
Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **7908867**

Nederland

⑲ NL

-
- ⑤4 **Werkwijze voor het bereiden van 6-aminopenicillaanzuur-1,1-dioxide en zijn zouten.**
- ⑤1 Int.Cl³.: C07D 499/42.
- ⑦1 Aanvrager: Gist-Brocades N.V. te Delft.
- ⑦2 Uitvinder(s): - -
- ⑦4 Gem.: Ir. J.A. van der Straaten c.s.,
p/a Gist-Brocades N.V., Octrooien en Merken,
Postbus 1,
2600 MA Delft..

-
- ②1 Aanvraag Nr. 7908867.
- ②2 Ingediend 10 december 1979.
- ③2 - -
- ③3 - -
- ③1 - -
- ⑥2 - -

-
- ④3 Ter inzage gelegd 1 juli 1981.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Gist-Brocades N.V.

Werkwijze voor het bereiden van 6-aminopenicillaanzuur-1,1-dioxide en
zijn zouten.

Aanvraagster noemt als uitvinders Piet Johannes Akkerboom en Christophorus Oldenhof, beiden te Zoetermeer.

De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor het bereiden van 6-aminopenicillaanzuur-1,1-dioxide, hierna te noemen 6-APZ-sulfon, en zijn zouten.

Deze stoffen zijn bekend uit het Europees octrooischrift 2927, waarin is aangegeven, dat zij een geschikte β -lactamaseremmende werking uitoefenen, en als zodanig in farmaceutische preparaten kunnen worden verwerkt.

In dat Europees octrooischrift 2927 is eveneens een werkwijze aangegeven, om deze stoffen te bereiden. Zij worden bereid door oxidatie van 6-aminopenicillaanzuur (hierna te noemen 6-APZ) met behulp van een bekend sulfon-vormend oxidatiemiddel, zoals kaliumpermanganaat of 3-chloorbenzoëperzuur. Daartoe worden zowel de 6-aminogroep als de 4-carbonzuurgroep beschermd met geschikte groepen, die na de oxidatie weer kunnen worden afgesplitst, zonder de ringstructuur van het molecuul aan te tasten.

Gevonden is nu, dat 6-APZ-sulfon en zijn zouten op eenvoudiger wijze kunnen worden bereid, waarbij het niet eerst nodig is, om in een afzonderlijke reactiestap de 6-amino- en 3-carbonzuurgroep te beschermen. Volgens de uitvinding wordt daarbij uitgegaan van penicilline-sulfonen, zoals die bijvoorbeeld bekend zijn uit de Amerikaanse octrooischriften 3.197.466 en 3.536.698 en Guddal et al, Tetrahedron Letters 9 (1962) 381 en J. Org. Chem. 28 (1963) 1927, waaruit onder andere de 1,1-dioxiden van benzyl- en fenoxymethylpenicilline bekend zijn. Deze kunnen volgens de uitvinding op eenvoudige wijze worden gedesyacyleerd.

De uitvinding betreft dan ook een werkwijze voor het bereiden van 6-APZ-sulfon en zijn zouten, met het kenmerk, dat men een penicilline-1,1-dioxide of een zout daarvan desacyleert.

Het desacyleren van het 6-APZ-sulfon of zijn zouten kan bijvoorbeeld gebeuren doordat men de 4-carbonzuurgroep van het penicilline-1,1-dioxide of zijn zout beschermt, het beschermde penicilline-1,1-dioxide met een imino-binding vormend reagens behandelt, aan het koolstofatoom,

7908867

dat bij de imino-binding betrokken is, een groep -OR invoert, waarin R een alkyl- of aralkylgroep voorstelt met in de alkylgroep 1-6 koolstofatomen, en de imino-brug splitst met stoffen, die een hydroxylgroep bevatten of water, alsmede de beschermende groep aan de 4-carbonzuurgroep afsplitst.

De bereidingswijze volgens de uitvinding heeft het grote voordeel ten opzichte van die volgens het Europees octrooischrift 2927, dat men van gemakkelijk te verkrijgen grondstoffen kan uitgaan, zoals van benzylpenicilline en zijn zouten, die in grote hoeveelheden fermentatief worden bereid. Een andere geschikte, op fermentatieve wijze verkrijgbare penicilline is fenoxymethylpenicilline en zijn zouten, in het algemeen dus fenylalkyl- en fenoxylalkylpenicillines, en hun zouten. Die stoffen kunnen dan op eenvoudige wijze tot het overeenkomstige penicilline-sulfon worden geoxydeerd, zoals hierboven aangegeven. Daarbij behoeven geen speciale maatregelen te worden genomen om eventuele gevoelige groepen in het molecuul te beschermen. Alleen bij het desacyleren is bescherming van de 3-carbonzuurgroep aanbevelenswaardig, doch daartoe kan men bijvoorbeeld de gemakkelijk hanteerbare silylering toepassen. Silylgroepen zijn na de desacylering weer gemakkelijk te verwijderen: zij kunnen gelijktijdig met de splitsing van de imino-brug worden gesplitst met een de hydroxylgroep bevattende stof of met water.

Voor het toepassen van de uitvinding geschikte silyleringsmiddelen zijn bijvoorbeeld trialkylhalogeensilanen, zoals trialkylchloorsilanen, zoals trimethylchloorsilan, dialkyldihalogeensilanen zoals dialkyldichloorsilanen, en i.h.b. dimethyldichloorsilan, en stikstofhoudende silanen, zoals N,O-bistrimethylsilylaceetamide, N,N' bistrimethylsilylureum, hexamethyldisilazan, 3-trimethylsilyl-2-oxazolidinon. De reactie tussen het penicilline-1,1-dioxide en het silyleringsmiddel en bij voorkeur dimethyldichloorsilan wordt bij voorkeur uitgevoerd in een indifferent oplosmiddel onder water-vrije of praktisch water-vrije omstandigheden. De reactie kan bij diverse temperaturen worden uitgevoerd, bijvoorbeeld tussen 0 en 40°C, en verloopt bij kamertemperatuur goed.

Vervolgens wordt een imino-binding vormend reagens toegevoegd. Voorbeelden van geschikte imino-binding vormende reagentia zijn PCl_5 en $POCl_3$.

Bij voorkeur wordt PCl_5 toegepast.

7908867

Ter binding van het bij de reactie vrijkomende zuur wordt een zuurbinder toegevoegd, bijvoorbeeld een tertiair amine, zoals pyridine, dimethylaniline of triëthylamine.

5 Bij voorkeur wordt dimethylaniline toegepast. De reactie wordt bij voorkeur uitgevoerd bij lagere temperatuur. Voor de reactie geschikte temperaturen zijn -60 à 0°C , bij voorkeur -40 à -10°C .

10 Voor het invoeren van een groep $-\text{OR}$ aan het koolstofatoom, dat bij de imino-binding betrokken is, wordt bij voorkeur een alcohol gebruikt. Voorbeelden van geschikte alcoholen zijn alifatische alcoholen met 1-6 koolstofatomen en benzylalcohol. Bij voorkeur wordt een alcohol met 3 of 4 koolstofatomen gebruikt. Het invoeren van de groep $-\text{OR}$ dient bij voorkeur bij lagere temperatuur te worden
15 uitgevoerd, bijvoorbeeld tussen -10 en -60°C , bij voorkeur tussen -30 en -50°C . Ook bij deze reactie is bij voorkeur een zuurbinder aanwezig, bijvoorbeeld een tertiair amine zoals pyridine, triëthylamine of dimethylaniline.

20 Het nu gevormde produkt kan gemakkelijk worden gehydrolyseerd, voorzover dat niet reeds bij het toevoegen van de alcohol is gebeurd. Daartoe kan water aan het reactiemengsel worden toegevoegd. Uit het aldus verkregen reactiemengsel is het 6-APZ-sulfon of zijn zout gemakkelijk op te werken.

25 Weliswaar is uit de Nederlandse octrooischriften 130546 en 145861 een werkwijze bekend ter bereiding van 6-aminopenicillanzuur door verwijdering van de acylgroep van een 6-acylaminopenicillanzuur of een zout ervan, door bereiding van een silylester van het 6-acylaminopenicillanzuur of een zout daarvan, behandeling met een imino-binding vormend middel, invoering van een $-\text{OR}$ groep aan het, bij de imino-binding betrokken, C-atoom, waarbij R een alkyl-
30 of aralkylgroep voorstelt, gevolgd door splitsing van de iminobrug en de silylestergroep met stoffen, die een hydroxylgroep bevatten, of met water.

35 Echter volgens de huidige opvattingen van de deskundigen op het gebied van de β -lactam chemie, mocht beslist niet worden verwacht, dat een dergelijke werkwijze tot redelijke resultaten zou leiden bij toepassing op penicilline sulfonen.

Dit blijkt bijvoorbeeld uit de primair gekozen werkwijze volgens het eerder genoemde Europese octrooischrift no. 0002927 en uit de Nederlandse octrooischriften no. 7305106 en no. 7508837,

7908867

waarin 7-acylamidocefalosporanzuur-1-oxyde-derivaten worden gereduceerd tot de overeenkomstige 7-acylamidocefalosporanzuurderivaten m.b.v. PCl_5 . Bovendien kan door een deskundige worden afgeleid uit C & EN, September 1979, 33, linker kolom, dat effectief als β -lactamase remmer werkende verbindingen, bepaalde ingebouwde structurele eigenschappen moeten bezitten, en meer in het bijzonder moeten een intacte β -lactam ring, een echte afsplitsende groep en een proton op de 6- α -plaats van een adequate aciditeit aanwezig zijn, welke eigenschappen deze deskundige een relatief instabiele vierring doen verwachten, die gemakkelijk verbroken wordt onder inwerking van de toegepaste imino halogenide vormende middelen.

De uitvinding wordt nader toegelicht aan de hand van enkele voorbeelden.

Voorbeeld 1

15 A. Bereiding van benzylpenicilline-1,1-dioxide.

Bij een oplossing van 250 g (675 mmol) van het kaliumzout van benzylpenicilline in 3,5 l water wordt bij 0-10°C een oplossing van 106,5 g (675 mmol) kaliumpermanganaat en 39,75 ml 85% fosforzuur (s.g. 1,70) in 2,7 l water gevoegd, waarbij de pH op een waarde tussen 6 en 7,5 wordt gehouden met behulp van een oplossing van 10% fosforzuur in water. Na 75 minuten roeren bij 5°C wordt het reactiemengsel gefiltreerd over Hy-flo. Het neerslag wordt tweemaal met 750 ml ijswater nagewassen. Het filtraat wordt driemaal met 3,3 l ethylacetaat pH 3 geëxtraheerd. Het extract wordt gedroogd op MgSO_4 en ingedampt tot 400 ml, waarbij het produkt uitkristalliseert. De kristallijne massa wordt afgezogen en nagewassen met een mengsel van gelijke delen ethylacetaat en diëthylether. Opbrengst 170,8 g. Uit de moederloog wordt nog 15 g van het produkt verkregen, waardoor de opbrengst op 74% komt.

30 B. 6-Aminopenicillanzuur-1,1-dioxide.

In stikstofatmosfeer wordt bij een suspensie van 39,1 g (107 mmol) benzylpenicilline-1,1-dioxide in 330 ml methyleenchloride 34,4 ml (273 mmol) N,N-dimethylaniline gevoegd. Bij de oplossing wordt bij 20°C 11,9 ml (97 mmol) dimethyldichloorsilan gedruppeld. Na 45 minuten roeren wordt bij -50°C 24 g (113 mmol) fosforpenta-chloride toegevoegd. Na 2 uur roeren bij -30°C wordt het reactiemengsel afgekoeld tot -50°C, waarna in circa 5 minuten 167 ml isobutanol wordt toegedruppeld. Na 1 uur roeren bij -35°C wordt het reactiemengsel uitgegoten in 200 ml water, waarna onder ijskoeling

7908867

de pH op een waarde van 3,3 wordt gebracht met behulp van 8% ammonia. Na 30 minuten roeren wordt het gevormde neerslag afgezogen en tweemaal nagewassen met 25 ml van een ijskoud mengsel van gelijke delen aceton en water. Opbrengst 15,9 g (60%) 6-aminopenicillanzuur-1,1-dioxide (6-APZ-sulfon).

C. p-Tolueensulfonzure zout van 6-APZ-sulfon.

Bij een suspensie van 2,48 g 6-APZ-sulfon in 20 ml ethylacetaat wordt een oplossing van 1,9 g p-tolueensulfonzuur.H₂O in 10 ml aceton gedruppeld. Na een uur roeren bij kamertemperatuur wordt het neerslag afgezogen en viermaal nagewassen met 5 ml ethylacetaat. Opbrengst 3,65 g (87%) van het p-tolueensulfonzure zout van 6-aminopenicillanzuur-1,1-sulfon.

Voorbeeld 2

Onder stikstofatmosfeer wordt aan een suspensie van 3,91 g (10,7 mmol) benzylpenicilline-1,1-dioxide in 33 ml droge methyleenchloride 4,8 ml (38,2 mmol) dimethylaniline bij kamertemperatuur ineens toegevoegd. Bij de verkregen oplossing wordt bij 20°C 1,19 ml (9,7 mmol) dimethyldichloorsilan gedruppeld. Na 45 minuten roeren bij kamertemperatuur wordt het reactiemengsel afgekoeld tot -50°C. Nu wordt 2,4 g (11,3 mmol) fosforpentachloride ineens toegevoegd. Na 2 uur roeren bij -35°C wordt het reactiemengsel tot 20°C onder de gewenste reactietemperatuur afgekoeld. Dan wordt in 5 minuten 16,7 ml (179,5 mmol) isobutanol toegedruppeld. Hierna wordt het mengsel bij -20, -30 of -40°C geroerd. Op verschillende tijdstippen wordt 1 ml monster genomen. Dit monster wordt in 10 ml water opgenomen en de pH wordt met 4 N NaOH op een waarde van 6 à 7 gebracht. Dan wordt het volume op 100 ml gebracht met behulp van fosfaatbuffer pH 6,8. De gehalten van de op deze wijze verkregen monsters worden bepaald met HPLC. De resultaten zijn weergegeven in de aangehechte tekening, waarin een grafiek is weergegeven, waarbij de hoeveelheid 6-APZ-sulfon in mg/ml reactiemengsel is uitgezet tegen de reactietijd in minuten. Hoewel de verschillen niet groot zijn, toont de grafiek, dat op den duur bij de laagste temperatuur de hoogste opbrengst wordt verkregen.

Voorbeeld 3

Het experiment van voorbeeld 1 wordt herhaald, doch in plaats van isobutanol wordt een overeenkomstige hoeveelheid propanol gebruikt. De opbrengst bedraagt 55%.

7908867

Voorbeeld 4

Het experiment vgl. voorbeeld 1 wordt herhaald maar in plaats van benzylpenicilline-1,1-dioxide wordt een overeenkomstige hoeveelheid fenoxymethylpenicilline-1,1-dioxide gebruikt.

5 De opbrengst bedraagt 32%.

7908867

- 7 -
Conclusies

1. Werkwijze voor het bereiden van 6-aminopenicillanzuur-1,1-dioxide en zijn zouten, met het kenmerk, dat men een penicilline-1,1-dioxide of een zout daarvan desacyleert.

5 2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men de 3-carbonzuurgroep van het penicilline-1,1-dioxide of zijn zout beschermt, het beschermde penicilline-1,1-dioxide met een iminobinding vormend reagens behandelt, vervolgens
10 aan het koolstofatoom, dat bij de imino-binding betrokken is, een groep -OR invoert, waarin R een alkyl- of aralkylgroep voorstelt met in de alkylgroep 1-6 koolstofatomen, en daarna de imino-brug splitst met stoffen, die een hydroxylgroep bevatten of water, alsmede de beschermende groep aan de 3-carbonzuurgroep afsplitst.

15 3. Werkwijze volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat men de 3-carbonzuurgroep beschermt door silyleren.

 4. Werkwijze volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat men het silyleren uitvoert met een trialkylhalogeensilan, een dialkyldihalogeensilan of een stikstofhoudend halogeensilan.

20 5. Werkwijze volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat men het silyleren uitvoert met een trialkylchloorsilan, bij voorkeur trimethylchloorsilan, een dialkyldichloorsilan, bij voorkeur dimethyldichloorsilan of een stikstofhoudend silan, zoals N,O-bis-trimethylsilylaceetamide.

25 6. Werkwijze volgens één der conclusies 2-5, met het kenmerk, dat men als imino-binding vormend reagens gebruikt PCl_5 of $POCl_3$.

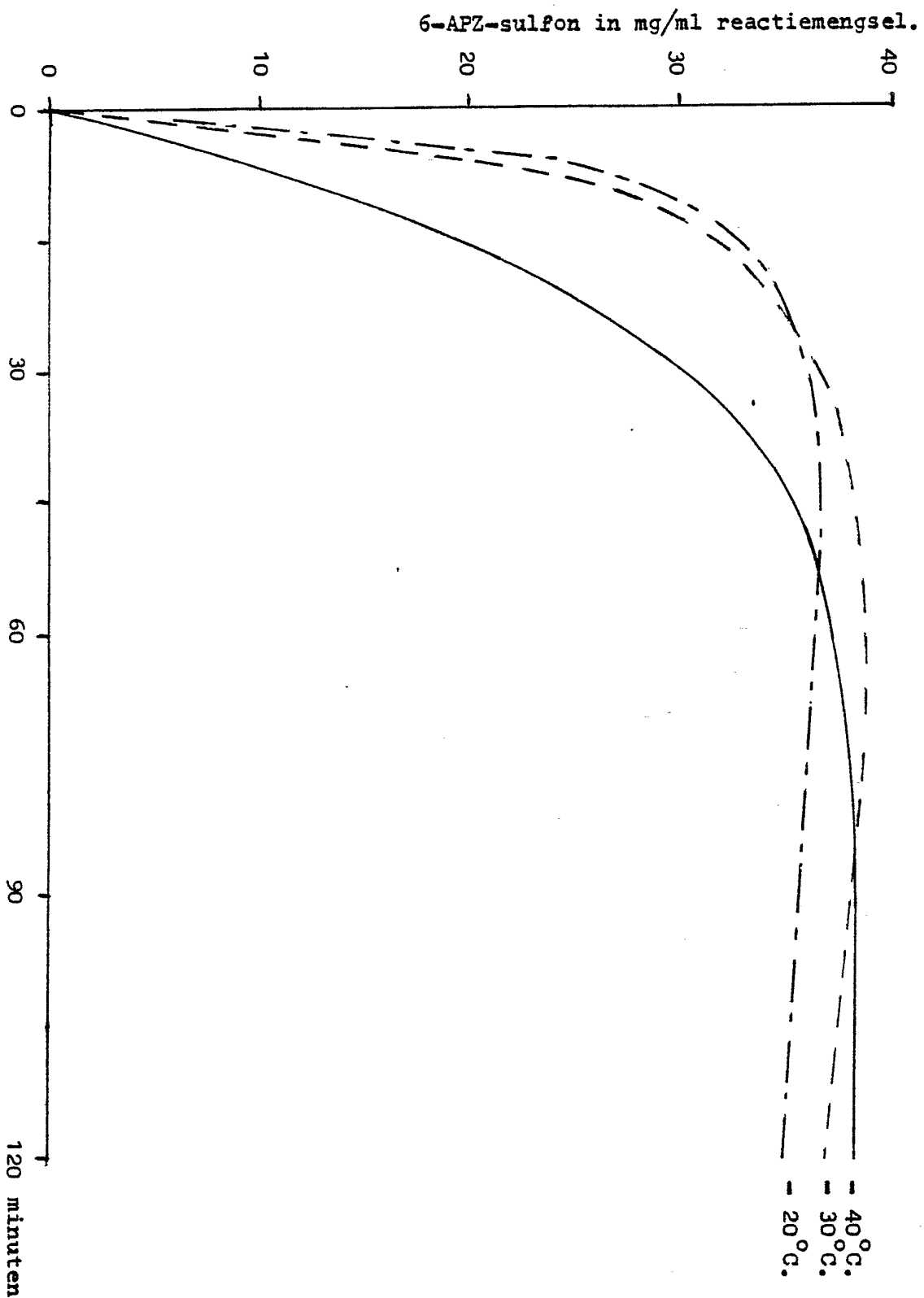
 7. Werkwijze volgens conclusie 6, met het kenmerk, dat men de reactie met PCl_5 uitvoert.

30 8. Werkwijze volgens conclusie 7, met het kenmerk, dat men de reactie met PCl_5 uitvoert bij een temperatuur van -60 tot $0^\circ C$, bij voorkeur van -40 tot $-10^\circ C$.

 9. Werkwijze volgens één der conclusies 2-8, met het kenmerk, dat men voor het invoeren van de groep -OR een alcohol gebruikt, bij voorkeur een alifatische alcohol met
35 1-6 koolstofatomen of benzylalcohol, in het bijzonder een alifatische alcohol met 3 of 4 koolstofatomen.

 10. Werkwijze volgens conclusie 9, met het kenmerk, dat de reactie met de alcohol wordt uitgevoerd bij een
40 temperatuur van -10 tot $-60^\circ C$, bij voorkeur -30 tot $-50^\circ C$.

7908867



7908867