



[B] (11) KUULUTUSJULKAISU 79114  
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patenti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen

(51) Kvik<sup>4</sup>/Int Cl<sup>4</sup> C 07 D 499/00

## SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus – Patentansökning	844051
(22) Hakemispäivä – Ansökningsdag	15.10.84
(24) Aikupäivä – Giltighetsdag	15.10.84
(41) Tullut julkiseksi – Blivit offentlig	19.04.85
(44) Nähtäväksipanon ja kuuljulkaisun pvm – Ansökan utlagd och utl skriften publicerad	31.07.89
(86) Kv hakemus – Int. ansökan	
(32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus – Begärd prioritet	18.10.83

EP 83201500.2 Toteennäytetty-Styrkt

(71) Gist-Brocades N.V., Wateringseweg 1, P.O. Box 1, Delft,  
Alankomaat-Nederländerna(NL)

(72) Jagdish Chander Kapur, Delft, Herman Pieter Fasel, Delft,  
Alankomaat-Nederländerna(NL)

(74) Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab

(54) Menetelmä 6,6-dibromipenisillaanihappo-1,1-dioksidin dehalogenoimiseksi -  
Förfarande för dehalogenering av 6,6-dibrompenicillansyra-1,1-dioxid

### (57) Tiivistelmä:

Uusi menetelmä esitetään penisillaanihappo-1,1-dioksidin valmistamiseksi dehalogenoimalla 6,6-dibromipenisillaanihappo-1,1-dioksidin magnesiumilla hapon kanssa.

### (57) Sammandrag:

ett nytt förfarande beskrivs för framställning av penicillansyra-1,1-dioxid genom dehalogenering av 6,6-dibrompenicillansyra-1,1-dioxid med magnesium med hjälp av en syra.

Menetelmä 6,6-dibromipenisillaanihappo-1,1-dioksidin dehalogenoimiseksi - Förfarande för dehalogenering av 6,6-dibrompenicillansyra-1,1dioxid

5 Keksintö koskee uutta menetelmää penisillaanihappo-1,1-dioksidin valmistamiseksi dehalogenoimalla 6,6-dibromipenisillaanihappo-1,1-dioksidi.

10 Oletettu yhteys tiettyjen bakteerien beta-laktaamiantibiootien suhteen esiintyvän kestävyuden ja näiden bakteerien beta-laktamaasien tuotanto- ja erityiskyvyn välillä on johdanut tehokkaaseen beta-laktamaasin inhibiittoreiden etsintään.

15 Hollantilaisesta patenttihakemuksesta 7806126 on tunnettua, että penisillaanihappo-1,1-dioksidilla ja sen suoloilla ja estereillä on hyödyllisiä farmakologisia ominaisuuksia, esimerkiksi erilaisissa bakteereissa esiintyvien erityyppisten beta-laktamaasien tehokkaina inhibiittoreina. Edellä mainitussa hollantilaisessa hakemuksessa on esitetty menetelmä penisillaanihappo-1,1-dioksidin ja sen suolojen ja estereiden valmistamiseksi hapettamalla penisillaanihappo.

20 Eräs toinen menetelmä penisillaanihappo-1,1-dioksidin valmistamiseksi on esitetty hollantilaisessa patenttihakemuksessa 8001285. Tässä hakemuksessa penisillaanihappo-1,1-dioksidi valmistetaan diatsotisointi-bromaamalla 6-amino-  
25 penisillaanihappo, minkä jälkeen muodostunut 6,6-dibromipenisillaanihappo hapetetaan 6,6-dibromipenisillaanihappo-1,1-dioksidiksi ja dehalogenoidaan viimeksi mainittu yhdiste.

Edellä esitetyssä hakemuksessa esitetty parhaimpana pidetty 6,6-dibromipenisillaanihappo-1,1-dioksidin dehalogenointi on pelkistys vedyllä palladiumkatalysointorin läsnäollessa.  
30 Tässä menetelmässä on haitallista se, että siinä käytetään erittäin syttyvää ja räjähtävää vetykaasua ja että on käy-

tettävä erityisvarusteita reaktion suorittamiseksi 2 - 5  
atmosfäärin paineessa.

5 Tässä hakemuksessa on esitetty kaksi muuta dehalogenointi-  
menetelmää. Nämä reaktiot, esim. pelkistys sinkillä fosfaat-  
tipuskurissa tai etikkahapossa ja pelkistys tributyylitina-  
hydridillä tuottavat kuitenkin usein alhaisia saantoja epä-  
puhdasta tuotetta.

10 Nyt on yllättäen todettu, että erittäin puhdas penisillaani-  
happo-1,1-dioksidi voidaan valmistaa erinomaisella saannol-  
la pelkistämällä 6,6-dibromipenisillaanihappo-1,1-dioksidi  
magnesiumilla hapon kanssa. Magnesiummetallin käyttö erin-  
omaisena dehalogenointireagenssina miedoissa olosuhteissa  
on tähän asti tuntematonta kirjallisuudessa. Tämä keksintö  
15 koskee tästä syystä menetelmää penisillaanihappo-1,1-diok-  
sidin valmistamiseksi dehalogenoimalla 6,6-dibromipenisil-  
laanihappo, mikä menetelmä on tunnettu siitä, että reaktio  
suoritetaan magnesiumilla hapon kanssa.

20 Tämä tulos on sitäkin yllättävämpi, koska yritykset pelkis-  
tää samalla tavalla 6,6-dibromi-penisillaanihapon esterei-  
tä, esimerkiksi metyyli- ja pivaloyyliesteri, eivät ole on-  
nistuneet.

25 Käyttämällä tämän keksinnön mukaista menetelmää on mahdol-  
lista valmistaa penisillaanihappo-1,1-dioksidi 90%:n saan-  
nolla. Verrattuna edellä mainitussa hollantilaisessa patent-  
tihakemuksessa esitettyyn menetelmään saadaan aikaan 50%:n  
penisillaanihapon saannon suhteellinen parannus.

30 Edelleen enää ei ole tarpeen käyttää erittäin syttyvää ja  
räjähtävää vetykaasua ja reaktio voidaan suorittaa tavanomai-  
sessa laitteessa ilman, että reaktio on suoritettava kor-  
keassa paineessa.

Esillä olevan keksinnön eräänä toisena etuna on se, että saadaan hyvin puhdasta penisillaanihappo-1,1-dioksidia ja siten välttää ylimääräiseltä puhdistustoimenpiteeltä. Suoraan reaktioseoksesta eristetyn tuotteen puhtaus on vähintään 95%. Tämä tuote on saastunut alle 5 ppm:llä magnesiumia. Tässä suhteessa on huomattava, että tuote, joka valmistetaan pelkistämällä vedyllä palladiumkatalysaattorin kanssa, on hyvin usein saastunut verrattain suurella palladiummäärällä. Edelleen tuote on väriltään valkoinen, mikä on tärkeää farmaseuttisten tuotteiden valmistuksessa käytetyille aineille.

Eurooppalaisessa patenttihakemuksessa n:o 83200542, jota ei ole esijulkaistu, on esitetty menetelmä 6-alfa-bromipenisillaanihappo-1,1-dioksidin ja 6,6-dibromipenisillaanihappo-1,1-dioksidin dehalogenoimiseksi pelkistämällä sinkillä hapon kanssa, jonka pKa-arvo on vedessä mitattuna alle 3,5, vettä sisältävässä väliaineessa. Tällä keksinnöllä on myös parannuksia tämän menetelmän suhteen. Uuden magnesiumin kanssa suoritettavan pelkistysmenetelmän tärkein parannus on se, että tuote on täysin väritön, kun taas sinkin kanssa suoritettussa pelkistyksessä tuote on aina keltainen, toisinaan jopa vaaleanruskea. Tämä on etenkin tärkeää, kun yhdistettä käytetään farmaseuttisen valmisteen valmistamiseksi, jolle on aina hyvin tärkeää, että se sisältää mahdollisimman vähän epäpuhtauksia, etenkin värillisiä epäpuhtauksia. Muita parannuksia ovat hieman korkeammat saannot, seikka, että reaktio voidaan suorittaa hieman alhaisemmassa lämpötilassa samassa ajassa, ja että magnesiumin hinta on alhaisempi kuin yhtä suuren sinkkimäärän hinta. Edelleen magnesiumsuolat, jotka muodostuvat uuden menetelmän sivutuotteina, muodostavat pienemmän saastekuormituksen ympäristölle kuin toisessa menetelmässä muodostuneet sinkkisuolat.

Esimerkkeinä hapoista, joita voidaan käyttää tässä keksinnössä, mainittakoon kloorivetyhappo, bromivetyhappo, rikkihappo,

boorihappo, perkloorihappo, aryyლისulfonihapot (esim. p-to-lyylisulfonihappo) ja riittävän happamet alkaanihapot ja alkaanidihapot. Mieluimmin käytetään kloorivetyhappoa, bromivetyhappoa ja rikkihappoa, etenkin kloorivetyhappoa.

5 Reaktio suoritetaan pH-arvossa 2,5....7, mieluimmin 4....6.

Reaktio suoritetaan veteen sekoittuvan tai veteen osittain sekoittuvan inertin orgaanisen liuottimen ja veden seoksessa. Sopivia orgaanisia liuottimia ovat etyyliasettaatti, butyyliasettaatti ja asetonitriili. Mieluimmin käytetään etyyliasettaattia.

10

Reaktio suoritetaan  $-10....25^{\circ}\text{C}$ :n, mieluimmin  $-3....10^{\circ}\text{C}$ :n lämpötilassa.

Reaktioseoksessa käytetään mieluimmin magnesiumjauhetta.

Seuraavat ei-rajoittavat esimerkit havainnollistavat esillä olevaa keksintöä. Yleisiä huomautuksia:

15

1.a. 6,6-dihalogeeni- tai 6-alfa-halogeenipenisillaanihappo-1,1-dioksidin puhtaus määritettiin sen 60 MHz NMR-spektrillä asetoni- $d_6$ :ssa käyttämällä 2,6-diklooriasetofenonia vertailuna.

20 1.b. Penisillaanihappo-1,1-dioksidin (PAS) puhtaus määritettiin HPLC-analyysillä käyttämällä vakiovalmistetta, jonka puhtaus on todettu sen 360 MHz NMR-spektrillä asetoni- $d_6$ :ssa käyttämällä 2,6-diklooriasetofenonia vertailuna.

2. Tässä keksinnössä käytettyä magnesiummetallijauhetta toimittaa Riedel-De Haën AG.

25

#### Esimerkki 1:

Hyvin sekoitettuun liuokseen, jossa oli 6,6-dibromipenisil-

laanihappo-1,1-dioksidia (6,0 g; puhtaus 60 MHz NMR-spektrillä asetoni-d<sub>6</sub>:ssa käyttämällä 2,6-diklooriasetofenonia vertailuna: 97,35%; 14,9 mmoolia) etyyliasetaatissa (150 ml) ja vedessä (35 ml) ja joka pidettiin -2...3°C:ssa, lisättiin annoksittain magnesiumjauhetta (3,8 g) pitämällä samalla reaktion pH arvossa 3,5 4N kloorivetyhapolla. Sisällystä sekoitettiin edelleen 2 tuntia pitämällä pH arvossa 3,5 4N kloorivetyhapolla ja lämpötila -2...3°C:ssa. Tämän jälkeen kiintoaine suodatettiin, pestiin vedellä ja etyyliasetaatilla. Yhdistetty suodos saatettiin pH-arvoon 2 4N kloorivetyhapolla, minkä jälkeen kerrokset erotettiin. Vesipi-  
10 toinen kerros uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 80 ml), minkä jälkeen yhdistetyt uutteen pestiin suolavedellä (2 x 60 ml), kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, suodatettiin ja haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin valkoinen kiinteä tuote, joka otettiin n-heksaaniin, suodatettiin, haihdutettiin ja kuivatettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin penisillaanihappo-1,1-dioksidi =  
15 3,125 g (puhtaus 360 MHz-spektrillä = 96,3%), mikä tuotti  
20 87%:n saannon.

#### Esimerkki 2:

Reaktio suoritettiin esimerkissä 1 esitetyllä tavalla käyttämällä 6,6-dibromipenisillaanihappo-1,1-dioksidia (6,0 g; puhtaus NMR:llä 95,85%; 14,7 mmoolia) ja Mg:a (jauhe; 4,6 g)  
25 pH:ssa 2 (ylläpidettiin 4N HCl:lla) ja reaktioaika oli 5 tuntia. Penisillaanihappo-1,1-dioksidin eristetty saanto = 3,092 g (puhtaus HPLC:llä = 75%), jolloin saannoksi tuli 68%.

#### Esimerkki 3:

30 Reaktio suoritettiin esimerkissä 1 esitetyllä tavalla käyttämällä 6,6-dibromipenisillaanihappo-1,1-dioksidia (6,0 g; puhtaus NMR:llä = 95,7%, 14,9 mmoolia) ja Mg:a (jauhe, 2,44 g) pH:ssa 4 (ylläpidettiin 4N HCl:llä) ja reaktioaika oli 4

tuntia. Penisillaanihappo-1,1-dioksidin eristetty saanto = 3,117 g (puhtaus HPLC:llä = 96%), jolloin saannoksi tuli 87%.

Esimerkki 4:

5 Reaktio suoritettiin esimerkissä 1 esitetyllä tavalla käyttämällä 6,6-dibromipenisillaanihappo-1,1-dioksidia (6,0 g; puhtaus NMR:llä = 98,6%; 15,13 mmoolia) ja Mg:a (jauhe, 2,13 g) pH:ssa 5 (ylläpidettiin 4N HCl:llä) ja reaktioaika oli 3,5 tuntia. Penisillaanihappo-1,1-dioksidin eristetty saanto = 3,221 g (puhtaus HPLC:llä = 95%), jolloin saannoksi  
10 tuli 87%.

Esimerkki 5:

15 Reaktio suoritettiin esimerkissä 1 esitetyllä tavalla käyttämällä 6,6-dibromipenisillaanihappo-1,1-dioksidia (6,0 g; puhtaus NMR:llä = 96,5%, 14,8 mmoolia) ja Mg:a (jauhe; 2,34 g) pH:ssa 6 (ylläpidettiin 4N HCl:llä) ja reaktioaika oli 4,16 tuntia. Penisillaanihappo-1,1-dioksidin eristetty saanto = 3,112 g (puhtaus HPLC:llä = 96%), jolloin saannoksi tuli 87%.

Esimerkki 6:

20 Reaktio suoritettiin esimerkissä 1 esitetyllä tavalla käyttämällä 6,6-dibromipenisillaanihappo-1,1-dioksidia (6,0 g; puhtaus NMR:llä = 96%; 14,7 mmoolia) ja Mg:a (jauhe, 2,5 g) 5 - 10°C:n lämpötilassa ja reaktioaika oli 2,5 tuntia. Penisillaanihappo-1,1-dioksidin eristetty saanto = 3,045 g (puhtaus HPLC:llä = 94%), jolloin saannoksi tuli 83%.

Esimerkki 7:

30 Reaktio suoritettiin esimerkissä 1 esitetyllä tavalla käyttämällä 6,6-dibromipenisillaanihappo-1,1-dioksidia (6,0 g; puhtaus NMR:llä = 96%; 14,7 mmoolia) ja Mg:a (jauhe, 2,44 g) 22°C:n lämpötilassa ja reaktioaika oli 2,45 tuntia. Penisillaanihappo-1,1-dioksidin eristetty saanto = 2,894 g (puhtaus HPLC:llä = 95,5%), jolloin saannoksi tuli 80%.

Esimerkki 8:

Reaktio suoritettiin esimerkissä 1 esitetyllä tavalla käyttämällä 6,6-dibromipenisillaanihappo-1,1-dioksidia (6,0 g; puhtaus NMR:llä = 96%; 14,7 mmoolia) ja Mg:a (jauhe, 2,01 g) butyyliasetaatissa (etyyliasetaatin sijasta) ja reaktioai-  
5 ka oli 2 tuntia. Penisillaanihappo-1,1-dioksidin eristetty saanto = 3,091 g (puhtaus HPLC:llä = 95,5%), jolloin saannoksi tuli 86%.

Esimerkki 9:

10 Reaktio suoritettiin esimerkin 1 mukaisesti käyttämällä 6,6-dibromipenisillaanihappo-1,1-dioksidia (6,0 g, puhtaus NMR:llä = 96%; 14,7 mmoolia) ja Mg:a (jauhe, 4,3 g) metyyliasetaatissa (etyyliasetaatin sijasta) ja reaktioaika oli 7,5 tuntia. Penisillaanihappo-1,1-dioksidin eristetty saan-  
15 to = 2,545 g (puhtaus HPLC:llä = 94%), jolloin saannoksi tuli 70%.

Esimerkki 10:

Reaktio suoritettiin esimerkissä 1 esitetyllä tavalla käyttämällä 6,6-dibromipenisillaanihappo-1,1-dioksidia (6,09 g; puhtaus NMR:llä = 95,6%; 14,7 mmoolia) ja Mg:a (jauhe, 3,8  
20 g) asetonitriilissä (etyyliasetaatin sijasta) ja reaktioaika oli 4 tuntia. Penisillaanihappo-1,1-dioksidin eristetty saanto = 2,792 g (puhtaus HPLC:llä = 92%), jolloin saannoksi tuli 75%.

Esimerkki 11:

25 Reaktio suoritettiin esimerkissä 1 esitetyllä tavalla käyttämällä 6,6-dibromipenisillaanihappo-1,1-dioksidia (6,0 g; puhtaus NMR:llä = 96,25%; 14,8 mmoolia), Mg:a (jauhe, 4,55 g) ja 4N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:ä (4N HCl:n sijasta) ja reaktioaika oli 12 tun-  
30 tia. Penisillaanihappo-1,1-dioksidin eristetty saanto = 2,985 g (puhtaus HPLC:llä = 69,5%), jolloin saannoksi tuli 60%.

Esimerkki 12:

Reaktio suoritettiin esimerkissä 1 esitetyllä tavalla käyttämällä 6,6-dibromipenisillaanihappoa (6,0 g; puhtaus NMR:llä = 95,1%; 14,6 mmoolia), Mg:a (jauhe, 2,7 g) ja  
5 4N HBr:a (4N HCl:n sijasta) ja reaktioaika oli 4 tuntia. Penisillaanihappo-1,1-dioksidin eristetty saanto = 3,034 g (puhtaus HPLC:llä = 94%), jolloin saannoksi tuli 84%.

Esimerkki 13:

Reaktio suoritettiin esimerkissä 1 esitetyllä tavalla käyttämällä 6,6-dibromipenisillaanihappo-1,1-dioksidia (6,0 g, puhtaus NMR:llä = 94,65%, 14,5 mmoolia), Mg:a (jauhe, 2,48 g) ja 4N HClO<sub>4</sub>:a (4N HCl:n sijasta) ja reaktioaika oli 4 tuntia. Penisillaanihappo-1,1-dioksidin eristetty saanto = 2,44 g (puhtaus HPLC:llä = 93%), jolloin saannoksi tuli 67%.

Esimerkki 14:

Reaktio suoritettiin esimerkissä 1 esitetyllä tavalla käyttämällä 6,6-dibromipenisillaanihappo-1,1-dioksidia (6,0 g, puhtaus NMR:llä = 96%, 14,7 mmoolia), Mg:a (3,8 g) ja boorihappoa (kiinteää) (4N HCl:n sijasta); pH:ssa = 7 (3,5:n sijasta) ja reaktioaika oli 4 tuntia. Penisillaanihappo-1,1-dioksidin eristetty saanto = 2,256 g (puhtaus HPLC:llä = 93%), jolloin saannoksi tuli 65,7%.

Esimerkki 15:

25 Reaktio suoritettiin esimerkissä 1 esitetyllä tavalla, mutta käytettiin 6-alfa-bromipenisillaanihappo-1,1-dioksidia (3,0 g, puhtaus NMR:llä = 96%, 9,2 mmoolia) (6,6-dibromipenisillaanihappo-1,1-dioksidin sijasta), Mg:a (jauhe, 1,9 g) ja reaktioaika oli 4 tuntia. Penisillaanihappo-  
30 1,1-dioksidin eristetty saanto = 1,897 g (puhtaus HPLC:llä = 100%), jolloin saannoksi tuli 89%.

Esimerkki 16:

Reaktio suoritettiin esimerkissä 1 esitetyllä tavalla, mutta käytettiin 6-alfa-klooripenisillaanihappo-1,1-dioksidia (1,25 g) 6,6-dibromipenisillaanihappo-1,1-dioksidin sijasta.  
5 Käytettiin magnesiumia (jauhe, 1,55 g) ja reaktioaika oli 6 tuntia. Penisillaanihappo-1,1-dioksidin eristetty saanto = 0,82 g (puhtaus HPLC:llä = 94,5 %).

Esimerkki 17:

Reaktio suoritettiin esimerkissä 1 esitetyllä tavalla, mutta käytettiin kalium-6-bromi-6-jodipenisillanaatti-1,1-dioksidia (4,0 g; puhtaus NMR:llä = 92,4%) 6,6-dibromipenisillaanihappo-1,1-dioksidin sijasta. Käytettiin magnesiumia (jauhe, 2,0 g) ja reaktioaika oli 4 tuntia. Penisillaanihappo-1,1-dioksidin eristetty saanto = 1,59 g, (puhtaus  
15 HPLC:llä = 98,5%).

## Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä penisillaanihappo-1,1-dioksidin valmistamiseksi dehalogenoimalla 6,6-dibromipenisillaanihappo-1,1-dioksidi, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan magnesiumilla hapon kanssa veteen sekoittuvan tai osittain veteen sekoittuvan inertin orgaanisen liuottimen ja veden seoksessa.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että happo on kloorivetyhappo, bromivetyhappo tai rikkihappo, mieluummin kloorivetyhappo.
3. Patenttivaatimusten 1-2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että pH, jossa debromaus suoritetaan, on 2,5-7, mieluummin 4-6.
4. Patenttivaatimusten 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan  $-5...20^{\circ}\text{C}$ :n, mieluummin  $-3...10^{\circ}\text{C}$ :n lämpötilassa.
5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan etyyliasetaatissa.

## Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av penicillansyra-1,1-dioxid genom dehalogenering av 6,6-dibrompenicillansyra-1,1-dioxid, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utförs med magnesium med hjälp av en syra i en blandning av ett med vatten blandbart eller med vatten delvis blandbart inert organiskt lösningsmedel och vatten.
2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att syran är klorvätesyra, bromvätesyra eller svavelsyra, företrädesvis klorvätesyra.
3. Förfarande enligt patentkraven 1-2, k ä n n e t e c k n a t därav, att pH, vid vilket debromeringen utförs, är 2,5 - 7, företrädesvis 4 - 6.
4. Förfarande enligt patentkraven 1-3, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utförs i ett temperatur av -5...20 °C, företrädesvis i -3...10 °C.
5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utförs i etylacetat.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 66 003, 70 024 (C 07 D 499/00).