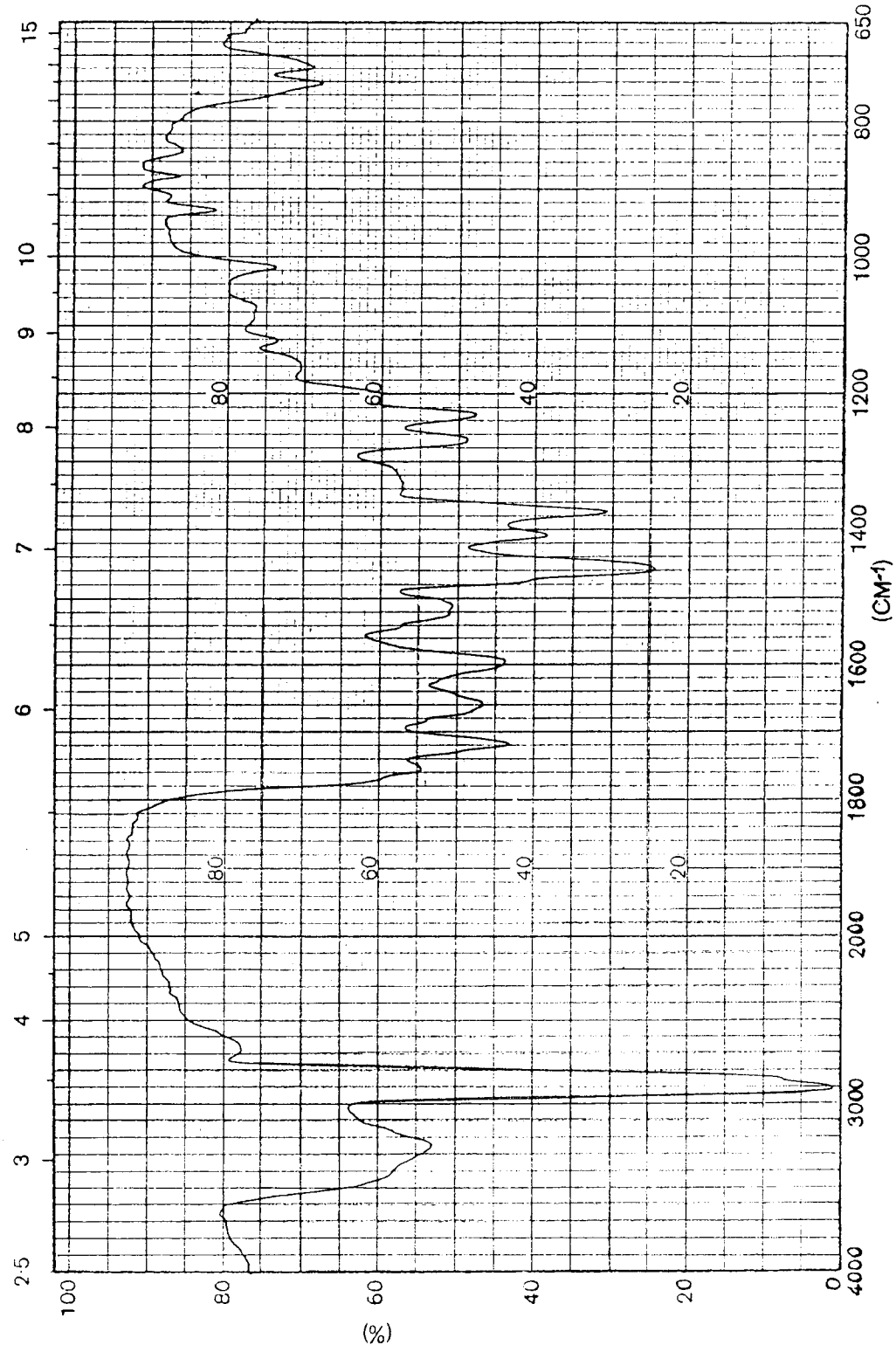

100
80
60
40
20
0
(%)
4000
3000
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
650
(CM-1)
2.5
3
4
5
6
7
8
9
10
15

FIG. 1

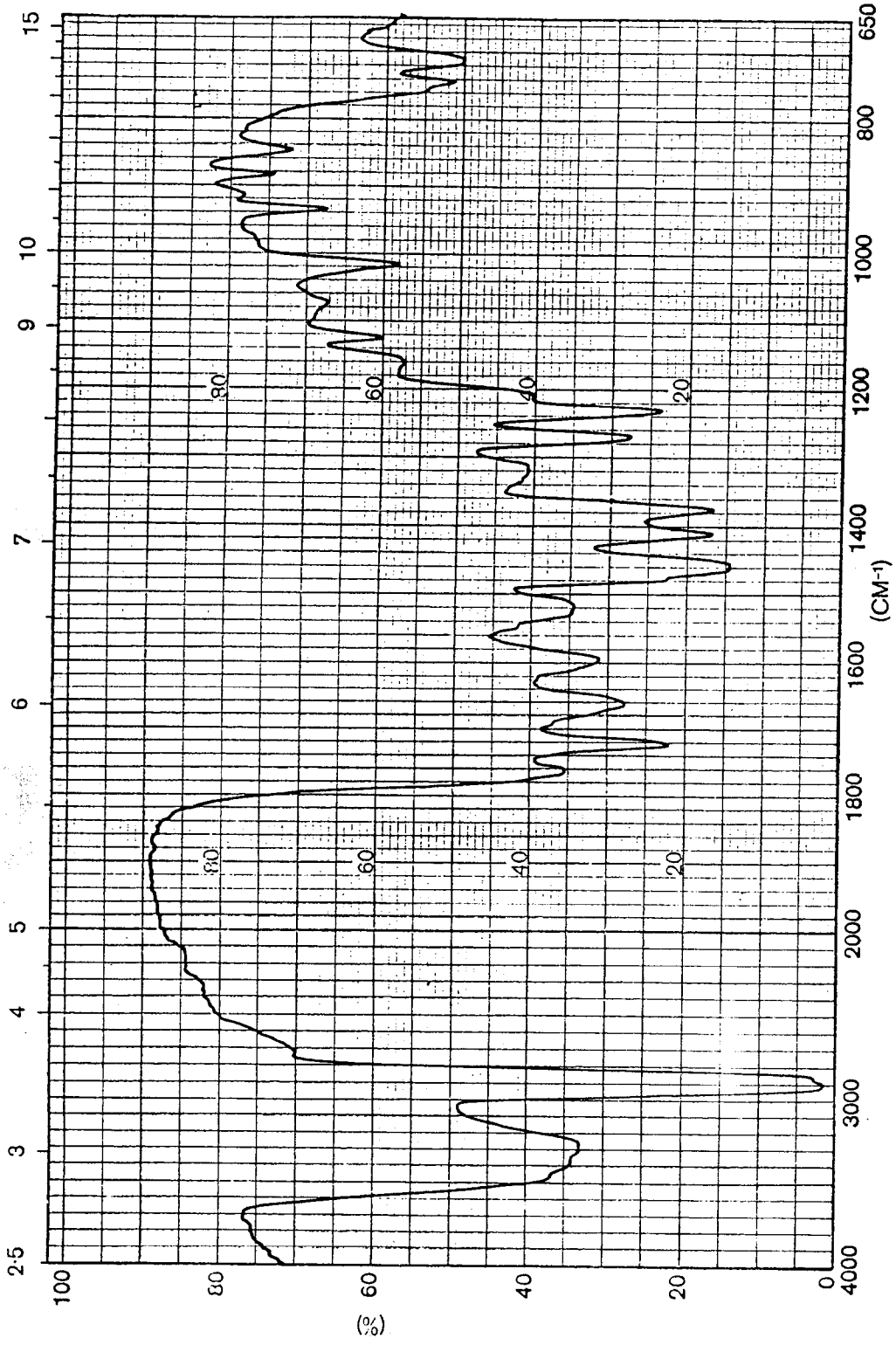

100
80
60
40
20
0
(%)
4000
3000
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
650
(CM-1)
2·5
3
4
5
6
7
9
10
15

FIG. 2

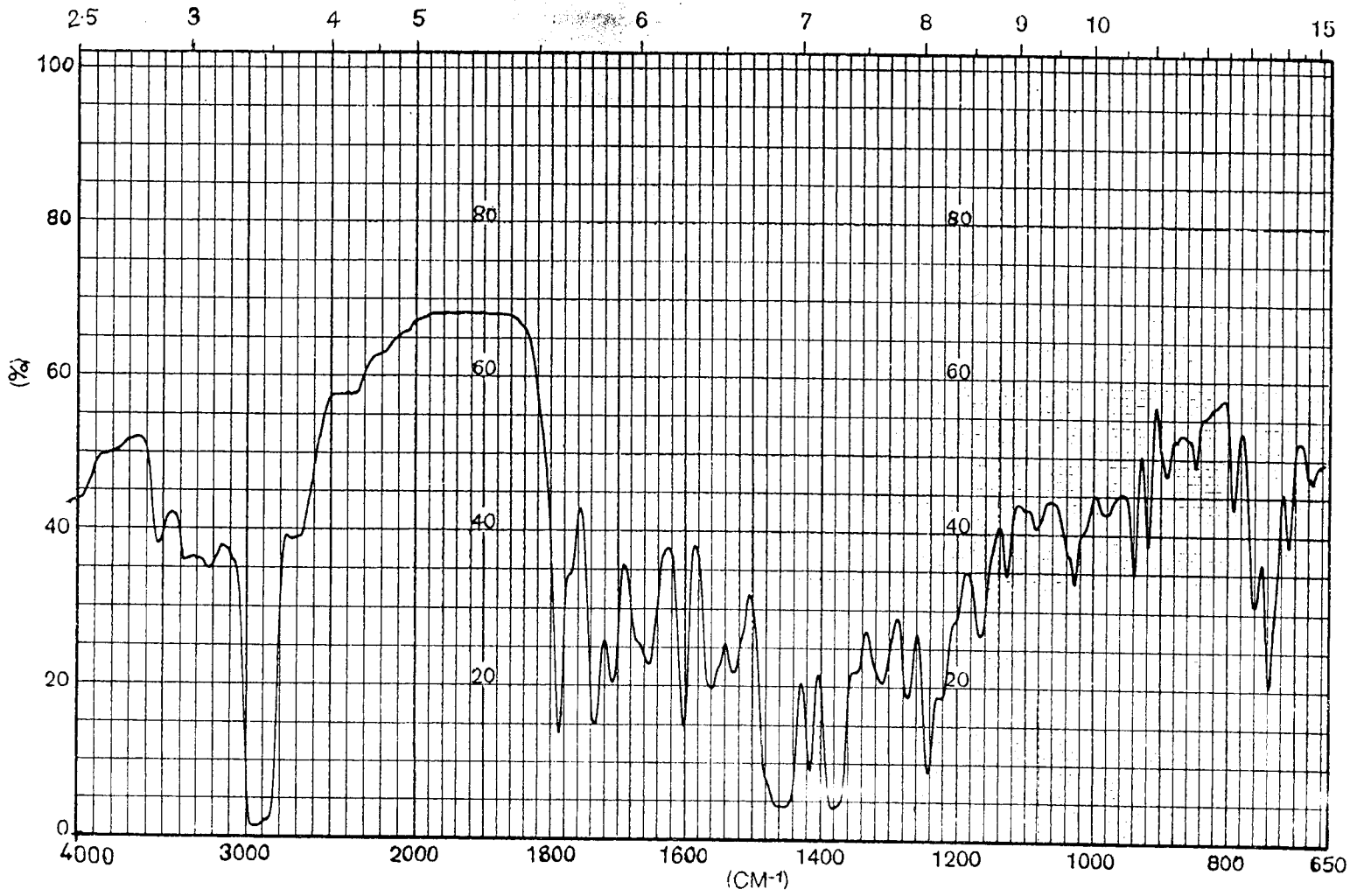

2·5
3
4
5
6
7
8
9
10
15
100
80
60
40
20
0
(%)
80
60
40
20
80
60
40
20
4000
3000
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
650
(CM-1)

FIG. 3

Hak.n:o 853211

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökning

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI (P) 51814 (C07D 499/72)
(H) 813331 (C07D 499/68)
(H) 2981/71 (C07D 499/72)

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Käännä Vänd

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

CA 88 (1978) 6875c
CA 87 (1977) 184490k
CA 87 (1977) 168073w
CA 81 (1974) 62795
CA 101 (1984) 62795

30.7.1990

Allekirjoitus