

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

⑪ N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 468 611

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

N° 80 11566

⑤4 Dérivés au bore de l'acide 6-aminopénicillanique et procédé de fabrication.

⑤1 Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 499/44.

⑫ Date de dépôt..... 23 mai 1980.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée : *Italie, 29 octobre 1979, n° 26865 A/79.*

④1 Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 19 du 8-5-1981.

⑦1 Déposant : DOBFAR SpA, résidant en Italie.

⑦2 Invention de : Marco Falciani et Renato Broggi.

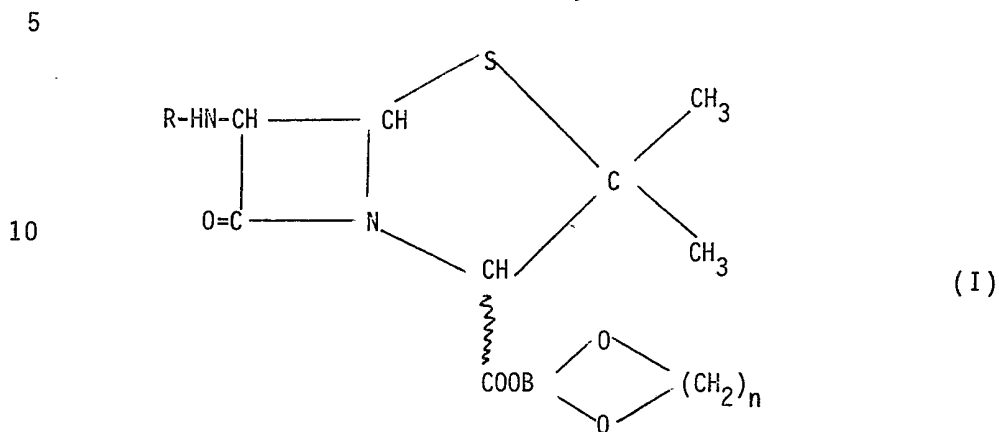
⑦3 Titulaire : *Idem* ⑦1

⑦4 Mandataire : Francis Marquer,
9, square Copernic, résidence Léna, 78150 Le Chesnay.

- 1 -

L'invention se rapporte à des dérivés au bore de l'acide 6-aminopénicillanique (6-APA) et un procédé pour leur fabrication.

Dans le brevet américain n° 4.127.571 on a décrit certains dérivés au bore de 6-APA, de formule :



où $n = 2$ ou 3 et R est - B $\begin{smallmatrix} \diagup O \diagdown \\ \diagdown O \diagup \end{smallmatrix}$ $(CH_2)_n$

Ces composés de formule (I) sont obtenus en traitant 6-APA dans un solvant polaire, avec une base organique, pour donner un mélange qui est refroidi à une température comprise entre -45°C et -25°C . A ce mélange on ajoute alors au moins deux moles (par rapport au 6-APA) d'un dérivé cyclique du bore et la température est élevée jusqu'à environ 0°C .

On a alors trouvé d'une manière surprenante, qu'en reproduisant sensiblement le procédé décrit ci-dessus, et en maintenant la température de réaction à une valeur inférieure à -30°C et, de préférence, à une valeur de -50°C et en utilisant le dérivé cyclique du bore en quantités même sensiblement inférieures à deux moles par rapport au 6-APA, il est possible d'obtenir un composé de formule (I), dans laquelle R peut être non seulement

30 B $\begin{smallmatrix} \diagup O \diagdown \\ \diagdown O \diagup \end{smallmatrix}$ $(CH_2)_n$ mais également -H;

il s'agit d'un nouveau composé qui, avec celui déjà décrit dans le brevet américain n° 4.127.571, sert à la préparation des pénicillines semi-synthétiques.

35 L'invention a ainsi pour objet un composé de formule (I), dans laquelle R est -H et n est 2 ou 3 et également un procédé de fabrication de composés de formule (I), dans laquelle

- 2 -

R est -H ou $-B \begin{array}{c} \diagup O \diagdown \\ \diagdown O \diagup \end{array} (CH_2)_n$ et n est 2 ou 3.

Dans le procédé suivant l'invention, on fait réagir 6-APA avec un dérivé cyclique du bore pris dans le groupe comprenant le 2-chloro-1, 3, 2-dioxaborolane (également connu sous le nom de chloroborane d'éthylène) et le chloroborate de propylène, en présence d'une base organique secondaire ou tertiaire, dans une quantité sensiblement équimolaire par rapport au dérivé cyclique du bore, dans un solvant polaire anhydre inerte, insoluble dans l'eau, à une température inférieure à 0°C, le procédé étant caractérisé en ce que ledit dérivé du bore est en quantité égale à au moins un équivalent molaire par rapport à 6-APA et que la température est maintenue constamment en dessous de -30°C durant toute la réaction.

De préférence, la température à laquelle se forme le composé de formule (I) est environ de -50°C, lesdites bases organiques secondaires et tertiaires étant constituées par la dialcylamine et le trialkylamine et ledit solvant organique polaire est pris dans le groupe composé du chlorure de méthylène, du chloroforme et du tétrahydrofurane.

L'invention sera mieux comprise à l'aide de la description ci-après, relative à deux exemples non limitatifs.

Exemple 1

a) Préparation de 2-chloro-1,3,2-dioxaborolane (chloroborate d'éthylène).

Dans un flacon à fond rond de 10 l. équipé d'un agitateur, d'un thermomètre, d'un épurateur et d'un ballon condenseur, avec une valve à gel de silice, on ajoute 4 l. de chlorure de méthylène anhydre K.F. à 0,0015%. Avec un bain de glace sèche et d'acétone, le chlorure de méthylène est refroidi à -30°C et, au liquide refroidi, on fait absorber 549 g. (4,685 moles) de trichlorure de bore.

Cette absorption est obtenue en plaçant sur une balance le réservoir de trichlorure de bore, en le reliant au flacon à travers l'épurateur et en contrôlant directement le poids du trichlorure de bore qui a été ajouté. A la fin de cette opération, la tête du condenseur est reliée à un dispositif d'absorption à l'acide chlorhydrique et, au moyen d'un entonnoir, on commence

- 3 -

à effectuer l'addition goutte à goutte à la solution, à -30°C , de 269 g. (4,333 moles) d'éthylène-glycol (K.F. à 0,05%). Au cours de cette addition intervient la formation d'acide chlorhydrique qui est absorbé par la soude dans l'absorbeur, tandis que l'exothermie de la réaction est maintenue à l'intérieur de -10°C .
L'addition du glycol est terminée en 45' et on laisse réagir le mélange pendant 30' à -10°C ; le flacon à fond rond est alors placé sous vide et, en maintenant la température à -5°C , 90% du chlorure de méthyle sont distillés à partir du mélange par circulation forcée, dans le condenseur, d'un mélange de glace sèche et d'acétone.

On ajoute alors 1200 ml de chlorure de méthylène pré-refroidi sec, on évapore le mélange de nouveau sous vide et, après avoir enlevé 90% du chlorure de méthylène, on ajoute de nouveau 1200 ml de chlorure de méthylène et on recommence l'opération ci-dessus.

Cette opération de lavage est nécessaire pour enlever l'excès d'acide chlorhydrique.

A la fin de l'opération, on introduit du chlorure de méthylène anhydre frais, de façon à obtenir un volume de mélange réactif de 4 l. On effectue alors une détermination de chlore donnant un pourcentage égal à 3,85% poids/volume correspondant à 11,52 g. de chloroborate d'éthylène pour 100 ml de solution. Une partie aliquote de la solution est évaporée et, après lavage à plusieurs reprises avec CDCl_3 , on effectue une détermination NMR dans une solution CDCl_3 . Le spectre du produit est identique à un étalon obtenu avec une solution CDCl_3 du produit préparée suivant l'article de J.A. Blau, J. Chem. Soc. 4116 (1957).

Le I.R. du produit est également conforme à l'étalon.

b) Préparation d'un dérivé au bore 6-APA (de formule I)

Dans un flacon de réaction à fond plat, on introduit 300 ml de chlorure de méthylène anhydre (K.F. 0,0015%) et on charge ensuite 30 g. (0,1388 moles) de 6-APA. A la température ambiante, on ajoute 28,05 g. (0,277 moles) de triéthylamine (TEA) et le mélange est agité à la température ambiante pendant 1 heure. Le mélange est alors refroidi à -50°C et on ajoute pendant 30' une solution de chlorure de méthylène contenant 29,49 g. de chloroborate d'éthylène (256 ml contenant 11,52 g./100 ml).

- 4 -

A la fin de l'addition goutte à goutte, le mélange est agité pendant 2 heures à -50°C . Sur une petite partie aliquote de la suspension on effectue une détermination qui révèle la disparition de la bande carboxy à 1600 nm . Ce composé est bien distinct du composé de départ 6-APA, comme le démontre le fait qu'en hydro-

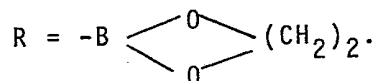
10 lysant 0,5 ml de la suspension ci-dessus avec du méthanol et en effectuant une détermination I.R., on note la réapparition de la bande à 1600 et, ainsi, l'évidence de l'élimination du groupe ester.

15 La suspension ainsi obtenue est diluée avec 900 ml d'ether d'éthyle (K.F. 0,001) refroidi à -50°C . On obtient un précipité qui est filtré en atmosphère d'azote, lavé avec 100 ml d'ether d'éthyle froid et séché sous vide dans un dessicateur sur P_2O_5 . On obtient 81,7 g. d'un mélange contenant 37,2 g. de TEA, HCl, ce qui correspond à 97,5% du rendement théorique, reconnu par le moyen d'un titre chlore, de l'analyse GLC du TEA, par analyse I.R. et les 44,5 g. restants de l'ester intermédiaire au bore 6-APA.

20 L'I.R. du solide ne révèle pas de bande carboxy. A l'analyse NMR, exécutée dans DMSO, le produit se révèle être un ester au bore de 6-APA avec une transformation substantielle du groupe 6-amino en groupe 6 bore-amino. On effectue alors une analyse HPLC sur une petite partie aliquote du solide, après hydrolyse avec H_2O . La quantité de 6-APA présente dans le mélange est

25 28 g., ce qui correspond à 98,4% du 6-APA de départ.

Avec le procédé décrit ci-dessus, on obtient un mélange de composés de formule (I) avec $\text{R} = -\text{H}$ et respectivement



30 Ce mélange peut être utilisé directement comme tel pour la production de pénicillines semi-synthétiques.

Exemple 2

Préparation de 1, 3, 2-dioxaboranyl-6-amino pénicillinate (6-APA boronate)

35 Dans un flacon de réaction à fond rond on introduit 300 ml de chlorure de méthylène anhydre (K.F. 0,0015%), puis on charge 30 g. (0,1388 moles) de 6-APA à la température ambiante. On ajoute alors 21 g. (0,2082 moles) de TEA anhydre et on laisse

- 5 -

le mélange sous agitation pendant 1 heure à la température ambiante.

Le mélange est alors refroidi à -50°C et on y ajoute goutte à goutte une solution de chlorure de méthylène contenant
5 22,12 g. (0,2082 moles) de chloroborate d'éthylène (192 ml contenant 11,52 g./100 ml). A la fin de l'addition goutte à goutte, on laisse le mélange sous agitation pendant 2 heures à -50°C . Sur une petite partie aliquote de la suspension on effectue un test I.R. qui révèle la disparition de la bande carboxy à 1600 nm.

10 Ce produit est bien distinct du 6-APA de départ, comme peut le montrer le fait que par hydrolyse de 0,5 ml de la solution ci-dessus avec le méthanol, l'analyse I.R. montre la réapparition de la bande à 1600 et ainsi, l'évidence de l'élimination du groupe ester.

15 La suspension ainsi obtenue est diluée avec 900 ml d'éther d'éthyle (K.F. 0,001%) refroidi à -50°C . On obtient un précipité qui est filtré sous atmosphère d'azote, lavé avec 100 ml d'éther d'éthyle froid et séché sous vide dans un dessiccateur sur P_2O_5 .

20 On a obtenu 67,1 g d'un mélange contenant 27,7 g. de TEA HCl (rendement 97%, déterminé par les moyens de titre chlorure, analyse GLC du TEA et I.R.).

Le produit restant de 39,4 g. se révèle être l'ester de bore 6-APA intermédiaire (de formule I, dans laquelle $\text{R} = -\text{H}$).

25 L'analyse I.R. révèle l'absence de la bande carboxylate.

Les données de l'analyse NMR dans DMSO confirment la présence d'ester au bore impur 6-APA de N.O. 6-APA bi-substitué.

10 g. du mélange obtenu suivant l'exemple, placés dans un Buckner fermé sous un courant d'azote sec, sont lavés abondamment avec CHCl_3 anhydre froid, pour enlever le TEA HCl présent
30 dans le mélange.

On prend un solide cristallin ayant m.p. $110^{\circ}\text{--}113^{\circ}\text{C}$,
 $b = 3,55\%$.

I.R. = absence de la bande carboxy à 1600 nm.

35 N.M.R. = On ne détecte pas le proton acide et, en outre, le rapport entre les deux protons de l'anneau à 5 et 6 centré à 5,39 p.p.m. et 4,60 p.p.m. et le signal à 4,05 p.p.m. qui peut certainement être attribué au groupe éthylèneoxyde, est en faveur d'un rapport de 1 mole 6-APA à 1 mole boronate d'éthylène.

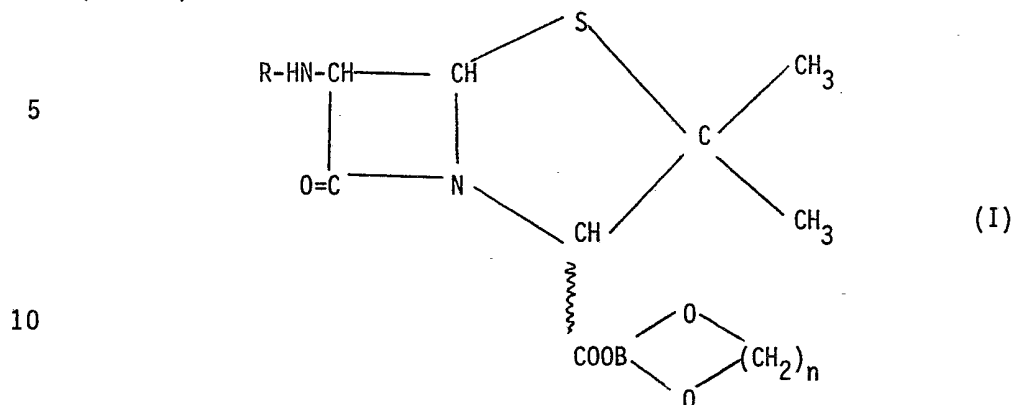
- 6 -

Le produit obtenu est de formule I, dans laquelle $R = -H$. Ce produit est directement utilisable pour la production de pénicillines semi-synthétiques.

Dans l'exemple, on a décrit une forme d'exécution préférée du procédé de l'invention. On peut toutefois faire à ce procédé les modifications qui apparaîtront évidentes d'après l'introduction de la description. Par exemple, la température de réaction peut être comprise entre -30°C et 60°C , au lieu d'être égale à -50°C . On peut utiliser comme dérivé cyclique du bore, en plus du 2-chloro-1, 3,2-dioxaborolane, également le chloroborane de propylène; la quantité (par rapport au 6-APA) du dérivé cyclique du bore peut varier d'une quantité équimolaire à une quantité 2,5 molaire et, comme solvant, en plus du chlorure de méthylène, on peut utiliser d'autres solvants organiques polaires inertes, tels que le chloroforme et le tétrahydrofurane. Les composés de formule (I) décrits ci-dessus peuvent être utilisés par exemple en conformité avec les enseignements du brevet américain 4.127.571 pour produire des pénicillines semi-synthétiques, telles que l'amoxicilline, l'ampicilline et la cyclacilline.

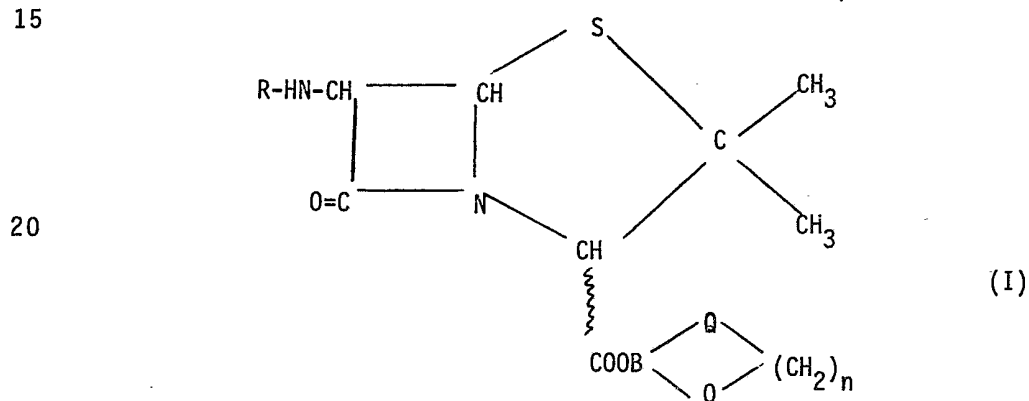
REVENDICATIONS

1. Dérivés au bore de l'acide 6-aminopénicillanique (6-APA) de formule :



dans laquelle R est -H et n est 2 ou 3.

2. Procédé pour la préparation de composés de formule :



25 dans laquelle R est -H ou -B(CH2)n-O et n est 2 ou 3, caractérisé en ce qu'on fait réagir 6-APA avec un dérivé cyclique halogéné du bore puis dans le groupe comprenant le 2-chloro-1, 3, 2-dioxaborolane et le chloroboronate de propylène, en présence d'une base organique secondaire ou tertiaire en quantité sensiblement équimolaire avec le dérivé cyclique du bore, dans un solvant anhydre polaire inerte insoluble dans l'eau, à une température inférieure à 0°C, caractérisé en ce que ledit dérivé du bore est en quantité égale à au moins un équivalent molaire par rapport à 6-APA et que la température est toujours maintenue en-dessous de -30°C pendant toute la durée de la réaction.

30 3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que la température à laquelle se forme le composé de formule (I) est d'environ -50°C.

4. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que lesdites bases organiques secondaires et tertiaires sont prises dans le groupe composé de la dialkylamine et de la trialkylamine.

5 5. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que ledit solvant polaire organique est pris dans le groupe composé du chlorure de méthylène, du chloroforme et du tétrahydrofurane.