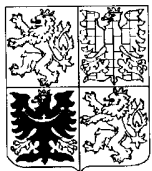


# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **02.04.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **04.04.1997 02.07.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9706846 1997/9713887**

(33) Země priority: **GB GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.03.2000**  
(Věstník č. 3/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP98/02137**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/45300**

(21) Číslo dokumentu:

**1999 - 3500**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**C 07 D 503/00**

(71) Přihlašovatel:

**SMITHKLINE BEECHAM PLC, Brentford,  
GB;**

(72) Původce:

**Cook Michael Allen, Worthing, GB;  
Nicola Mazin, Worthing, GB;**

(74) Zástupce:

**Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2,  
120 00;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob přípravy kovové soli kyseliny  
klavulanové**

(57) Anotace:

Způsob přípravy kovové soli kyseliny klavulanové, který zahrnuje reakci mezi organickou aminovou solí kyseliny klavulanové a kovovou solí prekursorové sloučeniny, kterážto reakce probíhá v kapalném médiu, které zahrnuje fluorovaný a/nebo chlorovaný uhlovodík.

20.12.99

J500-99

- 1 -

## **Způsob přípravy kovové soli kyseliny klavulanové**

### Oblast techniky

Tento vynález se týká způsobu přípravy solí kyseliny klavulanové. Obzvláště se vynález týká způsobu přípravy klavulanatu draselného ze solí kyseliny klavulanové s organickými aminy.

### Dosavadní stav techniky

Kyselina klavulanová (kyselina 3-(2-hydroxyethyliden)-7-oxo-4-oxa-1-azybicyklo-[3,2,0]heptan-2-karboxylová) je známa jako inhibitor  $\beta$ -laktamázy, tj. tato kyselina a její deriváty inhibují  $\beta$ -laktamázové enzymy, jejichž prostředky se bakterie brání proti  $\beta$ -laktámovým antibiotikům, jako jsou peniciliny. Kyselina klavulanová, obzvláště ve formě svých solí, může proto být podávána spolu s takovými antibiotiky, obzvláště amoxycilinem a tikarcilinem, aby se překonala  $\beta$ -laktamázami zprostředkovaná bakteriální resistance.

Kyselina klavulanová se normálně připravuje fermentací mikroorganismu, který vytváří kyselinu klavulanovou, jako jsou mikroorganismy přináležející k různým kmenům *Streptomyces* jako je *S. clavuligerus* NRRL 3585, *S. jumoniensis* NRRL 5741, *S. katsurahamanus* IFO 13716 a *Streptomyces* sp. P 6621 FERM P2804, jak je například popsáno v JP Kokai 80-162993. Vznikající vodný bujón se může před extrakcí vodného roztoku organickým rozpouštědlem s cílem získat roztok surové kyseliny klavulanové v organickém rozpouštědle podrobit konvenčnímu čištění a zahuštění, například zahrnutím

filtračního a chromatografického čištění, jak je zveřejněno v GB 1 508 977 a JP Kokai 80-62993. Alternativně se může k získání roztoku surové kyseliny klavulanové v organickém rozpouštědle použít proces "extrakce celého bujónu" obecně známého typu.

K izolaci kyseliny klavulanové z roztoku v organickém rozpouštědle existuje jeden známý postup k přeměně kyseliny klavulanové na sůl s organickým aminem. EP 0 026 044 zveřejňuje použití terciární butylaminové ("t-BA") soli kyseliny klavulanové jako vhodného meziproduktu při izolaci kyseliny klavulanové. Tato sůl může být vytvořena reakcí roztoku surové kyseliny klavulanové v organickém rozpouštědle s terciárním butylaminem, což vede ke vzniku sol, která může být izolována, například jako krystalický solvát např. acetonu. Tato terciární butylaminová sůl kyseliny klavulanové může být převedena na klavulanat draselný reakcí například s prekursorovou sloučeninou jako je 2-ethylhexanoat draselný ve vhodném rozpouštěcím prostředí jako je isopropanol.

Ve způsobech izolace kyseliny klavulanové lze použít četné jiné aminy. PT.94.908 popisuje použití solí kyseliny klavulanové s tri-(nižší alkyl)aminem, např. triethylaminem a dimethylanilinem při způsobu čištění kyseliny klavulanové, při němž se tvoří sůl kyseliny klavulanové s triethylaminem a ta se potom převede na silyldiester kyseliny klavulanové. EP 0 887 178A zveřejňuje způsob čištění kyseliny klavulanové, ve kterém mohou být použity organické aminy k tomu, aby se ve znečištěném roztoku vytvořila aminová sůl kyseliny klavulanové jako meziprodukt. WO 93/25557 zveřejňuje velkou řadu aminů, které lze použít. WO 96/33197, EP 0 562 583A, WO 94/21647, EP 0 594 099A, WO 94/22873, WO 95/23870, GB 2 298

201A a WO 96/20188 všechny zveřejňují různé jiné aminy, které lze tímto způsobem použít.

Kyselina klavulanová a její soli, jako klavulanat draselný, jsou nestabilní sloučeniny citlivé na vlhkost a všechny známé způsoby jejich přípravy trpí větší či menší měrou problémy degradace vyplývajícími z takové nestability a hydrolýzy. Poskytnutí vylepšeného způsobu, který by do jisté přinejmenším míry překonal tyto problémy je předmětem tohoto vynálezu.

#### Podstata vynálezu

Podle tohoto vynálezu zahrnuje způsob přípravy kovové soli kyseliny klavulanové reakci mezi solí kyseliny klavulanové s organickým aminem a kovovou solí prekurzorové sloučeniny, přičemž reakce probíhá v kapalném prostředí, které zahrnuje kapalný fluorovaný a/nebo chlorovaný uhlovodík.

Ve výhodném ztělesnění tohoto vynálezu je kovovou solí kyseliny klavulanové připravenou tímto způsobem klavulanat draselný.

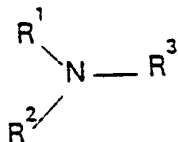
Aminovou solí může být jakákoli aminová sůl, která může být použita ve způsobu výše popsaného typu, kde je kyselina klavulanová nejprve izolována jako aminová sůl, která je potom převedena na kovovou sůl, jakou je klavulanat draselný. Ve výhodném ztělesnění je organickou aminovou solí kyseliny klavulanové t-BA sůl kyseliny klavulanové. Další vhodné aminové soli zahrnují následující. (Když je zde odkázáno na alkylové skupiny nebo substituované alkylové skupiny, mohou tyto skupiny v alkylovém systému vhodně obsahovat

20.12.99

- 4 -

1 až 6 atomů uhlíku, pokud zde není definováno jinak.)

Aminy zveřejněné ve WO 93/25557, např. amin obecného vzorce (I):



(I)

jako meziprodukt ve způsobu přípravy kyseliny klavulanové nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí a esterů, ve kterém

$R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  jsou vybrány podle následujících možností:

(1)  $R^1$  je případně substituovaná cyklická skupina obecného vzorce



ve kterém

$m$  je nula nebo celé číslo od 1 do 5,

$R$  je případně substituovaný alifatický uhlovodíkový kruhový systém obsahující v kruhu od 3 do 8 atomů uhlíku,

$R^4$  je vodík nebo alkylová skupina, alkylová skupina substituovaná aminoskupinou nebo hydroxyskupinou, nebo alkylová skupina substituovaná substituovanou aminoskupinou, nebo skupina stejného obecného vzorce nebo  $R^1$  výše,

$R^2$  a  $R^3$  mohou být zvoleny ze stejných skupin jako je zvolen  $R^1$  nebo z vodíku, alkylové skupiny, alkenylové skupiny, alkylové nebo alkenylové skupiny substituované aminoskupinou nebo

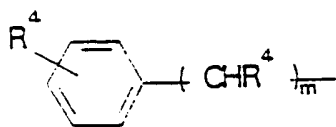
20.12.99

- 5 -

hydroxyskupinou, alkylové nebo alkenylové skupiny substituované substituovanou aminoskupinou, nebo

(2) každý z  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  je shodný nebo odlišný a jsou nezávisle zvoleny z vodíku, alkylové skupiny, alkenylové skupiny, alkylové nebo alkenylové skupiny substituované aminoskupinou, hydroxyskupinou nebo alkoxyskupinou, alkylové nebo alkenylové skupiny substituované substituovanou aminoskupinou, ale s výjimkou terc.-butylaminu, sek.-butylaminu, N,N-dimethylethylaminu, 1,2-dimethylpropylaminu, neopentylaminu a 2-amino-3,3-dimethylbutanu, nebo

(3)  $R^1$  je případně substituovaná arylová skupina obecného vzorce:



ve kterém

$R^4$  je vodík nebo jeden nebo více substituentů, a

$m$  je nula nebo celé číslo od 1 d 5, a

$R^2$  a  $R^3$  jsou nezávisle zvoleny z vodíku, alkylové skupiny, alkylové skupiny substituované aminoskupinou nebo hydroxyskupinou, nebo alkylové skupiny substituované substituovanou aminoskupinou nebo skupin stejného obecného vzorce jako je  $R^1$ , nebo

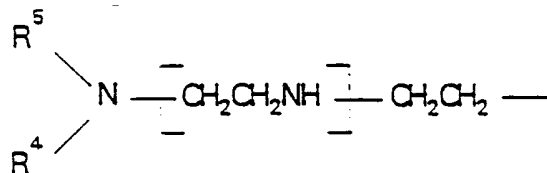
(4)  $R^1$  a  $R^2$ , a případně  $R^3$ , spolu s ukázaným atomem dusíku jsou zbytkem případně substituovaného heterocyklického kruhového systému zahrnujícího atom dusíku jako člena kruhu,

20.12.99

- 6 -

a případně zahrnující jeden nebo více dalších heteroatomů kruhu, a jestliže  $R^3$  není součástí kruhového systému, pak je nezávisle zvolen z vodíku, alkylové skupiny, alkylové skupiny substituované aminoskupinou nebo hydroxyskupinou, nebo alkylové skupiny substituované substituovanou aminoskupinou, nebo

(5)  $R^1$  je skupinou obecného vzorce:



ve kterém

$R^4$  a  $R^5$  jsou nezávisle vodík, alkylová skupina, alkylová skupina substituovaná aminem nebo alkylové skupiny substituované aminoskupinou nebo hydroxyskupinou, a

$R^2$  a  $R^3$  jsou nezávisle zvoleny z vodíku, alkylové skupiny, alkylové skupiny substituované aminoskupinou nebo hydroxyskupinou, nebo alkylové skupiny substituované aminoskupinou nebo hydroxyskupinou,

substituované aminem substituované alkylové skupiny, a

$m$  je nula nebo celé číslo od 1 do 5, nebo

(6) jeden nebo oba z  $R^1$  a  $R^2$  jsou vodík a  $R^3$  představuje zbytek aminokyseliny, ve kterém karboxylatová skupina aminokyseliny může být esterifikována nebo ve formě amidu.

Příklady takových aminů zahrnují cyklopentylamin, cyklohexylamin, cykloheptylamin, N,N-dimethylcyklohexylamin, dicyklohexylamin, adamantylamin,

20.12.99

- 7 -

N,N-diethylcyklohexylamin, N-isopropylcyklohexylamin, N-methylcyklohexylamin, cyklopropylamin, cyklobutylamin, norbornylamin, dehydroabietylamin, terc.-oktylamin (tj. 2-amino-2,4,4-trimethylpentan), terc.-amylamin, 1-hydroxy-2-methyl-2-propylamin. tri-n-propylamin, tri-n-oktylamin, tri-n-butylamin, dimethylamin, isopropylamin, di-n-hexylamin, di-n-butylamin, diethylamin, 2-aminoethanol, N,N-diethylethanolamin, N,N-dimethylethanolamin, ethanolamin, n-butylamin, n-hexylamin, n-oktadecylamin, N-ethylethanolamin, 1-hydroxyethylamin, diethanolamin, N,N-dimethylethanolamin, N-ethyldiethanolamin, 1,6-diaminohexan, triethanolamin, diisobutylamin, diisopropylamin, 2-methoxyethylamin, hydroxylamin, amoniak, methylamin, ethylamin, n-propylamin, n-butylamin, n-pentylamin, n-hexylamin, n-heptylamin, n-oktylamin, n-nonylamin, n-decylamin, n-undecylamin, n-dodecylamin, n-prop-2-ylamin, n-but-2-ylamin, n-pent-2-ylamin, n-hex-2-ylamin, n-hept-2-ylamin, n-oct-2-ylamin, n-non-2-ylamin, n-dec-2-ylamin, n-undec-2-ylamin, n-dodec-2-ylamin, n-hex-3-ylamin, n-hept-3-ylamin, n-oct-3-ylamin, n-non-3-ylamin, n-dec-3-ylamin, n-undec-3-ylamin, n-dodec-3-ylamin, n-okt-4-ylamin, n-non-4-ylamin, n-dec-4-ylamin, n-undec-4-ylamin, n-dodec-4-ylamin, n-non-5-ylamin, n-undec-5-ylamin, n-dodec-5-ylamin a n-oktadecylamin, 1-fenylethylamin, p-toluidin, kyselina p-aminobenzoová, p-bromanilin, ethyl-4-aminobenzoat (tj. benzokain), benzylamin, difenylamin, p-methylaminobenzensulfonamid, m-nitroanilin, N,N'-dibenzylethylenediamin (tj. benzathin), difenylmethylamin, 4-methylbenzylamin, 4-fenylbutylamin, piperidiny a případně substituované piperidiny, například kde jsou substituenty zvoleny z alkylové skupiny, hydroxyalkylové

20.12.99

- 8 -

skupiny, halogenu, aminoskupiny, alkylové skupiny substituované aminoskupinou substituovanou aminoskupinou, např. N-ethylpiperidinu, 2,6-dimethylpiperidinu, 2-methyl-N-hydroxypropylpiperidinu (tj. cyklo-methykanu), 4-methylpiperazinu, 1-methyl-4-fenyl-piperazinu, N-ethylmorfolaminu, hexamethyleniminu, pyridinu, 2-propylpyridinu, 3-chlor-2-aminopyridinu, morfolaminu, 1,5-diazabicyklo-[4,3,0]non-5-enu, 1,4-diazabicyklo[2,2]oktanu, pyrrolidonu, chinuklidinu, xanthinolu, N,N-diethylethylendiaminu, N,N'-diisopropylethylendiaminu a triethylentetraminu, přirozeně se vyskytujících aminokyselin jako jsou arginin, ornithin, histidin, lysin, benzylglycin, kyselina 3-amino-3-methylbutanová, L-ethyllysinat, L-methylhistidinat, methyl-N-karbobenzyloxy-L-lysinat, methyl-L-fenylalanat, ethylglycylglycinat, ethyl-p-hydroxyfenylglycinat, ethyl-p-hydroxyfenylglycinat, ethylglycinat, ethyl-L-tyrosinat, p-methoxybenzyl-alfa-aminofenylacetat, n-butyl-alfa-aminofenylacetat, methylarginat, benzylglycin, benzylfenylglycin, 1-nitrobenzylfenylglycin, n-butylfenylglycin, p-methoxybenzylfenylglycin, ethylfenylglycin, p-nitrobenzyl-p-hydroxyfenylglycin, p-nitrobenzylserin, n-butylserin, methylarginin, dimethylglutamat, p-nitrobenzyltyrosinat, p-nitrobenzylglycinat, benzylglycinat, p-nitrobenzyl-alfa-amino-p-hydroxy-fenylacetat, p-nitrobenzyl-alfa-aminofenylacetat, ethyl-alfa-amino-p-hydroxyfenylacetat a ethyl-L-tyrosinat.

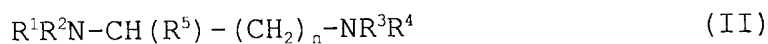
20.12.99

- 9 -

Když amin (I) obsahuje více než jeden atom dusíku, může kyselina klavulanová tvořit sůl s jedním nebo více atomy dusíku, například jako diklavulanat N,N'-diisopropylethyldiaminu.

Z aminů posledně zmíněných výše, jsou výhodnými aminy fenylethylamin, terc.-amylamin, terc.-oktylamin, 1-hydroxy-2-methyl-2-propylamin, cyklopentylamin, cykloheptylamin, 1-adamantanamin, N-ethylpiperidin, N',N'-diisopropylethyldiamin a N,N-dimethylcyklohexylamin.

Aminy jsou zveřejněny ve WO 96/33197, např. mají obecný vzorec (II):



ve kterém substituenty

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  jsou nezávisle vodík,  $C_{(1-8)}$  přímý nebo rozvětvený alkyl,  $C_{(2-4)}$  hydroxyalkyl nebo

kde skupiny  $NR_1R_2$  a  $NR_3R_4$  společně označují heterocyklickou skupinu mající 3 až 6 methylenových skupin případně substituovaných atomem kyslíku, síry nebo iminoskupinou, a

kde

$R_5$  označuje vodík nebo methyl a

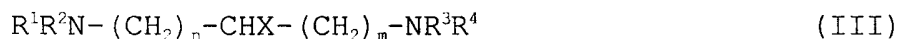
$n$  je celé číslo od 1 do 3.

Příklady takových posledně zmíněných aminů zahrnují symetrické N,N'-alkylethyldiaminy, jako je N,N'-diisopropylethyldiamin, N,N'-diethyldiamin, N,N'-dibenzylethyldiamin a N,N,N',N'-tetramethyl-

ethylendiamin.

Aminy jsou zveřejněny v EP 0 562 583 a WO 94/21647, tj. obecného vzorce (II) s dalšími možnostmi, že  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  mohou nezávisle být aralkylovou skupinou, například s alkylovou částí, kterou je methyl nebo ethyl a arylovou skupinou, například fenylem, který může být substituován, obzvláště v jeho para-pozici, alkylovou skupinou, kterou je např. methyl, alkoxyskupinou, kterou je např. methoxy-, nitroskupina nebo halogen,  $C_{2-4}$  hydroxyalkylovou skupinou,  $C_{2-4}$  aminoalkylovou skupinou, například substituovanou N-alkylovou nebo N,N-dialkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, nebo  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  mohou spolu tvořit alkylenový kruhový systém se 3 až 6 methylenovými skupinami, ve kterých jedna z těchto skupin může být substituována nebo nahrazena atomem kyslíku nebo síry nebo iminoskupinou.

Aminy jsou zveřejněny ve WO 94/22873, tj. obecného vzorce: (III):



ve kterém

$R^1$  a  $R^2$  jsou každý  $C_{1-8}$  alkyl,  $C_{3-8}$  cykloalkyl nebo  $C_{3-8}$  cykloalkyl  $C_{1-8}$  alkylová skupina, případně mající jeden nebo více inertních substituentů nebo která jsou propojeny, aby vytvořily kruh se 4 až 7 atomy v kruhu,

$R^3$  a  $R^4$  jsou každý  $C_{1-8}$  alkyl,  $C_{3-8}$  cykloalkyl nebo  $C_{3-8}$  cykloalkyl  $C_{1-8}$  alkylová skupina, případně mající jeden nebo více inertních substituentů nebo které jsou propojeny, aby vytvořily kruh se 4 až 7 atomy v kruhu,

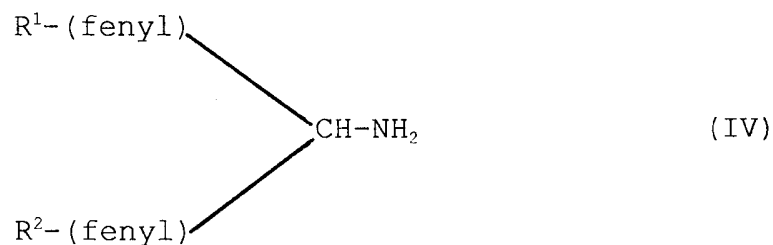
X je vodík nebo skupina vytvářející vodíkový můstek, a

m a n jsou každý nezávisle 0 až 5.

Výhodné složky takových substituentů jsou zveřejněny ve WO 94/22873 a příklady takových aminů zahrnují

N,N,N',N'-tetramethyl-1,2-diaminoethan, 1,3-bis(dimethylamino)-2-propanol, N,N,N',N'-tetramethyl-1,4-diaminobutan, N,N,N',N'-tetramethyl-1,6-diaminohexan, 1,2-dipiperidinoethan a dipiperidinomethan.

Aminy jsou zveřejněny v GB 2 298 201A, tj. obecného vzorce (IV):



ve kterém každý z

$\text{R}^1$  a  $\text{R}^2$  nezávisle označuje vodík nebo farmaceuticky přijatelný substituent, například nižší alkyl, haloalkyl, alkoxy- nebo acyloxyskupinu. Příkladem takového aminu je benzydrylamin.

Aminy jsou zveřejněny ve WO 96/20199, tj. obecného vzorce (V):



ve kterém

$R^1$  je alkylenová skupina (pojem alkylen zahrnuje cykloalkylen a alkylem substituovaný cykloalkylen), který případně má jeden nebo více inertních substituentů, a každý z

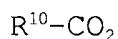
$R^2$  a  $R^3$  je atom vodíku nebo alkylová skupina (která může být cykloalkylem), která případně má jeden nebo více inertních substituentů.

Příkladem takového aminu je bis-(2-dimethyl-aminoethylether).

Obsahy těchto výše zmíněných patentových publikací jsou zde zahrnuty v jejich celistvosti prostřednictvím odkazů.

Kde aminová báze obsahuje dva nebo více bázeických atomů dusíku, jeden nebo více než jeden až všechny tyto bázeické atomy dusíku mohou být kombinovány v aminové soli s příslušným iontem klavulanatu.

Prekursorovou sloučeninou kovové soli může být sůl nebo soli podobná sloučenina nebo bázeická sloučenina kationtu kovu s vhodným protianiontem. Kovem je vhodně farmaceuticky přijatelný alkalický kov jako je sodík nebo obzvláště draslík, nebo kov alkalické zeminy. Prekursorová sloučenina kovové soli může být sůl kovu s organickou karboxylovou kyselinou, například sůl alkanové kyseliny obecného vzorce (I):



(I)

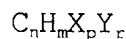
ve kterém

$R^{10}$  je alkylová skupina obsahující například od 1 do 20 atomů uhlíku, výhodně od 1 do 8 atomů uhlíku.

Příklady vhodných solí zahrnují soli acetatu, propionatu nebo ethylhexanoatu, přičemž 2-ethylhexanoat draselný a 2-ethylhexanoat sodný jsou výhodné. Alternativně prekursorová sloučenina kovové soli může být bázeckou sloučeninou, jako je například uhličitán nebo hydrogenuhlíčitán nebo hydroxid takového kovu.

Výhodně se použije stechiometrický nadbytek prekursorové sloučeniny kovové soli vzhledem k organické aminové soli kyseliny klavulanové, aby se zajistila úplná reakce organické aminové soli kyseliny klavulanové. Například lze použít poměr prekursorové sloučeniny kovové soli k organickému aminu kyseliny klavulanové okolo 1,3:1.

Kapalně medium je výhodně plyn při teplotě místnosti, který ale může být zkapalněn při teplotě místnosti tlakem. Vhodně je fluorovaným a/nebo chlorovaným uhlovodíkem sloučenina obecného vzorce



ve kterém

X je fluor,

Y je chlor,

n a m jsou celá čísla,

$p$  a  $r$  jsou nula nebo celá čísla za předpokladu, že jak  $p$ , tak  $r$  nejsou nula a  $(m + p + r) = 2n + 2$ .

Kapalným mediem je výhodně fluorovaný nechlorovaný uhlovodík. Výhodně je mediem fluorovaná nechlorovaná sloučenina obecného vzorce



ve kterém

$n$ ,  $m$  a  $p$  jsou celá čísla a  $(m + p) = 2n + 2$ .

Dolní a horní limity symbolu  $n$  jsou určeny více praktickými ohledy jak dosáhnout teploty varu, která bude dost nízká na to, aby umožnila snadné odpaření, ale ne tak nízká, aby pro jeho zkapalnění nebylo třeba vysokých tlaků. Například vhodnou teplotou varu kapalného nechlorovaného fluorovaného uhlovodíku je  $-10$  až  $-50$  °C při okolním atmosférickém tlaku,  $n$  je typicky mezi 1 a 10. Výhodně je v takové sloučenině  $n$  2 nebo 3, výhodně 2, tak aby sloučenina byla ethan, výhodně je  $p$  je 3, 4 nebo 5, obzvláště 4, tak aby sloučenina byla tetrafluorethan. Výhodně je fluorovaným uhlovodíkem 1,1,1,2-tetrafluorethan. Jiné vhodné fluorované/chlorované uhlovodíky zahrnují fluoroform, methylchlorid, difluordichlormethan, monofluormethan, difluormethan, trifluormethan, pentafluorethan, 1,1,1-trifluorethan, 1,1-difluorethan, 1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan, 1,1,1,2,2,3,3-heptafluorpropan, 1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan, 1,1,1,2,2-pentafluorpropan, 1,1,1,2,2,3-hexafluorpropan, 1,1,2,2,3,3-hexafluorpropan a 1,1,1,2,3,3-hexafluorpropan.

Takové fluorované/chlorované uhlovodíky, obzvláště

fluorované nechlorované uhlovodíky, mají jako media pro způsoby podle tohoto vynálezu ty výhody, že při teplotě místnosti to jsou plyny bez zápachu a bez barvy, při teplotě místnosti se zkapalňují při tlaku okolo  $5 \times 10^5$  Pa, jsou chemicky inertní, jsou nehořlavé, jsou netoxické, jsou nekorozivní, mají neutrální pH, neničí ozón a EEC je schválilo pro použití při zpracování potravin.

Kapalné medium může zahrnovat směs takových fluorovaných a/nebo chlorovaných uhlovodíků, např. směs fluorovaných nechlorovaných uhlovodíků, například k dosažení vhodné teploty varu. Kapalné medium také může zahrnovat jiná organická rozpouštědla, například k ovlivnění polaritý media, vhodně taková organická rozpouštědla zahrnují alkoholy a ethery, například  $C_1$ - $C_5$  alifatické alkoholy a ethery. Taková organická rozpouštědla mohou být rozpouštědla prekursorové sloučeniny kovové soli. Když je prekursorová sloučenina kovové soli solí organické karboxylové kyseliny s kovem, například solí kyseliny alkanové obecného vzorce (I) jak je zmíněn výše, jako je 2-ethylhexanoat draselný, vhodná rozpouštědla zahrnují  $C_1$ - $C_5$  alifatické alkoholy, jako je isopropanol. Typicky když je v mediu přítomno rozpouštědlo prekursorové sloučeniny kovové soli, může být přítomno v objemovém poměru nechlorovaný fluorovaný uhlovodík : rozpouštědlo prekursorové sloučeniny kovové soli 1 : 0 až 0,5, například okolo 1 : 0,1 až 0,35.

Je výhodné, když kapalné medium také obsahuje vodu, protože přítomnost vody se jeví jako žádoucí k tomu, aby se dosáhlo krystalického produktu. Výhodně je voda přítomna v kapalném mediu v rozmezí od 0,1 do 3,0 % objemových, ale mělo by se vyhnout nadměrnému množství vody v mediu, aby se minimalizoval vodný rozklad vzniklé klavulanatové soli.

Vhodně může být přítomno okolo 0,5 až 2,5 % objemových vody.

Reakce může být prováděna ve velkém koncentračním rozmezí organické aminové soli kyseliny klavulanové a z toho vyplývající koncentrace kovové soli prekursorové sloučeniny jak je zmíněno výše. Například koncentrace aminové soli v mediu může ležet v rozmezí 0,05 až 5M.

V jedné formě způsobu podle vynálezu může být aminová sůl kyseliny klavulanové rozpuštěna nebo suspendována v organickém rozpouštědle, které může být rozpouštědlem kovové soli prekursorové sloučeniny, ve vhodné reakční nádobě. Reakční nádoba může potom být naplněna fluorovaným uhlovodíkovým rozpouštědlem a obsah stlačen na tlak, při němž je fluorované uhlovodíkové rozpouštědlo kapalné, např. typicky okolo 4 až  $6 \times 10^5$  Pa. Se vznikajícím roztokem nebo suspenzí aminové soli může potom být smíchán roztok nebo suspenze kovové soli prekursorové sloučeniny, například v rozpouštědle jak je popsáno výše.

Jak je vysvětleno výše, reakční medium by mělo obsahovat stopy vody, toto může být zahrnuto v roztoku nebo suspenzi aminové kyseliny, nebo v roztoku nebo suspenzi kovové soli prekursorové sloučeniny tam přidané, nebo voda může být k reakční směsi přidána. Kovové soli kyseliny klavulanové jsou obecně nerozpustné v typu kapalného media, které vyplývá vznikajícím z této formy způsobu a produkována kovová sůl kyseliny klavulanové bude normálně z reakčního media vyváděvat, takže může být snadno izolována filtrací. V případě klavulanatu draselného může také sraženina zahrnovat známé jehličkové nebo růžicové krystalové formy. Zfiltrovaný produkt potom může být promyt, například fluorovaným uhlovodíkem. Pokud je fluorovaný uhlovodík za teploty místnosti ply-

n, nadbytečný fluorovaný uhlovodík potom může být příhodně odstraněn snížením tlaku v reaktoru nebo na filtru.

Ve výše popsané formě způsobu, pokud je kovová sůl prekursorové sloučeniny solí alkanové kyseliny, kyseliny obecného vzorce (I), například 2-ethylhexanoatu draselného, potom roztok prekursorové sloučeniny může být připraven rozpouštěním sloučeniny ve vhodném rozpouštědle nebo alternativně může být prekursorová sloučenina připravena *in situ* reakcí v rozpouštědle mezi vhodnou bází obsahující kov jako je hydroxid draselný a matečnou kyselinu jako je kyselina 2-ethylhexanová.

Vhodný přístroj pro provádění postupu podle vynálezu bude odborníkovi v oboru zřejmý. Jistý vhodný přístroj zahrnuje reakční nádobu, ve které reakce může probíhat, která může být naplněna fluorovaným uhlovodíkem a reagentem a jakýmkoli jinými rozpouštědly, vodou atd. z vhodných zdrojů, a ve které může být tlak zvýšen na tlak, při němž je fluorovaný uhlovodík kapalný, jímku v kapalinové spojnici s reakční nádobou, do které může kapalně medium být přeneseno z reakční nádoby poté, co reakce proběhla, s filtrem mezi a v kapalinové spojnici s reakční nádobou a jímku, a která může zadržet částice vzniklé kovové soli kyseliny klavulanové. Výhodně jsou reakční nádoba a jímka také schopny vyprázdnění, takže fluorovaný uhlovodík může být snadno odpařen, a přístroj také výhodně obsahuje kompresor, který vrací fluorovaný uhlovodík ke zdroji nebo do reaktoru. V rámci takového obecného popisu budou odborníkovi v oboru zřejmé různé konstrukce přístroje.

Způsob podle vynálezu má ty výhody, že reakce je jednoduchá a rychlá, může dosáhnout zlepšenou výtěžnost a

snížení potřeby rozpouštědla.

#### Přehled obrázků na výkresech

Vynález nyní bude popsán pomocí příkladu s odkazem na obr. 1, který schematicky ukazuje reakční sestavu.

#### Příklad provedení vynálezu

##### Příklad 1

##### Vybavení

Vybavení použité při této práci sestává z 5-litrové reakční/extrakční nádoby 1 a 5-litrové jímací/odpařovací nádoby 2, obě nádoby jsou obaleny izolací, válce 3 na plynný 1,1,1,2-tetrafluorethan a kompresoru 4. To celé je spojeno dohromady pomocí systému trubek, tlakoměry 5, teploměry 6, ventily 7, kondensátory 8 atd., které mají umožnit víceúčelovou funkci. Reaktor je vybaven míchadlem 9, kanálkem 10 pro měření pH a byretou 11 ustrojenou tak, aby jí bylo možno zavádět reagenty zatímco je systém pod tlakem. Poté, co se do reakční/extrakční nádoby vloží materiály, může být celý systém evakuován, potom se do reakční/extrakční nádoby 1 přidá plynný 1,1,1,2-tetrafluorethan do tlaku 500 kPa. Reagentia potom mohou být zavedena byretou 11. Když je reakce nebo extrakce hotova, směs se může vyjmout do odpařníku 2 prostřednictvím přenosového potrubí 12 a řadového filtru 13. Plynný 1,1,1,2-tetrafluorethan může být odpařen za použití kompresoru 4 a kondensován na kapalnou formu v kondensátoru 8 a může být buď vložen zpět do válce 3 nebo recyklován skrz reaktor/extraktor 1.

20.12.99

- 19 -

## Experimentální údaje

Postup: experimenty 1 až 3

t-BA klavulanat se vloží do reaktoru, po něm se vloží isopropanol a voda. Nádoba se potom uzavře a evakuuje, potom se přidává 1,1,1,2-tetrafluorethan dokud se tlak v systému neustálí na 500 kPa. Ethylhexanoat draselný ("KEH")/isopropanol ("IPA") se vloží do byrety, která se potom vloží do reaktoru, zatímco se více než 30 minut míchá. Na konci dalších 20 minut míchání se obsah reaktoru přenesse do jímky přes řadový filtr. Plynný 1,1,1,2-tetrafluorethan se stlačí zpátky do rezervoárového válce. Zfiltrovaný produkt v reaktoru se dvakrát suspenduje v 1,1,1,2-tetrafluorethanu, aby se odstranily zbytky isopropanolu a souvisejících nečistot. To má ten účinek, že se vytvoří suchý produkt v velmi malé kontaminaci rozpouštědlem a vodou.

Postup: experimenty 4 a 5

Kyselina 2-ethylhexanová (101 g) se vloží do kádinky obsahující isopropanol (300 ml). Roztok se ochladí na 10 °C a za silného míchání se přidá hydroxid draselný (40,8 g). Když se všechno hydroxid draselný rozpustí, přidá se isopropanol, aby se získal celkový objem 420 ml. Tento roztok se přenesse do byretové nádoby 1,1,1,2-tetrafluorethanové výbavy. t-BA klavulanat (154 g) a isopropanol (500 ml) se vloží do reakční nádoby a pokračuje se tak, jak je uvedeno výše.

Výsledky

20.12.99

- 20 -

Všechny produkty vyhověly pokud jde o vzhled, obsah vody a čistotu. Stabilitní studie používající DSV ukázaly špatné výsledky pro experiment 2, což naznačuje, že přítomnost vody během reakce je nezbytná pro tvorbu krystalů. Stabilita produktu z experimentu 4 byla velmi dobrá a experiment 5 poskytl produkt výjimečné stability.

Následující tabulka uvádí údaje získané z reakcí, kde bylo použito 2,5 litrů 1,1,1,2-tetrafluorethanu a standardní roztok ethylhexanoat draselný/isopropanol (koncentrace = 2N a obsah vody = 2 %).

| Exp. č. | Hm. t-BA klavul. g | Obj. IPA ml | Obj H <sub>2</sub> O ml | Hm. KEH g | Ztráta v ml % | Výtěžek % | Čistota % pfa |
|---------|--------------------|-------------|-------------------------|-----------|---------------|-----------|---------------|
| 1       | 250                | 700         | 30                      | 191,7     | 1,2           | 96,5      | 81,8          |
| 2       | 150                | 500         | 0                       | 116,2     | 1,2           | 96,7      | 81,1          |
| 3       | 150                | 500         | 10                      | 116,9     | 1,4           | 98,1      | 81,8          |

Následující údaje byly získány z reakcí, ve kterých bylo použito 2,5 litrů 1,1,1,2-tetrafluorethanu a vlhkého roztoku ethylhexanoatu draselného/isopropanolu, který byl připraven smícháním ekvimolárních množství hydroxidu draselného a kyseliny 2-ethylhexanové v isopropanolu bez azeotropní destilace:

20.12.99

- 21 -

| Exp. č. | Hm. t-BA klavul. g | Obj. IPA ml | Obj H <sub>2</sub> O ml | Hm. KEH g | Ztráta v ml % | Výtěžek % | Čistota % pfa |
|---------|--------------------|-------------|-------------------------|-----------|---------------|-----------|---------------|
|---------|--------------------|-------------|-------------------------|-----------|---------------|-----------|---------------|

|   |     |     |   |         |     |         |      |
|---|-----|-----|---|---------|-----|---------|------|
| 4 | 150 | 500 | 0 | 117,0   | 1,2 | 98      | 2,3  |
| 5 | 154 | 500 | 4 | nestan. | 1,6 | nestan. | 81,6 |

## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

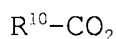
1. Způsob přípravy kovové soli kyseliny klavulanové, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje reakci mezi organickou aminovou solí kyseliny klavulanové a kovovou solí prekursorové sloučeniny, přičemž reakce probíhá v kapalném mediu, které zahrnuje kapalný fluorovaný a/nebo chlorovaný uhlovodík.

2. Způsob podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že organickou aminovou solí kyseliny klavulanové je sůl kyseliny klavulanové s terciárním butylaminem, N,N'-substituovaným diaminem, N,N'-monosubstituovanými symetrickými diaminy nebo N,N'-monosubstituovaným symetrickým alky-lethylendiaminem nebo terciárním oktylaminem.

3. Způsob podle některého z nároků 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že kovovou solí prekursorové sloučeniny je ~~je~~ sůl nebo soli podobná sloučenina nebo báze sloučenina kovového kationtu s protianiontem.

4. Způsob podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že kovem v kovové soli prekursorové sloučeniny je draslík nebo sodík.

5. Způsob podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že kovovou solí prekursorové sloučeniny je sůl kovu s organickou karboxylovou kyselinou obecného vzorce (I):



(I)

ve kterém

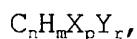
$R^{10}$  je alkylová skupina obsahující od 1 do 20 atomů uhlíku.

6. Způsob podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že kovovou solí prekursorové sloučeniny je 2-ethylhexanoat draselný.

7. Způsob podle některého z nároků 1 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že kapalným médiem je plyn o teplotě místnosti, který může být zkapalněn za teploty místnosti tlakem.

8. Způsob podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že teplota varu fluorovaného a/nebo chlorovaného uhlovodíku je  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  až  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  při okolním atmosférickém tlaku.

9. Způsob podle některého z nároků 1 až 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že fluorovaným a/nebo chlorovaným uhlovodíkem je sloučenina obecného vzorce



ve kterém

X je fluor,

Y je chlor,

n a m jsou celá čísla,

p a r jsou nula nebo celá čísla za předpokladu, že jak p, tak r nejsou nula a  $(m + p + r) = 2n + 2$ .

10. Způsob podle některého z nároků 1 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že kapalným médiem je fluorovaný nechlorovaný uhlovodík.

11. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že mediem je fluorovaná nechlorovaná sloučenina obecného vzorce  $C_nH_mF_p$ , ve kterém  $n$ ,  $m$  a  $p$  jsou celá čísla a  $(m + p) = 2n + 2$ .
12. Způsob podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e t í m, že  $n$  je 2 nebo 3.
13. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že fluorovaný a/nebo chlorovaný uhlovodík je zvolen z 1,1,1,2-tetrafluorethanu, fluoroformu, methylchloridu, difluordichlormethanu, monofluormethanu, difluormethanu, trifluormethanu, pentafluorethanu, 1,1,1-trifluorethanu, 1,1-difluorethanu, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropanu, 1,1,1,2,2,3,3-heptafluorpropanu, 1,1,1,3,3,3-hexafluorpropanu, 1,1,1,2,2-pentafluorpropanu, 1,1,1,2,2,3-hexafluorpropanu, 1,1,2,2,3,3-hexafluorpropanu a 1,1,1,2,3,3-hexafluorpropanu.
14. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že kapalně médium zahrnuje fluorované a/nebo chlorované uhlovodíky.
15. Způsob podle některého z předchozích nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že kovovou solí kyseliny klavulanové připravenou v reakci je klavulanat draselný.
16. Zařízení pro provádění způsobu podle některého z nároků 1 až 15, v y z n a č u j í c í s e t í m, že přístroj sestává z,  
reakční nádoby, ve které může reakce probíhat, do které může být vložen fluorovaný uhlovodík a reagentie, a ve které může být zvýšen tlak na tlak, při kterém je fluorovaný uhlovodík

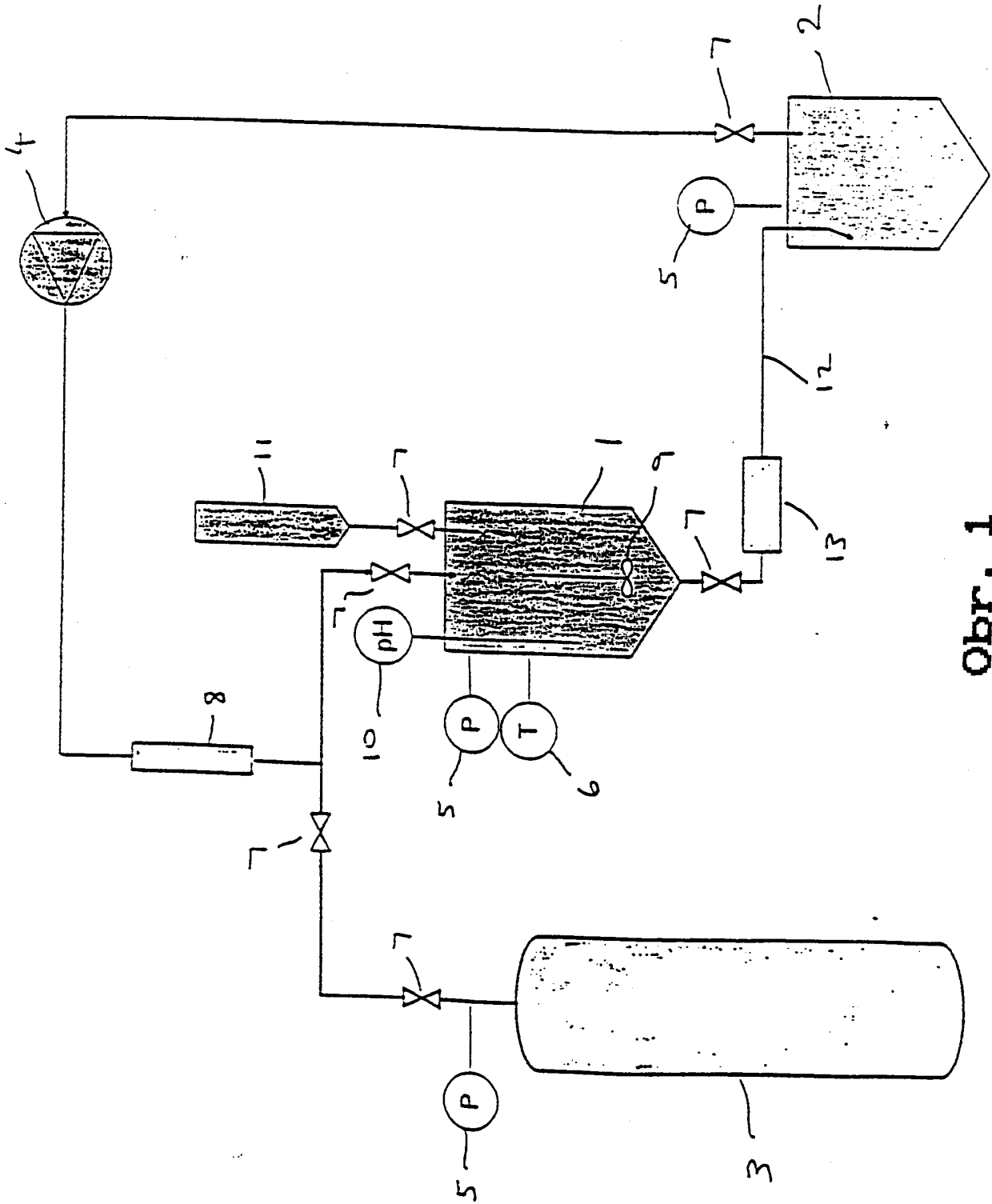
20.12.99

- 25 -

kapalina,  
jímky v kapalinové spojce s reakční nádobou, do které může  
kapalné medium být přeneseno z reakční nádoby poté, co  
reakce proběhla.

20.12.99

3500-99



Obr. 1