



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 54389

(13) C2

(51) 7 C07D503/18

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ТА/АБО ОЧИЩЕННЯ КЛАВУЛАНОВОЇ КИСЛОТИ АБО ЇЇ ФАРМАЦЕВТИЧНО ПРИЙНЯТНОЇ СОЛІ ТА СПОСІБ ЇЇ ВІДОКРЕМЛЕННЯ У ВІДФІЛЬТРОВАНОМУ ФЕРМЕНТАЦІЙНОМУ БУЛЬЙОНІ ВІД ДОМІШКИ КЛАВАМ-2-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ**

1

2

(21) 97105123

(22) 17 04 1996

(24) 17 03 2003

(86) PCT/GB96/00921, 17 04 1996

(31) P-9500134

(32) 20 04 1995

(33) SI

(46) 17 03 2003, Бюл. № 3, 2003 р

(72) Цапудер Ендій, SI

(73) ЛЕК ФАРМАСУТИКАЛЗ Д Д, SI

(56) EP, A, 0 562 583, 29 09 1993, кл. C07D 503/18

EP, A, 0 594 099, 27 04 1994, кл. C07D 503/18

WO, A, 94 21847, 29 09 1994, кл. C07D 498/047

WO, A, 94 22873, 13 10 1994, кл. C07D 498/047

WO, A, 93 25557, 23 12 1993, кл. C07D 498/047

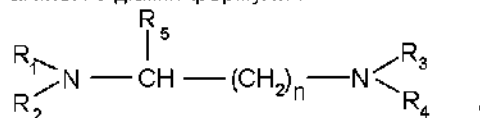
(57) 1 Спосіб одержання та/або очищення клавуланової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі, що включає послідовні операції

а) додавання відповідного додаткового розчинника, вибраного зі спиртів з низькою молекулярною масою та їх сумішей, до розчину клавуланової кислоти у розчиннику, який не змішується з водою,

б) взаємодії розчину з аміном,

в) виділення утвореної солі з аміном клавуланової кислоти, та

г) перетворення солі з аміном у клавуланову кислоту або її фармацевтично прийнятну соль, де аміном є діамін формули I

в якій замісники R_1 , R_2 , R_3 та R_4 незалежно атом водню, C_1 - C_8 лінійний або розгалужений алкіл, C_2 - C_4 гідроксіалкіл або групи NR_1R_2 та NR_3R_4 ра-

зом є гетероциклічною групою, яка має 3-6 метиленових груп, як варіант заміщених атомами кисню, сірки або іміногрупою,

 R_5 - атом водню або метил,

n дорівнює 1-3

2 Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що додатковий розчинник вибирають з C_1 - C_6 спиртів та їх сумішей

3 Спосіб за п. 2, який відрізняється тим, що додатковий розчинник вибирають з метанолу, етанолу, ізопропанолу, н-бутанолу та ізобутанолу

4 Спосіб за п. 3, який відрізняється тим, що додатковим розчинником є метанол

5 Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, який відрізняється тим, що амін є симетричним N,N' -алкілетилендіаміном6 Спосіб за п. 4, який відрізняється тим, що діамін вибирають з N,N' -діізопропілетилендіаміну та N,N' -діетилетилендіаміну7 Спосіб за п. 5, який відрізняється тим, що діамін є N,N' -діізопропілетилендіаміном8 Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, який відрізняється тим, що амін є N,N,N',N' -тетраметиленаміном або N,N' -добензилетилендіаміном

9 Спосіб за будь-яким з п. 6 або п. 7, який відрізняється тим, що розчинником, який не змішується з водою є етилацетат, додатковим розчинником є метанол, а співвідношення етилацетат/метанол становить від 4:1 до 2:1

10 Спосіб за п. 9, який відрізняється тим, що співвідношення дорівнює 3:1

11 Спосіб відокремлення клавуланової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі від домішки клавам-2-карбонкової кислоти у відфільтрованому ферментаційному бульйоні, який полягає у використанні операцій за будь-яким з попередніх пунктів

талами, особливо калієм

Загальна назва клавуланової кислоти - (2R,5R,Z)-30(2-гідроксіетиліден)-7-оксо-4-окса-1-

Винахід стосується способу отримання фармацевтично придатних солей клавуланової кислоти, в тому числі, але не виключно, з лужними ме-

(13) C2

(11) 54389

(19) UA

азабіцикло[3,2,0]гептан-2-карбонова кислота Клавуланова кислота та її солі з лужними металами та естери виявляють інпбуючу активність до бета-лактамази, що виробляється деякими як грам-позитивними, так і грам-негативними мікроорганізмами. На додаток до інпбування бета-лактамази клавуланова кислота та її солі з лужними металами також виявляють синергічну дію при застосуванні з пеніциліновими та цефалоспориновими антибіотиками. Продажні препарати містять клавуланат калія у комбінації з тригідратом амоксициліна. Клавуланат калія стійкіший за кислоту та інші солі.

Клавуланову кислоту одержують ферментацією таких мікроорганізмів, як штами *Streptomyces*, наприклад, *S clavuligeros* NRRL 3585, *S jimonjensis* NRRL 5741 та *S katsurahamanus* IFO 13716 та *Streptomyces* sp. P6621 PERM P2804. Отримані водні культури після ферментації очищають та концентрують у звичайний спосіб, наприклад, фільтруванням та хроматографічною очисткою, що описано у патенті Великобританії 1508977, а після цього екстрагують водний шар органічним розчинником з утворенням розчину забрудненої клавуланової кислоти у цьому розчиннику.

У патенті Великобританії 1508977 розкрито спосіб отримання клавуланової кислоти фільтрацією ферментованого рідкого середовища пропусканням крізь аніоноактивну смолу. Цей спосіб дає непоганий вихід продукту, але потребує застосування трудомісткої хроматографічної очистки з використанням колонни з смолою, що призводить до суттєвих труднощів при виробництві промислових партій.

У патенті Великобританії 1543563 розкрито ферментативний спосіб, який відрізняється тим, що величину pH середовища підтримують у межах 6,3 - 6,7. Такі фармацевтичне придатні солі, як клавуланат калія, отримують з клавуланату літія.

У європейському патенті A-0026044 розкрито використання в якості проміжної сполуки при очищенні клавуланової кислоти її солі з трет-бутиламонієм. Ця сіль відома з патенту Бельгії 862211 або патенту ФРГ 2733230, у яких розкрито, що вона більш стійка, ніж навіть клавуланати натрія або калія. Трет-бутиламін - токсична сполука, його також важко видалити з водних відходів, що створює проблеми з забрудненням довкілля.

У європейському патенті A-0562583 розкрито використання в якості корисної проміжної сполуки при відокремленні та отриманні з екстракту в етилацетаті чистої клавуланової кислоти або клавуланатів лужних металів такої її солі, як сіль з N,N'-монозаміщеним симетричним етилендіаміном.

У міжнародній публікації 93/25557 розкрито використання в якості проміжних сполук при отриманні клавуланової кислоти або фармацевтичне придатних її солей чи естерів ряду клавуланатів амінів.

У європейському патенті A-0594099 розкрито використання в якості проміжної сполуки при отриманні клавуланової кислоти або фармацевтичне придатних її солей клавуланату трет-октиламонію.

У міжнародній публікації 94/21647 розкрито

використання в якості проміжних сполук при отриманні клавуланової кислоти або клавуланатів лужних металів таких солей клавуланової кислоти з N,N'-заміщеними етилендіамінами, як диклавуланат N,N'-діізопропілетилендіаміна.

У міжнародній публікації 94/22873 розкрито використання в якості проміжних сполук при отриманні клавуланової кислоти та клавуланатів таких нових солей клавуланової кислоти з третинними амінами, як клавуланат N,N,N',N'-тетраметил-1,2-діаміноетану.

В основу винаходу покладено задачу одержання за новим простим способом з високим виходом та без застосування токсичних амінів високочистої клавуланової кислоти та таких її фармацевтичне придатних солей, як клавуланат калія.

Згідно з винаходом спосіб одержання клавуланової кислоти або її фармацевтично придатних солей чи естерів включає операції:

а додавання додаткового розчинника до розчину клавуланової кислоти у розчиннику, який не змішується з водою,

б взаємодію розчину з аміном,

в виділення утвореної солі клавуланової кислоти, та

г перетворення солі з аміном у клавуланову кислоту або її фармацевтичне придатну сіль або естер.

Клавуланову кислоту можна одержати ферментацією таких мікроорганізмів *Streptomyces*, як *Streptomyces* sp. P6621 PERM P2804, як це розкрито у вкладеній заявці Японії 80-162993. З іншого боку при одержанні клавуланової кислоти може бути застосованим такий штам *Streptomyces*, як *S clavuligeros*.

Тверді речовини можна видалити з ферментованого середовища фільтруванням, бажаніше мікрофільтруванням.

Мікрофільтрацію середовища можна проводити згідно з WO95/23870. За розкритим там бажаним способом водне ферментоване середовище, що містить неочищену клавуланову кислоту, міцелі, білки та інші суспендовані тверді речовини, очищають мікрофільтрацією при pH між 5,8 та 6,2 та температурі біля 20 - 40°C. Очищений фільтрат можна концентрувати за допомогою зворотного осмосу, а потім безпосередньо екстрагувати у протічній воді відцентровому екстрактору розчинником, що не змішується з водою, бажано етилацетатом. Екстракцію бажано проводити при температурі біля 15 - 25°C та pH між 1 та 3. Далі екстракт осушують до вмісту води нижче 0,1 мол %, концентрують випарюванням та обезбарвлюють активованим вугіллям з одержанням повністю осушеної органічної фази.

Концентрація неочищеної клавуланової кислоти у осушеному концентрованому екстракті у такому розчиннику, що не змішується з водою, як етилацетат, може бути між 8 та 40 г/л, бажано між 20 та 40 г/л.

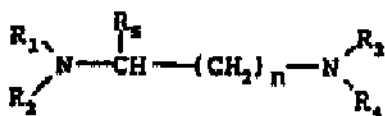
Крім того, розчинники, що не змішуються з водою, включають метилацетат, пропілацетат, н-бутилацетат, метилетилкетон, метилізобутилкетон та їх суміші.

Додатковий розчинник можна вибрати з спир-

тив, нтрилів, кетонів та їх сумішей. Бажаний додатковий розчинник включає C_1 - C_6 спирти, ацетонітрил, ацетон та їх суміші.

Особливо бажаний додатковий розчинник вибирають з метанола, етанолу, ізопропанолу, н-бутанола, ізобутанола та ацетонітрила. Найбільш бажаний додатковий розчинник є метанолом. Амін можна вибрати з трет-бутиламіна, бензил-трет-бутиламіна, трет-октиламіна, адамантанаміна та втор-бутиламіна. Можуть бути запропонованим для застосування при очищенні клавуланової кислоти також інші аміни.

Згідно з кращим втіленням винаходу формула (1) змінює



в якій замісники R^1 , R^2 , R^3 та R^4 незалежно один від одного - атоми водню, прямі або розгалужені C_1 - C_6 алкили, C_2 - C_4 гідроксиалкили, або групи NR^1R^2 та NR^3R^4 є гетероциклічними і включають в себе 3 - 6 метиленових груп, по вибору заміщених атомами кисню, сірки або іміногрупою, R^5 - атом водню або метил, n дорівнює 1-3.

Особливо придатні аміни - симетричні N,N' -алкілетилендіаміни, бажано N,N' -діізопропілетилендіамін, N,N' -діетилетилендіамін, N,N' -дібензилетилендіамін, N,N,N',N' -тетраметилетилендіамін. Найпридатнішим є N,N' -діізопропілетилендіамін.

Для отримання клавуланату можна застосувати щонайменше один еквівалент вибраного лужного діаміна, бажано біля 2 молярних еквівалентів з 10% надлишком.

Згідно з кращим втіленням винаходу реакцію між клавулановою кислотою та N,N' -монозаміщеними симетричними діамінами можна проводити у суміші етилацетату з метанолом, наприклад, з вмістом метанолу від 0 до 80%, бажане співвідношення етилацетат/метанол дорівнює від 4 : 1 до 2 : 1, найбажаніше - 3 : 1.

Згідно з винаходом використання суміші етилацетату з метанолом дозволяє відокремити діамонійовий диклавуланат, вільний від таких небажаних забруднень, як клавам-2-карбоксилат. Клавам-2-карбонову кислоту від клавуланової кислоти відокремити важко (див. D Brown et al., JCS, Chem. Com. 1979, 282). Згідно United States Pharmacopoeia US P23, p. 23, 1995 дозволена наявність не більше 0,01% клавам-2-карбоксилату каля.

Несподівано було виявлено, що вихід проміжних солей з N,N' -монозаміщеними симетричними діамінами у порівнянні з перетворенням, проведеним у одному розчиннику, наприклад, описаному у патенті США № 5310898, значно підвищується майже до кількісного, коли використовують суміш розчинників, бажано, етилацетат з метанолом.

Отриманий згідно з винаходом амонійний диклавуланат можна використати як проміжний продукт при одержанні дуже чистої клавуланової кислоти та таких її фармацевтично придатних солей, як клавуланат каля. Клавуланати лужних металів можна одержати з використанням придатного

джерела лужного металу, наприклад, 2-етилгексаноату каля у ізопропанолі, що містить 0 - 4% води. Інші солі лужних металів включають карбонати, гідрокарбонати або гідроксиди, солі таких карбонових кислот, як оцтова, пропіонова, гексанова, з яких найбільш придатним є 2-етилгексаноат. Згідно з винаходом, фармацевтично придатними є солі таких лужних металів, як натрій, калій, кальцій, магній, з яких бажанішими є натрій та калій, а особливо калій. Далі винахід ілюстровано прикладами, що ніяк не обмежують його змісту.

Приклад з посилання

Диклавуланат N,N' -діізопропілетилендіамонія

Висушений концентрований екстракт неочищеної клавуланової кислоти в етилацетаті одержали у відомий спосіб, розкритий, наприклад, у міжнародній публікації 95/23870. Вміст клавуланової кислоти складав 32 г/л, а води - менше 2 г/л. 500 мл екстракту в етилацетаті обезбарвлювали активованим вугіллям (5 г/л). При інтенсивному перемішуванні протягом 10 хвилин додавали 10 мл N,N' -діізопропілетилендіаміна, перемішували ще 15 хвилин та відокремлювали осад, який двічі промивали порціями по 50 мл ацетону та сушили під вакуумом (1 год, 100 мбар, 40°C). Отримано 24 г диклавуланата N,N' -діізопропілетилендіамонія, вихід 80%.

Результати аналізу

на клавуланову кислоту - 53%,

на прозорість 2% розчину диклавуланата N,N' -діізопропілетилендіамонія - 4,4%,

на вміст забруднень - 4,0%.

Приклад 1 Диклавуланат N,N' -діізопропілетилендіамонія

Висушений концентрований екстракт неочищеної клавуланової кислоти в етилацетаті одержали у відомий спосіб, розкритий, наприклад, у міжнародній публікації 95/23870. Вміст клавуланової кислоти складав 32 г/л, а води - менше 2 г/л. 500 мл екстракту в етилацетаті обезбарвлювали активованим вугіллям (5 г/л). Додавали 165 мл метанола і далі при інтенсивному перемішуванні протягом 10 хвилин додавали 10 мл N,N' -діізопропілетилендіаміна, перемішували ще 15 хвилин та відокремлювали осад, який двічі промивали порціями по 50 мл ацетону та сушили під вакуумом (1 год, 100 мбар, 40°C). Отримано 25 г диклавуланата N,N' -діізопропілетилендіамонія, вихід 96%.

Результати аналізу

на клавуланову кислоту - 61,1%,

на прозорість 2% розчину диклавуланата N,N' -діізопропілетилендіамонія - 81,7%,

на вміст забруднень - 0,3%.

Приклад 2 Одержання чистого клавуланата каля

2(а) Диклавуланат N,N' -діізопропілетилендіамонія (19,4 г, 0,028 моль), одержаний згідно з прикладом 1, розчиняли у 165 мл ізопропанолу та 7 мл води. Далі розчин розбавляли 320 мл ізопропанолу та обезбарвлювали активованим вугіллям (2,5 г). Розчин фільтрували і при кімнатній температурі додавали впродовж 15 хвилин 2-етилгексаноат каля (25 мл 2 М розчину). Розчин додатково перемішували 5 хвилин і охоло-

джували до 10°C Відфільтрований продукт двічі промивали по 5мл ацетона та сушили під вакуумом при 40°C Отримано 10г гольчастих кристалів чистого клаваланата калія, вихід 70%

Результати аналізу

на клаваланову кислоту - 83,3%,

на прозорість 2% розчину диклаваланата N,N'-дізопропілетилендіамонія - 91,6%,

на вміст забруднень - 0,0%

2(б) Диклаваланат N,N'-дізопропілетилендіамонія (10,0г, аналіз - 62%)

додали до 85мл ізопропанолу та 3,5мл води. Суспензію для одержання гомогенного розчину нагрівали до 27°C Далі додавали активоване вугілля (3,85г), розчин перемішували 20 хвилин, видаляли вугілля фільтруванням та промивали його 45мл ізопропанолу. Фільтрат та промивний розчин поєднували та додавали по каплям впродовж 15 хвилин 2-етилгексаноат калія (2 М розчин у ізопропанолі). Розчин перемішували 5 хвилин, охолоджуючи його до 0 - 10°C Відфільтровані кристали промивали 20мл ізопропанолу та двічі 20мл ацетона. Продукт сушили під вакуумом при 30 - 40°C Отримано 5,8г клаваланата калія, вихід 76%, аналіз на клаваланову кислоту - 81,6%

2(в) Диклаваланат N,N,N',N'-

тетраметилетилендіамонія (8,0г, аналіз - 71%) розчинили у 8мл води і розбавили 100мл ізопропанолу. Отриману суміш нагрівали з 1,2г активованого вугілля, фільтрували і додавали маленькими порціями 19мл 2М розчину 2-етилгексаноату калія в ізопропанолі. Суміш перемішували 30 хвилин при кімнатній температурі, осад відфільтровували, сушили під вакуумом над силікагелем при кімнатній температурі, отримуючи 5,26г блідо-жовтих кристалів клаваланата калія з виходом 75%, аналіз - 80,9%

Приклад 3. Осушений концентрований екстракт клаваланової кислоти (20,0г/л) у етилацетаті розбавляли 330мл метанолу. При перемішуванні протягом 10 хвилин додавали по краплям з надлишком 10% 10,1мл N,N'-дізопропілетилендіаміна (ДІПЕДА). Суміш охолоджували до -10°C, перемішували ще 30 хвилин, відфільтровували осад, двічі промивали його 50мл ацетона та сушили при 30 - 40°C при зниженому тиску. Одержали 24,8г клаваланата ДІПЕДА з виходом 80%, аналіз - 64,3%

Приклад 4. Операції з прикладу 3 були повторені з такими ж кількостями інших спиртів, результати надано у таблиці 1

Таблиця 1

Отримання солі N,N'-дізопропілетилендіаміна (ДІПЕДА)

АМІН	Доданий розчинник	Вихід %	Прозорість 2% розч (420 нм)	Аналіз на клав, кислоту, %	Розрахований аналіз на сіль, %
ДІПЕДА	-	62	30	55,4	75,5
ДІПЕДА	н-бутанол	50	93	60,9	83,0
ДІПЕДА	ізобутанол	73	94	61,0	83,2
ДІПЕДА	ізопропанол	84	90	66,0	90
ДІПЕДА	етанол	69	89	53,5	73,0
ДІПЕДА	метанол	80	96	64,3	87,7

Приклад 5. Осушений концентрований розчин клаваланової кислоти (300мл, 25,2г/л) у етилацетаті розбавляли 50мл метанолу та 50мл ацетона. При перемішуванні протягом 5 хвилин додавали з надлишком 20% маленькими порціями 4,1мл N,N'-дізопропілетилендіаміна. Отриману гетерогенну суміш при 0°C перемішували 1 годину, відфільтро-

ували отриманий осад і обробляли його так, як у прикладі 3. Одержали 9,61г клаваланата ДІПЕДА з виходом 74%, аналіз - 58%

Результати аналогічних операцій, в яких етилацетат розбавляли сумішшю різних водорозчинних розчинників, надано у Таблиці 2

Таблиця 2

Отримання солі N,N'-дізопропілетилендіаміна (ДІПЕДА) у суміші трьох розчинників

АМІН	I доданий розчинник	II доданий розчинник	Вихід %	Прозорість 2% розч (420нм)	Аналіз на клав, кислоту, %
ДІПЕДА	метанол	-	78	99	65
ДІПЕДА	метанол	ацетон	78	78	61
ДІПЕДА	метанол	етанол	70	93	59
ДІПЕДА	метанол	ізопропанол	75	94	61

Приклад 6. Розчин клаваланової кислоти (1л, 29,8г/л) у етилацетаті розбавляли 330 мл ацетонітрила і повторювали описані у прикладі 3 операції з одержанням 38,9г кристалів клаваланата Dipea з виходом 77%, аналіз - 59%

Приклад 7. Розчин клаваланової кислоти (1л,

22,1г/л) у етилацетаті розбавляли метанолом у різній кількості, обробляли з надлишком 10% N,N'-дізопропілетилендіаміном (ДІПЕДА) і повторювали описані у прикладі 3 операції. Результати надано у таблиці 3

Таблиця 3

Отримання солі N,N'-діізопропілетилендіаміна (ДІПЕДА) при додаванні різних об'ємів метанолу

АМІН	Доданий розчинник	Відношення EtOAc/метанол	Вихід %	Прозорість 2% розч (420нм)	Аналіз на клав, кислоту, %
ДІПЕДА	метанол	0% метанола	77	88	57
ДІПЕДА	метанол	3 1	81	96	61
ДІПЕДА	метанол	2 1	79	96	62
ДІПЕДА	метанол	1 1	73	97	63

Приклад 8 Розчин клавуланової кислоти (1г, 25,2г/л) у етилацетаті розбавляли 33мл етанолу. З надлишком 10% додавали по краплям протягом 15 хвилин 10,0мл N,N'-діетилетилендіаміна і розчин перемішували далі протягом 30 хвилин. Після охолодження нижче 0°C суміш фільтрували і від-

фільтрований продукт промивали ацетоном і сушили при 25°C під зниженим тиском, отримавши 27,1г продукту з виходом 61%, аналіз - 71%

Результати експериментів, в яких етанол було виключено або замінено на інший спирт, надано у таблиці 4

Таблиця 4

Отримання солі N,N'-діетилетилендіаміна (ДЕЕДА)

АМІН	Доданий розчинник	Вихід %	Прозорість 2% розч (420нм)	Аналіз на клав, кислоту, %	Розрахований аналіз на сіль, %
ДЕЕДА	метанол	0% метанола	77	88	57
ДЕЕДА	метанол	3 1	81	96	61
ДЕЕДА	метанол	2 1	79	96	62
ДЕЕДА	метанол	1 1	73	96	63

Приклад 9 Розчин клавуланової кислоти (1г, 24,0г/л) у етилацетаті розбавляли 330мл ізопропанолу. З надлишком 10% додавали по краплям протягом 15 хвилин 11,0мл N,N,N',N'-тетраметилетилендіаміна і розчин перемішували протягом 1 години. Після охолодження нижче 0°C суміш фільтрували і відфільтрований продукт

промивали ацетоном і сушили при 25°C під зниженим тиском, отримавши 12,5г продукту з виходом 37%, аналіз - 71%

Результати експериментів, в яких ізопропанол було виключено або замінено на інший СПУФТ, надано у таблиці 5

Таблиця 5

Отримання солі N,N,N',N'-тетраметилетилендіаміна (ТМЕДА)

АМІН	Доданий розчинник	Вихід %	Прозорість 2% розч (420нм)	Аналіз на клав, кислоту, %	Розрахований аналіз на сіль, %
ТМЕДА	-	30	81	72,5	94
ТМЕДА	ізопропанол	37	80	71	92
ТМЕДА	етанол	0			
ТМЕДА	метанол	0			

Приклад 10 Розчин клавуланової кислоти (1г, 24,0г/л) у етилацетаті розбавляли 330мл етанолу. З надлишком 10% додавали по краплям протягом 15 хвилин 15,7мл N,N'-добензилетилендіаміна і розчин перемішували далі протягом 1 години. Після охолодження нижче 0°C суміш фільтрували і відфільтрований продукт промивали ацетоном і

сушили при 25°C під зниженим тиском, отримавши 22,5г продукту з виходом 54%, аналіз - 57,3%

Результати експериментів, в яких етанол було виключено або замінено на інший спирт, надано у таблиці 6

Таблиця 6 Отримання солі N,N'-добензилетилендіаміна (ДБЕДА)

Таблиця 6

Отримання солі N,N'-добензилетилендіаміна (ДБЕДА)

АМІН	Доданий розчинник	Вихід %	Прозорість 2% розч (420нм)	Аналіз на клав, кислоту, %	Розрахований аналіз на сіль, %
ДБЕДА	-	3	73		
ДБЕДА	ізопропанол	31	93	58,8	94,4

АМІН	Доданий розчинник	Вихід %	Прозорість 2% розч (420нм)	Аналіз на клав, кислоту, %	Розрахований аналіз на сіль, %
ДБЕДА	етанол	54	93	57,3	92,0
ДБЕДА	метанол	0			

Приклад 11. Розчин клавуланової кислоти (1л, 27,5г/л) у етилацетаті розбавляли 330мл ізопропанола з надлишком 10% додавали по краплям протягом 15 хвилин 10,1мл трет-бутиламіна і розчин перемішували далі протягом 1 години. Після охолодження нижче 0°C суміш фільтрували і від-

фільтрований продукт промивали ацетоном і сушили при 25°C під зниженим тиском, отримали 21,1г продукту, вихід 77%, аналіз - 63,8%

Результати експериментів, в яких ізопропанол було виключено або замінено на інший спирт, надано у таблиці 7

Таблиця 7

Отримання солі трет-бутиламіна (ТБА)

АМІН	Доданий розчинник	Вихід %	Прозорість 2% розч (420нм)	Аналіз на клав, кислоту, %	Розрахований аналіз на сіль, %
ТБА		81	76	67,0	91,7
ТБА	ізопропанол	77	94	63,8	87,3
ТБА	етанол	43	96	65,5	89,6
ТБА	метанол	0			

Приклад 12. Розчин клавуланової кислоти (1л, 20,9г/л) у етилацетаті розбавляли 330мл етанолу з надлишком 10% додавали по краплям протягом 15 хвилин 21,9мл бензил-трет-бутиламіна і розчин перемішували далі протягом 1 години. Після охолодження нижче 0°C суміш фільтрували і відфіль-

трований продукт промивали ацетоном і сушили при 25°C під вакуумом, отримавши 27,1г продукту з виходом 68%, аналіз - 52,5%

Результати експериментів, в яких етанол було виключено або замінено на інший спирт, надано у таблиці 8

Таблиця 8

Отримання солі бензил-трет-бутиламіна (БТБА)

АМІН	доданий розчинник	Вихід %	Прозорість 2% розч (420нм)	Аналіз на клав, кислоту, %	розрахований аналіз на сіль, %
БТБА	-	83	93	53,2	97,0
БТБА	ізопропанол	67	90	52,1	95,0
БТБА	етанол	68	94	52,5	95,7
БТБА	метанол	0			

Приклад 13. Розчин клавуланової кислоти (1л, 18,4г/л) у етилацетаті розбавляли 330мл ізопропанола з надлишком 10% додавали по каплям протягом 15 хвилин 16,4мл трет-октиламіна і розчин перемішували далі протягом 1 години. Після охолодження нижче 0°C суміш фільтрували і відфіль-

трований продукт промивали ацетоном і сушили при 25°C під зниженим тиском, отримавши 21,6г продукту, вихід 67%, аналіз - 57,2%

Результати експериментів, в яких ізопропанол було виключено або замінено на інший спирт, надано у таблиці 9

Таблиця 9

Отримання солі трет-октиламіна (ТОА)

АМІН	Доданий розчинник	Вихід %	Прозорість 2% розч (420нм)	Аналіз на клав, кислоту, %	розрахований аналіз на сіль, %
ТОА	-	80	75	55,8	92,1
ТОА	ізопропанол	67	90	57,2	94,5
ТОА	етанол	35	92	56,8	93,8
ТОА	метанол	0			

Приклад 14. Розчин клавуланової кислоти (1л, 28,3г/л) у етилацетаті розбавляли 330мл метанола з надлишком 10% додавали маленькими порціями протягом 15 хвилин 23,7мл 1-

адамантанаміна і розчин перемішували далі протягом 1 години. Після охолодження нижче 0°C суміш фільтрували і відфільтрований продукт промивали ацетоном і сушили при 25°C під зниженим

тиском, отримавши 39,6г продукту з виходом 76%,
аналіз - 54,3%

ло виключено або замінено на інший спирт, нада-
но у таблиці 10

Результати експериментів, в яких метанол бу-

Таблиця 10

Отримання солі 1-адамантанаміна (АА)

АМІН	Доданий роз- чинник	Вихід %	Прозорість 2% розч (420нм)	Аналіз на клав, кис- лоту, %	Розрахований аналіз на сіль, %
АА	-	80	75	55,8	92,1
АА	ізопропанол	67	90	57,2	94,5
АА	етанол	35	92	58,8	93,8
АА	метанол	0			

Приклад 15 Розчин клавуланової кислоти (1л, 28,3г/л) у етилацетаті розбавляли 33мл етанолу. З надлишком 10% додавали по краплям протягом 15 хвилин 15,8мл втор-бутиламіна і розчин перемішували далі протягом 1 години. Після охолодження нижче 0°C суміш фільтрували і відфільтрова-

ний продукт промивали ацетоном і сушили при 25°C під зниженим тиском, отримавши 21,0г продукту, вихід 52,6%, аналіз - 70,8%

Результати експериментів, в яких етанол було виключено або замінено на інший спирт, надано у таблиці 11

Таблиця 11

Отримання солі втор-бутиламіна (ВБА)

АМІН	Доданий роз- чинник	Вихід %	Прозорість 2% розч (420нм)	Аналіз на клав, ки- слоту, %	Розрахований аналіз на сіль, %
ВБА	-	8	65		
ВБА	ізопропанол	52	94	70,3	96,2
ВБА	етанол	53	96	70,8	96,9
ВБА	метанол	0			