

A jelen találmány tárgya nagy tisztaságú 6- α -amino-acil-penicillinek és 7- α -amino-acil-dezacetoxi-cefalosporinok előállítására szolgáló olyan eljárás, amely ipari méretben alkalmazva gazdaságos és környezetkímélő, kiküszöbölve a halogéntartalmú oldószerek, például metilén-diklorid alkalmazását.

Részletesebben, a találmány tárgya új eljárás az (IAA) általános képletű β -laktámok előállítására – a képletben

Y jelentése (a) vagy (b) képletű csoport és

R jelentése fenil-, 4-hidroxi-fenil- vagy 1,4-ciklohexadien-1-il-csoport –

(i) egy N-szubsztituált vinil-alfa-aminosavnak vagy sójának egy 4–9 szénatomos karbonsav reakcióképes származékával történő reagáltatásával (I) általános képletű vegyes karbonsavanhidrid – a képletben

R a fenti jelentésű,

R₁ jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport,

R₂ jelentése hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport,

R₃ jelentése 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxycsoport vagy adott esetben 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal szubsztituált fenilcsoport, és

R₄ jelentése 3–8 szénatomos alkil-, fenil- vagy 1-etil-fenil-csoport –

képzésével, majd

(ii) a kapott (I) általános képletű vegyes karbonsavanhidridnek 6-amino-penicillánsavval vagy 7-amino-dezacetoxi-cefalosporánsavval vagy származékukkal történő reagáltatásával és a kapott N-védett reakciótermékről a védőcsoportnak hidrolízissel való eltávolításával az (IAA) általános képletű vegyület előállításával,

oly módon, hogy

az (i) műveletet metil-(2–4 szénatomos alkil)-keton, di(2–4 szénatomos alkil)-keton, 1–3 szénatomos alkánsav-butil-észter, aromás szénhidrogén vagy elegyeik közül kiválasztott, vízzel nem elegyedő vagy korlátozottan elegyedő, halogénmentes oldószerben és adott esetben formamid, dimetil-formamid, N-metil-acetamid, N,N-dimetil-acetamid, N-metil-pirroldin vagy tetrametil-karbamid halogénmentes segédoldószer jelenlétében végezzük, és az (ii) műveletet az (i) lépésben alkalmazott oldószerrel elegyedő halogénmentes oldószerben vagy oldószerkeletben valósítjuk meg.

Az (IAA) általános képletű vegyületek például a GB 893 049, US 3,674,776, DAS 2 611 286, US 3,485,819, US 3,507,861 és US 3,489,752 szabadalmi iratokból jól ismertek.

Több, a 6- α -amino-acil-penicillinek és 7- α -amino-acil-dezacetoxi-cefalosporinok ipari előállítására szolgáló eljárást vizsgáltak meg. Ezeknek az eljárásoknak meg kell felelni a kereskedelmi mennyiségben való alkalmazás követelményeinek, mint például magas hozam, gazdaságosság és könnyű keresztülvihetőség, beleértve a végeredmék könnyű és hatékony tisztítását és a kisszámú reakciólépést. Az eljárások, amelyeket kiterjedten alkalmaznak, halogéntartalmú oldószereket, mint például metilén-kloridot igényelnek, annak a tény-

nek ellenére, hogy ezeket az oldószereket nehéz reciklizálni vagy környezetkímélő módon elhelyezni. A termelt 6- α -amino-acil-penicillinek és 7- α -amino-acil-dezacetoxi-cefalosporinok szintén elkerülhetetlenül tartalmaznak oldószernyomokat, és halogéntartalmú oldószer, mint például a metilén-klorid jelenléte nem kívánatos, minthogy attól lehet tartani, hogy ezek karcinogének lehetnek.

Az irodalomban nincs általános és világos kitanítás arra vonatkozóan, hogy változtatva a reakció körülményeit, a reagenseket vagy más tényezőket a 6- α -amino-penicillinek és 7- α -amino-acil-dezacetoxi-cefalosporinok és ezek szolvátjainak a szintézise során azok hogyan hatnak a termelésre, tisztaságra stb. Ez annak a ténynek tulajdonítható, hogy a penicillin és cefalosporin szerkezeti magja igen labilis, több reakcióképes részt tartalmaz. A megoldás így nagymértékben tapasztalati.

A 6- α -amino-acil-penicillinek osztályának jól ismert tagjait, az ampicillint és amoxicillint jelenleg ipari mértékben nagy mennyiségű metilén-diklorid alkalmazásával gyártják.

Az ampicillint és amoxicillint általában az úgynevezett savkloridos eljárással állítják elő, amely a 6-APA (6-amino-penicillánsav) acilezésére D-fenil-glicil-klorid-hidrokloridot alkalmaz, vagy az úgynevezett Dane-só-eljárással, amelyben egy D-fenil-glicin-sót, amelyben az aminocsoport enaminként védett, reagáltatnak egy reakcióképes savszármazékkal, például egy klórhangysav-észterrel vagy egy szerves savkloriddal vegyes anhidrid képzése céljából, amelyet azután a 6-APA acilezésére használnak.

A savkloridos eljárás egy olyan savklorid-hidrokloridot alkalmaz, amely nagymértékben reakcióképes. Jó hozamokat érnek el metilén-dikloridban, különösen ha a β -laktámmag szililezett. A Dane-só-eljárással szintén metilén-dikloridban érték el korábban a legjobb hozamot.

A 6- α -amino-acil-penicillinek szintézisére például a következő közlemények ismertek:

Az EP-A 1133 számú európai szabadalmi bejelentésben az amoxicillint a Dane-só-eljárással metilén-dikloridban szililezett 6-APA alkalmazásával előállítva a legmagasabb hozam 82,7%.

A DOS 2520647 számú német szövetségi köztársasági nyilvánosságra hozatali irat szerint az amoxicillint metilén-diklorid/metil-izobutil-keton oldószerkeletben szintetizálva a hozam 78,7%, és az ampicillin-tozilat esetében 81,7%.

A DOS 2822876 számú német szövetségi köztársasági nyilvánosságra hozatali iratban a p-(hidroxifenil)-glicin Dane-sót először metilén-dikloridban szililezik, majd 6-APA (trimetil-szilil)-észterével vagy a 6-APA (triethyl-ammónium)-sóval reagáltatják. Az amoxicillinhozam 82,6%.

A DOS 2613172 számú német szövetségi köztársasági nyilvánosságra hozatali iratban az ampicillin szintézisét aceton/víz elegyben végzett Dane-sós-eljárással írják le, és a hozam 80–82%. A szintézis jelentős hátránya, hogy az anyag izolálása előtt az acetont ala-

csony hőmérsékleten vákuumban el kell távolítani. Ipari méretben a termékek nem stabilak, és a termékek minősége nem lehet kielégítő.

Az AT Patent 255647 számú osztrák szabadalmi bejelentés egy hasonló szintézist ír le, de az aktivitás alapján számított hozamok 66–72%-osak, és az előállított ampicillin nem tiszta.

A JP 54059296 számú japán szabadalmi leírás az amoxicillin szintézisét etil-acetátban írja le. A penicillinmagot először szililezik, majd klór-hangyasav-észterrel vegyes anhidridet és egy Dane-sót képeznek. A hozam alacsony, 71,2%.

A GB-A-2 064 511 számú leírás cefalexin vagy cefadroxil előállítására szolgáló eljárást ismertet Dane-sóból és klór-hangyasav-észterből acetonban előállított vegyes savanhidridnek 7-ADCA trietil-amin-só vizes oldatával dimetil-szulfoxidban, dimetil-acetamidban, formamidban, dimetil-formamidban vagy dioxánban mint oldószerben végzett reagáltatásával. Nincs kromatografálásra és bepárlásra szükség. A terméket 76,9–82%-os kitermeléssel kapják a nagy tisztaságú 7-ADCA-ra vonatkoztatva. Az acetont metilén-dikloriddal extrahálják, vagy, ha a metilén-diklorid helyett formamidot használnak, a végterméket formamid szolvátjaként kapják, tehát egy további művelet szükséges a formamid-szolvátnak a kívánt végtermékké történő átalakításához.

A metilén-diklorid széles körben alkalmazott oldószer, minthogy fizikai tulajdonságai, így például az alacsony forráspont következtében könnyű eltávolítani. Ezen előnyök ellenére a metilén-diklorid és más halogéntartalmú oldószer alkalmazása évek óta kritika tárgyát képezi. Felhasználásakor környezeti problémák merülnek fel, minthogy a metilén-diklorid biológiai úton nem bontható le. A klórozott szénhidrogéneket alkalmazó gyártó üzemek kibocsátási ellenőrzését tervezik. Különböző Gyógyszerkönyvi Bizottságok mérlelik a gyógyszerekben lévő metilén-diklorid-maradékok csökkentésének a lehetőségét. A probléma különösen időszerű az antibiotikumok esetében, minthogy a javasolt 100–500 ppm maradék metilén-diklorid-határokat az antibiotikumok messze túllépik (a szokott értékek 1000–3000 ppm között vannak).

Így világos, hogy igény van a 6- α -amino-acil-penicillinek és 7- α -amino-acil-dezacetoxi-cefalosporinok iparilag megvalósítható szintézisének egy másik módjára. Kimerítő vizsgálat után ezen vegyületek előállítására egy új szintézist találtunk, amely számos jelentős gyakorlati és gazdasági előnnyel rendelkezik az ipari alkalmazásban. Csak olyan oldószereket alkalmaz, amelyek nem tartalmaznak halogénatomokat, a környezetre nem károsak, legalább 80–85%-os hozamokat, vagy bizonyos esetekben 90% felett is biztosít és nagy tisztaságú terméket eredményez. Ezenkívül elkerülhetővé teszi a vákuum alkalmazását, a tömitési és biztonsági problémákat, amelyek az aceton oldószerként való alkalmazásából erednek. Továbbá a megvalósítás gazdaságos, és kiküszöböli a komplikált tisztítási lépéseket. Az eljárás alkalmazható a 6- α -amino-acil-penicillinek és 7- α -amino-acil-dezacetoxi-cefalosporinok széles körű variációinak a szintézisére.

A jelen találmány egy eljárást ad 6- α -amino-acil-penicillin vagy 7- α -amino-acil-dezacetoxi-cefalosporin előállítására, amely halogéntartalmú oldószer használata nélkül 80%-nál magasabb, például 83%-nál vagy 85%-nál magasabb hozamot biztosít, és legalább 97,0%-os, például legalább 98%-os tisztaságú terméket eredményez.

A jelen találmány egy másik szempontból nézve eljárást szolgáltat 6- α -amino-acil-penicillin vagy 7- α -amino-acil-dezacetoxi-cefalosporin halogéntartalmú oldószer alkalmazása nélkül végzett előállítására, amely a következő lépésekből áll:

(i) egy karbonsav vegyesanhidrid-képzése egy N-szubsztituált-vinil- α -aminosavnak megfelelő acilezőszerrel való reagáltatásával olyan oldószerben, amely nem tartalmaz halogénatomokat és amely vízzel nem elegyedik, vagy csak csekély mértékben oldódik vízben, és

(ii) a kapott karbonsav vegyesanhidrid-reagáltatása 6-APA-val, 7-ADCA-val vagy ezek egy származékával olyan oldószerben, amely nem tartalmaz halogénatomokat.

A találmány szerinti eljárás alkalmazható a 6- α -amino-acil-penicillinek és a 7- α -amino-acil-dezacetoxi-cefalosporinok széles körű variánsainak az előállítására, például szubsztituált 6-acetamido-penicillánsav-származékok és 7-acetamido-3-dezacetoxi-cefém-4-karbonsav-származékok előállítására. Az acetamido-csoport szubsztituense lehet fenil-, hidroxi-fenil- vagy 1,4-ciklohexadién-1-il-csoport.

Az N-szubsztituált vinil- α -aminosavra példák az α -aminosavak, amelyekben az aminocsoport egy védőcsoportot tartalmaz, például 1-(metoxi-karbonil)-propén-2-il-, 1-(etoxi-karbonil)-propén-2-il-, 1-acetil-propén-2-il-, 1-benzoil-propén-2-il-, 1-(4-metoxi-benzoil)-propén-2-il- vagy 1-(2,6-dimetoxi-benzoil)-propén-2-il-csoportot.

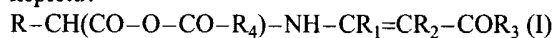
Az N-szubsztituált vinil- α -aminosavat só formájában lehet alkalmazni. Sókra példaként a kálium-, nátrium-, diciklohexil-ammónium-, N-metil-piperidinium- vagy N-metil-morfolinium-sók említhetők. Előnyös ezen sók alkalmazása, legelőnyösebbek a Dane-sók.

Az ampicillin, amoxicillin, epicillin vagy cefradin előállítására alkalmas Dane-sók például a nátrium- vagy kálium-D-N-[1-(metoxi-karbonil)-allil]- α -amino-fenil-acetát, nátrium- vagy kálium-D-N-[1-(etoxi-karbonil)-allil]- α -amino-fenil-acetát, nátrium- vagy kálium-D-N-[1-(metoxi-karbonil)-allil]- α -amino-(4-hidroxi-fenil)-acetát vagy nátrium- vagy kálium-D-N-[1-(etoxi-karbonil)-allil]- α -amino-(4-hidroxi-fenil)-acetát, nátrium- vagy kálium-D-N-[1-(metoxi-karbonil)-allil]- α -amino-(1,4-ciklohexadién-1-il)-acetát.

Az acilezőszer például egy 4–9 szénatomos karbonsav valamilyen reakcióképes származéka lehet. A megfelelő reakcióképes származékok savhalogenidek, például egy savklorid. A sav lehet egy alifás, aliciklikus vagy aromás sav. A sav lehet például egy alkánsav, például pivinsav vagy 2-etil-hexánsav. Kívánt esetben a sav tartalmazhat egy aromás gyűrűt, mint például a benzoészav. Előnyös acilezőszerek a pivaloil-klorid, 2-etil-hexanoil-klorid és benzoil-klorid. Más változat szerint az acilező-

szer lehet egy klór-hangyasav-alkil-észter, például klór-hangyasav-etil-észter.

A vegyes anhidrid előnyösen a következő általános képletű:



amelyben R fenil-, 4-hidroxi-fenil

vagy 1,4-ciklohexadién-1-il-csoport;

R₁ jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metilcsoport;

R₂ jelentése hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport, előnyösen hidrogénatom;

R₃ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metil- vagy etilcsoport;

1–4 szénatomos alkoxycsoport, előnyösen metoxi- vagy etoxycsoport, adott esetben 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal szubsztituált fenilcsoport;

R₄ jelentése 3–8 szénatomos alkilcsoport vagy előnyösen fenil- vagy 1-etil-fenil-, vagy különösen terc-butil-csoport;

és előnyösen olyan, amelyben a kettős kötéshez kapcsolódó aminocsoport és a karboxilcsoport cisz-konfigurációjú.

Egy kis mennyiségű szabad 4–9 szénatomos karbonsav jelen lehet a vegyesanhidrid-termékben. A sav például egy 4–9 szénatomos karbonsav lehet. Lehet például egy alkánsav, így pivalinsav vagy 2-etil-hexánsav. Kívánt esetben a sav tartalmazhat egy aromás gyűrűt, mint például a benzoesav.

A szabad sav oldallánca lehet azonos vagy eltérő az acilezőszerétől. Az előnyös szabad sav a 2-etil-hexánsav vagy a pivalinsav.

Amint fent leírtuk, az (i) lépésben olyan oldószereket alkalmazunk, amelyek nem tartalmaznak halogénatomot. A „kismértékben oldódó” kifejezés olyan oldószereket jelent, amelyek oldhatatlanok vagy alig oldhatók vízben. Ilyen oldószerekre példák azok, amelyek vízzel nem elegyednek vagy kismértékben oldódnak vízben, beleértve azokat, amelyek dielektromos állandója alacsony, például megfelelő ketonok, észterek és aromás szénhidrogének. Ezekre példák a következők: metil-, (2–4 szénatomos alkil)-ketonok, például a metil-izobutil-keton (továbbiakban MIBK), di(2–4 szénatomos alkil)-ketonok, 1–3 szénatomos alkánsav-butil-észterek, mint a butil-acetát (továbbiakban NBA) vagy izobutil-acetát (továbbiakban IBA) és toluol. Előnyös oldószerek a MIBK, NBA és IBA.

Természetesen az (i) lépésben használt oldószerszendszer egynél több oldószert is tartalmazhat, azzal a feltétellel, hogy halogéntartalmú oldószereket nem alkalmazunk.

A vegyes anhidridet képző lépésben alkalmazott oldószerszendszer egy vagy több oldószerből állhat azzal a feltétellel, hogy a rendszer egészében vízzel nem elegyed, vagy kismértékben oldódik vízben.

Kívánt esetben kis mennyiségben egy társoldószerszendszer is jelen lehet az (i) lépésben, amely javítja vagy aktiválja a Dane-só reakcióját a savhalogéniddel vagy más acilezőszerrel.

Előnyben részesítjük egy szerves amid, mint formamid vagy acetamid, vagy ezek N-mono- vagy N,N-

dimetil-származékainak, például dimetil-formamidnak vagy előnyösebben N-metil-acetamidnak vagy N,N-dimetil-acetamidnak vagy N-metil-pirrolidinnek vagy tetrametil-karbamidnak a használatát.

Előnyös egy bázis jelenléte, például egy tercier-amin-bázis a vegyes karbonsavanhidrid-képzés katalizátoraként. Előnyös katalizátorok piridinek, például egy pikolin, így 3- vagy 4-pikolin vagy egy lutidin.

A vegyes karbonsavanhidrid képzése –50-től +50 °C-ig, előnyösen –40-től 0 °C-ig terjedő hőmérsékleten végezhető.

Az első lépés terméke általában a vegyes karbonsavanhidrid oldata vagy szuszpenziója, amely ebben a formában tovább használható. Ha szükséges, ezt az anhidridet az (i) és (ii) lépések között –60 és –20 °C közötti hőmérsékleten lehet tárolni.

Az (ii) lépés a 6-APA vagy 7-ADCA acilezési reakciója, amely előnyösen sóformában van.

Rendszerint a 6-APA, 7-ADCA vagy ezek származékai sójának az oldatát adjuk hozzá a vegyes karbonsavanhidrid képzésénél keletkezett reakcióelegyhez. Más mód szerint N-szililezett 6-APA vagy 7-ADCA is alkalmazható.

Így a fentiekben leírt vegyes karbonsavanhidrid képzéséhez előnyösen alkalmazott oldószerek szintén jelen lehetnek az acilezési lépésben.

A 6-APA, 7-ADCA vagy ezek származékának a sója előnyösen egy olyan szerves oldószerszében van oldva vagy szuszpendálva, amely elegyed a vegyes karbonsavanhidrid-képzés lépésében alkalmazott oldószerszettel, és nem tartalmaz halogénatomokat.

A 6-APA, 7-ADCA vagy származékuk oldására vagy szuszpendálására alkalmazott oldószerszendszer előnyösen egy alkanol, például 1–4 szénatomos alkanol, például etanol, előnyösebben 3–4 szénatomos alkanol, például butanol vagy főleg izopropanol, adott esetben az (i) lépésben használt oldószerszettel kombinálva.

Kívánt esetben kis mennyiségű víz is jelen lehet, különösen ha 6-APA-val dolgozunk.

Kívánt esetben kis mennyiségű 4–9 szénatomos alkánsavat, például 2-etil-hexánsavat lehet adni a 6-APA, 7-ADCA vagy származékuk és az oldószerszerekhez.

A penicillinek és cefalosporinok előnyös sói szekunder vagy tercier aminok. A 6-APA vagy származékának előnyös sói legfeljebb 6 szénatomot tartalmazó szekunder vagy tercier aminokkal, például 1–4 szénatomos alkil-aminokkal, így dietil-aminnal, diizopropil-aminnal, trietil-aminnal, diizopropil-etil-aminnal (Hunig bázis), tributil-aminnal és előnyösen trietil-aminnal képzett sók. A 7-ADCA vagy származékának előnyös sói 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-énnel vagy tetrametil-guanidinnal képzett sók, amint azt például az USP 4 405 782 és USP 4 659 814 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban közlik.

Az acilezési lépés reakciójának alkalmas hőmérséklete körülbelül –60 °C-tól szobahőmérsékletig terjedhet, előnyösen –15 °C vagy ez alatti.

Az acilezési lépés reakcióelegyét szokásos módon lehet feldolgozni. A védett 6-α-amino-acil-penicillin vagy 7-α-amino-acil-dezacetoxi-cefalosporin védőcso-

portjait ismert módszerek alkalmazásával lehet eltávolítani. A szubsztituált vinilcsoportot vizes savval végzett hidrolízissel lehet lehasítani.

A végterméket szokott módon lehet izolálni, a pH beállításával. A tisztaság igen magas fokú lehet, például 98% feletti is. Az izolált termék oldószermaradékok nyomait tartalmazhatja, de halogéntartalmú oldószerektől mentes.

A találmány másik szempontból az előzőekben leírt eljárás első lépésére vonatkozik, nevezetesen egy N-szubsztituált vinil- α -aminosav vegyes karbonsavanhidridjének halogéntartalmú oldószer alkalmazása nélkül végzett előállítási eljárására, amelyre az jellemző, hogy egy N-szubsztituált vinil- α -aminosavat reagáltatunk egy megfelelő acilezőszerrel olyan oldószerben, amely nem tartalmaz halogénatomokat, és amely vízzel nem elegyedik vagy csak csekély mértékben oldódik vízben.

A találmány egy előnyös megvalósítása egy eljárást ad meg a 7- α -amino-acil-dezacetoxi-cefalosporin előállítására halogéntartalmú oldószer alkalmazása nélkül, amely eljárás a következő lépésekből áll: (i) N-szubsztituált vinil- α -aminosav megfelelő acilezőszerrel való reagáltatása olyan oldószerben, amely nem tartalmaz halogénatomokat, és amely vízzel nem elegyedik vagy csak csekély mértékben oldódik vízben és (ii) a keletkező vegyes savanhidrid továbbreagáltatása a 7-ADCA vagy származékának egy sójával olyan oldószerben, amely nem tartalmaz halogénatomokat, és elegyedik az (i) lépésben alkalmazott oldószerrel.

Ha a találmány szerinti eljárásban alkalmazott kiindulási anyagok bármelyikének az előállítása, például a Dane-sóé, nincs itt részletesen leírva, azt ismert vagy ismert eljárásokhoz hasonló módon elő lehet állítani.

A következő, az oltalmi kört semmiképpen sem korlátozó példák szemléltetik a találmányt. Minden hőmérsékleti adatot Celsius-fokban adunk meg, és ezek nem korrigáltak.

A példákban a következő rövidítéseket használjuk:

NBA	=n-butil-acetát
IBA	=izobutil-acetát
IPA	=izopropanol
MIBK	=metil-izobutil-ke-ton
Dane-só A	=kálium-D-N-[1-(etoxi-karbonil)-allil]- α -amino-fenil-acetát
Dane-só B	=kálium-D-N-[1-(metoxi-karbonil)-allil]- α -amino-(4-hidroxi-fenil)-acetát
Dane-só C	=nátrium-D-N-[1-(metoxi-karbonil)-allil]- α -amino-(1,4-ciklohexadién-1-il)-acetát
DBU	=1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-én.

A megadott hozam a kiindulási anyagként alkalmazott 6-APA-ra vagy 7-ADCA-ra vonatkozik. A tisztaságot HPLC-vel vizsgáljuk, és vízmentes anyagra vonatkozik.

A példák az (i) lépésben a vegyes karbonsavanhidrid-képzést, az (ii) lépésben a β -laktámnak az (i) lépésben előállított eleggyel izolálás nélkül való acilezését és az (iii) lépésben a feldolgozást, beleértve a védőcsoport eltávolítását, mutatják be, amely a végterméket adja.

1. példa

Ampicillin-trihidrát

(i) 0,03 ml 4-pikolint adunk 61,3 g Dane-só A 124,9 ml NBA-val készült szuszpenziójához. A kapott elegyet 15 percig keverjük szobahőmérsékleten, majd -33°C -ra lehűtjük, és 24,1 ml pivaloil-kloridot adunk hozzá. A kapott tejes, zöldes szuszpenziót -20°C -on 90 percig keverjük, -45°C -ra lehűtjük; ez az elegy tartalmazza a vegyes karbonsavanhidridet.

(ii) 40 g 6-APA-t oldunk 48,6 ml IPA, 10,4 ml víz és 29,4 ml trietanol-amin elegyében, ezt az oldatot 45 perc alatt cseppenként hozzáadjuk az (i) lépésben kapott elegyhez -45°C – -30°C hőmérsékleten és a reakcióelegyet további 90 percig kevertetjük -30°C – -35°C hőmérsékleten.

(iii) A kapott nyers, védett ampicillinelegyet úgy dolgozzuk fel, hogy 289 ml jeges víz és 39,6 ml koncentrált sósav elegyével 30 percen át keverjük jéggel való hűtés közben. A vizes fázist elválasztjuk, és a szerves fázist 5,4 ml koncentrált sósav és 44,5 ml víz elegyével extraháljuk. Az egyesített vizes fázisokat leszűrjük. A pH-t 4,5–5,0-ra állítjuk tömény vizes ammóniaoldat hozzáadásával. Az elegyet éjjelen át hűtőben tartjuk, a kristályokat kiszűrjük, 60 ml jeges vízzel és 3×50 ml 90%-os acetonnal mossuk, majd szárítjuk. Így a címben megadott vegyületet kapjuk. A hozam 61,6 g = 82,4%. A tisztaság 98,8%-os.

2. példa

Ampicillin-trihidrát

(i) 0,03 ml 4-pikolint és 0,51 g pivalinsavat adunk 60,2 g Dane-só A 128,6 ml NBA-val készült szuszpenziójához. A kapott elegyet 5 percig keverjük szobahőmérsékleten, majd -30°C -ra lehűtjük, ezután 24,1 ml pivaloil-kloridot adunk hozzá. Az elegyet 60 percig -20°C -on keverjük. 5,1 g pivalinsav 14,3 ml NBA-ban lévő oldatát adjuk hozzá. A vegyes karbonsavanhidridet tartalmazó reakcióelegyet -45°C -ra lehűtjük.

(ii) 40 g 6-APA-t oldunk 48,6 ml IPA, 10,3 ml víz és 31,4 ml trietil-amin elegyében és ezt az oldatot cseppenként hozzáadjuk az (i) lépésben kapott elegyhez -45°C – -40°C -on, 30 percen át, és a reakcióelegyet további 90 percig kevertetjük -30°C – -35°C hőmérsékleten.

(iii) A kapott nyers, védett ampicillinelegyet úgy dolgozzuk fel, hogy az elegyet jeges vízzel és koncentrált sósavval kezeljük. A fázisok elválasztása után a vizes fázis pH-ját 4,5-re állítjuk. A címben szereplő vegyületet szűrés, 90%-os vizes acetonnal való mosás és ezt követő szárítással nyerjük. A hozam 66,34 = 89%. A tisztaság 98,8%-os.

A 2. példát megismételjük a következő változtatásokkal:

a) az (i) lépésben NBA helyett azonos mennyiségű izobutil-acetátot használunk. A hozam 65,4 g = 88%; tisztaság 98,9%-os.

b) az (i) lépésben 4-pikolin helyett azonos mennyiségű 3,5-lutidint és NBA helyett azonos mennyiségű izobutil-acetátot használunk. A hozam 65,0 g = 87%.

A tisztaság 98,6%-os.

c) Az (i) lépésben NBA helyett azonos mennyiségű terc-butil-acetátot használunk. A hozam 64,1 g=86%. A tisztaság 99,0%-os.

d) az (i) lépésben NBA helyett azonos mennyiségű izopropil-acetátot használunk. A hozam 65,9 g=88%. A tisztaság 98,7%-os.

e) Az (i) lépésben pivalinsav helyett azonos mennyiségű 2-etil-hexánsavat használunk. A hozam 65,2 g=87,0%. A tisztaság 99,1%-os.

3. példa

Ampicillin-trihidrát

(i) 0,035 ml 4-pikolint adunk 62,1 g Dane-só A 150 ml MIBK-nal készített szuszpenziójához. Ezután 24,5 ml pivaloil-kloridot adunk hozzá cseppenként, a hőmérsékletet -12°C – -15°C -n tartva. Az elegyet további 20 percig keverjük -15°C -on, és ezután -35°C -ra lehűtve kapjuk a vegyes karbonsavanhidrid-elegyet.

(ii) 0,8 ml 2-etil-hexánsavat adunk 25 ml MIBK, 25 ml IPA, 14 ml víz és 29,3 ml trietil-amin keverékben oldott 40 g 6-APA-hoz, majd ezt az elegyet cseppenként hozzáadjuk az (i) lépésben kapott vegyesanhidrid-elegyhez olyan sebességgel, hogy a hőmérséklet ne emelkedjen -25°C fölé. A keletkező elegyet 90 percig keverjük -30°C -on.

(iii) Az (ii) lépésben kapott elegy hőmérsékletét 0°C -ra állítjuk, és ezután hozzáadjuk 400 ml jeges víz és 35 ml koncentrált sósav elegyéhez, és 5°C alatt tartjuk 30 percig. A fázisokat elválasztjuk, és a savas-vizes fázishoz lassan tömény, vizes ammóniaoldatot adunk, amíg a pH 4,8-ra áll. A címben szereplő vegyület kiválik, kiszűrjük, mossuk, majd szárítjuk az 1. példában megadott módon. A hozam 63,1 g=83%. A tisztaság 99%-os.

4. példa

Amoxicillin-trihidrát

(i) 78,1 kg Dane-só B-t adunk 200 liter MIBK-hoz. Ezután 33,7 kg N,N-dimetil-acetamidot adunk hozzá, majd 175 ml 3-pikolint és 1,4 liter 2-etil-hexánsavat. A keletkező szuszpenziót 15 percig keverjük $20-22^{\circ}\text{C}$ -on, és ezután -30°C -ra lehűtjük. Hozzáadjuk 30,8 liter pivaloil-kloridot, és az elegyet 60 percig kevertetjük -13°C – -20°C -on, és ezután -45°C -ra lehűtve kapjuk a vegyes karbonsavanhidridet tartalmazó elegyet.

(ii) 50 kg 6-APA-t adunk egy reakcióedényben 62,5 liter IPA, 13 liter trietil-amin elegyéhez. Az elegyet, amely egy híg szuszpenzió, -34°C – -40°C -on hozzáadjuk az (i) lépésben kapott elegyhez. A 6-APA szuszpenziót tartalmazó reakcióedényt 20 liter MIBK-nal kimossuk, a mosóoldatot hozzáadjuk a reakció-elegyhez. Az acilezés -30°C – -35°C -on 90 perc alatt végbemegy.

(iii) Az (ii) lépésben kapott reakcióelegyet 653 liter víz és 50 liter koncentrált sósav elegyéhez adjuk. Az acilezőedényt 30 liter MIBK-nal kimossuk, és a mosóoldatot a vizes elegyhez adjuk. A kétfázisú elegyet 10 percig 5°C -on kevertetjük, majd a fázisokat elválasztjuk. A címben szereplő vegyületet tartalmazó vizes fázist szűrjük. A pH-t 4 és 5 közé állítjuk tömény,

vizes ammóniaoldat hozzáadásával 10°C körüli hőmérsékleten. A kristálysuszpenziót éjjelen át állni hagyjuk. A címben szereplő vegyületet lecentrifugáljuk, és az 1. példa szerint mossuk és szárítjuk.

A hozam 81,7 kg=84,1%. A tisztaság 100%-os.

5. példa

Amoxicillin-trihidrát

(i) 312,6 g Dane-só B-t adunk 1000 ml NBA és 71 ml N,N-dimetil-acetamid elegyéhez. Ezután 0,7 ml 3-pikolint, majd 2,6 g pivalinsavat adunk hozzá, és a keletkező szuszpenziót -30°C -ra lehűtjük. 123 ml pivaloil-kloridot adunk hozzá, és az elegyet 1 órán át keverjük -20°C -on. Hozzáadjuk még 25,6 g pivalinsavat és a szuszpenziót -50°C -ra lehűtve kapjuk a vegyes karbonsavanhidridet tartalmazó elegyet.

(ii) 200 g 6-APA 240 ml IPA, 147 ml trietil-amin és 60 ml víz elegyével készített oldatát cseppenként hozzáadjuk az (i) lépésben kapott elegyhez, a hőmérsékletet -50°C és -35°C között tartva. Az elegyet 90 percig keverjük -35°C -on.

(iii) Az elegyet a 4. példához hasonló módon dolgozzuk fel. A hozam 343,7 g=88,5%. A tisztaság 97,7%-os.

Az 5. példát megismételjük a következő változtatásokkal:

a) Az (i) lépésben az NBA helyett azonos mennyiségű MIBK-t használunk. A hozam 333,8 g=87,3%. A tisztaság 98,7%-os.

b) Pivalinsav helyett azonos mennyiségű 2-etil-hexánsavat használunk. A hozam 87,1%. A tisztaság 97,7%-os.

c) Azonos a b)-vel, de NBA helyett azonos mennyiségű MIBK-t használunk. A hozam 86,5%, a tisztaság 97,9%-os.

d) Nem adunk hozzá utólag pivalinsavat. A hozam 86,4%. A tisztaság 98,2%-os.

6. példa

Cefradin

(i) 9,26 g Dane-só C-t, 46 ml NBA-t, 8,74 g N-metil-acetamidot és 0,002 ml 4-pikolint összekeverünk, és az elegyet -20°C – -25°C -ra lehűtjük. Ezután 3,74 ml benzoil-kloridot adunk hozzá. Az elegyet 1 órán át keverjük -20°C – -25°C -on, majd -55°C -ra lehűtve kapjuk a vegyes karbonsavanhidridet tartalmazó elegyet.

(ii) 6 g 7-ADCA-t, 11 ml NBA-t és 11 ml IPA-t összekeverünk $20-25^{\circ}\text{C}$ -on. Az elegyet lehűtjük 10°C -ra, ezután 4,59 DBU-t adunk hozzá. Az elegyet 15 percig keverjük $20-25^{\circ}\text{C}$ -on; sárga oldatot kapunk, amelyet cseppenként hozzáadjuk körülbelül 20 perc alatt az (i) lépésben kapott elegyhez -50°C – -55°C -on. Az elegyet utána 3 órán át keverjük -40°C – -30°C -on.

(iii) Az elegyet a 2. példához hasonló módon dolgozzuk fel. A hozam 8,65 g=84,1%. A tisztaság 99,5%-os.

7. példa

Cefalexin-monohidrát

(i) 10,01 g Dane-só A-t, 45 ml NBA-t és 0,0046 ml 4-pikolint összekeverünk, és benzoil-kloriddal reagáltatjuk a 6. példa (i) lépésével azonos módon.

(ii) 6 g 7-ADCA-t reagáltatunk DBU helyett 3,69 ml tetrametil-guanidinnal a 6. példa (ii) lépésével azonos módon, és szintén hasonló módon reagáltatjuk az (i) lépésben előállított eleggyel.

(iii) A feldolgozást a 6. példa (iii) lépésével azonos módon végezzük. A hozam 8,82 g = 86,2%. A tisztaság 99,0%-os.

8. példa

Cefadroxil

(i) 10,47 g Dane-só B-t, 25 ml NBA-t, 28 ml dimetil-formamidot, 0,096 ml 4-pikolint összekeverünk, és $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra lehűtjük az elegyet. Ezután 3,77 ml benzoil-kloridot adunk hozzá, és a vegyes karbonsavanhidridet a 6. példa (i) lépésével azonos módon állítjuk elő.

(ii) 6 g 7-ADCA-t és 11 ml IPA-t keverünk össze $20\text{--}25\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on. Az elegyet $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra lehűtjük. Ezután 3,69 ml tetrametil-guanidint adunk hozzá, és az oldatot 5 percen át $20\text{--}25\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on keverve sárga oldatot kapunk. Hozzáadunk 11 ml NBA-t, és az elegyet cseppenként az (i) lépésben kapott elegyhez adjuk a 6. példa (ii) lépéséhez hasonló módon. Az acilezést a 6. példa (ii) lépéséhez hasonló módon hajtjuk végre. Az elegy HPLC-analízise szerint a cefadroxilhozam nagyobb 85%-nál.

(iii) Az elegyet az 1. példához hasonló módon dolgozzuk fel, és a cefadroxil-dimetil-formamid-szolvátot izoláljuk. Ezt a szolvátot cefadroxillá alakítjuk vizes metanollal kezelve. Az izolált termék tisztasága 99,2%-os.

9. példa

Epicillin

(i) 0,05 ml 4-pikolint és 0,09 g pivalinsavat adunk 9,8 g Dane-só C 22,5 ml NBA-tal készült szuszpenziójához. A kapott elegyet $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra lehűtjük, majd 4,44 ml pivaloil-kloridot adunk hozzá. Az elegyet 60 percig $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on keverjük. Ezután 2,5 ml NBA-ban oldott 0,895 g pivalinsavat adunk hozzá. A vegyes karbonsavanhidridet tartalmazó reakcióelegyet $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra lehűtjük.

(ii) 7 g 6-APA-t oldunk 17 ml IPA, 3,6 ml víz és 11 ml trietil-amin elegyében, majd ezt az oldatot cseppenként 30 perc alatt az (i) lépésben kapott elegyhez adjuk $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, majd a reakcióelegyet további 90 percig kevertetjük $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten. A HPLC-vizsgálat alapján az epicillinhozam 85%-nál nagyobb.

(iii) Az elegyet az 1. példához hasonló módon dolgozzuk fel. Az izolált termék tisztasága 99,0%-os.

A fenti példákban előállított vegyületek azonosítási adatai megegyeztek a szakirodalomban, például a technika állásában megnevezett iratokban közölt és ismert azonosítási adatokkal.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (IAA) általános képletű β -laktámok előállítására – a képletben

Y jelentése (a) vagy (b) képletű csoport és

R jelentése fenil-, 4-hidroxi-fenil- vagy 1,4-ciklohexadien-1-il-csoport –

(i) egy N-szubsztituált vinil-alfa-aminosavnak vagy sójának egy 4–9 szénatomos karbonsav reakcióképes származékával történő reagáltatásával (I) általános képletű vegyes karbonsavanhidrid – a képletben

R a fenti jelentésű,

R₁ jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport,

R₂ jelentése hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport,

R₃ jelentése 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxics csoport vagy adott esetben 1–4 szénatomos alkoxics csoporttal szubsztituált fenilcsoport, és

R₄ jelentése 3–8 szénatomos alkil-, fenil- vagy 1-etil-fenil-csoport – képzésével, majd

(ii) a kapott (I) általános képletű vegyes karbonsavanhidridnek 6-amino-penicillánsavval vagy 7-amino-dezacetoxi-cefalosporánsavval vagy származékukkal történő reagáltatásával és a kapott N-védett reakciótermékről a védőcsoportnak hidrolízissel való eltávolításával az (IAA) általános képletű vegyület előállításával,

azzal jellemezve, hogy

az (i) műveletet metil-(2–4 szénatomos alkil)-keton, di(2–4 szénatomos alkil)-keton, 1–3 szénatomos alkánsav-butyl-észter, aromás szénhidrogén vagy elegyeik közül kiválasztott, vízzel nem elegyedő vagy korlátozottan elegyedő, halogénmentes oldószerben és adott esetben formamid, dimetil-formamid, N-metil-acetamid, N,N-dimetil-acetamid, N-metil-pirrolidin vagy tetrametil-karbamid halogénmentes segédoldószer jelenlétében végezzük, és az (ii) műveletet az (i) lépésben alkalmazott oldószerrel elegyedő halogénmentes oldószerben vagy oldószerkeverékben valósítjuk meg.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (ii) műveletet a 6-amino-penicillánsav vagy 7-amio-dezacetoxi-cefalosporánsav sójának 3–4 szénatomos alkanollal, előnyösen izopropanollal készült oldatának vagy szuszpenziójának a vegyes karbonsavanhidriddel való összekeverésével végezzük.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a vegyes karbonsavanhidridet egy piridin, elsősorban pikolin jelenlétében állítjuk elő.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a vegyes karbonsavanhidrid előállítására acilezőszert használunk, ami 4–9 szénatomos alkánkarbonsav vagy benzoészav reakcióképes származéka.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy acilezőszer pivaloil-klorid, 2-etil-hexanoil-klorid vagy benzoil-klorid, és az acilezést adott esetben a szabad 4–9 szénatomos karbonsav jelenlétében végezzük.

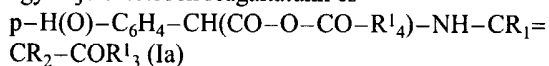
6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a vegyes karbonsavanhidridet észter- vagy ketontartalmú oldószerben állítjuk elő.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy oldószerként n-butyl-acetátot használunk.

8. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy oldószerként metil-izobutil-ketont tartalmazó oldószer használunk.

9. Az 1–8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a vegyes karbonsavanhidridet egy amid jelenlétében állítjuk elő.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás ampicillin vagy amoxicillin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az (i) műveletben egy Dane-sót 4–9 szénatomos alkánsav-kloriddal piridinszármazék jelenlétében ecetsav-(1–4 szénatomos alkil)-észter vagy 4–6 szénatomos keton vagy elegyük jelenlétében reagáltatunk és



vegyes karbonsavanhidridet – a képletben

R_1 jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport,

R_2 jelentése hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport,

R^1_3 jelentése 1–4 szénatomos alkoxicsoport, és

R^1_4 jelentése 3–8 szénatomos alkilcsoport,

az aminocsoport és a kettős kötéshez kapcsolódó karbonilcsoport cisz-konfigurációban van –

állítunk elő, és az (ii) műveletben az (Ia) általános képletű vegyes karbonsavanhidridet 6-amino-penicillánsav szekunder vagy tercier aminnal képezett sójával reagáltatjuk ecetsav-(1–4 szénatomos alkil)-észter vagy 4–6 szénatomos keton oldószerben, adott esetben víz, 1–4 szénatomos alkohol vagy 1–4 szénatomos al-

kohol és víz, vagy az előzőekben megnevezett oldószerkelegye jelenlétében, majd a kapott terméket vízes savval, majd bázissal kezelve elkülönítjük.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a vegyes karbonsavanhidrid előállítására pivaloil-kloridot használunk.

12. A 10. vagy 11. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a vegyes karbonsavanhidrid előállításához katalizátorként pikolint vagy lutidint alkalmazunk.

13. A 10. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy Dane-sóként D-N-[1-(metoxi-karbonil)-propen-2-il]- α -amino-fenil-ecetsav-kálium- vagy nátrium-sót, D-N-[1-(etoxi-karbonil)-propen-2-il]- α -amino-fenil-ecetsav-kálium- vagy nátrium-sót, D-N-[1-(metoxi-karbonil)-propen-2-il]- α -amino-(p-hidroxifenil)-ecetsav-kálium- vagy nátrium-sót vagy D-N-[1-(etoxi-karbonil)-propen-2-il]- α -amino-(p-hidroxifenil)-ecetsav-kálium- vagy nátrium-sót használunk.

14. Az 1–13. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a 6-amino-penicillánsav trietil-aminnal képzett sója oldatát vagy a 6-amino-dezacetoxi-cefalosporánsav tetrametil-guanidinnal vagy 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-énnel képezett sója oldatát használjuk.

