

Brevet N° **82842**
 du **10 octobre 1980**
 Titre délivré : **- 4 JUIN 1981**

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre
 de l'Économie et des Classes Moyennes
 Service de la Propriété Intellectuelle
 LUXEMBOURG

ly. b. u.

no. 4. 1981

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

- La société LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S (LØVENS
 KEMISKE FABRIK PRODUKTIONS Aktieselskab), Industriparken 55, (1)
 DK-2750 Ballerup, Danemark, représentée par Monsieur (2)
 Charles Munchen, agissant en qualité de mandataire
 dépose(nt) ce dix octobre 1980 quatre-vingts (3)
 à 15.00 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :
 1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant : (4)
 "Procédé de préparation de dérivés de l'acide 1,1-dioxo-
 pénicillanique",
 2. la délégation de pouvoir, datée de Ballerup le 16 septembre 1980
 3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;
 4. // planches de dessin, en deux exemplaires;
 5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,
 le 10 octobre 1980
 déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
 Monsieur Ib Steen VANGEDAL, Kornagervej 47, DK-2800 Lyngby, (5)
 Danemark,
 revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
 (6) brevets d'invention déposée(s) en (7) Grande-Bretagne
 le s 11 octobre 1979 sous le no 7935284 et 5 décembre 1979 (8)
 sous le no 7942062
 au nom de la déposante (9)
 élit(é lisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
 11a, boulevard Prince-Henri (10)
 sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les
 annexes susmentionnées avec ajournement de cette délivrance à six mois mois. (11)
 Le mandataire

Charles Munchen

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des
 Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

10 octobre 1980

à 15.00 heures



Pr. le Ministre
 de l'Économie et des Classes Moyennes,
 p. d.

2.4375

Revendication de la priorité
de(s) la demande(s) correspondante(s)
déposée(s) en *Grande-Bretagne*
le(s) *11.10.78* - *05.12.78*
sous les n^{os} *7935284* - *7942062*

H. 6851 - Cas 149

JD/625

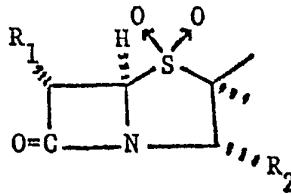
B R E V E T D ' I N V E N T I O N

Procédé de préparation de dérivés de l'acide 1,1-dioxopénicillanique.

LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S (LØVENS KEMISKE FABRIK
PRODUKTIONSAKTIESELSKAB)

La présente invention concerne un nouveau procédé pour la production des composés de formule générale

5



I

dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle, alcoxy ou trifluorométhyle, et R_2 représente un
10 groupe carboxy ou un groupe carboxy protégé, en particulier un groupe carboxy estérifié; ou leurs sels dans le cas où R_2 est un groupe carboxy ou contient un groupe basique ou acide.

Selon les significations de R_1 et R_2 , les composés de formule I sont intéressants comme inhibiteurs de la β -lactamase et/ou
15 antibiotiques et/ou comme intermédiaires dans la production d'antibiotiques et/ou d'inhibiteurs de β -lactamase.

R_1 peut représenter de préférence l'hydrogène, le chlore ou le brome.


Lorsque R_2 représente un groupe carboxy estérifié,
20 il peut représenter un groupe ester qui peut être facilement hydrolysé soit spontanément, soit sous l'influence d'estérases ou un groupe ester qui peut être scindé par hydrogénéolyse. Lorsque R_2 représente un groupe ester d' α -halogénoalkyle, le composé I est un intermédiaire intéressant. Les esters facilement hydrolysables sont des types
25 d'esters bien connus, par exemple les esters d'acyloxyalkyle, tels que les esters d'alcanoyloxyalkyle, par exemple esters d'acétoxy-méthyle et de pivaloyloxyméthyle, et les esters correspondants de l-acétoxyéthyle et de l-pivaloyloxyéthyle, les esters d'alcoy-carbo-nyloxyalkyle, par exemple esters de méthoxycarbonyloxyméthyle et de
30 l-éthoxycarbonyloxyéthyle, les esters de lactonyle, par exemple esters de phtalidyle, ou les esters d'alcoy-méthyle inférieurs et d'acylamino-méthyle. Des exemples d'autres esters intéressants sont les esters d'alkyle inférieurs, les esters de benzyle, les esters d'halogénoalkyle, par exemple les esters de chlorométhyle et les
35 esters de cyanométhyle.

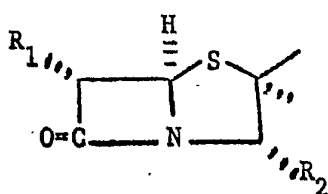
Les sels des composés de formule I doivent être formés par n'importe quel groupe basique ou acide contenu dans R_2 par réaction avec des acides ou des bases convenables, respectivement. Dans le cas où les composés de formule I doivent être utilisés
5 comme inhibiteurs de β -lactamase ou comme antibiotiques, l'acide ou la base de salification doit être acceptable en pharmacie et non toxique, tandis que, dans le cas où le composé de formule I est un intermédiaire, n'importe quel acide ou base approprié pour l'utilisation de l'intermédiaire peut être utilisé dans la
10 salification.

Les sels des composés de formule I sont donc, outre leurs sels internes (zwitterions), les sels formés avec les acides non toxiques acceptables en pharmacie, tels qu'acide chlorhydrique, acide phosphorique, acide nitrique, acide p-toluènesulfonique,
15 acide acétique, acide propionique, acide citrique, acide tartrique, acide maléique, etc., mais on peut également utiliser n'importe quels acides inorganiques ou organiques non toxiques acceptables en pharmacie.

L'invention vise également les sels formés avec des
20 bases inorganiques ou organiques non toxiques acceptables en pharmacie, par exemple les sels de métaux alcalins et alcalino-terreux, par exemple sels de sodium, potassium, magnésium ou calcium, ainsi que les sels formés avec l'ammoniac ou des amines non toxiques convenables, telles qu'alkylamines inférieures, par
25 exemple triéthylamine, hydroxyalkylamines inférieures, par exemple 2-hydroxyéthylamine, bis-(2-hydroxyéthyl)-amine ou tris-(2-hydroxyéthyl)-amine, cycloalkylamines, par exemple dicyclohexylamine ou benzylamines, par exemple N,N'-dibenzyléthylènediamine et dibenzylamine, sans que ces exemples limitent l'invention. Ainsi,
30 on peut utiliser, par exemple, d'autres antibiotiques à caractère acide ou basique comme composants de ces sels des composés de formule I.

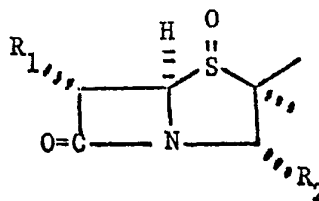
Selon la technique antérieure, certains des composés de formule I ont été préparés par oxydation d'un composé de
35 formule





II

ou



III

5

dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis ci-dessus, ou un de leurs sels tels que définis ci-dessus.

Selon la demande de brevet de la République Fédérale d'Allemagne mise à la disposition du public n° 2.824.535 et la
 10 demande de brevet européen n° 2927 publiée le 11 juillet 1979, cette oxydation peut être effectuée en utilisant un certain nombre d'agents oxydants connus dans la technique pour l'oxydation des sulfures ou sulfoxydes en sulfones, mais, selon cette technique antérieure, l'oxydation est effectuée avantageusement en utilisant des
 15 permanganates métalliques, tels que permanganates de métaux alcalins et alcalino-terreux, ou en utilisant des acides peroxycarboxyliques organiques, tels que l'acide 3-chloroperbenzoïque et l'acide peracétique. Cependant, ces méthodes tendent à poser des problèmes, en particulier lorsqu'on les utilise sur une grande échelle, en donnant
 20 des rendements plus faibles et/ou des difficultés techniques, telles que des problèmes à la filtration.

On a également décrit l'oxydation de sulfures organiques simples en sulfones correspondantes en utilisant le peroxyde d'hydrogène en présence d'un catalyseur convenable (J. Org. Chem.
 25 Vol. 28 (1963), pages 1140-1142). Cependant, lorsqu'on l'applique aux dérivés pénam, cette méthode n'a donné précédemment que des sulfoxydes. Ainsi, le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.993.646 décrit un procédé pour convertir des composés de formule II en composés de formule III en soumettant les premiers à un procédé
 30 d'oxydation utilisant des peracides, des sels de peracides ou le peroxyde d'hydrogène comme agents oxydants, en présence d'un composé contenant un métal du groupe Vb ou Vlb de la Classification Périodique.

La demanderesse a découvert de façon surprenante qu'il est possible d'oxyder certains dérivés d'acide pénicillanique ou leurs sulfoxydes en sulfones correspondantes sans détruire le cycle lactame en utilisant le peroxyde d'hydrogène, agent oxydant doux, à condition d'opérer en présence de tungstène ou de molybdène comme catalyseur. Ce procédé élimine les réactions secondaires de dégradation oxydante et simplifie l'isolement et la purification du produit, donnant ainsi des rendements élevés, et il est donc particulièrement approprié pour la production sur une grande échelle.

Selon l'invention, l'oxydation est généralement effectuée en dissolvant le produit de départ de formule II ou III ou son sel dans l'eau, ou bien, s'il est insoluble dans l'eau, dans un solvant organique convenable. Le catalyseur est dissous dans l'eau ou dans un solvant organique convenable, on mélange les deux solutions, et on ajoute du peroxyde d'hydrogène au mélange, soit en une portion, soit progressivement, en agitant efficacement, de préférence en maintenant la température de réaction aux environs ou au-dessous de la température ambiante.

Même dans le cas où le produit de départ de formule II ou III a une solubilité limitée dans l'eau, il est possible, en agitant bien, de mettre en oeuvre le procédé de l'invention en milieu aqueux avec un résultat satisfaisant. Dans le cas d'un produit de départ extrêmement insoluble, on peut ajouter des solvants miscibles à l'eau, tels qu'un alcanol ou le dioxanne. Les solvants non miscibles à l'eau peuvent également être utilisés, à condition d'ajouter un catalyseur de transfert de phase, par exemple le sel d'ammonium quaternaire, tel que le bromure de tétrabutylammonium.

Des exemples de milieux de réaction organiques appropriés comprennent, mais sans limitation, les suivants : par exemple méthanol, éthanol, propanol, isopropanol, tétrahydrofur, dioxanne, éthers dialkyls, esters d'alkyle inférieurs, gras inférieurs, hydrocarbures aliphatiques et aromatiques saturés ou non substitués, tétrahydrofuranne, diméthylformamide, diméthylphosphorotriamide.

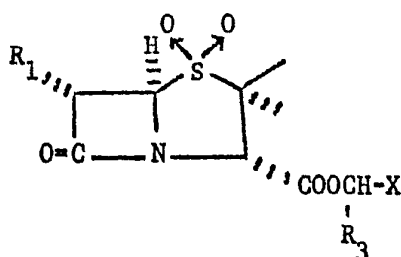
Des exemples de milieux de réaction organiques préférés sont l'éthanol, l'isopropanol, le chlorure de tétrabutylammonium, le tétrahydrofuranne.

Originale

Le besoin d'un refroidissement efficace peut être particulièrement approprié pendant la conversion du sulfure en sulfoxyde parce que la vitesse de réaction est élevée, et la réaction est exothermique, tandis que la conversion du sulfoxyde en sulfone nécessite un chauffage ou une plus longue durée de réaction à températures ambiantes.

Le procédé de l'invention est particulièrement intéressant aussi pour la préparation de certains esters de formule I, en particulier les intermédiaires importants de formule Ia

10

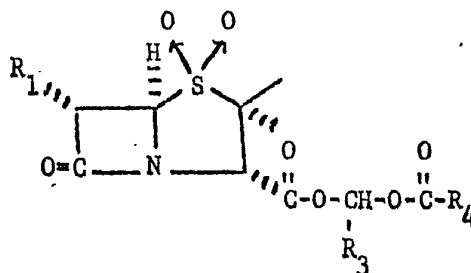


Ia

15

dans laquelle R_1 est tel que défini ci-dessus, R_3 est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, aryle ou arylalkyle, de préférence l'hydrogène ou un groupe méthyle, phényle ou benzyle, et X représente un atome d'halogène, de préférence le chlore. Les composés de formule Ia sont des intermédiaires importants dans la production de diesters de formule

25

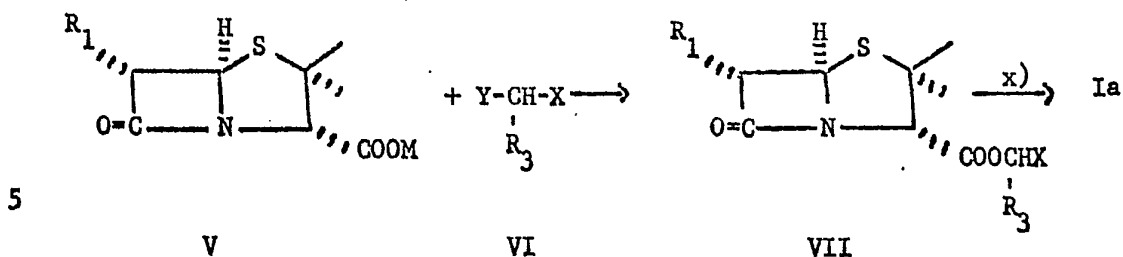


IV

dans laquelle R_1 et R_3 sont tels que définis ci-dessus, et R_4 CO- représente le radical acyle d'une pénicilline ou un radical amidino-pénicillanoyle.

30

Les composés de formule Ia peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



x) oxydation selon l'invention

dans lequel R_1 , R_3 et X sont tels que définis ci-dessus, M représente un cation tel que Na^+ , K^+ , un ion ammonium, un ion trialkylammonium
 10 ou un ion tétraalkylammonium, par exemple un ion tétrabutylammonium, et Y représente un atome de bromure ou d'iode ou un radical alkylsulfonyloxy, halogénosulfonyloxy, α -halogénoalcoxysulfonyloxy ou arylsulfonyloxy.

Le procédé d'estérification $\text{V} \longrightarrow \text{VII}$ est mis en
 15 oeuvre dans un solvant convenable, par exemple diméthylformamide, acétone ou hexaméthylphosphorotriamide, pendant une durée suffisante et à une température adéquate pour effectuer la conversion désirée, ordinairement à une température de 0 à 60°C.

Les composés de formule Ia peuvent également être
 20 produits en soumettant d'abord un composé de formule V au procédé d'oxydation de l'invention et ensuite en estérifiant la sulfone obtenue pour obtenir le composé désiré de formule Ia. Cependant, lorsque l'on prépare les composés de formule Ia, on préfère effectuer d'abord l'estérification et ensuite l'oxydation selon l'invention.
 25 Les deux méthodes de préparation des composés de formule Ia font partie de l'invention.

Certains des composés de formule VII sont nouveaux et comme tels font partie de l'invention. Un exemple particulier d'intermédiaire intéressant est le composé de formule VII, inconnu
 30 jusqu'à présent, dans lequel R_1 et R_3 représentent l'hydrogène et X est le chlore.

Le catalyseur utilisé dans l'oxydation selon l'invention est avantageusement sous forme d'un sel. Si le milieu de réaction est aqueux, un sel de métal alcalin peut être la forme

préférée, tandis que, dans un milieu de réaction organique, il peut être approprié d'utiliser le catalyseur sous forme d'un sel avec un cation organique, par exemple un sel d'ammonium quaternaire, tel qu'un sel de tétrabutylammonium.

- 5 Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

EXEMPLE 1

1,1-Dioxopénicillanate de chlorométhyle


A - Pénicillanate de tétrabutylammonium

- 10 A une solution refroidie (+5°C) de 35,7 g (0,105 mole) d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium dans 80 ml d'eau, on ajoute 100 ml de dichlorométhane, puis de l'hydroxyde de sodium à 30% pour amener le pH à environ 3. On ajoute 24 g (0,1 mole) de pénicillanate de potassium et on ajuste le pH à 7 par l'hydroxyde de sodium à 30%.
- 15 On sépare la couche organique et on extrait la phase aqueuse trois fois par des portions de 25 ml de dichlorométhane. On sèche les extraits réunis et on élimine le solvant sous vide pour obtenir 45 g du composé recherché sous forme d'une huile brun-jaune.

B - Pénicillanate de chlorométhyle

- 20 On dissout 45 g de pénicillanate de tétrabutylammonium dans 100 ml de chloriodométhane et on laisse reposer pendant 20 h à la température ambiante. On élimine l'excès de chloriodométhane sous pression réduite, d'abord sous 10 mm Hg, enfin sous 0,1 mm Hg. On traite le résidu semi-cristallin par 200 ml d'acétate d'éthyle
- 25 et on élimine par filtration l'iodure de tétrabutylammonium séparé et on le lave à l'acétate d'éthyle. On évapore le filtrat sous vide et on chromatographie le résidu brun sur gel de silice (hexane-acétate d'éthyle 4:1) pour obtenir le composé recherché sous forme d'une huile jaune pâle. Le spectre IR (chloroforme) présente une
- 30 forte bande à 1765-1785 cm^{-1} .

Le spectre de RMN (CDCl_3) présente des pics à $\delta = 1,55$ (s); 1,87 (s); 3,10 (dd, J=16, J=2); 3,62 (dd, J=16, J=4); 4,50 (s); 5,30 (dd, J=2, J=4); 5,65 (d, J=6,5); 5,88 (d, J=6,5).



C - 1,1-Dioxopénicillanate de chlorométhyle

A une solution agitée de 12,5 g (0,05 mole) de pénicillanate de chlorométhyle dans 50 ml d'éthanol à 96%, on ajoute 100 mg de tungstate de sodium dissous dans 0,5 ml d'eau. On ajoute
5 en une portion 11 ml de peroxyde d'hydrogène à 30%. Il n'y a pas de dégagement de chaleur immédiat mais, après quelques minutes, une réaction exothermique démarre. On maintient la température au-dessous de 30°C en refroidissant dans l'eau glacée et on laisse
10 reposer le mélange à température ambiante pendant 20 h. On refroidit à 0°C la masse cristalline et on sépare les cristaux par filtration, on lave et on sèche et on recristallise dans le mélange acétate d'éthyle-hexane pour obtenir le composé recherché, F. 95-96°C. Le spectre IR (chloroforme) présente de fortes bandes à 1805, 1780, 1330 et 1120 cm^{-1} .

15


EXEMPLE 2

Acide 1,1-dioxopénicillanique

A une solution agitée refroidie (10°C) de 12 g (0,05 mole) de pénicillanate de potassium et 100 mg de tungstate de sodium dans 50 ml d'eau, on ajoute par portions 11 ml de peroxyde
20 d'hydrogène à 30%. Pendant l'addition des premiers 5 ml, il y a dégagement de chaleur et la température est maintenue au-dessous de 30°C par refroidissement dans l'eau glacée. On laisse reposer le mélange à la température ambiante pendant 20 h et on détruit l'excès de peroxyde d'hydrogène par le bisulfite de sodium. On
25 sature le mélange par le chlorure de sodium et on ajuste le pH à 1,5 par l'acide chlorhydrique concentré sous 50 ml d'acétate d'éthyle. On sépare les couches et on extrait la phase aqueuse par deux fois 25 ml d'acétate d'éthyle. On sèche les extraits réunis et on élimine le solvant sous vide. On lave le résidu cristallin par
30 l'hexane pour obtenir le composé recherché sous forme de cristaux incolores, F. 154°C (décomposition).

EXEMPLE 3

1,1-Dioxopénicillanate de chlorométhyle



A une solution agitée de 2,5 g (0,01 mole) de pénicillanate de chlorométhyle dans 25 ml d'éther, on ajoute 2,5 ml de peroxyde d'hydrogène à 30% et 40 mg de tungstate de sodium dans 0,25 ml d'eau. On agite le mélange pendant 2 jours à température
5 ambiante, puis on élimine l'éther sous vide et on sépare les cristaux par filtration, on lave par l'eau, puis par le propanol-2 froid pour obtenir le composé recherché sous forme de cristaux incolores, F. 96-97°C.

EXEMPLE 4


10 1,1-Dioxopénicillanate de chlorométhyle

A une solution agitée de 2,5 g (0,01 mole) de pénicillanate de chlorométhyle et 0,5 g de bromure de tétrabutylammonium dans 25 ml de dichlorométhane, on ajoute 2,5 ml de peroxyde d'hydrogène à 30% et 40 mg de tungstate de sodium dans 0,25 ml d'eau. On maintient
15 la température au-dessous de 30°C en refroidissant par l'eau. Après agitation pendant 2 jours à température ambiante, on élimine le dichlorométhane sous vide, et on extrait le résidu par l'éther. On évapore la phase étherée sous vide et on chromatographie le résidu sur gel de silice (hexane-acétate d'éthyle 3:2) pour obtenir le
20 composé recherché sous forme de cristaux incolores, F. 96-97°C.

EXEMPLE 5

1,1-Dioxopénicillanate de chlorométhyle

A une solution agitée de 2,5 g (0,01 mole) de pénicillanate de chlorométhyle dans 25 ml de propanol-2, on ajoute 2,5 ml
25 de peroxyde d'hydrogène à 30% et 40 mg de tungstate de sodium dans 0,25 ml d'eau. On maintient la température au-dessous de 30°C et ensuite on laisse reposer à la température ambiante pendant 24 h. Après refroidissement à 0°C, on sépare les cristaux par filtration
30 et on lave au propanol-2 froid pour obtenir le composé recherché sous forme de cristaux incolores, F. 96-97°C.



EXEMPLE 61,1-Dioxopénicillanate de 1-chloroéthyleA - Pénicillanate de 1-chloroéthyle

5 En suivant le mode opératoire de l'exemple 1B, mais en remplaçant le chloriodométhane par le 1-chloro-1-iodoéthane, on obtient le composé recherché sous forme d'une substance huileuse que l'on utilise dans l'étape suivante sans autre purification.

B - 1,1-Dioxopénicillanate de 1-chloroéthyle

10 En suivant le mode opératoire de l'exemple 1C, mais en remplaçant le pénicillanate de chlorométhyle par le pénicillanate de 1-chloroéthyle préparé selon A ci-dessus, on obtient le composé recherché sous forme d'un mélange cristallin des deux diastéréoisomères.

EXEMPLE 715 Acide 6 α -bromo-1,1-dioxopénicillanique

A une solution de 4,3 g (0,015 mole) d'acide 6 α -bromo-pénicillanique dans 15 ml d'éthanol, on ajoute 1,5 ml de tungstate de sodium aqueux 0,5 M puis 4 ml de peroxyde d'hydrogène à 30%. Après environ 5 min, la température s'élève progressivement à 50°C et on maintient le mélange à cette température pendant 2 h. Après refroidissement par la glace, on détruit l'excès de peroxyde d'hydrogène par le bisulfite de sodium et on amène le mélange à siccité sous vide. On extrait le résidu par 50 ml d'éther et on évapore l'extrait sous vide. On récrystallise le résidu dans un mélange éther-éther diisopropylique pour obtenir le composé recherché sous forme de cristaux incolores, F. 124-126°C.


20

25

Le spectre de RMN (CD_3OD) présente des pics à $\delta = 1,48$ (s); 1,59 (s); 4,48 (s); 5,10 (d, J=2 Hz); 5,35 (d, J=2 Hz).

EXEMPLE 830 Phénoxyméthylpénicillanate de 1,1-dioxopénicillanoyloxyméthyle

A une solution de 1,41 g (5 millimoles) de 1,1-dioxopénicillanate de chlorométhyle dans 25 ml de diméthylformamide, on



ajoute 1,94 g (5 millimoles) de phénoxyméthylpénicillanate de potassium et on agite le mélange à la température ambiante pendant 18 h. Après dilution par 100 ml d'acétate d'éthyle, on lave le mélange par quatre fois 25 ml d'eau, on sèche et on évapore sous vide. On purifie l'huile résiduelle par chromatographie sur colonne sèche de gel de silice (acétate d'éthyle-éther de pétrole 8:2) pour obtenir le composé recherché sous forme d'une mousse légèrement jaunâtre.

EXEMPLE 9

10 Chlorhydrate de 6-(D- α -amino, α -phénylacétamido)-pénicillanate de 1,1-dioxopénicillanoyloxyméthyle

En suivant le mode opératoire de l'exemple 8, mais en remplaçant le phénoxyméthylpénicillanate de potassium par le 6-(D- α -amino, α -phénylacétamido)-pénicillanate de potassium, on obtient le composé recherché sous forme d'une mousse incolore.

Le spectre de RMN (D_2O) présente des signaux à $\delta = 1,38$ (s, 6H; 2- CH_3); 1,46 (s, 3H; 2- CH_3); 1,58 (s, 3H; 2- CH_3); 3,56 (m, 2H; 6 α -H et 6 β -H); 4,60 (s, 1H; 3-H); 4,63 (s, 1H; 3-H); 5,03 (m, 1H; 5-H); 5,27 (s, 1H; $CH-NH_2$); 5,53 (s, 2H; 5-H et 6-H); 5,97 (bs, 1H; OCH_2O) et 7,53 (s, 5H; CH aromatique) ppm.

On utilise le tétraméthylsilane comme étalon externe.

EXEMPLE 10

Acide 1,1-dioxopénicillanique

On acidifie à pH 3,4 par l'acide chlorhydrique une solution agitée de 288 g (1 mole) de pénicillanate de morpholine dans 1 litre d'eau, après quoi on ajoute 12,5 g de tungstate de sodium. On ajoute par portions 330 ml (3,3 moles) de peroxyde d'hydrogène à 30% en environ 4 h, en maintenant la température au-dessous de 25°C. Après repos pendant une nuit à 5°C, on détruit l'excès de peroxyde d'hydrogène par le bisulfite de sodium. On ajoute 300 g de chlorure de sodium et on ajuste le pH à 1,1 par l'acide chlorhydrique, après quoi on extrait le mélange par trois fois 1 litre d'acétate d'éthyle. Après séchage, on concentre la phase organique sous vide à environ 1 litre, après quoi on ajoute

3 litres d'heptane. Après repos pendant une nuit à 5°C, on recueille les cristaux et on les lave à l'heptane pour obtenir le composé recherché sous forme de cristaux jaune pâle, F. 148-150°C.

EXEMPLE 11

5 1,1-Dioxopénicillanate de potassium

On chauffe une solution de 23,3 g (0,1 mole) d'acide 1,1-dioxopénicillanique dans 100 ml d'éthanol à 99% à 45°C au bain de vapeur. On ajoute une solution de 10 g d'acétate de potassium dans 60 ml d'éthanol à 99% tiède, et on amorce la cristallisation par grattage. Après repos pendant environ 10 min, on sépare les cristaux par filtration et on les lave à l'éthanol et à l'éther pour obtenir le composé recherché sous forme de cristaux incolores.

EXEMPLE 12

Acide 6 α -chloro-1,1-dioxopénicillanique

15 En remplaçant dans le mode opératoire de l'exemple 7 l'acide 6 α -bromopénicillanique par l'acide 6 α -chloropénicillanique, on obtient l'acide 6 α -chloro-1,1-dioxopénicillanique sous forme de cristaux, F. 134-137°C, dans l'éther diisopropylique.

Le spectre de RMN (CDCl₃) présente des signaux à
20 δ = 1,50 (s, 3H; 2-CH₃); 1,64 (s, 3H; 2-CH₃); 4,46 (s, 1H; 3-H); 4,70 (d, J=1,5 Hz, 1H; 6-H) et 5,18 (d, J=1,5 Hz, 1H; 5-H) ppm. On utilise la tétraméthylsilane comme étalon interne.

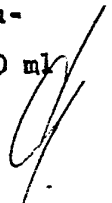
On obtient un sel de potassium cristallisé du composé ci-dessus par addition d'une quantité équimolaire de 2-éthylhexanoate de potassium 0,8 M dans l'acétone à une solution agitée d'acide
25 6 α -chloro-1,1-dioxopénicillanique dans l'acétone.

EXEMPLE 13

1,1-Dioxopénicillanate de pivaloyloxyméthyle

A - Pénicillanate de pivaloyloxyméthyle

30 A une suspension agitée de 12 g (0,05 mole) de pénicillanate de potassium dans 50 ml de DMF, on ajoute 7,5 ml de pivalate de chlorométhyle. Après agitation pendant 24 h, on ajoute 100 ml d'éther et on lave le mélange par 100 ml et par 50 ml d'eau. On



sèche la couche organique et on l'amène à siccité sous vide pour obtenir le composé recherché sous forme d'une huile jaune pâle.

Le spectre IR (CHCl_3) présente une forte bande large centrée à 1765 cm^{-1} .

5 B - 1,1-Dioxopénicillanate de pivaloyloxyméthyle

A une solution agitée de 3,14 g (0,01 mole) du composé obtenu sous A dans 25 ml d'éthanol à 96%, on ajoute 2,2 ml de peroxyde d'hydrogène à 30%, puis 1 ml de tungstate de sodium aqueux 0,5 M. La température s'élève à environ 35°C en 10 min. Après agitation pendant 20 h, on ajoute 50 ml d'eau et on élimine l'éthanol sous vide. On extrait l'huile séparée par l'acétate d'éthyle, on sèche et on évapore à siccité sous vide. On recristallise le résidu dans l'éther pour obtenir le composé recherché sous forme de cristaux incolores, F. $103-104^\circ\text{C}$.


15 Le spectre de RMN (CDCl_3) présente des pics à $\delta = 1,27$ (s); 1,47 (s); 1,62 (s); 3,52 (m); 4,47 (s); 4,70 (m); 5,73 (d, $J=6 \text{ Hz}$); 5,98 (d, $J=6 \text{ Hz}$).

EXEMPLE 14

6 α -Méthoxy-1,1-dioxopénicillanate d'acétoxyméthyle

20 A - 6 α -Méthoxypénicillanate d'acétoxyméthyle

A une suspension agitée de 4,61 g (0,01 mole) de 4-toluènesulfonate de 6-aminopénicillanate d'acétoxyméthyle dans un mélange froid ($0-3^\circ\text{C}$) de 400 ml de dichlorométhane et 400 ml d'eau, on ajoute 3,45 g (0,05 mole) de nitrite de sodium et 1,90 g (0,01 mole) d'acide 4-toluènesulfonique, ce dernier étant ajouté en trois portions égales à intervalles de 5 min. Après agitation à $0-3^\circ\text{C}$ pendant encore 20 min, on sépare la couche organique, on la sèche et on la concentre sous vide jusqu'à environ 40 ml. On ajoute, en agitant, 2 ml de méthanol et 0,2 ml d'éthérate de trifluorure de bore, ce qui provoque immédiatement un dégagement d'azote. Après agitation pendant 5 min, on ajoute 10 ml d'hydrogénocarbonate de potassium aqueux 0,2 M. On sépare la couche organique, on la lave par 2 fois 5 ml de chlorure de sodium aqueux saturé, on sèche et on évapore sous vide. On purifie l'huile résiduelle par chromat-



graphie sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexane 3:7) pour obtenir le composé recherché pur sous forme d'une huile jaune pâle.


Le spectre de RMN (CDCl_3) présente des pics $\delta = 1,46$ (s); 1,55 (s); 2,11 (s); 3,51 (s); 4,50 (s); 4,57 (d, $J=1,5$ Hz); 5,29 (d, $J=1,5$ Hz) et 5,78 (s).

B - 6 α -Méthoxy-1,1-dioxopénicillanate d'acétoxyméthyle

A une solution agitée de 0,72 g (0,0024 mole) du composé obtenu sous A dans 6 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 0,52 ml de peroxyde d'hydrogène à 30% puis 0,24 ml de tungstate de sodium aqueux 0,5 M. La température s'élève à 36°C en 5 min. Après agitation pendant 20 h, on ajoute 20 ml d'eau et on élimine le tétrahydrofurane sous vide. On traite le résidu par l'acétate d'éthyle pour obtenir une huile jaunâtre que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice (éther) pour donner une huile qui cristallise dans l'éther en donnant le composé recherché sous forme de cristaux incolores, F. 88-90°C.

Le spectre de RMN présente des signaux à $\delta = 1,41$ (s); 1,56 (s); 2,14 (s); 3,57 (s); 4,41 (s); 4,62 (d, $J=1,5$ Hz); 5,02 (d, $J=1,5$ Hz) et 5,72-5,91 (ABq, $J=5,8$ Hz).

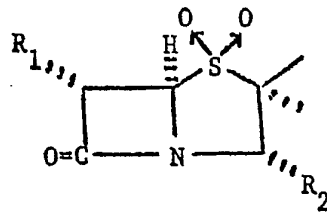
Il est entendu que l'invention n'est pas limitée aux modes de réalisation préférés décrits ci-dessus à titre d'illustration et que l'homme de l'art pourra y apporter des modifications sans sortir du cadre de l'invention.



RE V E N D I C A T I O N S

1. Procédé pour la production de composés de formule générale

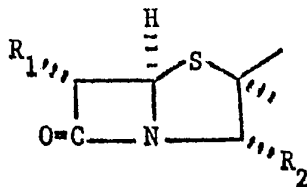
5



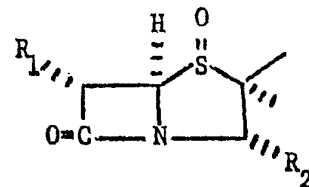
I

dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou
 10 un groupe alkyle, alcoxy ou trifluorométhyle, et R_2 représente un
 groupe carboxy ou un groupe carboxy protégé, en particulier un groupe
 carboxy estérifié; ou leurs sels dans le cas où R_2 est un groupe
 carboxy ou contient un groupe basique ou acide, caractérisé en ce
 que l'on soumet un composé de formule

15



ou



20

II

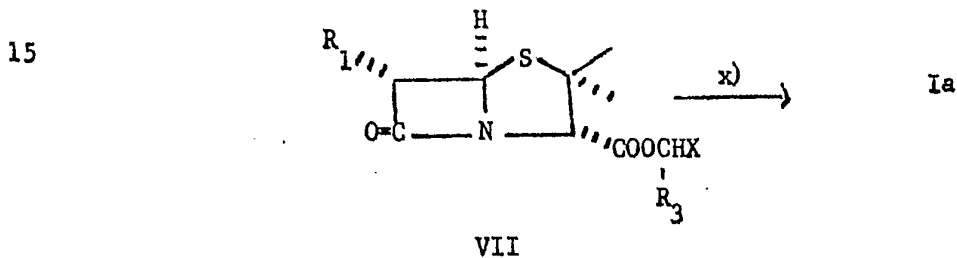
III

dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis ci-dessus, ou un de leurs
 sels tels que définis ci-dessus, à une oxydation par le peroxyde
 d'hydrogène en présence d'un catalyseur au tungstène ou au molybdène.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce
 25 que l'oxydation est effectuée dans un solvant convenable à une
 température comprise entre le point d'ébullition du solvant utilisé
 et une température à peu près égale ou inférieure à la température
 ambiante, de préférence entre 20 et 30°C.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé
 30 en ce que le catalyseur est utilisé sous forme d'un sel.

4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_1 représente l'hydrogène et R_2 est un groupe carboxy.
5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_1 représente le brome et R_2 est un groupe carboxy.
- 5 6. Procédé selon la revendication 4 ou 5, caractérisé en ce qu'il se forme un sel d'un composé de formule I.
7. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_1 représente l'hydrogène et R_2 est un groupe $-\text{COOCH}_2\text{Cl}$.
8. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce
- 10 que R_1 représente le brome et R_2 est un groupe $-\text{COOCH}_2\text{Cl}$.
9. Nouveaux composés utiles comme intermédiaires dans le procédé selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule



- 20 x) oxydation selon l'invention

dans laquelle R_1 est tel que défini ci-dessus, R_3 est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, aryle ou arylalkyle et X représente un atome d'halogène.

Dessins : 1 planches
12 pages dont 1 page de garde
14 pages de description
2 pages de revendications
1 abrégé descriptif

Luxembourg, le 10 OCT. 1980

Le mandataire :

Charles Munchen
 Charles Munchen

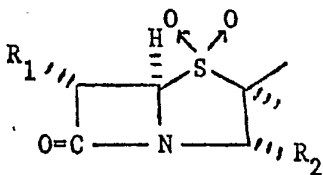
BREVET D'INVENTION

Procédé de préparation de dérivés de l'acide 1,1-dioxopénicillanique.

LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S (LØVENS KEMISKE
FABRIK PRODUKTIONSAKTIESELSKAB)

ABREGE DESCRIPTIF

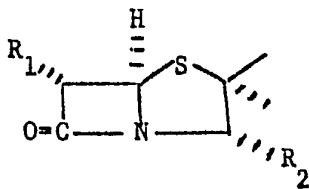
L'invention a pour objet un procédé pour la production
de composés de formule



I

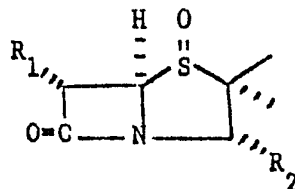
dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle, alcoxy ou trifluorométhyle, et R_2 représente un groupe carboxy ou un groupe carboxy protégé, en particulier un groupe carboxy estérifié; ou leurs sels dans le cas où R_2 est un groupe carboxy ou contient un groupe basique ou acide.

Selon l'invention, on soumet un composé de formule



II

ou



III

dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis ci-dessus, ou un de leurs sels tels que définis ci-dessus, à une oxydation par le peroxyde d'hydrogène en présence d'un catalyseur au tungstène ou au molybdène.