

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 157758 B

(21) Patentansøgning nr.: 4961/84

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 499/00

(22) Indleveringsdag: 17 okt 1984

(41) Alm. tilgængelig: 19 apr 1985

(44) Fremlagt: 12 feb 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 18 okt 1983 EP 83201500

(71) Ansøger: *GIST-BROCADES N. V.; Wateringseweg 1, P. O. Box; 2600 MA Delft, NL

(72) Opfinder: Jagdish Chander *Kapur; NL, Herman Pieter *Fasel; NL

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) **Fremgangsmåde til fremstilling af penicillansyre-1,1-dioxid ved dehalogenering af 6,6-dibrompenicillansyre-1,1-dioxid**

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

4961-84

Fremstilling af penicillansyre-1,1-dioxid ved dehalogenering af 6,6-dibrompenicillansyre-1,1-dioxid med magnesium sammen med en syre. Herved opnås et produkt af høj renhed i et fortrinligt udbytte.

DK 157758 B

Opfindelsen angår en¹ særlig fremgangsmåde til fremstilling af penicillansyre-1,1-dioxid ved dehalogenering af 6,6-dibrompenicillansyre-1,1-dioxid.

Den formodede forbindelse mellem visse bakteriers 5 modstandsdygtighed mod β -lactam-antibiotika og disse bakteriers evne til at producere og secernere β -lactamaser har ført til en intensiv søgen efter β -lactamase-inhibitorer.

Det er kendt fra hollandsk patentansøgning 10 7806126, at penicillansyre-1,1-dioxid og salte og estere heraf har nyttige farmakologiske egenskaber f.eks. som effektive inhibitorer af flere typer af β -lactamaser, der er til stede i forskellige slags bakterier. I hollandsk ansøgning nr. 7806126 (svarende til GB ansøgning 15 nr. 2000138A) er der beskrevet reduktion (eller debromering) af 6- α -brompenicillansyreforbindelsen med en palladiumkatalysator og hydrogen til penicillansyre og sluttelig fremstilling af penicillansyre-1,1-dioxid ved oxidation af penicillansyre med f.eks. 3-chlorper- 20 benzoesyre eller med et permanganat, f.eks. kaliumpermanganat. Det i hollandsk ansøgning nr. 7806126 anførte reduktionstrin (eller debromeringstrin) ved hjælp af en palladiumkatalysator og hydrogen er allerede kendt fra GB patentskrift nr. 1.072.108. Som det fremgår af dette 25 patentskrift samt af de relevante eksempler i hollandsk patentansøgning nr. 7806126, er denne reduktionsmetode ikke økonomisk og i høj grad upraktisk, da det viser sig at være nødvendig med en stor mængde katalysator og temmelig hyppig gentagelse af reduktionsfølgen med en frisk 30 mængde katalysator, samt med lange reaktionstider og arbejde under hydrogentryk større end atmosfæretryk.

En anden fremgangsmåde til fremstilling af penicillansyre-1,1-dioxid er beskrevet i hollandsk patentansøgning 8001285. Ifølge denne ansøgning fremstilles pe- 35 nicillansyre-1,1-dioxid ved diazotering-bromering af 6-aminopenicillansyre efterfulgt af oxidation af den dannede 6,6-dibrompenicillansyre til 6,6-dibrompenicil-

lansyre-1,1-dioxid og dehalogenering af den sidstnævnte forbindelse.

Den i den ovennævnte ansøgning beskrevne foretrukne dehalogeneringsreaktion for 6,6-dibrompenicillansyre-1,1-dioxid består i reduktion med hydrogen i nærværelse af en palladiumkatalysator. Denne fremgangsmåde har de ulemper, at der dertil anvendes den i høj grad brændbare og eksplosive hydrogengas, og at der må anvendes specialapparat for at udføre reaktionen under et tryk på 2 til 5 atmosfærer.

To andre dehalogeneringsmetoder er beskrevet i den ovennævnte ansøgning. Disse reaktioner, dvs. reduktion med zink i en phosphatpuffer eller i eddikesyre og reduktion med tributyltinhydrid, giver imidlertid lave udbytter af ofte urent produkt.

Det har nu overraskende vist sig, at penicillansyre-1,1-dioxid af høj renhed kan fremstilles i et fortrinligt udbytte ved reduktion af 6,6-dibrompenicillansyre-1,1-dioxid med magnesium sammen med en syre, i en blanding af et med vand blandbart eller delvis blandbart inert organisk opløsningsmiddel og vand. Anvendelsen af magnesiummetal som et fortrinligt dehalogeneringsreagens under milde betingelser er hidtil ukendt i litteraturen. Den foreliggende opfindelse angår derfor en fremgangsmåde til fremstilling af penicillansyre-1,1-dioxid ved dehalogenering af 6,6-dibrompenicillansyre, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at reaktionen udføres med magnesium sammen med en syre, i en blanding af et med vand blandbart eller delvis blandbart inert organisk opløsningsmiddel og vand.

Dette resultat er så meget mere overraskende, som forsøg på på samme måde at reducere estere af 6,6-dibrompenicillansyre, f.eks. methyl- og pivaloylesteren, ikke lykkedes.

Ved anvendelse af fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse er det muligt at fremstille penicil-

lansyre-1,1-dioxid i et udbytte på 87%. I sammenligning med den i den ovennævnte hollandske patentansøgning 8001285 beskrevne fremgangsmåde opnås der en relativ forbedring af udbyttet af penicillansyre-1,1-dioxid på 5 50%.

Endvidere er det ikke mere nødvendigt at anvende den i høj grad brændbare og eksplosive hydrogengas, og reaktionen kan udføres i det sædvanlige apparatur uden nogen yderligere krav om at udføre reaktionen under højt 10 tryk.

En anden fordel ved den foreliggende opfindelse er, at der opnås penicillansyre-1,1-dioxid af meget høj renhed, således at man undgår en yderligere rensningsproces. Renheden af produktet, der isoleres direkte fra 15 reaktionsblandingen, beløber sig til mindst 92%, hvis reaktionen udføres i nærværelse af saltsyre og ved en pH-værdi på mindst 2,5. Dette produkt er forurenat med mindre end 5 ppm af magnesium. I denne henseende skal det bemærkes, at et produkt fremstillet ved reduktion 20 med hydrogen sammen med en palladiumkatalysator meget ofte er forurenat med en forholdsvis høj mængde palladium. Ydermere har produktet fremstillet ifølge opfindelsen en hvid farve, hvilket er vigtigt for stoffer, der skal anvendes til fremstilling af farmaceutiske produk- 25 ter.

I den ikke foroffentliggjorte europæiske patentansøgning nr. 83200542 er der beskrevet en fremgangsmåde til dehalogenering af 6 α -brompenicillansyre-1,1-dioxid og 6,6-dibrompenicillansyre-1,1-dioxid ved reduktion med 30 zink sammen med en syre med en pKa-værdi målt i vand på mindre end 3,5 i et vandholdigt medium. Den foreliggende opfindelse udviser også forbedringer med hensyn til denne fremgangsmåde. Den vigtigste forbedring opnået ved den nye reduktionsmetode med magnesium er, at produktet 35 er fuldstændig farveløst, medens produktet i tilfælde af reduktion med zink altid har en gul farve, undertiden

endog en lysebrun farve. Dette er specielt vigtigt, når forbindelsen anvendes til fremstilling af farmaceutiske præparater, for hvilke det altid er meget vigtigt, at de indeholder så små mængder forureninger, specielt farvede
5 forureninger, som muligt. Andre forbedringer er de lidt højere udbytter, den omstændighed, at reaktionen kan udføres ved en nogen lavere temperatur i løbet af den samme tid, og at prisen på magnesium er lavere end prisen på den ækvivalente mængde zink. Endvidere vil de magne-
10 siumsalte, der dannes som biprodukter ved den nye fremgangsmåde, udgøre en mindre forureningsbelastning for miljøet end de ved den anden fremgangsmåde dannede zinksalte.

Eksempler på syrer, der kan anvendes ved den fo-
15 religgende opfindelse, er saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovlsyre, borsyre, perchlorsyre, arylsulfonsyrer (f.eks. p-tolylsulfonsyre) og tilstrækkeligt sure alkan- syrer og alkandisyre. Der anvendes fortrinsvis saltsyre, hydrogenbromidsyre og svovlsyre, mest foretrukket
20 saltsyre.

Reaktionen udføres hensigtsmæssigt ved en pH-værdi på fra 2,5 til 7, fortrinsvis fra 4 til 6.

Reaktionen udføres som nævnt i en blanding af et med vand blandbart eller delvis blandbart inert organi-
25 ske opløsningsmiddel og vand. Egnede organiske opløsningsmidler er ethylacetat, butylacetat og acetonitril. Der anvendes fortrinsvis ethylacetat.

Reaktionen udføres hensigtsmæssigt ved en temperatur på mellem -10 og 25°C, fortrinsvis mellem -3 og
30 10°C.

Der anvendes fortrinsvis magnesiumpulver ved reaktionen.

Opfindelsen belyses nærmere ved hjælp af de efterfølgende eksempler.

35

Generelle bemærkninger:

- 1.a. Renheden af 6,6-dibrompenicillansyre-1,1-dioxid bestemtes gennem dets 60 MHz NMR-spektrum i acetone-d₆ under anvendelse af 2,6-dichloracetophenon som reference.
- 5 1.b. Renheden af penicillansyre-1,1-dioxid (PAS) bestemtes gennem HPLC-analyse under anvendelse af et standardpræparat, hvis renhed er blevet fastslået gennem dets 360 MHz NMR-spektrum i acetone-d₆ med 2,6-dichloracetophenon som reference.
- 10 2. Magnesiummetalpulver som anvendt ved den foreliggende opfindelse var indkøbt fra Riedel-De Haën AG.

Eksempel 1

Til en godt omrørt opløsning af 6,6-dibrompenicillansyre-1,1-dioxid (6,0 g; renhed ifølge 60 MHz NMR-spektrum i acetone-d₆ under anvendelse af 2,6-dichloracetophenon som reference: 97,35%; 14,9 mmol) i ethylacetat (150 ml) og vand (35 ml) holdt ved -2° til 3°C sattes portionsvis magnesiumpulver (3,8 g), medens reaktionsblandingsens pH-værdi holdtes på 3,5 med 4 N saltsyre. Blandingen omrørtes yderligere i 2 timer, medens pH-værdien holdtes på 3,5 med 4 N saltsyre, og temperaturen holdtes på -2° til 3°C. Derefter frafiltreredes det faste stof og vaskedes med vand og ethylacetat. Det samlede filtrat indstilledes på pH 2,0 med 4N saltsyre, hvorefter lagene adskiltes. Det vandige lag ekstraheredes med ethylacetat (3 x 80 ml), hvorefter de samlede ekstrakter vaskede med saltopløsning (2 x 60 ml), tørredes over vandfrit magnesiumsulfat, filtreredes og indampedes under formindsket tryk til opnåelse af et hvidt fast produkt, som blev taget op i n-hexan, filtreredes, indampedes og tørredes under formindsket tryk til opnåelse af penicillansyre-1,1-dioxid = 3,125 g (renhed ifølge 360 MHz spektrum = 96,3%), således at der opnåedes et udbytte på 87%.

Eksempel 2

Reaktionen udførtes som beskrevet i eksempel 1, idet der anvendtes 6,6-dibrompenicillansyre-1,1-dioxid (6,0 g; renhed ifølge NMR 95,85%; 14,7 mmol) og Mg (pulver, 4,6 g) ved pH = 2 (opretholdt med 4N HCl) og en reaktionstid på 5 timer. Isoleret udbytte af penicillansyre-1,1-dioxid = 3,092 g (renhed ifølge HPLC = 75%), således at der opnåedes et udbytte på 68%.

10

Eksempel 3

Reaktionen udførtes som beskrevet i eksempel 1, idet der anvendtes 6,6-dibrompenicillansyre-1,1-dioxid (6,0 g; renhed ifølge NMR = 95,7%; 14,9 mmol) og Mg (pulver, 2,44 g) ved pH = 4 (opretholdt med 4N HCl) og en reaktionstid på 4 timer. Isoleret udbytte af penicillansyre-1,1-dioxid = 3,117 g (renhed ifølge HPLC = 96%), således at der opnåedes et udbytte på 87%.

20

Eksempel 4

Reaktionen udførtes som beskrevet i eksempel 1, idet der anvendtes 6,6-dibrompenicillansyre-1,1-dioxid (6,0 g; renhed ifølge NMR = 98,6%; 15,13 mmol) og Mg (pulver, 2,13 g) ved pH = 5 (opretholdt med 4N HCl) og en reaktionstid på 3,5 timer. Isoleret udbytte af penicillansyre-1,1-dioxid = 3,221 g (renhed ifølge HPLC = 95%), således at der opnåedes et udbytte på 87%.

30

Eksempel 5

Reaktionen udførtes som beskrevet i eksempel 1, idet der anvendtes 6,6-dibrompenicillansyre-1,1-dioxid (6,0 g; renhed ifølge NMR = 96,5%; 14,8 mmol) og Mg (pulver, 2,34 g) ved pH = 6 (opretholdt med 4N HCl) og en reaktionstid på 4,16 timer. Isoleret udbytte af penicillansyre-1,1-dioxid = 3,112 g (renhed ifølge HPLC = 96%), således at der opnåedes et udbytte på 87%.

35

Eksempel 6

Reaktionen udførtes som beskrevet i eksempel 1, idet der anvendtes 6,6-dibrompenicillansyre-1,1-dioxid (6,0 g; renhed ifølge NMR = 96%; 14,7 mmol) og Mg (pulver, 2,5 g) ved en temperatur på 5 til 10°C og en reaktionstid på 2,5 timer. Isoleret udbytte af penicillansyre-1,1-dioxid = 3,045 g (renhed ifølge HPLC = 94%), således at der opnås et udbytte på 83%.

10

Eksempel 7

Reaktionen udførtes som beskrevet i eksempel 1, idet der anvendtes 6,6-dibrompenicillansyre-1,1-dioxid (6,0 g; renhed ifølge NMR = 96%; 14,7 mmol) og Mg (pulver, 2,44 g) ved en temperatur på 22°C og en reaktionstid på 2,45 timer. Isoleret udbytte af penicillansyre-1,1-dioxid = 2,894 g (renhed ifølge HPLC = 95,5%), således at der opnås et udbytte på 80%.

20

Eksempel 8

Reaktionen udførtes som beskrevet i eksempel 1, idet der anvendtes 6,6-dibrompenicillansyre-1,1-dioxid (6,0 g; renhed ifølge NMR = 96%; 14,7 mmol) og Mg (pulver, 2,01 g) i butylacetat (i stedet for ethylacetat) og en reaktionstid på 2 timer. Isoleret udbytte af penicillansyre-1,1-dioxid = 3,091 g (renhed ifølge HPLC = 95,5%), således at der opnåedes et udbytte på 86%.

30

Eksempel 9

Reaktionen udførtes som beskrevet i eksempel 1, idet der anvendtes 6,6-dibrompenicillansyre-1,1-dioxid (6,0 g; renhed ifølge NMR = 96%; 14,7 mmol) og Mg (pulver, 4,3 g) i methylacetat (i stedet for ethylacetat) og en reaktionstid på 7,4 timer. Isoleret udbytte af penicillansyre-1,1-dioxid = 2,545 g (renhed ifølge HPLC = 94%), således at der opnåedes et udbytte på 70%.

35

Eksempel 10

Reaktionen udførtes som beskrevet i eksempel 1, idet der anvendtes 6,6-dibrompenicillansyre-1,1-dioxid (6,09 g, renhed ifølge NMR = 95,6%; 14,7 mmol) og Mg (pulver, 3,8 g) i acetonitril (i stedet for ethylacetat) og en reaktionstid på 4 timer. Isoleret udbytte af penicillansyre-1,1-dioxid = 2,792 g (renhed ifølge HPLC = 92%), således at der opnåedes et udbytte på 75%.

Eksempel 11

Reaktionen udførtes som beskrevet i eksempel 1, idet der anvendtes 6,6-dibrompenicillansyre-1,1-dioxid (6,0 g; renhed ifølge NMR = 96,25%; 14,8 mmol), Mg (pulver, 4,55 g) og 4N H₂SO₄ (i stedet for 4N HCl) og en reaktionstid på 12 timer. Isoleret udbytte af penicillansyre-1,1-dioxid = 2,985 g (renhed ifølge HPLC = 69,5%), således at der opnåedes et udbytte på 60%.

Eksempel 12

Reaktionen udførtes som beskrevet i eksempel 1, idet der anvendtes 6,6-dibrompenicillansyre (6,0 g; renhed ifølge NMR = 95,1%; 14,6 mmol), Mg (pulver, 2,7 g) og 4N HBr (i stedet for 4N HCl) og en reaktionstid på 4 timer. Isoleret udbytte af penicillansyre-1,1-dioxid = 253,034 g (renhed ifølge HPLC = 94%), således at der opnåedes et udbytte på 84%.

Eksempel 13

Reaktionen udførtes som beskrevet i eksempel 1, idet der anvendtes 6,6-dibrompenicillansyre-1,1-dioxid (6,0 g; renhed ifølge NMR = 94,65%; 14,5 mmol), Mg (pulver, 2,48 g) og 4N HClO₄ (i stedet for 4N HCl) og en reaktionstid på 4 timer. Isoleret udbytte af penicillansyre-1,1-dioxid = 2,44 g (renhed ifølge HPLC = 93%), således at der opnåedes et udbytte på 67%.

Eksempel 14

Reaktionen udførtes som beskrevet i eksempel 1, idet der anvendtes 6,6-dibrompenicillansyre-1,1-dioxid (6,0 g; renhed ifølge NMR = 96%; 14,7 mmol), Mg (3,8 g) og borsyre (fast) (i stedet for 4N HCl); pH = 7 (i stedet for 3,5) og en reaktionstid på 4 timer. Isoleret udbytte af penicillansyre-1,1-dioxid = 2,256 g (renhed ifølge HPLC = 93%), således at der opnåedes et udbytte på 65,7%.

10

P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåde til fremstilling af penicillansyre-1,1-dioxid ved dehalogenering af 6,6-dibrompenicillansyre-1,1-dioxid, k e n d e t e g n e t ved, at reaktionen udføres med magnesium sammen med en syre, i en blanding af et med vand blandbart eller delvis blandbart inert organisk opløsningsmiddel og vand.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at syren er saltsyre, hydrogenbromidsyre eller svovlsyre, fortrinsvis saltsyre.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1-2, k e n d e t e g n e t ved, at den pH-værdi, ved hvilken debromeringen udføres, er 2,5 til 7, fortrinsvis 4 til 6.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1-3, k e n d e t e g n e t ved, at reaktionen udføres ved en temperatur på mellem -10° og 25°C , fortrinsvis mellem -3° og 10°C .

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1-4, k e n d e t e g n e t ved, at reaktionen udføres i ethylacetat.