
Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **7907414**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Werkwijze voor bereiding van semi-synthetische penicilline antibiotica.**
- ⑤1 Int.Cl³: C07D499/12, A61K31/43.
- ⑦1 Aanvrager: Glaxo Group Limited te Londen.
- ⑦4 Gem.: Ir. G.F. van der Beek c.s.
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU
Joh. de Wittlaan 15
2517 JR 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 7907414.
- ②2 Ingediend 5 oktober 1979.
- ③2 Voorrang vanaf 6 oktober 1978.
- ③3 Land van voorrang: Groot-Brittannië (GB).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 39599/78 .
- ②3 --
- ⑥1 --
- ⑥2 --

-
- ④3 Ter inzage gelegd 9 april 1980.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

N.O.28.282

Werkwijze voor de bereiding van semi-synthetische penicilline
antibiotica.

De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor de bereiding van semi-synthetische penicilline antibiotica.

In het Duitse "Offenlegungsschrift" 2.701.407 is een werkwijze voor de bereiding van semi-synthetische penicilline antibiotica beschreven, waarbij de semi-synthetische penicilline antibiotica worden verkregen door condenseren van het geschikte acylchloride met gesilyleerd 6^{-β}-aminopenicillaanzuur (6-APA) bij aanwezigheid van een amide als waterstofhalogenide bindend middel. Tot amiden die kunnen worden gebruikt behoren eveneens verschillende gesubstitueerde urea, hoewel de daarmee bereikte opbrengsten niet zijn te vergelijken met de opbrengsten die met andere amiden, bijvoorbeeld aceetamide, worden bereikt. Hoewel de werkwijze op zichzelf ter verkrijging van penicilline antibiotica in een grote zuiverheid en in een goede opbrengst doelmatig is interesseert men zich voor het gebruik van eenvoudige amiden bij dergelijke werkwijzen in verband met een mogelijke toxiciteit en men heeft behoefte aan een alternatieve werkwijze die de produkten in een grote opbrengst en in een grote zuiverheid oplevert.

Verrassenderwijze werd gevonden dat indien een bijzondere combinatie van componenten die als waterstofhalogenide bindend mengsel werken tijdens de acyleringsreactie wordt gebruikt, in het bijzonder een mengsel bestaande uit ureum, een gesilyleerd ureum en een trialkylammoniumhalogenide, de opbrengsten sterk worden verbeterd, waarbij de grote opbrengsten worden bereikt die worden verkregen door toepassing van andere meer toxische, minder gewenste en duurder amiden, waarbij in vele gevallen deze grote opbrengsten zelfs worden overschreden. Voorts kunnen in de eindprodukten geen sporen van enige toxische verontreinigende basen die tevoren als waterstofhalogenide bindende middelen zijn gebruikt worden vastgesteld en dit aanzienlijke voordeel wordt volgens de uitvinding bereikt zonder dat ingewikkelde en dure zuiveringstrappen zijn vereist.

De werkwijze volgens de uitvinding voor de bereiding van een als antibioticum geschikt 6^β-acylaminopenicillaanzuur is gekenmerkt, doordat men 6^β-aminopenicillaanzuur (6-APA) in een indifferent oplosmiddel omzet met een silyleringsmiddel tot een gesilyleerde verbinding met de formule 1, waarin R¹ een waterstofatoom of

7907414

een trialkylsilylgroep met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest en R² een trialkylsilylgroep met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest voorstellen, waarna men de verbinding met de formule 1 omzet met een acylchloride of een gemaskeerd acylchloride dat in overeenstemming is met de gewenste 6 β -acylaminogroep, de silylgroepen vervolgens splitst en het gewenste, als antibioticum geschikte produkt wint, waarbij men de silylering uitvoert onder toepassing van een trialkylsilylureum met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest of een trialkylhalogeensilaan met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest en waarbij men de verbinding met de formule 1 zonder tussentijds isoleren omzet met het acylchloride of het gemaskeerde acylchloride en waarbij men de acylering uitvoert bij aanwezigheid van een waterstofhalogenide bindend mengsel dat een overmaat van 0,15 mol, bij voorkeur tot 3,00 mol ureum per mol 6-APA; een overmaat van 0,15 mol, bij voorkeur tot 1,30 mol bis-trialkylsilylureum met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest per mol 6-APA en een overmaat van 0,25 mol, bij voorkeur tot 3,30 mol trialkylammoniumhalogenide met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest per mol 6-APA bevat.

De silylering van het 6-APA levert in het algemeen de silylering van hoofdzakelijk 100% van de carboxylgroep en meer dan 60% van de aminogroep op. Echter wordt aangenomen dat de silylering van de aminogroep nagenoeg 100% kan zijn indien betrokken op het 6-APA een overmaat van het silyleringsmiddel aanwezig is.

Bij voorkeur wordt de acylering uitgevoerd bij aanwezigheid van 0,30 - 2,60 mol ureum per mol 6-APA, van 0,30 - 0,90 mol bis-trialkylsilylureum met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest per mol 6-APA, en van 0,50 - 3,00 mol trialkylammoniumhalogenide met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest.

De volgorde waarin de verschillende componenten van het waterstofhalogenide bindende mengsel aan het reactiemengsel worden toegevoegd zodat zij tijdens de acyleringstrap aanwezig zijn is niet kritisch. Bijvoorbeeld kunnen het bis-trialkylsilylureum met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest en het trialkylammoniumhalogenide met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest voor de silyleringstrap aan het reactiemengsel worden toegevoegd. Volgens een andere uitvoeringsvorm die doelmatiger is worden het bis-trialkylsilylureum met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest en het trialkylsilylureum met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest en het trialkylammoniumhalogenide met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest voor de acyleringstrap in situ gevormd door omzetting van ureum met een silyleringsmiddel en door omzetting van een trialkylamine met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest met het halogeenvanwaterstofzuur dat wordt ge-

vormd tijdens de silylering onder toepassing van een tri(C₁₋₆alkyl) alkylhalogeensilaan, bij voorkeur tijdens de silylering van 6-APA.

De vorming van het bis-trialkylsilylureum met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest en het trialkylammoniumhalogenide met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest in situ wordt in het algemeen bij een temperatuur van bijvoorbeeld +30°C tot +60°C uitgevoerd, bijvoorbeeld bij ongeveer 40°C, door omzetting van ureum met een trialkylhalogeensilaan met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest bij aanwezigheid van een trialkylamine-base met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest. De reactietijd is afhankelijk van de toegepaste temperatuur en is in het algemeen enige uren. Een bijzonder doelmatig oplosmiddel voor deze omzetting is dichloormethaan.

Ter bepaling van de nauwkeurige hoeveelheid van de verschillende uitgangsubstanties indien één of meer van de componenten van het waterstofhalogenide bindende mengsel in situ wordt gevormd is het vereist de hoeveelheid van het silyleringsmiddel of van de silyleringsmiddelen, die tijdens de silylering van het 6-APA wordt verbruikt, te bepalen. Indien de silylering van het 6-APA onder toepassing van een bis-trialkylsilylureum met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest wordt uitgevoerd wordt deze reactiecomponent doelmatig gebruikt in een hoeveelheid van meer dan 1,15 mol, bij voorkeur 1,30 - 1,45 mol per mol 6-APA, zodat het 6-APA wordt gesilyleerd en de minimale vereiste hoeveelheid bis-trialkylsilylureum met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest overblijft voor de acyleringsreactie. Volgens deze uitvoeringsvorm dient meer dan 0,25 mol trialkylammoniumhalogenide met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest op een tijdstip voor de acyleringsreactie te worden toegevoegd, die de reactie van het acylhalogenide met het gesilyleerde 6-APA omvat.

Als trialkylammoniumhalogenide met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest wordt bij voorkeur triethylammoniumchloride gebruikt, hoewel ieder trialkylammoniumhalogenide met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest kan worden gebruikt, bijvoorbeeld het chloride of het bromide. Ook kan de silylering van 6-APA worden uitgevoerd met een trialkylhalogeensilaan met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest en met een trialkylamine met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest. Volgens deze uitvoeringsvorm dient elk van deze reactiecomponenten in een hoeveelheid van ten minste 2,3 mol, bij voorkeur 2,5 - 2,7 mol, per mol 6-APA te worden gebruikt en een voldoende hoeveelheid ureum dient tijdens de silyleringsreactie aanwezig te zijn, zodat een hoeveelheid daarvan aan

7907414

de silylering wordt onderworpen onder vorming van ten minste de minimale vereiste hoeveelheid van een gesilyleerd ureum en zodat ten minste de minimaal vereiste hoeveelheid ureum zelf als rest overblijft die in evenwicht staat met de andere componenten van het waterstofhalogenide bindende mengsel.

Als trialkylhalogeensilaan met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest wordt bij voorkeur trimethylchloorsilaan gebruikt, vanwege de lage prijs. Als trialkylamine met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest wordt bij voorkeur triethylamine gebruikt.

Voor de aanzienlijke verbetering in de opbrengst die het gevolg is van het evenwicht dat heerst tussen de hoeveelheden van het trialkylammoniumzout, het ureum en het gesilyleerde ureum in het reactiemengsel heeft men nog geen verklaring, echter wordt aangenomen dat deze verbetering is toe te schrijven aan een evenwicht tussen het ^{trialkyl}/ammoniumzout, het gesilyleerde ureum en het ureum zelf, dat gecombineerd fungeert als een waterstofhalogenide bindend mengsel.

Volgens een uitvoeringsvorm van de uitvinding die de voorkeur verdient worden het 6-APA en ureum gelijktijdig gesilyleerd door toevoegen van de vereiste hoeveelheden trimethylchloorsilaan en triethylamine aan een geroerde suspensie daarvan in een water-vrij aprotisch organisch oplosmiddel. Deze verbindingen worden in het algemeen onder roeren in een tijd tot enige uren toegevoegd. Daarbij wordt als oplosmiddel bij voorkeur dichloormethaan gebruikt. Het dichloormethaan wordt bij voorkeur in een hoeveelheid van 6 - 20 ml per gram 6-APA gebruikt, maar deze hoeveelheid is niet kritisch.

De reactiecomponenten kunnen in een willekeurige volgorde bij een temperatuur tussen bijvoorbeeld -30°C tot het kookpunt van het mengsel, dat bij ongeveer $+42^{\circ}\text{C}$ ligt, aan het geroerde reactiemilieu worden toegevoegd. Het verdient de voorkeur alle reactiecomponenten bij een temperatuur van 0°C tot $+20^{\circ}\text{C}$ te mengen. Het aantal mol van het trimethylchloorsilaan dient doelmatig groter dan of ten minste gelijk te zijn aan het aantal mol triethylamine, ter voorkoming van de aanwezigheid van een belangrijke hoeveelheid vrij triethylamine tijdens de acyleringsreactie. Van trialkylaminen is bekend dat zij ongewenste nevenprodukten opleveren, in het bijzonder indien het acylhalogenide een aminogroep bevat die door een waterstofhalogenide is gemaskeerd (bijvoorbeeld D(-) fenylglycyl-chloride-hydrochloride bij de bereiding van ampicilline). Een hoe-

7907414

veelheid van 2,3 - 3,2 mol triethylamine, bij voorkeur 2,5 - 2,7 mol, en een hoeveelheid van 2,3 - 3,2 mol trimethylchlorosilaan, bij voorkeur 2,5 - 2,7 mol, wordt in het algemeen toegevoegd per mol 6-APA. Een hoeveelheid van 0,5 - 3,0 mol ureum, bij voorkeur 1,0 - 2,0 mol, per mol 6-APA wordt in het algemeen toegevoegd. Een voordeel van de uitvinding is dat aan de zuiverheid van de reactiecomponenten en die van het oplosmiddel geen speciale eisen worden gesteld.

De silylering van het 6-APA en van het ureum wordt doelmatig onder roeren van het reactiemengsel bij een temperatuur uitgevoerd die van de aard van het oplosmiddel afhankelijk is. Indien dichloormethaan wordt gebruikt zijn de betreffende reacties in het algemeen in 4 uren bij een temperatuur tussen +30°C en het kookpunt van het reactiemengsel, bijvoorbeeld ongeveer +42°C voltooid. Dezelfde reactietijden en temperaturen kunnen in aanmerking komen voor een andere uitvoeringsvorm van de uitvinding, dat wil zeggen de silylering van 6-APA met de vereiste hoeveelheid bis-trimethylsilylureum onder toevoeging van tri-alkylammoniumhalogenide met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest.

In het algemeen is het trialkylammoniumhalogenide met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest bij voorkeur tijdens de totale silylering en acyleringsreactie aanwezig. Volgens beide uitvoeringsvormen volgens de uitvinding kan telkens in situ een mengsel ontstaan dat in de daaropvolgende acyleringstrap als waterstofhalogenide bindend middel werkt; volgens beide uitvoeringsvormen is het eveneens mogelijk snel het oplosbaarheidsevenwicht voor alle drie componenten en voor de tussenprodukten of complexen die kunnen ontstaan te bereiken.

Nadat de silylering van het 6-APA en het ureum is voltooid wordt de suspensie bij voorkeur tot een temperatuur van +10°C tot -35°C gekoeld, bij voorkeur tot een temperatuur van -5°C tot -25°C, voordat het acylhalogenide wordt toegevoegd. Een voordeel van de uitvinding is dat vóór de acyleringstrap geen extra hoeveelheid waterstofhalogenide bindend middel aan het reactiemengsel hoeft te worden toegevoegd. Het acylhalogenide wordt portiegewijs toegevoegd, waarbij de temperatuur bijvoorbeeld op ongeveer -5°C of lager wordt gehouden. Bij voorkeur wordt het acylhalogenide in een ongeveer stoechiometrische hoeveelheid gebruikt, bijvoorbeeld tot 1,1 equivalent, doelmatig 1,0 equivalent, betrokken op de hoeveelheid gesilyleerd 6-APA.

Het gebruikte acylhalogenide wordt afhankelijk van de aard van de gewenste 6 β -acylaminogroep gekozen. Indien deze groep reactieve groepen bevat is het vereist deze groep^{en} tijdens de omzetting volgens de uitvinding te beschermen. Zo wordt bijvoorbeeld bij de bereiding van ampicilline de α -aminogroep van D(-)-fenylglycylchloride bijvoorbeeld door chloorwaterstofzuur gemaskeerd. De werkwijze volgens de uitvinding is geschikt voor de bereiding van ampicilline, amoxycilline, methicilline, oxacilline, cloxacilline, dicloxacilline, flucloxacilline, α -carboxyesters van carbenicilline en in het algemeen voor de bereiding van elke soort penicilline waarvan de bereiding kan worden uitgevoerd door acylering van 6-APA met een acylhalogenide en waarvan de aard in de betreffende literatuur is gedefinieerd.

Nadat de totale hoeveelheid acylhalogenide is toegevoegd wordt de temperatuur doelmatig tijdens de totale acyleringsreactie gecontroleerd; de acyleringsreactie verloopt betrekkelijk snel en is in het algemeen in een tijd van 30 minuten tot 3 uren, in het bijzonder in ongeveer 1,5 uur, voltooid.

Nadat de acyleringsreactie is voltooid, hetgeen bijvoorbeeld blijkt uit het totale verbruik van de uitgangskomponenten, kan het verkregen reactiemengsel met een verbinding worden behandeld die actieve waterstof bevat, bijvoorbeeld water, aangezuurd of basisch gemaakt water, een alcohol of een fenol, ter verwijdering van eventueel aanwezige silylgroepen die in het als omzettingsprodukt verkregen penicilline aanwezig zijn. Voor dit doeleinde is water het middel dat de voorkeur verdient.

Indien ampicilline, amoxycilline of andere zwitterionische penicillinen de gewenste penicilline antibiotica zijn, kunnen zij worden geprecipiteerd, bijvoorbeeld door instellen van de pH van het waterrijke reactiemengsel op het iso-elektrische punt met behulp van een base, waarna het neergeslagen produkt kan worden geïsoleerd en op gebruikelijke wijze kan worden gedroogd. Indien de gewenste penicilline antibiotica isoxazool-penicillinen of andere zure penicillinen zijn kunnen zij worden geïsoleerd door de waterrijke zure fase af te voeren en door de organische fase die het penicilline in de zure vorm bevat eventueel te drogen en het te precipiteren in de vorm van het alkalimetaalzout door uitwisseling met een geschikt zout bij voorkeur natrium- of kalium-2-ethylhexanoaat.

De werkwijze volgens de uitvinding is in het bijzonder ge-

7907414

schikt voor de bereiding van ampicilline, 6-(D-2-amino-2-fenyl-
 acetamido)-2.2-dimethylpenam-3-carbonzuur en amoxycilline, 6-(D-
 2-amino-2-(4-hydroxy)fenylacetamido)-2.2-dimethylpenam-3-carbon-
 zuur, bijvoorbeeld in de vorm van het trihydraat.

5 De uitvinding wordt in het volgende door voorbeelden geïllus-
 treerd, die niet als beperking van de uitvinding dienen te worden
 beschouwd.

In alle voorbeelden waarin de hoeveelheid van één of meer
 reactiecomponenten is gevarieerd geven de getallen de toegevoegde
 10 hoeveelheden aan en dienen niet in verwarring te worden gebracht
 met de hoeveelheden van elke component van het waterstofhalogenide
 bindende mengsel die bij het begin van de acyleringsreactie aan-
 wezig is. Voorts zijn de vermelde percentages van de opbrengsten
 niet gecorrigeerd met betrekking tot de zuiverheid van het als uit-
 15 gangsprодукт gebruikte 6 β -aminopenicillaanzuur of van het als anti-
 bioticum verkregen produkt.

In de voorbeelden werden de eigenschappen en de zuiverheid van
 de eindprodukten bepaald volgens gestandaardiseerde technieken,
 dat wil zeggen volgens de polarimetrie en de spectrofotometrie.
 20 De toegepaste spectrofotometrische methode voor de analyse van
 ampicilline en amoxycilline is in "British Pharmacopoeia" (1973,
 H.M.S.O.), bladzij 30 beschreven en de toegepaste acidimetrische
 analyse van cloxacilline, dicloxacilline en flucloxacilline op
 bladzij 81; de methode van de microbiologische analyse van ampi-
 25 cilline is in "British Pharmacopoeia" (1973, H.M.S.O.) op bladzij
 102-104 van het aanhangsel beschreven.

De watergehalten werden volgens de methode van Karl Fisher
 bepaald of door bepaling van het gewichtsverlies bij temperatuur-
 verhoging onder vorming van de watervrije verbinding.

30 Bij de berekening van de zuiverheid van de antibiotica is
 rekening gehouden met het watergehalte (hydraat) van het betref-
 fende verkregen produkt.

De soortelijke draaiing van ampicilline-trihydraat
 $[\alpha]_D^{20} = +280^\circ$ tot $+305^\circ$ ($c = 0,25$ in water) (volgens "British
 35 Pharmacopoeia, 1973, H.M.S.O. Addendum 1978); de soortelijke draai-
 ing van amoxycilline-trihydraat $[\alpha]_D^{20} = +290^\circ$ tot $+310^\circ$ ($c = 0,2$ in
 water) volgens dezelfde publicatie (Addendum 1975); en de soorte-
 lijke draaiing van cloxacilline in de vorm van het natriumzout
 $[\alpha]_D^{20} = +156^\circ$ tot $+164^\circ$ ($c = 1$ in water) volgens "British Pharma-
 40 copoeia" (1973, H.M.S.O.). De soortelijke draaiing van dicloxacil-

line in de vorm van het natriumzout $[\alpha]^{24}_D = +135^\circ$ ($c = 0,4$ in water) volgens Merck Index (achtste druk^D).

Voorbeeld I

Bereiding van ampicilline-trihydraat.

- 5 52,6 g (0,520 mol; zuiverheid 100 gew.%) triethylamine werden onder roeren bij 20°C aan een suspensie van 18,0 g (0,300 mol; zuiverheid 100 gew.%) ureum en 43,2 g (0,197 mol; zuiverheid 98,4 gew.%) 6-aminopenicillaanzuur in 390 ml dichloormethaan toegevoegd. Vervolgens werden in 15 minuten onder handhaving van de temperatuur
- 10 van 20°C 59,5 g (0,520 mol; zuiverheid 95,0 gew.%) trimethylchlorosilaan toegevoegd. Na 30 minuten roeren werd de temperatuur op $+40^\circ\text{C}$ gebracht, waarna deze temperatuur 60 minuten werd gehandhaafd. De wit gekleurde suspensie werd tot -25°C gekoeld, waarna aan de gekoelde suspensie 43,2 g (0,197 mol; zuiverheid 93,9 gew.%)
- 15 D(-) α -fenylglycylchloride werden toegevoegd; de temperatuur liet men daarbij tot -5°C stijgen, waarna deze temperatuur in totaal 90 minuten werd gehandhaafd. Er werden 450 ml water toegevoegd en door instellen van de pH op 4,5 met verdunde ammonia werd het ampicilline-trihydraat geprecipiteerd. Na een half uur roeren bij
- 20 $10/15^\circ\text{C}$ werd het produkt afgefiltreerd en met 150 ml water en 375 ml aceton gewassen en daarna in een droogstoof gedroogd; opbrengst 70,4 g ampicilline-trihydraat in de vorm van een wit kristallijn poeder (87,4 % van de theoretische opbrengst).

Watergehalte 13,7 gew.%

- 25 Soortelijke draaiing $+293^\circ$ op basis van het watervrije produkt

Spectrofotometrische analyse 97,9 gew.% op basis van het watervrije produkt

Microbiologische analyse 97,6 gew.% op basis van het watervrije produkt.

30 Voorbeeld II

Bereiding van ampicilline-trihydraat

- i) Door volgens de werkwijze van voorbeeld I tewerk te gaan met hoeveelheden ureum variërend van 0,50 tot 3,00 mol per mol 6-aminopenicillaanzuur (6-APA) werden de in tabel A samengevatte resultaten verkregen.
- 35

T A B E L A

AMPICILLINE-TRIHYDRAAT							
UREUM		1)		2)			
aantal mol per mol 6-APA	aantal g per 43,2 g 6-APA	opbrengst (g per 43,2 g 6-APA)	opbrengst (%, betrok- ken op de theoretische opbrengst)	analyse (%, betrokken op het water- vrije pro- dukt)	soortelijke draaiing in graden	water- gehalte in gew.%	analyse (%, betrok- ken op het water-vrije produkt)
a) 0,50	6,0	68,4	84,9	97,9	295	13,3	
b) 0,80	9,6	69,5	86,2	98,1	297	13,4	
c) 1,00	12,0	70,0	86,9		294	13,1	98,5
d) 1,20	14,4	70,2	87,1	97,4	294	13,6	
e) 1,50	18,0	70,4	87,4	97,9	293	13,7	97,6
f) 1,80	21,6	69,4	86,1		298	13,1	
g) 2,00	24,0	69,4	86,1	99,3	297	13,7	
h) 3,00	36,0	68,8	85,4		294	13,3	

1) De analyse werd spectrofotometrisch uitgevoerd

2) De analyse werd microbiologisch uitgevoerd.

a)
b)
c)
d)
e)
f)
g)
h)

- ii) Door volgens dezelfde werkwijze tewerk te gaan, echter zonder ureum werd een opbrengst van 51,0 g ampicilline-trihydraat per 43,2 g 6-APA verkregen (63,3 % van de theoretische opbrengst).
- iii) Door volgens dezelfde werkwijze tewerk te gaan onder toepassing van 0,30 mol ureum per mol 6-APA (3,6 g per 43,2 g 6-APA) werd een opbrengst van 64,5 g ampicilline-trihydraat (80,0 % van de theoretische opbrengst), een spectrofotometrische analysewaarde van 97,5 % op basis van het watervrije produkt, een soortelijke draaiing van +293° op basis van het watervrije produkt en een watergehalte van 13,5 gew.% verkregen.

Voorbeeld III

Bereiding van ampicilline-trihydraat

- Door volgens de werkwijze van voorbeeld I tewerk te gaan, waarbij echter 1,50 mol ureum per mol 6-APA werd toegevoegd aan het reactiemengsel na de silylering, bij -25°C, en vlak vóór de acylering werd een opbrengst verkregen die aanzienlijk kleiner was dan de opbrengst, verkregen met dezelfde hoeveelheid ureum die vóór de silylering werd toegevoegd.

T A B E L B

UREUM		AMPICILLINE-TRIHYDRAAT				
aantal mol per mol 6-APA	g per 43,2 g 6-APA	opbrengst (g per 43,2 g 6-APA)	opbrengst (% , be-trokken op de theo-retische opbrengst)	analyse (% , be-trokken op het water-vrije produkt	soorte-lijke draai-ing in graden	water-gehalte in gew. %
a) 1,50	18,0	70,4	87,4	79,9	293	13,7
b) 1,50 ø	18,0 ø	58,0	72,0	+	+	+

+ slecht oplosbaar produkt, niet geanalyseerd

ø toegevoegd na de silylering

De analyse werd spectrofotometrisch uitgevoerd.

Voorbeeld IVBereiding van ampicilline-trihydraat

Door volgens de werkwijze van voorbeeld I tewerk te gaan onder toepassing van verschillende hoeveelheden ureum, triethylamine (TEA) en trimethylchloorsilaan (TMCS) werden de in tabel C vermelde resultaten verkregen.

T A B E L C

	Aantal mol per mol 6-APA			AMPICILLINE-TRIHYDRAAT				
	Ureum	"TEA"	"TMCS"	Opbrengst (g per 43,2 g 6-APA)	Opbrengst (%, be- trokken op de theore- tische opbrengst)	Analyse (%, be- trokken op het water- vrije produkt)	Soor- telijke draai- ing in graden	water- gehal- te (gew.%)
10								
15								
a)	1,5	2,3	2,3	68,0	84,4		293	13,2
b)	1,5	2,6	2,6	70,4	87,4	97,9	293	13,7
c)	1,5	2,9	2,9	69,5	86,2		295	13,1
20								
d)	3,0	2,3	2,3	66,0	81,9		289	13,8
e)	3,0	2,6	2,6	68,6	85,4		294	13,3
f)	3,0	2,9	2,9	69,8	86,6		286	13,4
g)	3,0	3,2	3,2	68,1	84,5		289	13,1

25 De analyse werd spectrofotometrisch uitgevoerd.

i) Door volgens dezelfde werkwijze tewerk te gaan onder toepassing van 1,5 mol ureum per mol 6-APA en telkens 2 mol TEA en TMCS per mol 6-APA, werden 64,5 g ampicilline-trihydraat per 43,2 g 6-APA verkregen (80,0 % van de theoretische opbrengst). Spectrofotometrische analyse 98,6 % op basis van het watervrije produkt; soortelijke draaiing $+297^{\circ}$ op basis van het watervrije produkt; watergehalte 13,6 gew.%.
30

ii) Door volgens de werkwijze van i) tewerk te gaan, waarbij echter 3,0 mol ureum per mol 6-APA werden gebruikt werd een opbrengst van 60,6 g ampicilline-trihydraat per 43,2 g 6-APA verkregen (75,2 % van de theoretische opbrengst). Soortelijke draaiing $+290^{\circ}$ op basis van het watervrije produkt, watergehalte 13,4 gew.%.
35

Voorbeeld VBereiding van ampicilline-trihydraat

- 40,5 g (0,400 mol; zuiverheid 100 gew.%) triethylamine (TEA) werden onder roeren bij 20°C aan een suspensie van 18,0 g (0,300 mol; zuiverheid 100 gew.%) ureum en 43,2 g (0,197 mol; zuiverheid 98,4 gew.%) 6-APA in 390 ml dichloormethaan toegevoegd. Vervolgens werden in 15 minuten onder handhaving van de temperatuur op 20°C toegevoegd. Daarna werden 12,9 g (0,060 mol; zuiverheid 95 gew.%) bis-trimethylsilylureum (BSU) toegevoegd; na 30 minuten roeren werd de temperatuur op 40°C gebracht, waarna de omzetting werd voortgezet en volgens de werkwijze van voorbeeld I werd tewerk gegaan. Opbrengst 70,6 g ampicilline-trihydraat (87,6 % van de theoretische opbrengst) in de vorm van een wit gekleurd kristallijn poeder.
- Watergehalte 13,4 gew.%.
Soortelijke draaiing +295° op basis van het watervrije produkt.

Voorbeeld VIBereiding van ampicilline-trihydraat

- Door volgens de werkwijze van voorbeeld V tewerk te gaan, waar- bij echter de hoeveelheid BSU werd gevarieerd van 0,15 tot 1,00 mol per mol 6-APA werden de in tabel D vermelde resultaten bereikt.

TABEL D

Aantal mol per mol 6-APA				AMPICILLINE-TRIHYDRAAT				
Ureum	"TEA"	"TMCS"	"BSU"	Opbrengst (g per 43,2 g 6-APA)	Opbrengst (%,betrok- ken op de theoreti- sche op- brengst)	Soor- telijke draai- ing in graden	Water- gehalte (gew.%)	
a)	1,5	2,0	2,0	0,15	68,0	84,4	295	13,2
b)	1,5	2,0	2,0	0,30	70,6	87,6	295	13,4
c)	1,5	2,0	2,0	0,45	70,9	88,0	293	13,3
d)	1,5	2,0	2,0	0,60	70,0	86,9	294	13,3
e)	1,5	2,0	2,0	1,00	68,3	84,7	294	13,5

- De verkregen resultaten dienen eveneens te worden vergeleken met de opbrengst die in voorbeeld IV (i) is verkregen waarbij geen BSU werd toegevoegd.

7907414

Voorbeeld VIIBereiding van ampicilline-trihydraat

- i) Door volgens de werkwijze van voorbeeld V tewerk te gaan, waarbij echter 0,30 mol BSU per mol 6-APA werd toegevoegd aan het reactiemengsel na de silylering, bij -25°C , en vlak vóór de acylering werd een opbrengst van 70,0 g ampicilline-trihydraat verkregen (86,9 % van de theoretische opbrengst). Watergehalte 13,3 gew.%; soortelijke draaiing $+295^{\circ}$ op basis van het watervrije produkt.
- ii) Door volgens de werkwijze van voorbeeld V tewerk te gaan, waarbij echter het ureum werd toegevoegd na de silylering, bij -25°C , vlak vóór de acylering werd een opbrengst van 65,8 g verkregen (81,6 % van de theoretische opbrengst). Watergehalte 13,6 gew.%; soortelijke draaiing $+292^{\circ}$ op basis van het watervrije produkt.
- iii) Door volgens de werkwijze van voorbeeld V tewerk te gaan, waarbij echter het BSU en het ureum werden toegevoegd aan het reactiemengsel na de silylering, bij -25°C , vlak vóór de acylering werd een opbrengst van 65,9 g verkregen (81,8 % van de theoretische opbrengst). Watergehalte 13,6 gew.%; soortelijke draaiing $+292^{\circ}$ op basis van het watervrije produkt.
- iv) Door volgens de werkwijze van voorbeeld V tewerk te gaan, waarbij echter geen ureum werd toegevoegd werd een opbrengst van 62,5 g verkregen (77,5 % van de theoretische opbrengst). Watergehalte 13,3 gew.%; soortelijke draaiing $+289^{\circ}$ op basis van het watervrije produkt.

25 Voorbeeld VIIIBereiding van ampicilline-trihydraat

- 28,0 g (0,130 mol; zuiverheid 95 gew.%) bis-trimethylsilylureum (BSU) werden onder roeren bij 20°C aan een suspensie van 6,9 g (0,050 mol; zuiverheid 100 gew.%) triethylammoniumchloride (TEC) en 21,6 g (0,098 mol; zuiverheid 98,4 gew.%) 6-APA in 195 ml dichloormethaan toegevoegd. De temperatuur werd verhoogd totdat het mengsel onder terugvloeiakoeling kookte, waarna de bereikte temperatuur 120 minuten werd gehandhaafd. De wit gekleurde suspensie werd tot -25°C gekoeld, waarna de omzetting volgens de werkwijze van voorbeeld I werd voltooid. Opbrengst : 70,4 g ampicilline-trihydraat (87,4 % van de theoretische opbrengst) in de vorm van een wit gekleurd kristallijn poeder. Watergehalte 13,1 gew.%; soortelijke draaiing $+295^{\circ}$ op basis van het watervrije produkt.

Voorbeeld IXBereiding van ampicilline-trihydraat.

Door volgens de werkwijze van voorbeeld VIII tewerk te gaan, waarbij echter de hoeveelheid BSU werd gevarieerd van 1,15 tot 1,60 mol per mol 6-APA werden de in tabel E vermelde resultaten bereikt.

T A B E L E

Aantal mol per mol 6-APA		AMPICILLINE-TRIHYDRAAT					
		"TEC"	"BSU"	Opbrengst (g per 43,2 g 6-APA)	Opbrengst (%,betrok- ken op de theoreti- sche op- brengst)	Soortelijke draaiing in graden	Water- gehalte (gew.%)
10	a)	0,50	1,15	67,0	83,1	295	13,3
15	b)	0,50	1,30	70,4	87,4	295	13,1
	c)	0,50	1,45	69,8	86,6	293	13,5
	d)	0,50	1,60	68,0	84,4	294	13,5

i) Door volgens de tevoren vermelde werkwijze tewerk te gaan, waarbij echter slechts 1,00 mol BSU per mol 6-APA werd gebruikt werd een opbrengst van 61,6 g ampicilline-trihydraat per 43,2 g 6-APA verkregen (76,4 % van de theoretische opbrengst). Soortelijke draaiing $+294^{\circ}$ op basis van het watervrije produkt; watergehalte 13,5 gew.%.
20

25 Voorbeeld XBereiding van ampicilline-trihydraat

Door volgens de werkwijze van voorbeeld VIII tewerk te gaan, waarbij echter de hoeveelheid TEC van 0,25 tot 2,60 mol per mol 6-APA werd gevarieerd werden de in tabel F vermelde resultaten bereikt.
30

T A B E L F

5

Aantal mol per mol 6-APA		AMPICILLINE-TRIHYDRAAT				
"BSU"	"TEC"	Opbrengst (g per 43,2 g 6-APA)	Opbrengst (%,betrok- ken op de theoreti- sche op- brengst)	Soortelijke draaiing in graden	Water- gehalte (gew.%)	
a)	1,30	0,25	67,0	83,1	294	13,5
10 b)	1,30	0,50	70,4	87,4	295	13,1
c)	1,30	2,60	66,8	82,9	294	13,2
d)	1,60	0,25	67,6	83,9	293	13,6
e)	1,60	0,50	68,0	84,4	294	13,5

- 15 i) Door volgens de tevoren vermelde werkwijze tewerk te gaan, waarbij echter geen TEC werd gebruikt werden 50,0 g ampicilline-trihydraat per 43,2 g 6-APA verkregen (opbrengst 62,0 % van de theoretische opbrengst). Soortelijke draaiing $+288^{\circ}$ op basis van het watervrije produkt. Watergehalte 13,1 gew.%.
20

Voorbeeld XI

Bereiding van ampicilline-trihydraat

Door volgens de werkwijze van voorbeeld VIII tewerk te gaan, waarbij echter 0,50 mol TEC per mol 6-APA werd toegevoegd aan het
25 reactiemengsel na de silylering, bij -25°C , vlak vóór de acylering werd een opbrengst van 68,4 g verkregen (84,9 % van de theoretische opbrengst). Watergehalte 13,3 gew.%; soortelijke draaiing $+295^{\circ}$ op basis van het watervrije produkt.

Voorbeeld XII

Bereiding van ampicilline-trihydraat

56,0 g (0,260 mol; zuiverheid 95 gew.%) BSU werden onder roe-
ren bij 20°C aan een suspensie van 12,0 g (0,200 mol; zuiverheid
100 gew.%) ureum 13,8 g (0,100 mol; zuiverheid 100 gew.%) TEC en
43,2 g (0,197 mol; zuiverheid 98,4 %) 6-APA in 390 ml dichloor-
35 methaan toegevoegd. De temperatuur werd verhoogd totdat het mengsel onder terugvloei-
koeling kookte, waarna de bereikte temperatuur on-
der roeren 120 minuten werd gehandhaafd. De wit gekleurde suspensie
werd tot -25°C gekoeld, waarna de omzetting volgens de werkwijze
van voorbeeld I werd voltooid. Opbrengst 71,0 g ampicilline-tri-
40 hydraat in de vorm van een wit gekleurd kristallijn poeder (88,1 %

van de theoretische opbrengst). Watergehalte 13,4 gew.%; soortelijke draaiing $+297^{\circ}$ op basis van het waterervrije produkt.

Voorbeeld XIII

Bereiding van ampicilline-trihydraat

- 5 i) Door volgens de werkwijze van voorbeeld XII tewerk te gaan, waarbij echter geen TEC werd gebruikt werd een opbrengst van 54,0 g verkregen (67,0 % van de theoretische opbrengst). Watergehalte 13,7 gew.%; soortelijke draaiing $+291^{\circ}$ op basis van het waterervrije produkt.
- 10 ii) Door volgens de werkwijze van voorbeeld XII tewerk te gaan, waarbij echter geen ureum werd gebruikt werd een opbrengst van 70,4 g verkregen (87,4 % van de theoretische opbrengst). Watergehalte 13,1 gew.%; soortelijke draaiing $+295^{\circ}$ op basis van het waterervrije produkt.
- 15 iii) Door volgens de werkwijze van voorbeeld XII tewerk te gaan, waarbij echter geen TEC en geen ureum werd gebruikt werd een opbrengst van 50,0 g verkregen (62,0 % van de theoretische opbrengst). Watergehalte 13,1 gew.%; soortelijke draaiing $+288^{\circ}$ op basis van het waterervrije produkt.

20 Voorbeeld XIV

Bereiding van amoxycilline-trihydraat

- 52,6 g (0,520 mol; zuiverheid 100 gew.%) triethylamine werden onder roeren bij 20°C aan een suspensie van 18,0 g (0,300 mol; zuiverheid 100 gew.%) ureum en 43,2 g (0,197 mol; zuiverheid 98,3 gew.%)
- 25 6-aminopenicillinaanzuur in 430 ml dichloormethaan toegevoegd. Vervolgens werden 60,9 g (0,540 mol; zuiverheid 96,4 gew.%) trimethylchloorsilaan in 15 minuten onder handhaving van de temperatuur op 20°C toegevoegd. Na 30 minuten roeren werd de temperatuur op 40°C gebracht en 60 minuten op deze waarde gehandhaafd. De wit gekleurde
- 30 suspensie werd tot -25°C gekoeld en er werden 57,0 g (0,196 mol; zuiverheid 76,3 gew.%) D(-)- α -(4-hydroxy)fenylglycylchloridehydrochloride toegevoegd; de temperatuur liet men tot -10°C stijgen, waarna deze temperatuur in totaal 90 minuten werd gehandhaafd.
- 700 ml water werden toegevoegd, de organische fase werd afgevoerd
- 35 en het amoxycilline-trihydraat werd geprecipiteerd door instellen van de pH van de waterrijke fase op 4,5 met verdunde ammonia.
- Na 1 uur roeren bij $10/15^{\circ}\text{C}$ werd het produkt afgefiltreerd en met 150 ml water en daarna met 375 ml aceton gewassen. Vervolgens werd het produkt in een droogstoof bij 40°C gedroogd. Opbrengst 70,0 g
- 40 amoxycilline-trihydraat in de vorm van een wit gekleurd kristallijn

poeder (83,5 % van de theoretische opbrengst).

Watergehalte 13,0 gew.%

Soortelijke draaiing $+302^{\circ}$ op basis van het watervrije produkt.

Spectrofotometrische analyse 98,5 % op basis van het watervrije

5 produkt.

Microbiologische analyse 100,0 % op basis van het watervrije produkt.

Voorbeeld XV

Bereiding van amoxycilline-trihydraat

- 34,4 g (0,160 mol; zuiverheid 95 gew.%) bis-trimethylsilyleureum
 10 werden onder roeren bij 20°C aan een suspensie van 5,5 g (0,040 mol; zuiverheid 100 gew.%) triethylammoniumchloride (TEC) en 21,6 g (0,098 mol; zuiverheid 98,3 gew.%) 6-aminopenicillinaanzuur in 175 ml dichloormethaan toegevoegd. De temperatuur werd verhoogd totdat het mengsel onder terugvloeiakoeling kookte, waarna de temperatuur
 15 120 minuten op de bereikte waarde werd gehouden. De wit gekleurde suspensie werd tot -25°C gekoeld en er werden 26,6 g (0,098 mol; zuiverheid 81,8 gew.%) D(-)- α -(4-hydroxy)fenylglycylchloridehydrochloride toegevoegd; de temperatuur liet men tot -5°C stijgen, waarna deze temperatuur in totaal 90 minuten werd gehadhaafd.
 20 Er werden 200 ml water toegevoegd en het amoxycilline-trihydraat werd door instellen van de pH op 4,5 met verdunde ammonia geprecipiteerd. Na 1 uur roeren bij $10/15^{\circ}\text{C}$ werd het produkt afgefiltreerd en met 80 ml water en 210 ml aceton gewassen. Vervolgens werd het produkt in een droogstoof bij 40°C gedroogd. Opbrengst 36,2 g
 25 amoxycilline-trihydraat in de vorm van een wit kristallijn poeder (86,4 % van de theoretische opbrengst).

Voorbeeld XVIBereiding van amoxycillinne-trihydraat

Door volgens de werkwijze van voorbeeld XV zonder TEC te werk te gaan, echter met een extra hoeveelheid van 12,0 g (0,200 mol) ureum, waarbij het ureum voor de acylering werd toegevoegd werd slechts een opbrengst van 26,1 g verkregen (62,3 % van de theoretische waarde).

Voorbeeld XVIIBereiding van natrium-dicloxacilline-monohydraat

52,6 g (0,520 mol; zuiverheid 100 gew.%) triethylamine werden onder roeren bij 20°C aan een suspensie van 18,0 g (0,300 mol; zuiverheid 100 gew.%) ureum en 43,2 g (0,198 mol; zuiverheid 99,0 gew.%) 6-aminopenicillaan zuur in 390 ml dichloormethaan toegevoegd. Vervolgens werden 60,5 g (0,540 mol; zuiverheid 97,1 gew.%) trimethylchloorsilaan in 15 minuten toegevoegd, waarbij de temperatuur op 20°C werd gehouden. Na 30 minuten roeren werd de temperatuur op 40°C gebracht en 60 minuten op deze waarde gehouden. De wit gekleurde suspensie werd tot -30°C gekoeld en er werden 59,1 g (0,198 mol; zuiverheid 97,4 gew.%) 3-(2'.6'-dichloorfenyl)-5-methyl-4-isoxazolylochloride toegevoegd; de temperatuur liet men tot 0°C stijgen, waarna deze temperatuur in totaal 130 minuten werd gehandhaafd. De suspensie werd aan een mengsel van 180 ml water en 390 ml aceton toegevoegd, dat te voren tot 0°C was gekoeld. De waterrijke fase werd afgescheiden en afgevoerd en de organische fase werd met 180 ml water gewassen. De waterrijke fase werd afgescheiden en afgevoerd en de organische fase werd boven 50 g watervrij natriumsulfaat gedroogd. Het produkt werd als het monohydraat van het natriumzout geprecipiteerd door toevoeging van 0,200 mol natrium-2-ethylhexanoaat in de vorm van een 1 N oplossing in aceton. Het produkt werd afgefiltreerd, met 450 ml aceton gewassen en in een droogstoof bij 40°C gedroogd. De opbrengst was 93,0 g natrium-dicloxacilline-monohydraat in de vorm van een wit gekleurd kristallijn poeder (91,2 % van de theoretische opbrengst). Watergehalte 3,7 gew.%; spectrofotometrische analyse 98,3 % betrokken op het watervrije produkt; soortelijke draaiing +133° betrokken op het watervrije produkt.

Voorbeeld XVIIIBereiding van de α -benzylester van carbenicilline (kalium-zout)

52,6 g (0,520 mol; zuiverheid 100 gew.%) triethylamine werden onder roeren bij 20°C aan een suspensie van 18,0 g (0,300 mol;

7907414

zuiverheid 100 gew.%) ureum en 43,2 g (0,193 mol; zuiverheid 96,5 gew.%) 6-aminopenicillinaanzuur in 390 ml dichloormethaan toegevoegd. Vervolgens werden in 15 minuten onder handhaving van de temperatuur op 20°C 60,5 g (0,540 mol; zuiverheid 97,1 gew.%) trimethylchloorsilaan toegevoegd. Na 30 minuten werd de temperatuur op 40°C gebracht en 60 minuten op deze waarde gehandhaafd. De wit gekleurde suspensie werd tot -30°C gekoeld en er werden 61,5 g (0,200 mol; zuiverheid 93,8 gew.%) α -(carboxybenzyl)fenylacetylchloride in 10 minuten toegevoegd; de temperatuur liet men tot 0°C stijgen, waarna deze temperatuur in totaal 30 minuten werd gehandhaafd. De suspensie werd aan een mengsel van 180 ml water en 390 ml aceton toegevoegd, dat te voren tot 0°C was gekoeld. De waterrijke fase werd afgescheiden en afgevoerd en de organische fase werd met 180 ml water gewassen. De waterrijke fase werd afgescheiden en afgevoerd en de organische fase werd boven 50 g watervrij natriumsulfaat gedroogd. Het produkt werd als kaliumzout geprecipiteerd door toevoeging van 0,300 mol kalium-2-ethylhexanoaat in de vorm van een 1 N oplossing in aceton. Het produkt werd afgefiltreerd, met 450 ml aceton gewassen en in een droogstoof bij 40°C gedroogd. Opbrengst: 65,4 g α -benzylester van kalium-carbenicilline (64,6 % van de theoretische opbrengst). Watergehalte 0,3 gew.%; soortelijke draaiing +188° betrokken op het watervrije produkt.

Voorbeeld XIX

Bereiding van natrium-cloxacilline-monohydraat

Er werd volgens de werkwijze van voorbeeld XVII te werk gegaan, waarbij echter 51,2 g (0,198 mol; zuiverheid 99,0 gew.%) 3-(2'-chloorfenyl)-5-methyl-4-isoxazolychloride als acylchloride werden gebruikt. De opbrengst was 85,6 g natrium-cloxacilline-monohydraat (90,0 % van de theoretische opbrengst).

Voorbeeld XX

Bereiding van ampicilline-trihydraat

a) 52,6 g (0,520 mol) triethylamine werden onder roeren aan een suspensie van 12,0 g (0,200 mol) ureum in 350 ml dichloormethaan toegevoegd. De temperatuur werd op +40°C gebracht en er werden 58,7 g (0,540 mol) trimethylchloorsilaan in 1 uur toegevoegd. Onder constant roeren werden 43,2 g (0,200 mol) 6-APA toegevoegd en de temperatuur werd nog 1 uur op +40°C gehouden. De suspensie werd tot -25°C gekoeld en er werden 43,3 g (0,200 mol; zuiverheid 95,0 gew.%) D(-)- α -fenylglycylchloride-hydrochloride toegevoegd; de temperatuur liet men tot -5°C stijgen, waarna deze temperatuur in totaal 90 mi-

nuten werd gehandhaafd. Er werden 450 ml water toegevoegd en het ampicilline-trihydraat werd geprecipiteerd door instelling van de pH op 4,5 met verdunde ammonia. Na 1 uur roeren bij +10/+15°C werd het produkt afgefiltreerd en 2 x met telkens 75 ml water en 3 x met
 5 telkens 125 ml aceton gewassen en daarna bij +40°C gedroogd. Opbrengst 68,6 g ampicilline-trihydraat (85,1 % van de theoretische opbrengst).

Watergehalte 13,8 gew.%

Soortelijke draaiing +297° betrokken op het watervrije produkt

10 Spectrofotometrische analyse 99,0 % betrokken op het watervrije produkt

b) Door de hoeveelheid ureum tot 18,0 g (0,300 mol) te vergroten werd ongeveer dezelfde opbrengst verkregen (69,0 g; 85,6 %).

Watergehalte 13,9 gew.%; soortelijke draaiing +297°, spectrofotometrische analyse 98,7 %.

Voorbeeld XXI

Bereiding van amoxycilline-trihydraat

46,5 g (0,460 mol) triethylamine werden onder roeren aan een suspensie van 13,2 g (0,220 mol) ureum in 350 ml dichloormethaan
 20 toegevoegd. De temperatuur werd op +40°C gebracht en er werden 52,2 g (0,480 mol) trimethylchloorsilaan in 1 uur toegevoegd. Onder constant roeren werden 43,2 g (0,200 mol) 6-APA toegevoegd en de temperatuur werd nog een uur op +40°C gehouden. De suspensie werd tot -25°C gekoeld en er werden 44,4 g (0,200 mol) D(-)-α-(4-hydro-
 25 xy)fenylglycylchloride-hydrochloride toegevoegd, waarna zoals in voorbeeld XX verder werd te werk gegaan ter verkrijging van amoxycilline-trihydraat. Opbrengst: 66,0 g (78,8 % van de theoretische opbrengst).

Voorbeeld XXII

Bereiding van ampicilline-trihydraat

a) 6,9 g (0,050 mol) triethylamine-hydrochloride en 51,0 g (0,250 mol) N.N'-bis-trimethylsilylureum werden onder roeren aan een suspensie van 43,2 g (0,200 mol) 6-APA in 350 ml dichloormethaan toegevoegd. Het mengsel werd 2 uren onder terugvloeiakoeling gekookt
 35 en daarna tot -25°C gekoeld; er werden 43,3 g (0,200 mol; zuiverheid 95,0 gew.%) D(-)-α-fenylglycylchloride-hydrochloride toegevoegd, waarna zoals in voorbeeld XX verder te werk werd gegaan ter verkrijging van ampicilline-trihydraat.

Opbrengst 66,9 g (83,0 % van de theoretische opbrengst)

Watergehalte 14,0 gew.%

7907414

Soortelijke draaiing +296°

Spectrofotometrische analyse 98,3 %.

b) Door de hoeveelheid triethylamine-hydrochloride tot 68,8 g (0,500 mol) te vergroten en door voor het overige de overige omstandigheden constant te houden werd de opbrengst tot 68,6 g vergroot (85,1 % van de theoretische opbrengst). Watergehalte 13,8 gew.%, soortelijke draaiing +295°; spectrofotometrische analyse 98,0 %.

c) Door geen triethylamine-hydrochloride te gebruiken werd een opbrengst van 56,6 g verkregen (70,2 %) van de theoretische opbrengst). De opbrengst werd niet vergroot door vergroten van de hoeveelheid bis-trimethylsilylureum tot 2 mol per mol 6-APA.

Voorbeeld XXIII

Bereiding van amoxycilline-trihydraat

a) 6,9 g (0,050 mol) triethylamine-hydrochloride en 51,0 g (0,250 mol) N.N'-bis-trimethylsilylureum werden onder roeren aan een suspensie van 43,2 g (0,200 mol) 6-APA in 350 ml dichloormethaan toegevoegd. Het mengsel werd 2 uren onder terugvloeiakoeling gekookt en daarna tot -25°C gekoeld; 44,4 g (0,200 mol) D(-)- α -(4-hydroxy)-fenyglycylchloride-hydrochloride werden toegevoegd, waarna zoals in voorbeeld XX te werk werd gegaan ter verkrijging van amoxycilline-trihydraat. Opbrengst 62,8 g (74,9 % van de theoretische opbrengst).

b) Door geen triethylamine-hydrochloride te gebruiken werd een opbrengst van 50,2 g verkregen (59,9 % van de theoretische opbrengst).

Voorbeeld XXIV

Bereiding van natrium-dicloxacilline-monohydraat

52,5 g (0,520 mol) triethylamine werden onder roeren aan een suspensie van 24,0 g (0,400 mol) ureum in 350 ml dichloormethaan toegevoegd. De temperatuur werd op +40°C gebracht, waarna 58,7 g (0,540 mol) trimethylchlorosilaan in 60 minuten werden toegevoegd. Onder constant roeren werden 43,2 g (0,200 mol) 6-APA toegevoegd, waarna de temperatuur 60 minuten op +40°C werd gehouden. De suspensie werd tot -25°C gekoeld en er werden 58,1 g (0,200 mol) 3-(2',6'-dichloorfenyl)-5-methyl-4-isoxazolychloride werden toegevoegd. De temperatuur liet men tot 0°C stijgen en werd in totaal 60 minuten op deze waarde gehouden vanaf het toevoegen van het acylchloride. Vervolgens werden 175 ml aceton en 300 ml water toegevoegd; de fasen werden gescheiden en de waterrijke fase werd afgevoerd; de organische fase werd opnieuw met 300 ml water gewassen en de waterrijke fase werd afgevoerd. De organische fase werd 30 minuten met water-vrij natriumsulfaat behandeld, het droogmiddel werd vervolgens af-

gefiltreerd en met een hoeveelheid van 175 ml aceton gewassen, die met het hoofdgedeelte van de organische werd verenigd. Een extra hoeveelheid van 350 ml aceton werd aan de organische fase toegevoegd, waarna het natriumzout van het monohydraat van dicloxacilline werd geprecipiteerd door toevoegen van 200 ml van een 1 N oplossing van natrium-2-ethylhexanoaat in aceton aan de verenigde organische fasen. Na 60 minuten roeren werd het kristallijne, wit gekleurde vaste produkt afgefiltreerd en 3 x met telkens 150 ml aceton gewassen; het verkregen produkt werd onder verminderde druk in een droogstoof bij +35°C/+40°C gedroogd. De opbrengst was 81,8 g (80,2 % van de theoretische opbrengst).

Watergehalte : 3,8 gew.%
 Soortelijke draaiing : +133° betrokken op het watervrije produkt
 Analyse : 99,4 % als natriumzout van het monohydraat.

15 Voorbeeld XXV

Bereiding van natrium-cloxacilline-monohydraat

Er werd volgens de werkwijze van voorbeeld XXIV te werk gegaan, waarbij echter 51,2 g (0,200 mol) 3-(2'-chloorfenyl)-5-methyl-4-isoxazolyl-chloride als acylchloride in de condensatietrap werden gebruikt. De opbrengst was 76,1 g (79,9 % van de theoretische opbrengst).

Watergehalte : 4,0 gew.%
 Soortelijke draaiing : +160° betrokken op het watervrije produkt
 Analyse : 98,0 % als natriumzout van het monohydraat.

25 Voorbeeld XXVI

Bereiding van natrium-flucloxacilline-monohydraat

Er werd volgens de werkwijze van voorbeeld XXIV te werk gegaan, waarbij echter 54,8 g (0,200 mol) 3-(2'-chloor-6'-fluor-fenyl)-5-methyl-4-isoxazolylchloride als acylchloride in de condensatietrap werden gebruikt en waarbij alle hoeveelheden aceton die in voorbeeld XXIV zijn vermeld tot een vijfde deel werden verminderd. De opbrengst was 72,5 g (73,4 % van de theoretische opbrengst).

Watergehalte : 5,5 gew.%
 Soortelijke draaiing : +163° betrokken op het watervrije produkt
 Analyse : 97,6 % als natriumzout van het monohydraat.

C O N C L U S I E S

1. Werkwijze voor de bereiding van een als antibioticum geschikt 6 β -acylaminopenicillaanzuur, met het kenmerk, dat men 6 β -aminopenicillaanzuur (6-APA) in een indifferent oplos-
 5 middel omzet met een silyleringsmiddel in een gesilyleerde verbinding met de formule 1, waarin R¹ een waterstofatoom of een trialkylsilylgroep met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest en R² een trialkylsilylgroep met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest voorstellen, waarna men de verbinding met de formule 1 omzet met een acylchloride of een gemaskeerd acylchloride dat in overeenstemming is
 10 met de gewenste 6-acylaminogroep, de silylgroepen vervolgens af-splitst en het gewenste, als antibioticum geschikte produkt wint, waarbij men de silylering uitvoert onder toepassing van een trialkylsilylureum met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest of een
 15 trialkylhalogeensilaan met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest en waarbij men de verbinding met de formule 1 zonder tussentijds isoleren met het acylchloride of het gemaskeerde acylchloride omzet en waarbij men de acylering uitvoert bij aanwezigheid van een waterstofhalogenide bindend mengsel dat een overmaat van 0,15 mol ureum
 20 per mol 6-APA, een overmaat van 0,15 mol bis-trialkylsilylureum met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest per mol 6-APA en een overmaat van 0,25 mol trialkylammoniumhalogenide met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest per mol 6-APA bevat.

2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men een overmaat van 0,15 tot 3,00 mol ureum per mol
 25 6-APA, een overmaat van 0,15 tot 1,30 mol bis-trialkylsilylureum met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest per mol 6-APA en een overmaat van 0,25 tot 3,30 mol trialkylammoniumhalogenide met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest per mol 6-APA toepast.

3. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men een overmaat van 0,30 tot 2,60 mol ureum per mol
 30 6-APA, een overmaat van 0,30 tot 0,90 mol bis-trialkylsilylureum met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest per mol 6-APA en een overmaat van 0,50 tot 3,00 mol trialkylammoniumhalogenide met 1 - 6 koolstof-
 35 atomen in de alkylrest per mol 6-APA toepast.

4. Werkwijze volgens conclusies 1 - 3, met het kenmerk, dat men het bis-trialkylsilylureum met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest en het trialkylammoniumhalogenide met
 40 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest in situ vormt vóór de acyleringsreactie.

7907414

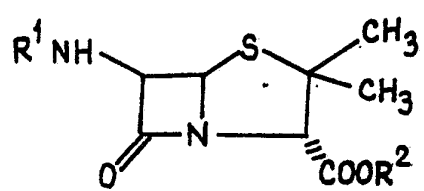
5. Werkwijze volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat men het bis-trialkylsilylureum met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest vormt door silylering van ureum met een trialkylhalogeensilaan met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest.
- 5 6. Werkwijze volgens conclusie 4 of 5, met het kenmerk, dat men de silylering van het 6-APA uitvoert gelijktijdig met de vorming van het bis-trialkylsilylureum met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest.
- 10 7. Werkwijze volgens conclusies 4 - 6, met het kenmerk, dat men alle reactiecomponenten bij een temperatuur van 0°C tot +20°C mengt.
8. Werkwijze volgens conclusies 1 - 7, met het kenmerk, dat men trimethylchloorsilaan als trialkylhalogeensilaan met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest gebruikt.
- 15 9. Werkwijze volgens conclusies 1 - 3, met het kenmerk, dat men het 6-APA silyleert onder toepassing van een bis-trialkylsilylureum met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest.
10. Werkwijze volgens conclusie 8 of 9, met het kenmerk, dat men de silylering uitvoert bij aanwezigheid van een trialkylammoniumhalogenide met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest.
- 20 11. Werkwijze volgens conclusies 1 - 10, met het kenmerk, dat men triethylammoniumchloride als trialkylammoniumhalogenide met 1 - 6 koolstofatomen in de alkylrest gebruikt.
- 25 12. Werkwijze volgens conclusies 1 - 11, met het kenmerk, dat men dichloormethaan als oplosmiddel gebruikt.
13. Werkwijze volgens conclusies 1 - 12, met het kenmerk, dat men D(-)- α -fenylglycylchloride-hydrochloride als gemaskeerd acylchloride gebruikt ter verkrijging van ampicilline-trihydraat als antibioticum.
- 30 14. Werkwijze volgens conclusies 1 - 12, met het kenmerk, dat men D(-)- α -(4-hydroxy)fenylglycylchloride-hydrochloride als gemaskeerd acylchloride gebruikt ter verkrijging van amoxycilline-trihydraat als antibioticum.
- 35 15. Werkwijze volgens conclusies 1 - 12, met het kenmerk, dat men 3-(2'.6'-dichloorfenyl)-5-methyl-4-isoxazolychloride als acylchloride gebruikt ter verkrijging van het natriumzout van het monohydraat van dicloxacilline als antibioticum.
- 40 16. Werkwijze volgens conclusies 1 - 12, met het kenmerk, dat men 3-(2'-chloorfenyl)-5-methyl-4-isoxazoly-

7907414

chloride als acylchloride gebruikt ter verkrijging van het natrium-zout van het monohydraat van cloxacilline als antibioticum.

17. Gevormd farmaceutisch, als antibioticum geschikt penicilline-preparaat, bereid volgens de werkwijze van één of meer van
5 de conclusies 1 - 16.

* * * * *



7907414