



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 237 166 A5

4(51) C 07 D 499/70

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 276 751 0  
(31) P-926/84

(22) 29.05.85  
(32) 30.05.84

(44) 02.07.86  
(33) YU

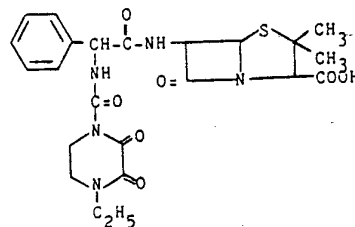
(71) siehe (73)

(72) Merslavic, Marjo; Zupet, Pavel; Gnidovec, Joze, Dipl.-Ing.; Vitezic, Natalija, Dipl.-Ing., YU

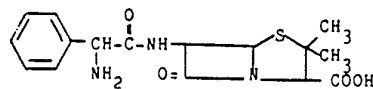
(73) KRKA, tovarna zdravil, Novo Mesto, YU

(54) Verfahren zur Herstellung von D(-)-Alpha-Aminobenzyl-Penicillinderivaten

(57) Beschrieben wird ein Verfahren zur Herstellung von D(-)-Alpha-Aminobenzylpenicillinderivaten der Formel I, wobei man ein Salz des D(-)-Alpha-Aminobenzylpenicillins der Formel II, worin X ein Hydrochlorid- oder Triäthylaminmolekül bedeutet, mit Chlorid der Formel III – kondensiert und gewünschtenfalls die erhaltene Verbindung der Formel I in deren pharmazeutisch verträgliche Salze überführt. Die Verbindung I ist ein bekanntes, halb-synthetisches Antibiotikum. Formeln I bis III

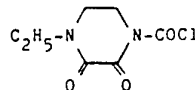


I



X

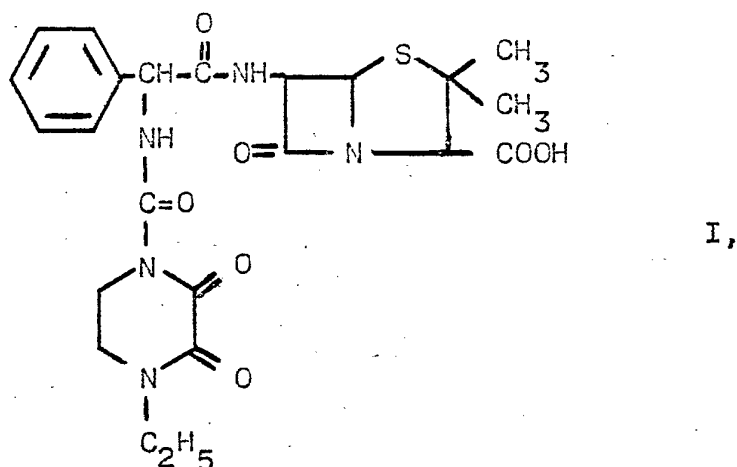
II



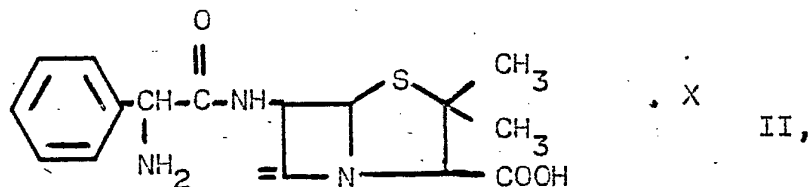
III

**Erfindungsanspruch:**

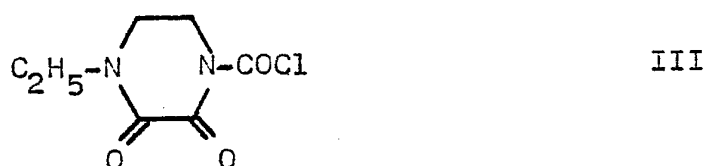
1. Verfahren zur Herstellung von D(-)-Alpha-Aminobenzylpenicillinderivaten der Formel 1



gekennzeichnet dadurch, daß man ein Salz des D(-)-Alpha-Aminobenzylpenicillins der Formel II



worin X ein Hydrochlorid- oder Triäthylaminmolekül bedeutet, mit Chlorid der Formel III

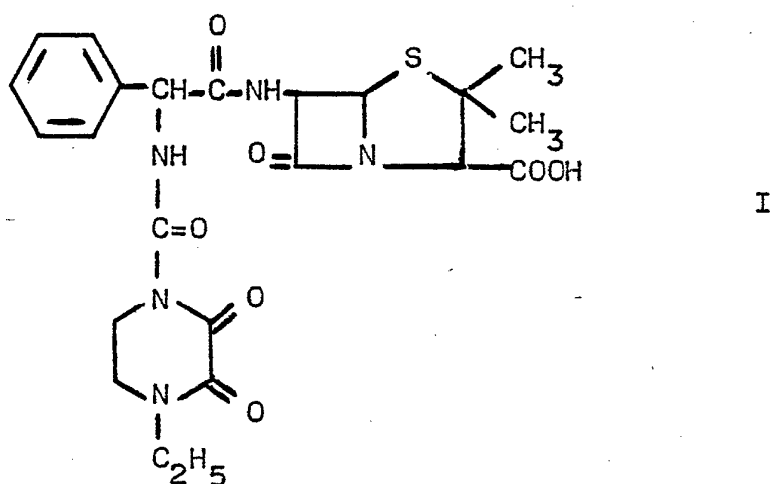


kondensiert und gewünschtenfalls die erhaltene Verbindung der Formel I in deren pharmazeutisch verträgliche Salze überführt.

2. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß in mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln gearbeitet wird, wenn X ein Hydrochloridmolekül bedeutet.
3. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß in mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmitteln gearbeitet wird, wenn X ein Triäthylaminmolekül bedeutet.

**Anwendungsgebiet der Erfindung**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von D(-)-Alpha-Aminobenzylpenicillinderivaten der Formel I



Die Verbindung der Formel I ist ein halb-synthetisches Antibiotikum, das hochreaktiv gegen gram-negative Bakterien *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., gegen gram-positive Bakterien *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. und gegen anaerobische Bakterien *Bacteroides fragilis*, *Peptococcus* spp. ist.

### Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es sind bereits Verfahren zur Herstellung von D(-)-Alpha-Aminobenzylpenicillinderivaten der Formel I bekannt durch Kondensation des Alkalisalzes von D(-)-Alpha-Aminobenzylpenicillin (Ampicillin) und 4-Äthyl-2,3-dioxo-piperazinyl-carbonylchlorid der Formel III in wäßrigen Medien. In nicht wäßrigen Medien erfolgt die Kondensation zwischen silylierter Form von D(-)-Alpha-Aminobenzylpenicillin der Formel II und 4-Äthyl-2,3-dioxopiperazinylcarbonylchlorid der Formel III [Yakugaku Zasshi 97 (9), 980-986 (1977)].

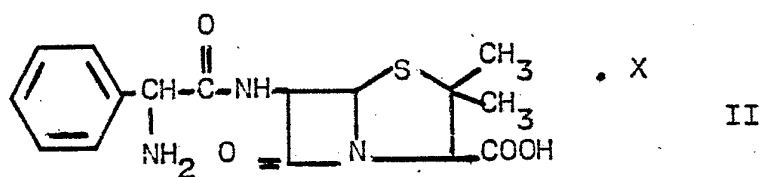
### Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines verbesserten Verfahrens zur Herstellung von D(-)-Alpha-Aminobenzylpenicillinderivaten der Formel I, mit dem auf einfache, wirtschaftliche und umweltfreundliche Weise hohe Ausbeuten in hoher Reinheit von der gewünschten Verbindung erhalten werden können.

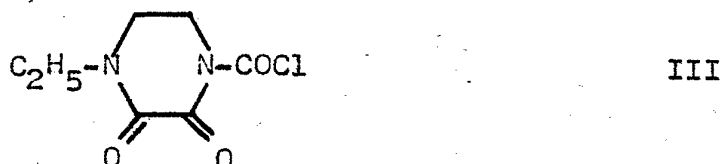
### Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, geeignete Verfahrensbedingungen für ein besseres Herstellungsverfahren für die Verbindung der Formel I aufzufinden.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man ein Salz des D(-)-Alpha-Aminobenzylpenicillins der Formel II



worin X ein Hydrochlorid- oder Triäthylaminmolekül bedeutet, mit Chlorid der Formel III



kondensiert und gewünschtenfalls die erhaltene Verbindung der Formel I in deren pharmazeutisch verträgliche Salze überführt.

Bedeutet X Hydrochlorid, so wird die Kondensation in den mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln, wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder Aceton, vorzugsweise in einem Aceton-Wasser-Gemisch, in einem Temperaturbereich von -10 bis +10°C durchgeführt.

Bedeutet X Triäthylamin, so wird die Kondensation in den mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmitteln, wie Methylenchlorid, Chloroform, Toluol, Xylol, in einem Temperaturbereich von -10 bis +10°C durchgeführt.

Beide Ausgangsverbindungen, D(-)-Alpha-Aminobenzylpenicillin und 4-Äthyl-2,3-dioxo-piperazinylcarbonylchlorid, sind bekannt und handelsüblich.

Das erfindungsgemäße Verfahren unterscheidet sich von bekannten Verfahren dadurch, daß für die Reaktion in wäßrigen Medien nicht ein Alkalisalz des D(-)-Alpha-Aminobenzylpenicillins, sondern das Hydrochlorid des D(-)-Alpha-Aminobenzylpenicillins verwendet wird.

Wenn X Triäthylamin bedeutet, ist für die Reaktion in den mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmitteln eine silylierte Form von D(-)-Alpha-Aminobenzylpenicillin nicht nötig, sondern wird D(-)-Alpha-Aminobenzylpenicillin (Ampicillin) nur mit Triäthylamin gelöst. Da die Silylierungsstufe entfällt, ist das vorliegende Verfahren wirtschaftlicher und in ökologischer Hinsicht annehmbarer, da es im Abwasser keine Silanole gibt.

Die Ausbeuten sind sehr hoch, das rohe Produkt ist sehr rein (chromatographisch rein). Daher sind die Verluste bei der Reinigung niedriger.

### Ausführungsbeispiel

Das Verfahren wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert, jedoch keinesfalls darauf eingeschränkt.

#### Beispiel 1

Natriumsalz von 6-/D(-)-Alpha-(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piper-azinyl-carboxamido)phenylacetamido/penicillinsäure  
4a Ampicillin-trihydrat, in 40 ml Wasser suspendiert, werden mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure gelöst. Die derart

azinylcarbonylchlorid, in 50 ml Aceton gelöst, zugetropft. Man rührt noch eine Stunde bei  $-10^{\circ}\text{C}$  und versetzt mit 1,6 g Natriumhydrogencarbonat, gelöst in 40 ml Wasser. Der pH-Wert des Lösungsrückstandes nach dem Eindampfen von Aceton bei vermindertem Druck wird mittels Natriumhydrogencarbonat auf 7,5 eingestellt. Die Lösung wird mit 40 ml Methylenchlorid gewaschen und der pH-Wert der wäßrigen Schicht mittels 2 n Chlorwasserstoffsäure auf 2 eingestellt. Der ausgefallene Niederschlag wird nach 2 Stunden abfiltriert und mit Wasser gewaschen. 3,4 g (66%) freie Säure, die sich bei  $160^{\circ}\text{C}$  zu zersetzen beginnt, werden erhalten. Der derart erhaltene Niederschlag wird in Wasser suspendiert, mit einer äquivalenten Menge von Natriumhydrogencarbonat gelöst und gefriergetrocknet. Das erhaltene Produkt entspricht den Pharmakopöevorschriften.

#### Beispiel 2

Natriumsalz von 6-/D(-)-Alpha-(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piper-azinyl-carboxamido)phenylacetamido/penicillansäure  
3,5 g Anhydroampicillin, in 35 ml Methylenchlorid suspendiert, werden mit 2,8 ml Triäthylamin gelöst. Die Lösung wird auf  $-10^{\circ}\text{C}$  gekühlt, und dann werden 2 g 4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazinylcarbonylchlorid, in 20 ml Methylenchlorid gelöst, zugetropft. Die Reaktionslösung wird noch 1 Stunde bei  $-10^{\circ}\text{C}$  gerührt, dann mit 100 ml Wasser versetzt und der pH-Wert der wäßrigen Schicht auf 7,5 eingestellt, die Schichten getrennt und der pH-Wert der wäßrigen Schicht mittels 2 n Chlorwasserstoffsäure auf 2 eingestellt. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. 4,3 g (82%) chromatographisch reiner freier Säure werden erhalten. Die derart erhaltene Verbindung wird auf dieselbe Weise wie in Beispiel 1 in Natriumsalz überführt.

---