



NORGE
[NO]

STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 160210

(51) Int. Cl.⁴ C 07 D 499/32

(21) Patentsøknad nr. 834738

(22) Inngitt 21.12.83

(24) Løpedag 31.05.79

(62) Avdelt fra søknad nr. 791823

(41) Alment tilgjengelig fra 19.06.80

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 12.12.88

(30) Prioritet begjært 18.12.78, 19.01.79, 19.03.79, US, nr. 970704, 4780,
21852.

(54) Oppfinnelsens benevnelse **N-TRIMETYLSILYLOKSYKARBONYL-6-AMINO-
PENICILLINMELLOMPRODUKT FOR FREMSTIL-
LING AV ET PENICILLIN.**

(71)(73) Søker/Patenthaver **BRISTOL-MYERS COMPANY,**
345 Park Avenue,
New York, NY 10022,
USA.

(72) Oppfinner **DEREK WALKER, Jamesville, NY,**
HERBERT H. SILVESTRI, Dewitt, NY,
CHESTER SAPINO, East Syracuse, NY,
DAVID A. JOHNSON, Fayetteville, NY,
USA.

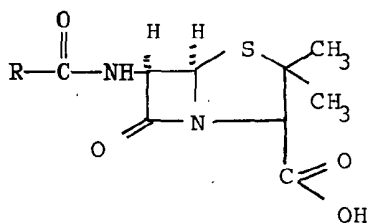
(74) Fullmektig **Siv.ing. Jan E. Helgerud,**
Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner **Synthesis 1970, s. 259-260.**

160210

1

Foreliggende oppfinnelse angår et N-trimetylsilyloksy-
karbonyl-6-amino-penicillinmellomprodukt for fremstilling av
et penicillin med formelen



der R-CO er α -aminoarylacetyl eller fenoksyacetyl, hvor aryl
betyr fenyl, som eventuelt er substituert med en OH-gruppe.

Nærmere bestemt angår oppfinnelsen mellomprodukter for
anvendelse ved fremstilling av antibakterielle midler av den
klasse som vanligvis kalles semisyntetiske penicilliner, og
fortrinnsvis av den underklasse som karakteriseres ved en
 α -aminogruppe og acylsidekjeden i 6-stilling, slik som i
ampicillin og amoksisicillin.

Oppfinnelsen angår videre en fremgangsmåte for fremstilling
av en forbindelse som beskrevet ovenfor.

Det første kommersielle penicillin med en α -aminogruppe på 6-
acylamidosidekjeden var ampicillin, som er 6-(D- α -amino- α -
fenylacetamido)penicillansyre (se US-PS 2 985 648).

Amoksisicillin er et antibakterielt middel som anvendes i
humanterapien og markedsføres som et trihydrat av den frie
syre (dvs. zwitterionet). Forbindelsen er f.eks. beskrevet i
GB-PS 978 178, i "J. Chem. Soc." (London), s. 1920-1922
(1971) og i "Antimicrobial Agents and Chemotherapy", 1970, s.
407-430 (1971). Det kjemiske navn er 6-[D- α -amino- α -(p-
hydroksyfenyl)acetamido]penicillansyre.

Anvendelse av aminosyreklorid-hydroklorid for fremstilling av slike penicilliner var omhandlet i patentlitteraturen, f.eks. i GB-PS 938 321 og 959 853 under vannfrie betingelser (sistnevnte anvendte beskyttelse under acyleringen av 6-aminopenicillansyrens karboksygruppe med en silylgruppe, slik som også omhandlet i GB-PS 1 008 468 og US-PS 3 249 622) samt i GB-PS 962 719 i kald vandig aceton. Disse penicilliner er amfotære aminosyrer og det anvendes derfor til deres isolering (slik som f.eks. omhandlet i US-PS 3 157 640 og 3 271 389) visse alifatiske usymmetriske forgrenede sekundære aminer (ofte kalt flytende aminharpikser), som tidligere hadde vært anvendt til isolering av 6-aminopenicillansyre som også er en amfotær aminosyre (se US-PS 3 008 956). Forbedrede fremgangsmåter for isolering og rensing av slike penicilliner er omhandlet f.eks. i US-PS 3 180 862 via β -naftalen-sulfonater og i US-PS 3 198 804 via mellomliggende isolering og etterfølgende lett hydrolyse av hetacillin.

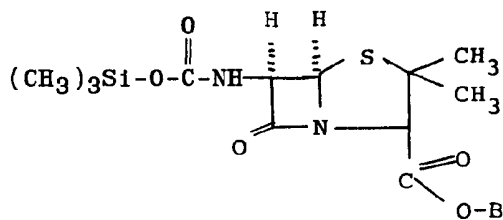
Anvendelsen av en silylgruppe til beskyttelse av karboksygruppen i en naturlig penicillin under kjemisk spaltning til 6-aminopenicillansyre er omhandlet i US-PS 3 499 909. Anvendelsen av silylert 6-aminopenicillansyre under vannfri acylering med aminosyreklorid-hydroklorider, er omhandlet i tallrike patenter, f.eks. i US-PS 3 479 018, 3 595 855, 3 654 266, 3 479 338 og 3 487 073. Noen av disse patenter omhandler også bruken av flytende aminharpikser; se også US-PS 3 912 719, 3 980 637 og 4 128 547.

GB-PS 1 339 605 inneholder forskjellige spesifikke og detaljerte eksempler på fremstilling av amoksicillin ved omsetning av et silylert derivat av 6-aminopenicillansyre med et reaksjonsdyktig derivat (herunder klorid, hydroklorid) av D-(-)- α -amino-p-hydroksyfenyleddiksyre, der aminogruppen er beskyttet, deretter fjerning av silylgruppen eller -gruppene ved hydrolyse eller alkoholyse og deretter, hvis mulig, utvinning av amoksicillin, vanligvis som det krystallinske trihydrat. Således ble det oppnådd krystallinsk amoksicillin

i eksempel 1 ved isoelektrisk utfelling fra en vandig oppløsning, f.eks. ved en pH-verdi på 4,7. Rensing oppnåddes formentlig i dette eksempel ved oppløsning av råproduktet (før isoelektrisk utfelling) i vann ved en sur pH-verdi som 1,0 (f.eks. i vandig saltsyre) i nærvær av et med vann ublandbart organisk oppløsningsmiddel, slik som metylisobutylketon(4-metylpentan-2-on). I det vesentlige samme fremgangsmåte ble anvendt i US-PS 3 674 776.

Fra "Synthesis", mai 1970, side 259-260, kjennes det en fremgangsmåte for fremstilling av N-silyloksykarbonylaminosyrederivater ved tilførsel av karbondioksyd. Den angjeldende artikkel inneholder dog intet som kan henlede oppmerksomheten på å anvende en slik reaksjon og en penicillinforbindelse under oppnåelse av et karbamat-mellomprodukt som kan tåle acylering under dannelselse av ønskede penicilliner, da det er velkjent at β -laktamringen i penicillin er meget følsom.

Mellomproduktet som beskrevet ovenfor kjennetegnes ved at forbindelsen er oppløst i et vannfritt, organisk oppløsningsmiddel og at det har formelen



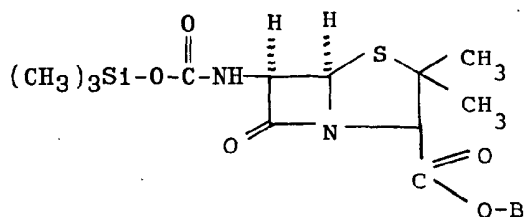
der B betyr en avspaltbar esterbeskyttende trimetylsilylgruppe.

Oppfinnelsen omfatter også som nevnt en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formelen

160210

4

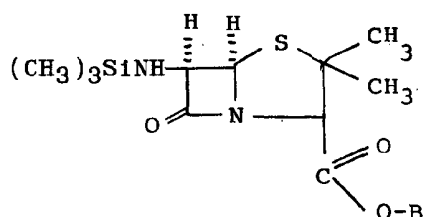
5



10

der B har den ovenfor angitte betydning, og denne fremgangs-
måte kjennetegnes ved at man tilsetter tørr karbondioksyd til
en oppløsning av en N-trimetylsilylpenicillinforbindelse med
formelen

15



20

25

der B har den ovenfor angitte betydning, i et vannfritt,
inert organisk oppløsningsmiddel ved en temperatur innen
området 0-100°C, inntil karbonyleringsreaksjonen er ferdig.

30

Mellomproduktene ifølge oppfinnelsen gir følgende over-
raskende egenskaper og fordeler:

35

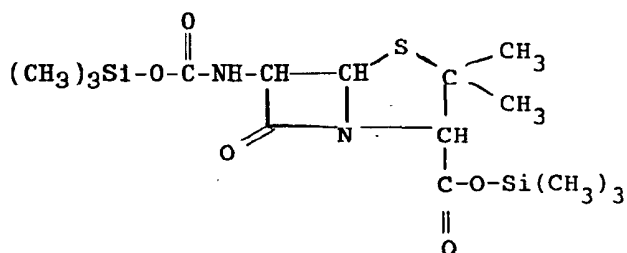
- a) acyleringen kan gjennomføres ved en langt høyere tempera-
tur enn vanlig uten tap av utbytte;
- b) acyleringsblandingen er meget stabil og holdes i 24 timer
ved 5°C uten utbyttetap. Dette er i sterk motsetning til
andre vannfrie acyleringsprosesser som viser utstrakt
nedbrytning i løpet av dette tidsrom ved denne temperatur;
- c) det oppnås alltid meget høye utbytter på 85% eller mer;

160210

5

- d) fremgangsmåten kan anvendes for fremstilling av amoksisillin av meget høy kvalitet og som ikke inneholder toksiske baser slik som N,N-dimetylanilin eller N-metylmorfolin;
- e) den karboksylerte blanding som inneholder det nye mellomprodukt har en i praksis uendelig stabilitet. Intet tap av utbytte kan bemerkes etter oppbevaring ved romtemperatur i flere uker;
- f) det opptrer ingen eksoterm reaksjon under acyleringen, noe som ville kreve avkjøling på samme måte som ved andre acyleringsprosesser.

I en foretrukket utførelsesform for fremstilling av forbindelse med formelen

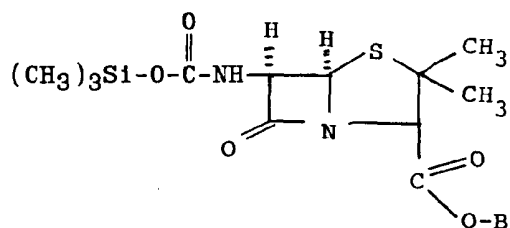


setter man tørr karbondioksyd som gass til en oppløsning av trimetylsilyl-6-trimetylsilylaminopenicillanat i et vannfritt, organisk, inert oppløsningsmiddel, fortrinnsvis metylenklorid, ved romtemperatur, eller ved en temperatur i intervallet 0-100°C inntil reaksjonsavslutning.

Det frembringes videre som en utførelsesform av foreliggende oppfinnelse en forbindelse med formelen

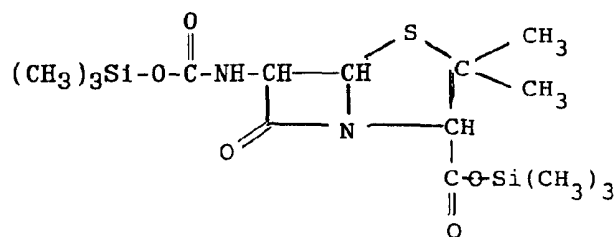
160210

6



10 hvor B betyr en lett avspaltbar esterbeskyttende gruppe
 eller mer spesielt en lett avspaltbar esterbeskyttende
 gruppe valgt fra gruppen bestående av trimetylsilyl,
 benzhydryl, benzyl, p-nitrobenzyl, p-metoksybenzyl, triklor-
 15 etyl, fenacyl, acetonyl, metoksymetyl, 5-indanyl, 3-ftalidyl,
 1-[(etoksykarbonyl)oksy]etyl, pivaloyloksymetyl og acetoksy-
 metyl.

Det frembringes videre som foretrukket utførelsesform en
 forbindelse med formelen



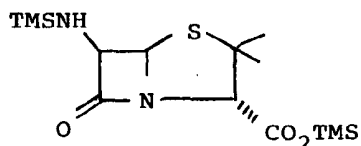
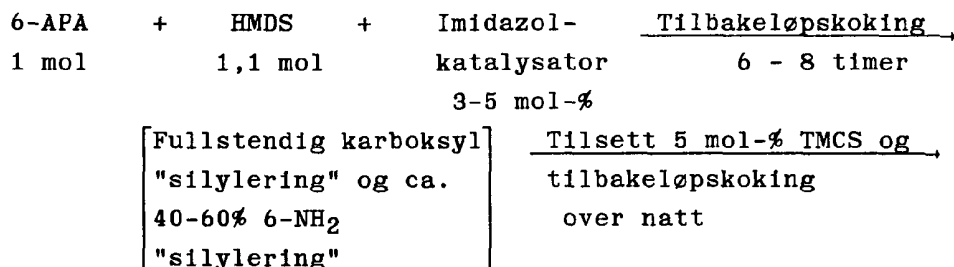
30 Denne forbindelse omtales her ved forskjellige trivialnavn
 slik som bis-silylert karbamat av 6-APA, SCA, 6-trimetyl-
 silyloksykarbonylpenicillansyre TMS-ester og TMSO₂C, APA,
 TMS.

35 Selve eksistensen av denne forbindelse er overraskende i
 betraktning av den velkjente kjensgjerning at omsetning av
 6-APA med karbondioksyd ødelegger 6-APA og gir 8-hydrokso-
 penicillansyre slik som omtalt i US-PS 3 225 033.

160210

7

Et middel for å oppnå kvantitative utbytter av 6-trimetyl-silyloksykarbonylaminopenicillansyre trimetylsilylester (TMSO₁, APA, TMS) ligger i fullstendig å fremstille 6-APA bis-TMS-forløperen i første omgang. Dette ble oppnådd ved at man omsetter 6-APA med heksametylendisilazan (HMDS) som i følgende reaksjonsskjema:



(6-APA, bis-TMS)

Avslutningen av bis-trimetylsilyleringsreaksjonen kan lett følges ved anvendelse av NMR. 3-trimetylsilyloksykarbonylgruppen viser en metylsilyl-singlett ved 0,31 ppm (tetrametylsilan = 0), mens 6-trimetylsilylaminogruppen viser en metylsilyl-singlett ved 0,09 ppm.

6-APA-trimetylsilyleringsreaksjonen er hittil kun blitt utført i metylenklorid. Andre oppløsningsmidler kan imidlertid anvendes slik som f.eks. acetonitril, dimetylformamid eller endog sågar HMDS.

Omdannelse av trimetylsilylaminogruppen til trimetylsilyloksykarbonylaminogruppen oppnås lett ved å boble tørr CO₂ gjennom reaksjonsoppløsningen. Omdannelsen følges lett ved hjelp av NMR fordi trimetylsilylamino-singletten ved 0,09

ppm deklinerer etter hvert som det opptrer en ny singlett for trimetylsilyloksykarbonylaminogruppen ved 0,27 ppm.

Når oppfinnelsen anvendes i forbindelse med fremstilling av ampicillin, ampicillinanhydrat, ampicillintrihydrat, amoksi-
cillin og amoksicillintrihydrat, isoleres sluttproduktene og renses i henhold til konvensjonelle metoder som er velkjente innenfor teknikken, slik som angitt i de amerikanske patenter nr. 3 912 719, 3 980 637 og 4 128 547, samt andre deri angitte patentskrifter og publikasjoner.

De i de følgende eksempler anvendte syreklorider kan erstattes av en lang rekke andre syreklorider til fremstilling av konvensjonelle penicilliner.

Således kan acylhalogenidet utvelges for innføring av en vilkårlig ønsket acylgruppe i 6-aminostilling, slik som velkjent i denne teknikk, beskrevet f.eks. i US-PS 3 741 959.

Oppfinnelsen skal illustreres ved hjelp av figur 1 og figur 2 som viser 80 MHz NMR-spektra i området 0-2,0 ppm.

Således viser:

Figur 1 80 MHz NMR-spektre av 6-APA-silyleringsblandingen i området 0-2 ppm. Utarbeidede integreringsdata viser 100% silylering av $3\text{CO}_2\text{H}$ - og 6-aminogruppene, integrert mot GEM-dimetyl i 6-APA;

Figur 2 viser 80 MHz NMR-spektre av karboksyleringsblandingen etter gassbehandling av den tidligere silyleringsblanding (figur 1) med CO_2 . Dette spektrum viser total omdanning av 6-APA-bis-TMS til karbamatet (det kan ikke påvises noe 6-amino-TMS).

Syreklorider fremstilles normalt under kraftige betingelser slik som ved behandling av syren under tilbakeløpskoking med tionyلكlorid, men de kan, når følsomme grupper er tilstede, herunder følsomme blokkerende grupper, fremstilles under

160210

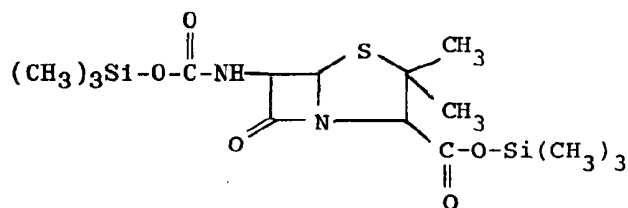
9

praktisk talt nøytrale betingelser ved omsetning av et salt av syren med oksalyklorid.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen skal belyses nærmere i de følgende eksempler.

Eksempel 1

Til en blanding av 6-aminopenicillansyre (6-APA) og 10 ml CD_2Cl_2 og 1,13 ml trimetylklorisilan ved en temperatur på 26-27°C ble det dråpevis tilsatt 1,23 ml trietylamin i løpet av 30 minutter. Omrøring ble fortsatt i ytterligere 2 timer. Tørr karbondioksydgass ble deretter boblet gjennom blandingen i ca. 3 timer. Ved slutten av dette tidsrom viste NMR-spektra nærvær av 60% silylert karboksy-6-APA (SCA) med strukturen



Blandingen ble holdt i kjøleskap over natten. Neste morgen ble det tilsatt 0,77 ml N,N-dimetylanilin og blandingen ble avkjølt til -8°C. Deretter ble det tilsatt 1,2 g D-(-)-p-hydroksy-2-fenylglycylklorid-hydroklorid med en renhet på 79% i porsjoner som følger:

Tid i minutter	Temperatur °C	Gram, tilsatt
0	-8	0,30
20	-4	0,30
40	-4	0,30
60	-4	0,30
120	+8	
220	+15	
310	+20	

160210

10

Ved slutten av reaksjonsperioden på 310 minutter viser
tynnsljikkromatografi (TLC), foretatt på en prøve av reaksjonsblanding
under anvendelse av et oppløsningsmiddel-
system som var 60% etylacetat, 20% eddiksyre og 20% vann,
5 nærvær av amoksisicillin.

Til en kald prøve på 2 ml av den endelige reaksjonsblanding
ble det satt 1,0 ml D₂O. Etter separering ved sentrifugering
viste den vandige fase ved hjelp av NMR å inneholde 78%
10 amoksisicillin og ca. 20% 6-APA. Nærværet av amoksisicillin ble
også bekreftet ved TLC.

Eksempel 2

En blanding av 5,4 g eller 0,025 mol 6-aminopenicillansyre og
15 6,2 ml 93 %'s heksametylendisilazan (HMDS; 0,0275 mol), samt
0,07 g eller ca. 0,001 mol imidazol i 40 ml CH₂Cl₂ ble kokt
under tilbakeløp under nitrogenspyling i ca. 17,5 timer. Ved
avslutningen av denne periode ble det tilsatt 0,13 ml eller
ca. 0,001 mol trimetylklorsilan (TMCS). Oppløsningen ble
20 uklar. Tilbakeløpskokingen fortsatte i ytterligere 7 timer og
avsetninger av NH₄Cl ble observert i kondensatoren. På dette
tidspunkt viste NMR-spektra ca. 100% silylering både av
amino- og karboksylgruppen i 6-APA. Det ble deretter tilsatt
0,2 ml eller 0,00125 mol (ca. 5 mol-%) HMDS og 0,06 ml eller
25 ca. 0,0005 mol TMCS, og tilbakeløpskokingen under nitrogen-
spyling ble fortsatt i ytterligere 17 timer. På dette
tidspunkt var NMR-spektret det samme som før, men med tillegg
av små mengder HMDS og TMCS. Tørr karbondioksyd ble deretter
boblet gjennom reaksjonsblanding ved romtemperatur i 75
30 minutter, hvorefter NMR-spektra ikke viste HMDS og mer enn
92% silylert karboksy-6-APA (SCA). Det ble deretter tilsatt
4,45 ml eller 0,035 mol N,N-dimetylanilin (DMA), og
blanding ble avkjølt til -3°C. Det ble deretter tilsatt
5,65 g eller 0,026 mol D-(-)-2-fenyglycyklorid med en renhet
35 på 95% i porsjoner som følger:

<u>Tid i minutter</u>	<u>Temperatur °C</u>	<u>Gram, tilsatt</u>
0	-3	1,05
20	0	1,30
40	0	1,30
50	0	1,00
60	0	1,00

Reaksjonen ble fulgt ved NMR-spektra som viste meget liten endring ca. 5 timer etter reaksjonens begynnelse. Temperaturen var da 3°C. Reaksjonsblandingen ble holdt pakket i is de neste 16 timer. Den ble deretter fjernet fra kjøling og omrørt i 3,5 timer ved romtemperatur (ca. 20-24°C). En stor mengde faststoff var stadig tilstede. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur, 22-24°C, i ca. 63 timer. Ved avslutningen av dette tidsrom var det kun en liten uklarhet. Ved D₂O-ekstraksjon av en prøve viste NMR-spektra ampicillin og 6-APA.

Reaksjonsblandingen ble avkjølt til ca. 0°C og omrørt i 5 minutter i kulden etter tilsetning av 35 ml isvann. Etter glattfiltrering ble blandingen vasket med kaldt vann og CH₂Cl₂. Den vandige fase viste etter fraskillelse ved hjelp av TLC en stor sone som var langsommere enn ampicillin og 6-APA, og som representerte et nytt mellomprodukt X.

Den vandige fase ble innstilt til en pH-verdi på 3,0 ved hjelp av NH₄OH og ble podet med ampicillin. Metylisobutylketon (MIBK) ble tilsatt i en mengde på 35 ml og blandingen ble omrørt, innstilt til en pH-verdi på 5,2 med mer NH₄OH, omrørt ved 20°C i 1 time, omrørt i et isbad i ytterligere 1 time og avkjølt over natt. Bunnfallet av ampicillin ble oppsamlet ved filtrering, først vasket med 25 ml kaldt vann og deretter med 40 ml MIBK og til slutt med 40 ml av en blanding av 85 deler isopropylalkohol og 15 deler vann, tørket ved 50°C og viste seg å veie 4,5 g idet identiteten som ampicillin ble bekreftet ved TLC.

160210

12

Eksempel 3

En blanding av 5,4 g 6-APA, 6,2 ml 93 %-ig HMDS og 0,06 g imidazol i 50 ml CH_2Cl_2 ble kokt under tilbakeløp og nitrogenspyling i 18 timer. Deretter ble det tilsatt 0,1 ml
 5 TMCS som bevirket uklarhet. Tilbakeløpskoking i ytterligere 2 timer ga en klar oppløsning med NH_4Cl i kondensatoren. Det ble deretter tilsatt ytterligere 0,1 ml TMCS som kun etterlot en meget liten uklarhet. Tilbakeløpskokingen ble fortsatt under nitrogenspyling i de neste 65 timer. Blandingen ble
 10 deretter avkjølt til ca. 22°C og man påbegynte tilsetningen av tørr karbondioksyd. Etter 75 minutter viste NMR-spektra dannelse av mer enn 90% bis-silylert karbamat (SCA). Det ble deretter tilsatt 4,45 ml DMA og deretter 5,6 g D-(-)-2-fenylglycylchlorid-hydroklorid med 97 %-ig renhet i andeler
 15 som følger:

<u>Tid i minutter</u>	<u>Temperatur °C</u>	<u>Gram, tilsatt</u>
0	-3	1,05
20	0	1,30
40	0	1,30
50	0	1,00
60	0	1,00

Etter at denne blanding var omrørt i ytterligere 17 timer foretok man TLC på prøver av reaksjonsblandingen og på en fortynnet reaksjonsblanding (1 ml av blandingen fortynnet med 2 ml CH_2Cl_2) og man fant i hver en liten sone av ampicillin og en stor sone av et nytt mellomprodukt X.

Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til 0°C , det ble tilsatt 40 ml isvann og blandingen ble omrørt i 5 minutter, glattfiltrering og vasket med vann og med CH_2Cl_2 . Den vandige fase ble separert, 10% fjernet til prøving og resten innstilt til en pH-verdi 3,0 med NH_4OH , podet med ampicillin og
 35 omrørt. Etter tilsetning av ytterligere 40 ml MIBK ble blandingen omrørt og pH-verdien ble innstilt til 5,2 med

NH₄OH og omrørt ved romtemperatur i 1 time og deretter i et isbad i ytterligere 1 time. Det ble felt ut krystaller. Etter avkjøling over natt ble det krystallinske produkt samlet ved filtrering, vasket suksessivt med MIBK, vann og MIBK og deretter med 40 ml isopropanol-vann i et forhold 85:15 og tørket ved 45°C til oppnåelse av 6,25 g ampicillin (6,8 g korrigert for prøvetaking, tilsvarende et utbytte på 68%).

Eksempel 4

Til en blanding av 1,0 g 6-APA og 1,13 ml TMCS i 10 ml CD₂Cl₂ ble det dråpevis tilsatt 1,23 ml TEA i løpet av 30 minutter, og blandingen ble omrørt i ytterligere 2 timer. Tørr karbondioksyd ble boblet gjennom i 4 timer. På dette tidspunkt viste NMR ca. 55-60% karboksylsilylering. Blandingen ble holdt i kjøleskap over natt. Om morgenen ble det tilsatt 0,77 ml DMA, blandingen ble omrørt, avkjølt til -8°C og det ble tilsttt 1,2 g D-(-)-p-hydroksy-2-fenylglycylchlorid-hydroklorid i porsjoner som følger:

	Tid i minutter	Temperatur °C	Gram, tilsatt
	0	-8	0,30
	20	-4	0,30
	40	-4	0,30
	60	-4	0,30
	120	8	
	220	15	
	310	20	

Ved slutten av 310-minuttersperioden viste NMR ca. 78% amoksicillin og ca. 20% 6-APA.

Eksempel 5

10,0 g eller 46,24 mmol tilsvarende 1,0 ekvivalent tørr 6-aminopenicillansyre ble suspendert i 175 ml vannfri metylenklorid under omrøring ved 25°C. 10,76 g eller 106,23 mmol tilsvarende 2,30 ekvivalenter trietylamin ble tilsatt

160210

14

ved 25°C fulgt av tilsetning av 11,70 g eller 107,75 mmol
tilsvarende 2,33 ekvivalenter trimetylklorosilan i løpet av
10-15 minutter, idet temperaturen ble holdt under ca. 30°C
ved hjelp av tilsetningshastigheten for trimetylklorosilan.
5 Etter omrøring i 20-30 minutter analyserte man blandingen som
inneholdt utfelt trietylamin-hydroklorid for fullstendig
silylering ved 80 MHz NMR. Blandingen ble deretter behandlet
med karbondioksyd ved 20°C i ca. 2 timer og analysert med
henblikk på fullstendig karboksylering ved 20 MHz NMR.
10 Ytterligere gasstilsetning var under tiden nødvendig. Volumet
av karboksyleringsblandingen ble, hvis nødvendig, gjen-
innstilt til ca. 175 ml med tørr metylenklorid. Etter
fullstendig karboksylering ble oppslemmingen behandlet med
2,95 g eller 3,56 ml eller 50,87 mmol tilsvarende 1,1
15 ekvivalent propylenoksyd og avkjølt til 0-5°C. D-(-)-2-(p-
hydroksyfenyl)-glycyklorid-hydroklorid-hemidioksansolvat ble
tilsatt i fem porsjoner à 2,71 g ved ca. 2°C (tilsammen 13,54
g eller 50,87 mmol tilsvarende 1,1 ekvivalent). Hver porsjon
syreklorid fikk lov å oppløse seg før den neste porsjon ble
20 tilsatt. (Omrøringen ble avbrutt og blandingen undersøkt med
henblikk på eventuelt faststoff på bunnen av kolben. Opp-
slemmingen må ikke oppvarmes over 5°C til denne prøve, da
resultatene kan bli feilaktige). Dette krevet ca. 20 minutter
pr. porsjon. Denne porsjonsvise tilsetning var meget viktig.
25 Den endelige acyleringsblanding ble undersøkt med henblikk på
eventuelt uoppløst syreklorid-hydroklorid. Blandingen ble
holdt ved 0-5°C i 30 minutter og behandlet med kaldt (0-5°C)
deionisert vann (DI) i en mengde av 100 ml under meget hurtig
omrøring i 10 minutter. Blandingen fikk skille seg og den
30 nedre metylenkloridfase ble fjernet. Den vandige fase ble
glattfiltrert (meget liten mengde faststoff) gjennom et tynt
("Dicalite") sjikt av diatoméjord, og kaken ble vasket med
kaldt vann (0-5°C) DI-vann i en mengde av 15 ml. Eventuell
nedre fase av organisk sjikt ble fjernet før krystallisering.
35 Den klare, lysegule, vandige oppløsning med en pH-verdi på 2-
2,5 ble innstilt til pH 3,5 ved 0-5°C og hvis nødvendig
podet. Oppslemmingen ble holdt ved 0-5°C i 40 minutter og pH-

verdien ble innstilt til 4,8-5,0 med 6N ammoniumhydroksyd og krystallisert i 2 timer. Oppslemmingen ble filtrert og det således oppsamlede faste amoksicillin ble vasket med en kald 0-5°C) blanding av 1:1 isopropanol:vann og kaken ble vasket med metylenklorid i en mengde av 30 ml, noe som ga ca. 13,5 g eller rundt 70% snehvitt amoksicillin-trihydrat.

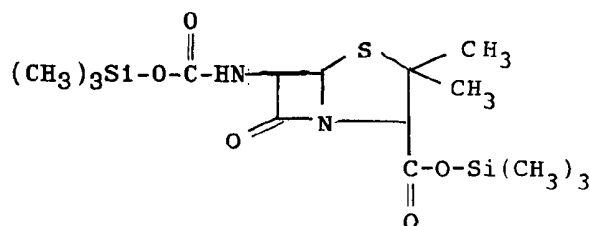
Eksempel 6

108 g eller 0,5 mol 6-aminopenicillansyre, 1,0 g eller 0,017 ml imidazol, 800 ml tørr metylenklorid og 120 ml eller 0,56 mol 98 %-ig HMDS ble omrørt og oppvarmet til tilbakeløp i 3,3 timer. Reaksjonsblandingen ble skylt med tørr nitrogengass under tilbakeløpskokingen for å fjerne den NH_3 som ble dannet under reaksjonen. Deretter ble det tilsatt 2,0 ml eller 0,016 mol trimetylklorosilan (TMCS). Tilbakeløpskokingen fortsatte med N_2 -spyling i ytterligere 19 timer, og deretter ble det i kondensatoren sublimert NH_4Cl fjernet og 2,6 ml eller 0,0306 mol TMCS tilsatt til reaksjonen. Tilbakeløpskoking med N_2 -spyling fortsatte i ytterligere 34 timer. Volumet av reaksjonsblandingen ble bragt til 1000 ml med tørr metylenklorid. NMR viste da 100% silylering av amino- og karboksylgruppen på 6-aminopenicillansyren. Oppløsningen ble dekket med N_2 -gass og holdt slik i 9 dager. NMR-spektra bekreftet det ovenfor anførte og stabiliteten. Oppløsningen ble omrørt og CO_2 boblet gjennom i ca. 90 minutter. Temperaturen var 20-22°C. NMR viste 100% omdanning av bis-trimetylsilyl-6-aminopenicillansyre til bis-trimetylsilylkarboksy-6-aminopenicillansyre (SCA).

Denne basisblanding ble anvendt for de nedenfor beskrevne acyleringsforsøk. Den kjemiske forbindelse i denne oppløsning hadde formelen

160210

16



NMR viste at bis-trimetylsilylkarboksy-6-aminopenicillansyren var stabil ennå etter 9 dager.

100 ml av basisblandingen (SCA ekvivalent med 10,8 g α -aminopenicillansyre, 0,05 mol) ble omrørt ved 22°C og det ble tilsatt 8,0 g eller 0,058 mol TEA,HCl og 4,2 ml eller 0,06 mol propylenoksyd (se US-PS 3 741 959). Noe TEA,HCl ble bunnfelt. Blandingen ble omrørt og avkjølt til +3°C. Deretter ble 15,5 g, eller 0,55 mol D-(-)-p-hydroksyfenylglycylklorid-hydroklorid-hemidioksansolvat med en renhet på 75% tilsatt i porsjoner som følger:

Gram, tilsatt	Tid i minutter	Temperatur °C
3,0	0	+3
3,0	7	+2
3,0	20	+2
<u>6,5</u>	33	+2
15,5		

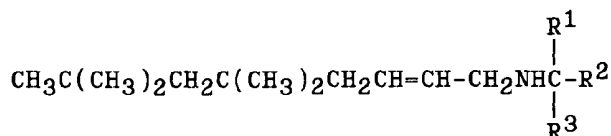
Etter ytterligere 70 minutter ble det tilsatt ca. 50 ml tørr metylenklorid til reaksjonsblandingen for å redusere viskositeten.

Etter ytterligere 160 minutter ble en 2 ml prøve fjernet og satt til 1,0 ml D₂O. Etter sentrifugering viste NMR-analyse av den vandige fase ca. 6% ikke-acylert 6-aminopenicillansyre.

10 minutter senere ble reaksjonsblandingen overført til et 600 ml begerglass og overføringen ble avsluttet ved vasking med 50 ml metylenklorid. Under omrøring i et isbad ble det tilsatt 60 ml kaldt deionisert isvann for å frembringe en oppløsning av to faser uten innhold av faste stoffer og med en pH-verdi på 1,0.

15,0 ml flytende anionbytteharpiks av typen "LA-1" ble tilsatt til tofasesystemet under omrøring og poding ved en pH-verdi på 2,0. Det begynte en krystallisering. Ytterligere 10,0 ml "LA-1" ble langsomt tilsatt i løpet av 5 minutter. pH-verdien var 3,0. Deretter ble det tilsatt 0,15 g NaBH₄. Deretter ble det tilsatt 5,0 ml "LA-1" og pH-verdien var 4,5. Omrøringen ble fortsatt og ble det tilsatt 1,0 g NaHSO₃, natriumbisulfitt, i 4,0 ml vann og dråpevis. Deretter ble det tilsatt 10,0 ml "LA-1" og pH-verdien fortsatte å stige. Ialt ble det tilsatt 40 ml "LA-1" og den endelige pH-verdi var 5,6. Deretter ble det tilsatt 5 ml aceton. På dette tidspunkt ble det tilsatt 1,5 g NaHSO₃ oppløst i 6,0 ml vann i løpet av 30 minutter. Omrøring i isbad ble fortsatt. Det utfelte produkt ble samlet ved filtrering og kaken ble vasket suksessivt med 50 ml metylenklorid, 40 ml vann, 100 ml isopropylalkohol-vann i et forhold på 80:20 samt 100 ml metylenklorid. Kaken ble deretter tørket ved atmosfæretrykk og 45°C for oppnåelse av 18,2 g amoksicillin-trihydrat, noe som representerte et utbytte på 87% beregnet på 6-amino-penicillansyre, korrigert for 1% til prøving var det samlede utbytte ca. 88%.

"LA-1" flytende anionbytteharpiks er en blanding av sekundære aminer, der hvert sekundært amin har formelen



160210

18

hvor i hver R^1 , R^2 og R^3 er en alifatisk hydrokarbongruppe og der R^1 , R^2 og R^3 i aggregatet inneholder fra 11-14 karbonatomer, denne spesielle blanding av sekundære aminer som av og til omtales som "Liquid Amine Mixture No. I", er en klar

5 ravgul væske med følgende fysikalske egenskaper:

viskositet ved 25°C lik 70 cPs; spesifikk vekt ved 20°C lik 0,845; brytningsindeks ved 45°C lik 1,467; destillasjonsintervall ved 10 nm: inntil 160°C - 4%, 160-210°C - 5%, 210-220°C - 75%, over 220°C - 17%.

10 Eksempel 7

En metylenkloridoppløsning (5,0 ml) av 0,54 g eller 2,497 mmol trimetylsilyl-6-trimetylsilyloksykarbonylamino-penicillinat ble behandlet med 0,20 g eller 1,45 mmol trietylamin-hydroklorid fulgt av 0,162 g eller 2,75 mmol propylenoksyd ved 25°C. Blandingen ble omrørt ved 25°C i 20 minutter for å lette oppløsning av mesteparten av trietylaminhydrokloridet. 0,43 g eller 2,75 mmol fenoksyacetylchlorid ble tilsatt dråpevis ved 25°C og blandingen ble omrørt ved 20 25°C i 30 minutter. En prøve ble fjernet og analysert ved CMR-analyse ved 20,0 MHz. CMR (karbon-13 kjernemagnetisk resonans) viste fullstendig forsvinning av fenoksyacetylchloridet samt APA-karbamatet og forekomsten av penicillin-V-trimetylsilylester. Nærværet av penicillin-V-trimetylsilyl-ester ble påvist ved spektralsammenligning med en identisk 25 prøve fremstilt ved silylering av de frie penicillin-V-syre med trietylamin og trimetylklorsilan. Utbyttet ble ut fra CMR-spektret anslått å være 85-90%.

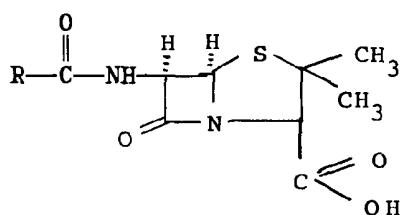
30 På samme måte kan man under anvendelse av de samme molare mengder reagenser og det passende syreklorid, fremstille kloksacillin, dikloksacillin, staficillin og nafcillin. CMR-data på disse acyleringsblandinger antyder en ekstremt ren acyleringsblanding med utbytter anslått til minst 85%.

35

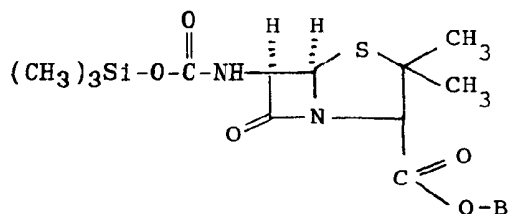
P a t e n t k r a v

1.

N-trimetylsilyloksykarbonyl-6-amino-penicillinmellomprodukt
for fremstilling av et penicillin med formelen



der R-CO er α -aminoarylacetyl eller fenoksyacetyl, hvor aryl
betyr fenyl, som eventuelt er substituert med en OH-gruppe,
karakterisert ved at forbindelsen er
oppløst i et vannfritt, organisk oppløsningsmiddel og at det
har formelen



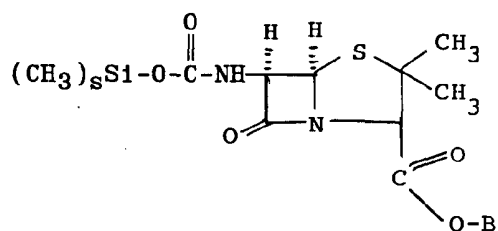
der B betyr en avspaltbar esterbeskyttende trimetylsilyl-
gruppe.

2.

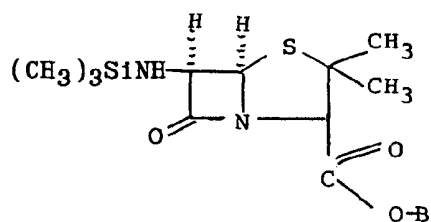
Fremgangsmåte for fremstilling av et N-trimetylsilyloksy-
karbonyl-6-aminopenicillinmellomprodukt ifølge krav 1 med
formelen

160210

20



der B har den ovenfor angitte betydning, k a r a k t e r i -
s e r t v e d a t m a n t i l s e t t e r t ø r r k a r b o n d i o k s y d t i l e n
o p p l ø s n i n g a v e n N - t r i m e t y l s i l y l p e n i c i l l i n f o r b i n d e l s e m e d
f o r m e l e n

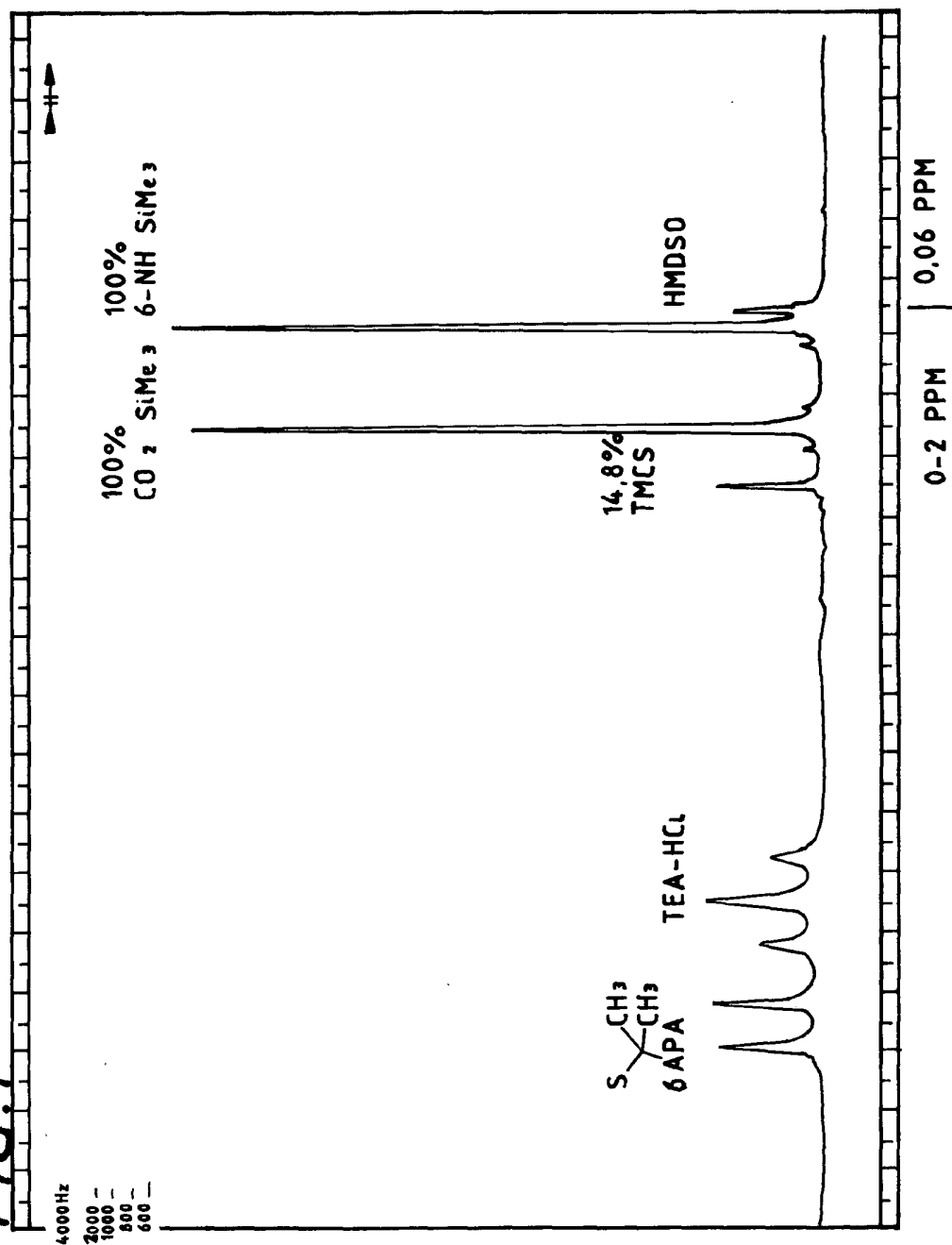


der B har den ovenfor angitte betydning, i et vannfritt,
i n e r t o r g a n i s k o p p l ø s n i n g s m i d d e l v e d e n t e m p e r a t u r i n n e n
o m r å d e t 0 - 1 0 0 ° C , i n n t i l k a r b o n y l e r i n g s r e a k s j o n e n e r f e r d i g .

30

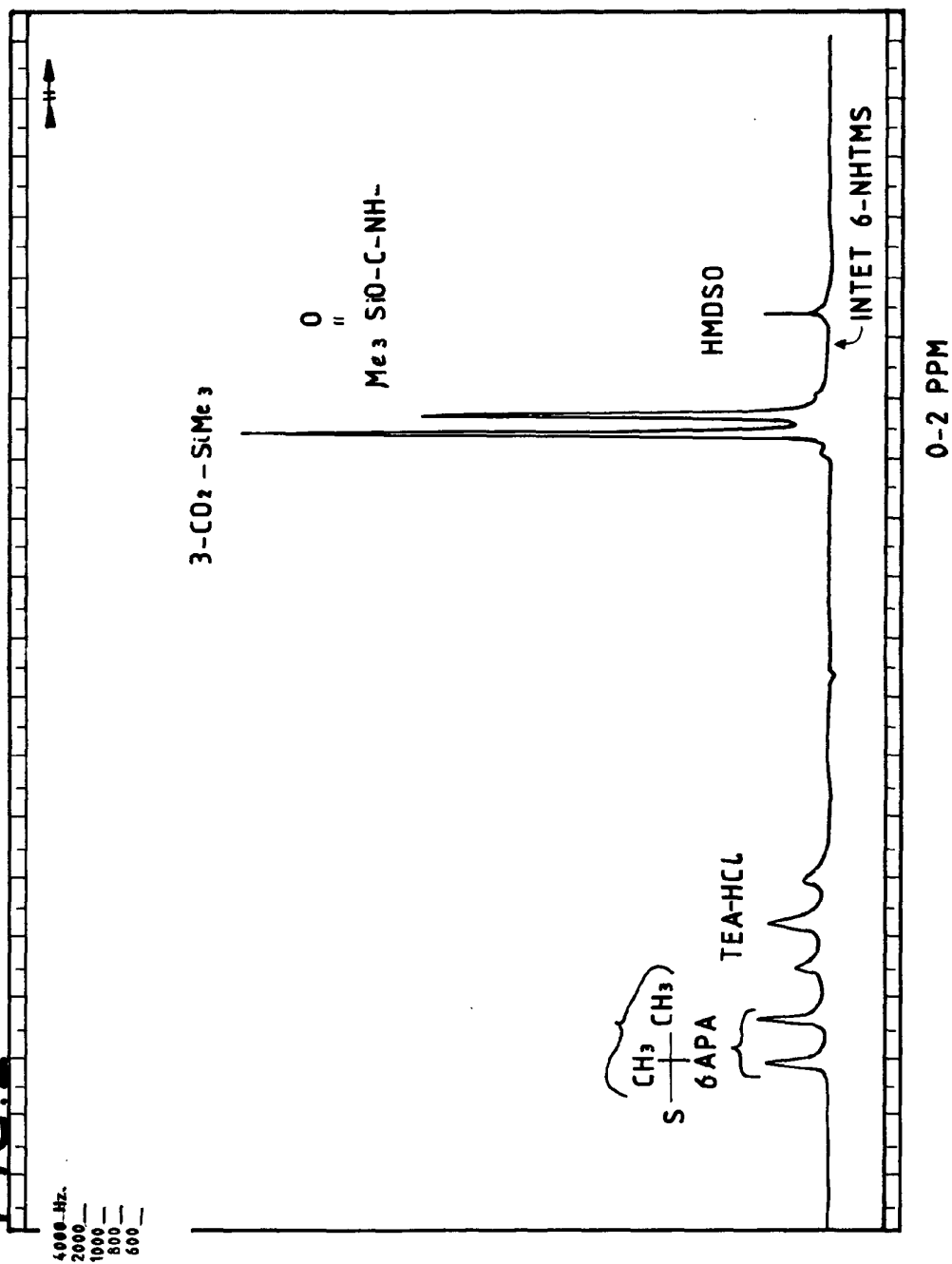
35

FIG. 1



160210

FIG. 2



160210