
Octrooiraad



⑩ A Terinzagelegging ⑪ 8005292

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Boriumderivaten van 6-aminopenicillaanzuur alsmede werkwijze ter bereiding van deze derivaten.**
- ⑤1 Int.Cl³: C07F5/02// C07D499/42.
- ⑦1 Aanvrager: Dobfar S.p.A. te Milaan, Italië.
- ⑦4 Gem.: Ir. H. Mathol c.s.
Octrooi- en Merkenbureau van Exter
Willem Witsenplein 3 & 4
2596 BK 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8005292.
- ②2 Ingediend 23 september 1980.
- ③2 Voorrang vanaf 29 oktober 1979.
- ③3 Land van voorrang: Italië (IT).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 2686579 .
- ②3 - -
- ⑥1 - -
- ⑥2 - -

-
- ④3 Ter inzage gelegd 1 juni 1981.

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

Korte aanduiding: Boriumderivaten van 6-aminopenicillaanzuur alsmede werkwijze ter bereiding van deze derivaten.

De uitvinding heeft betrekking op boriumderivaten van 6-aminopenicillaanzuur (6-APA) en op een werkwijze voor de bereiding van deze derivaten.

5 Het Amerikaanse octrooischrift 4.127.571 beschrijft boriumderivaten van 6-aminopenicillaanzuur met formule 1 van het formuleblad, waarin $n=2$ of 3 en R de groep met de structuurformule 2 van het formuleblad voorstelt.

De verbindingen met formule 1 bereidt men door behandeling van 6-APA in een polair oplosmiddel met een organische base, waar-
10 bij een mengsel ontstaat dat tot een temperatuur tussen -45°C en -25°C wordt afgekoeld. Aan dit mengsel voegt men vervolgens (met betrekking tot 6-APA) tenminste twee mol van een cyclisch boriumderivaat toe en verhoogt de temperatuur tot ongeveer 0°C .

Men heeft nu geheel onverwachts gevonden dat als men bij toepassing van de hierboven beschreven werkwijze de temperatuur beneden -30°C , bij voorkeur -50°C houdt en met betrekking tot 6-APA minder dan 2 mol van het cyclische boriumderivaat gebruikt het mogelijk is een verbinding met formule 1 te bereiden, waarin R niet
15 alleen de groep met structuurformule 2 maar ook -H voorstelt. Dit is een nieuwe verbinding die evenals de in het Amerikaanse octrooischrift 4.127.571 beschreven verbindingen voor de bereiding van
20 halfsynthetische penicillineverbindingen gebruikt kan worden.

De uitvinding heeft dus betrekking op een verbinding met formule 1, waarin R een waterstofatoom en n het getal 2 of 3 voorstelt,
25 alsmede op een werkwijze voor de bereiding van verbindingen met formule 1, waarin R een waterstofatoom of de groep met formule 2 van het formuleblad voorstelt en $n=2$ of 3. Volgens deze werkwijze laat men 6-APA reageren met een cyclische boriumhalogeenvverbinding, bestaande uit 2-chloor-1,3,2-dioxaboralaan (ook wel aangeduid met

ethyleenchloorboronaat) of propyleenchloorboronaat, in aanwezigheid van een t.o.v. de cyclische boriumverbinding equimolaire hoeveelheid van een secundaire of tertiäre organische base in een inert watervrij polair niet in water oploosend organisch oplosmiddel, 5 bij een temperatuur beneden 0°C , met als kenmerk dat de hoeveelheid van de genoemde boriumverbinding t.o.v. 6-APA tenminste aan een molequivalent gelijk is en dat de temperatuur gedurende de gehele reactie beneden -30°C gehouden wordt.

Bij voorkeur bedraagt de temperatuur waarbij men de verbinding met formule 1 bereidt ongeveer -50°C , terwijl de genoemde 10 secundaire en tertiäre organische basen uit dialkylamino of trialkylamine en het polaire organische oplosmiddel uit methyleenchloride, chloroform of tetrahydrofuran bestaan. De uitvinding zal nu aan de hand van de volgende voorbeelden nader worden toegelicht.

15 VOORBEELD I

a) Bereiding van 2-chloor-1,3,2-dioxaborolaan (ethyleenchloorboronaat)

In een kolf van 10 l, voorzien van een roerder, thermometer, gaswasser, kogelkoeler en silicagelskuis, brengt men 4 liter water- 20 vrije methyleenchloride, K.F. 0,0015%. Met behulp van een acetonkoolzuurijsbad koelt men methyleenchloride af tot -30°C en laat in de gekoelde oplossing 549 g (4.685 mol) boriumtrichloride absorberen. De absorptie wordt uitgevoerd door de boriumtrichloridecilinder op een weegschaal te plaatsen, via de gaswasser met de kolf 25 te verbinden en op de weegschaal het gewicht van de toegevoegde boriumtrichloride direkt af te lezen. Na afloop hiervan verbindt men de bovenkant van de koeler met een zoutzuur absorptie-inrichting en met behulp van een druppeltrechter begint men nu met het druppelen van 269 g (4.333 mol) ethyleenglycol (K.F. 0,05%) in 30 de op -30°C afgekoelde oplossing. Tijdens de toevoeging vormt zich chloorwaterstofzuur dat door loog in de absorptie-inrichting wordt geabsorbeerd, terwijl men de temperatuur van de exotherme reactie op

-10°C konstant houdt. Na 45 min. is de toevoeging van glycol be-
eindigd en laat men het mengsel 30 min. bij -10°C reageren. Vervol-
gens plaatst men de kolf onder een vacuum en destilleert bij een
temperatuur van ongeveer 0-5°C, door geforceerde circulatie van
5 een aceton-koolzuurismengsel door de koeler, 90% van de methyleen-
chloride uit het mengsel af.

Vervolgens voegt men 1200 ml droge gekoelde methyleenchloride
toe, dampst het mengsel opnieuw onder vacuum in en voegt nadat 90%
van de methyleenchloride verwijderd is wederom 1200 ml methyleen-
10 chloride toe, waarna men de bovenbeschreven behandeling herhaalt.

Het wassen is nodig om de overmaat aan chloorwaterstofzuur
te verwijderen.

Na afloop voegt men vers watervrij methyleenchloride toe om
het reactiemengsel op 4 liter te brengen. Vervolgens bepaalt men
15 het chloorgehalte, dat 3,85% gewicht/volume bedraagt overeenkomend
met 11,52 g ethyleenchloorboronaat per 100 ml oplossing. Men dampst
een klein monster van de oplossing in en na herhaalde malen wassen
met CDCl_3 voert men in een CDCl_3 -oplossing een NMR-analyse uit.
Het spectrum van het produkt is gelijk aan dat van een in CDCl_3
20 opgelost standaard produkt bereid volgens J.A. Blau, J. Chem. Soc.,
4116 (1957).

Het infraroodspectrum van het produkt komt eveneens overeen
met dat van het standaardprodukt.

b) Bereiding van een boriumderivaat van 6-APA (met formule 1)

25 Aan een kolf voegt men 300 ml watervrij methyleenchloride
(K.F. 0,0015%) en vervolgens 30 g (0,1388 mol) 6-APA toe. Bij om-
gevingstemperatuur voegt men 28,05 g (0,277 mol) triethylamine
(TEA) toe en roert het mengsel 1 uur bij kamertemperatuur. Vervol-
gens koelt men het mengsel af tot -50°C en voegt binnen 30 min.
30 een methyleenchlorideoplossing toe die 29,49 g ethyleenchloorboro-
naat bevat (256 ml bevat 11,52 g/100 ml). Na de druppelsgewijze
toevoeging wordt het mengsel 2 uur bij -50°C geroerd. Van een klein

monster van de suspensie bepaalt men het I.R.-spectrum, waaruit blijkt dat de carboxylband bij 1600 nm verdwenen is. Deze verbinding verschilt duidelijk van 6-APA waarvan uitgegaan is, zoals blijkt uit het feit dat na hydrolyse van 0,5 ml van de bovengenoemde suspensie met methanol volgens I.R.-analyse de band bij 1600 opnieuw verschijnt, waaruit de verwijdering van de estergroep volgt. De aldus verkregen suspensie wordt met 900 ml tot -50°C afgekoelde ethylether (K.F. 0,001) verdund. Er ontstaat een neerslag dat men onder stikstofatmosfeer filtreert, met 100 ml koude ethylether wast en onder vacuum in een exsiccator boven P_2O_5 droogt. Men verkrijgt 81,7 g van een mengsel dat 37,2 g TEA.HCl bevat, overeenkomende met 97,5% van de theoretische opbrengst, zoals blijkt uit chloortitratie, gas-vloeistofchromatografische analyse van TEA, I.R.-analyse en de resterende 44,5 van het 6-APA-boriumester-tussenprodukt.

De I.R.-analyse van de vast stof levert geen carboxylband. Uit de NMR-analyse indimethylsulfoxyde blijkt dat het produkt 6-APA-boriumester is met een aanzienlijke omzetting van de 6-aminogroep in de 6-boriumaminogroep. Met een klein monster van de vast stof wordt na hydrolyse met H_2O een hogedruk-vloeistofchromatografische analyse uitgevoerd. De hoeveelheid 6-APA in het mengsel bedraagt 28 g, d.w.z. 98,4% van de uitgangs-6-APA.

Volgens de hierboven beschreven werkwijze verkrijgt men een mengsel van verbindingen met formule 1, waarin $\text{R} = -\text{H}$, respectievelijk de groep met formule 2 van het formuleblad voorstelt.

Dit mengsel kan direkt gebruikt worden voor de bereiding van halfsynthetische penicillineverbindingen.

VOORBEELD II

Bereiding van 1,3,2-dioxaboranyl-6-aminopenicillanaat-(6-APA -boronaat).

In een kolf brengt men bij kamertemperatuur 300 ml watervrij methyleenchloride (K.F. 0,0015%) en vervolgens 30 g (0,1388 mol)

8005292

6-APA. Daarna voegt men nog 21 g (0,2082 mol) watervrije TEA toe en roert het mengsel 1 uur bij kamertemperatuur.

Vervolgens koelt men het mengsel af tot -50°C en voegt druppelsgewijs binnen 30 min. een oplossing van methyleenchloride toe die 22,12 g (0,2082 mol) ethyleenchloorboronaat bevat (192 ml van een samenstelling die 11,52 g boronaat per 100 ml bevat). Na de druppelsgewijze toediening roert men het mengsel 2 uur bij -50°C . Met een klein analysemonster van de suspensie voert men een I.R.-analyse uit, waaruit blijkt dat de carboxylband bij 1600 nm verdwenen is. Dit produkt wijkt duidelijk af van 6-APA waarvan uitgegaan is, zoals blijkt uit het feit dat na hydrolyse van 0,5 ml van de bovengenoemde oplossing met methanol bij de I.R.-analyse opnieuw de band bij 1600 verschijnt waaruit dus de verwijdering van de ester-groep volgt.

De aldus verkregen suspensie wordt met 900 ml ethylether (K.F. 0,001%) verdund en tot -50°C gekoeld. Er ontstaat een neerslag dat men onder stikstofatmosfeer filtreert, met 100 ml koude ethylether wast en in vacuüm in een exsiccator boven P_2O_5 droogt.

Men verkrijgt 67,1 g van een mengsel dat 27,7 g TEA.HCl bevat (opbrengst 97%), zoals blijkt uit chloridetitratie, gas-vloeistofchromatografische analyse van TEA en I.R.-analyse.

De resterende 39,4 g blijken het 6-APA-boriumester tussenprodukt te zijn (met formule 1, waarin $\text{R} = -\text{H}$).

De I.R.-analyse laat zien dat de carboxylband verdwenen is.

De gegevens van de NMR-analyse in DMSO bevestigen de aanwezigheid van onzuivere 6-APA-boriumester van digesubstitueerde N.O. 6-APA.

10 g van het volgens het voorbeeld bereide produkt worden in een gesloten Büchnertrechter onder een droge stikstofstroom geplaatst en overvloedig met koude watervrije CHCl_3 gewassen om het TEA.HCl uit het mengsel te verwijderen.

Men verkrijgt een gele kristallijne vast stof met een smelt-

8005292

punt van 110-113°C, B=3,55%.

I.R.-analyse toont het ontbreken van de carboxylband bij 1600 nm.

De NMR-analyse toont geen zuurprotonen aan, terwijl verder
5 de verhouding tussen de 2 protonen van de ring bij 5 en 6, gecentreerd bij 5,39 ppm en 4,60 ppm en het signaal bij 4,05 ppm dat met zekerheid aan de ethyleenoxydegroep kan worden toegeschreven, op de verhouding van 1 mol 6-APA:1^{mol}/ethyleenboronaat duidt.

Het aldus verkregen produkt beantwoordt aan formule 1, waarbij
10 R=-H.

Ook dit produkt kan direkt voor de bereiding van halfsynthetische penicillineverbindingen gebruikt worden .

In het voorbeeld is een bij voorkeur toegepaste uitvoeringsvorm van de werkwijze volgens de uitvinding beschreven die echter
15 in de zin van de inleiding van de beschrijving kan worden veranderd. De reaktietemperatuur kan bijvoorbeeld tussen -30°C en -60°C i.p.v. bij -50°C liggen; als cyclische boriumverbinding kan men behalve 2-chloor-1,3,2-dioxaborolaan ook propyleenchloorboronaat gebruiken; de hoeveelheid (t.o.v. 6-APA) cyclische boriumverbinding kan variëren van equimolair tot 2,5 maal molair, en als oplosmiddel kunnen
20 behalve methyleenchloride andere inerte polaire organische oplosmiddelen, bijvoorbeeld chloroform of tetrahydrofuran, gebruikt worden. De verbindingen met formule 1 kunnen bijvoorbeeld volgens het Amerikaanse octrooischrift 4.127.571 voor de bereiding van
25 halfsynthetische penicillineverbindingen, bijvoorbeeld amoxicilline, ampicilline en cyclacilline gebruikt worden.

C O N C L U S I E S

1. Boriumderivaten van 6-aminopenicillaanzuur (6-APA) met formule 1 van het formuleblad, waarin R waterstof en n 2 of 3 voorstelt.
2. Werkwijze voor de bereiding van verbindingen met formule 1 van het formuleblad, waarin R waterstof of de groep met formule 2 van het formuleblad en n het getal 2 of 3 voorstelt, met het kenmerk, dat men 6-aminopenicillaanzuur met een cyclische boriumhalogeenvbinding, bestaande uit 2-chloor, 1,3,2-dioxaborolaan of propyleenchloorboronaat, laat reageren in aanwezigheid van een secundaire of tertiaire organische base in een equimolaire hoeveelheid t.o.v. de cyclisch boriumverbinding, in een inert water-vrij polair organisch in water onoplosbaar oplosmiddel, bij een temperatuur beneden 0°C , waarbij de hoeveelheid boriumverbinding 6-aminopenicillaanzuur tenminste 1 molequivalent t.o.v. het 6-APA bedraagt en de temperatuur tijdens de gehele reactie beneden -30°C gehouden wordt.
3. Werkwijze volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat de temperatuur, waarbij de verbinding met formule 1 gevormd wordt ongeveer -50°C bedraagt.
4. Werkwijze volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat de secundaire of tertiaire organische base dialkylamine of trialkylamine is.
5. Werkwijze volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat het polaire organische oplosmiddel bestaat uit methyleenchloride, chloroform of tetrahydrofuran.

