

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 499/44

(45) 공고일자 1999년03월20일

(11) 등록번호 특0177176

(24) 등록일자 1998년11월17일

(21) 출원번호	특1991-000932	(65) 공개번호	특1991-014381
(22) 출원일자	1991년01월21일	(43) 공개일자	1991년08월31일
(30) 우선권주장	A127/90 1990년01월22일 오스트리아(AT)		
(73) 특허권자	바이오키미 게젤샤프트 엠베하 진 크라머, 조오지스 그렐리니 오스트리아연방공화국 아-6250 쿤들		
(72) 발명자	조세 디아고 스페인왕국 바르셀로나 이예스-08400 그라놀러스 씨. 조셉 카르너 43/5 요하네스 루드웨어 오스트리아연방공화국 아-6250 브라이텐바흐 브라이텐바흐 109		
(74) 대리인	이병호, 최달용		

심사관 : 김희수

(54) 베타-락탐 제조방법

요약

본 발명은, 할로겐 비함유 용매중에서 6-APA, 7-ADCA 또는 이의 유도체를 아실화함으로써 할로겐-함유 용매없이 6- α -아미노-페니실린 및 7- α -아미노-데스아세톡시-세팔로스포린을 제조하는 방법에 관한 것이다.

명세서

[발명의 명칭]

β -락탐 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 메틸렌 클로라이드와 같은 할로겐-함유 용매를 사용하지 않으면서, 산업상의 규모로 제조하기에 경제적이고 환경적으로 허용가능한 고순도의 6- α -아미노아실-페니실린 및 7- α -아미노아실-데스아세톡시-세팔로스포린을 제조하는 방법에 관한 것이다.

6- α -아미노아실-페니실린 및 7- α -아미노아실-데스아세톡시-세팔로스포린을 공업적으로 제조하기 위한 많은 방법들이 연구되어 왔다. 이러한 방법들은 반드시 산업상의 규모로 채택되기 위한 필연적인 기준인 고수율, 최종 생성물의 용이하고 효율적인 정제를 포함하는 수행상의 경제성 및 용이함, 및 극히 적은 반응단계 등에 부합되어야 한다. 산업상의 대규모로 수행해 온 이러한 방법들은, 메틸렌 클로라이드와 같은 할로겐-함유 용매가 환경적으로 허용가능한 방법으로는 재순환시키거나 폐기하기에 어려움에도 불구하고, 이들 용매를 사용하여 왔다. 생성된 6- α -아미노아실-페니실린 및 7- α -아미노아실-데스아세톡시-세팔로스포린 역시 필연적으로 미량의 용매를 함유하며, 메틸렌 클로라이드와 같은 할로겐-함유 용매의 경우, 이들의 발암 위험으로 바람직하지 않다.

문헌에는, 6- α -아미노아실-페니실린 및 7- α -아미노아실-데스아세톡시-세팔로스포린 및 이들의 용매화물의 합성에서 반응조건, 반응물, 용매 또는 다른 인자들의 변화가 수율, 순도 등에 어떤 영향을 주는지에 대한 일반적이거나 분명한 지침이 없다. 이것은 페니실린 및 세팔로스포린 핵이 대단히 불안정하며, 여러가지 반응성 잔기가 존재하기 때문인 것 같다. 따라서, 이러한 방법은 대단히 실험적이다.

6- α -아미노아실-페니실린 부류중 대표적인 것으로 널리 공지된 암피실린 및 아목시실린은 현재 메틸렌 클로라이드를 사용하여 대규모로 공업적으로 생산되고 있다.

암피실린 및 아목시실린은 일반적으로, 6-APA의 아실화제로서 예를 들어 D-페닐-글리실 클로라이드 하이드로클로라이드에 근거한 소위 산 클로라이드 방법, 또는 6-APA를 아실화하는데 사용되는 혼합 무수물을 형성하기 위해 엔아민으로서 보호된 아미노 그룹을 갖는 D-페닐-글리신의 염을 클로로포름산 에스테르 또는 유기산 클로라이드와 같은 반응성 산 유도체와 반응시키는 소위 데인 염 방법(Danesalt process)에 따라 제조한다.

산 클로라이드 방법은 고도로 반응성인 산 클로라이드 하이드로클로라이드의 사용을 포함한다. 우수한 수율은 메틸렌 클로라이드 중에서, 특히 β -락탐 핵이 실릴화되는 경우 성취된다. 선행기술에서 데인 염 방법으로 최상의 수율이 또한 메틸렌 클로라이드 중에서 획득되어 왔다.

예를 들면, 6- α -아미노아실-페니실린의 몇가지 합성 방법은 다음과 같이 기술되어 있다:

EP 제1133호에서, 실릴화된 6-APA를 사용하여 메틸렌 클로라이드 중에서 데인 염 방법에 따라 제조한 아

목시실린의 최상의 수율은 82.7%이다.

DOS 제2520647호에서, 메틸렌 클로라이드/메틸 이소부틸 케톤의 용매 혼합물중에서의 아목시실린의 합성 수율은 78.7% 이하이며, 암피실린 토실레이트의 경우 81.7%이다.

DOS 제2822876호에서 p-하이드록시페닐글리신의 데인 염을 먼저 메틸렌 클로라이드 중에서 아실화시킨 다음, 6-APA 트리메틸실릴 에스테르 또는 6-APA의 트리에틸아민 염과 반응시킨다. 아목시실린의 수율은 82.6%이다.

DOS 제2613172호에서, 아세톤/물 중에서 데인 염 방법에 의한 암피실린의 합성 수율은 80 내지 82%이다. 이러한 합성 방법은 활성화제의 분리 전에 아세톤을 저온의 진공하에서 제거해야만하는 중대한 결정을 갖고 있다. 산업상의 규모에서, 생성물은 안정하지 않으며 이의 품질 역시 만족스럽지 않을 수 있다.

AT 특허 제255647호에도 유사한 합성 방법을 기술하고는 있으나, 활성도로 계산한 수율은 66 내지 72%인 것 같고 수득된 암피실린은 불순하다.

JP 제54059296호는 메틸 아세테이트 중에서 아목시실린을 합성하는 방법을 기술한다. 페니실린 핵을 먼저 실릴화하고, 클로로포름산 에스테르 및 데인 염으로부터 혼합 무수물을 형성시킨다. 수율은 낮다. 즉, 71.2%이다.

메틸렌 클로라이드는, 예를 들어 비점이 낮아 용이하게 제거할 수 있다는 물리적 특성 때문에 광범위하게 사용되는 용매이다. 이런 장점에도 불구하고, 메틸렌 클로라이드 및 다른 할로겐-함유용매의 사용은 오랜동안 비판되어 왔다. 메틸렌 클로라이드가 생물학적으로 분해되지 않기 때문에, 이의 사용은 환경문제를 야기시킨다. 염소화된 탄화수소를 사용하는 제조 공정의 경우 방출조건이 고려된다. 여러 약물위원회가 약제에 잔류하는 메틸렌 클로라이드를 저하시키는 가능성에 대해 고려하고 있다. 이러한 문제는 특히 항생제의 경우 시급한데, 이는 항생제의 경우 잔류하는 메틸렌 클로라이드에 대하여 제안된 한계량인 100 내지 500ppm(통상 1000 내지 3000ppm)을 훨씬 초과하기 때문이다.

그러므로, 6- α -아미노아실-페니실린 및 7- α -아미노아실-데스아세톡시-세팔로스포린을 공업적으로 유용하게 합성할 수 있는 다른 방법이 요망되었다. 집요한 연구 결과, 본 발명자들은 산업용으로서의 현저한 다수의 실용성 및 경제적 이점을 갖는 본 화합물을 제조하는 신규한 합성 방법을 발견했다. 본 방법은 할로겐 원자를 함유하지 않는 용매 만을 사용하여 환경적으로 허용되며, 80 내지 85% 이상 또는, 일부의 경우, 심지어 90%를 초과하는 높은 수율로 고순도의 생성물을 제공한다. 또한, 본 방법은 진공 발생 장치가 필요없으며 용매로서 아세톤을 사용함으로써 발생하는 밀폐 및 안전성 문제를 제거시켜준다. 또한, 본 방법은 수행하는데 경제적인 뿐만 아니라 복잡한 정제기술을 필요로 하지 않는다. 이러한 방법은 여러가지의 6- α -아미노아실-페니실린 및 7- α -아미노아실-데스아세톡시-세팔로스포린의 합성에 사용될 수 있다.

따라서, 어느 한 측면에서, 본 발명은 할로겐 원자를 함유하지 않으며 수-비혼화성 또는 수-난용성인 용매 중에서 80%를 초과하는 수율, 예를 들면, 83 내지 85%를 초과하는 수율 및 97.0% 이상의 순도, 예를 들면, 98% 이상의 순도로 6- α -아미노아실-페니실린 또는 7- α -아미노아실-데스아세톡시-세팔로스포린을 제조하는 방법을 제공한다.

또한, 또 다른 측면에서, 본 발명은 (i) 할로겐 원자를 함유하지 않으며 수-비혼화성 또는 수-난용성인 용매 중에서 N-치환된 비닐 α -아미노산을 적절한 아실화제와 반응시켜 혼합 카복실산 무수물을 제조한 후, (ii) 생성된 혼합 카복실산 무수물을, 할로겐 원자를 함유하지 않는 용매 중에서 6-APA, 7-ADCA 또는 이들의 유도체와 반응시킴을 특징으로 하여, 할로겐-함유 용매를 사용하지 않으면서 6- α -아미노아실-페니실린 또는 7- α -아미노아실-데스아세톡시-세팔로스포린을 제조하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 방법은 여러 가지의 6- α -아미노아실-페니실린 및 7- α -아미노아실-데스아세톡시-세팔로스포린, 예를 들면, 치환된 6-아세트아미도페니실란산 유도체 및 7-아세트아미도-3-데스아세톡시세페-4-카복실산 유도체의 제조에 유용하다. 아세트아미도 그룹 치환체는, 예를 들면, 페닐, 하이드록시페닐 또는 1,4-사이클로 헥사디엔-1-일이다.

본 발명의 명세서에서, 유도체란 용어는, 예를 들면, 아미노 그룹에 치환체를 갖고/갖거나 카복실 그룹이 에스테르화된 화합물과 같은 동족체를 의미한다.

N-치환된 비닐 α -아미노산의 예는 α -아미노산이며, 여기서, 아미노 그룹은 1-메톡시카보닐-프로펜-2-일, 1-메톡시카보닐-프로펜-2-일, 1-아세틸-프로펜-2-일, 1-벤조일-프로펜-2-일, 1-(4-메톡시벤조일)-프로펜-2-일 또는 1-(2,6-디메톡시-벤조일)-프로펜-2-일 등과 같은 보호 그룹을 함유한다.

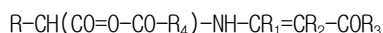
N-치환된 비닐 α -아미노산은 그의 염으로도 사용될 수 있다. 이러한 염의 예는 칼륨, 나트륨, 디사이클로헥실암모늄, N-메틸피페리디늄 또는 N-메틸모르폴리늄염이다. 바람직하게는 염이 사용되며, 보다 바람직하게는 데인 염이 사용된다.

암피실린, 아목시실린, 에피실린 또는 세프라딘의 제조에 적합한 데인 염의 예는 나트륨 또는 칼륨 D-N-(1-메톡시카보닐프로펜-2-일)- α -아미노페닐아세테이트, 나트륨 또는 칼륨 D-N-(1-메톡시카보닐-프로펜-2-일)- α -아미노페닐아세테이트, 나트륨 또는 칼륨 D-N-(1-메톡시카보닐프로펜-2-일)- α -아미노-p-하이드록시페닐 아세테이트, 나트륨 또는 칼륨 D-N-(1-메톡시카보닐프로펜-2-일)- α -아미노-p-하이드록시페닐아세테이트, 또는 나트륨 또는 칼륨 D-N-(1-메톡시카보닐프로펜-2-일)- α -아미노-2-(1,4-사이클로헥사디엔-1-일)아세테이트이다.

아실화제는, 예를 들면, C₄-C₉산의 반응성 산 유도체이다. 적합한 반응성 유도체는 산 클로라이드와 같은 산 할라이드이다. 산은 지방족, 지환족 또는 방향족 산일 수 있다. 산은, 예를 들면, 피발산 또는 2-에틸헥산산 등과 같은 알칸산일 수 있다. 목적하는 경우, 산은 방향족 환, 예를 들어 벤조산을 함유할 수도

있다;바람직한 아실화제는 피발로일 클로라이드, 2-에틸-헥사노일 클로라이드 및 벤조일 클로라이드이다. 또 다른 아실화제는 클로로포름산 알킬 에스테르, 예를 들어 에틸 클로로포르메이트이다.

혼합 무수물은 바람직하게는 이중결합에 결합된 아미노 그룹 및 카보닐 그룹이 시스 배위를 갖는 다음 일반식 (I)의 화합물이다.



상기식에서,

R은 적절한 측쇄, 예를 들면, 페닐, 4-하이드록시페닐 또는 1,4-사이클로헥사디엔-1-일이고,

R₁은 (C₁-3)알킬 그룹, 바람직하게는 메틸이고,

R₂는 수소 또는 (C₁-3)알킬 그룹, 바람직하게는 수소이고,

R₃은(C₁-4)알킬 그룹(바람직하게는 메틸 또는 에틸); (C₁-4)알콕시 그룹(바람직하게는 메톡시 또는 에톡시); 알콕시에 의해 임의로 치환된 페닐이고,

R₄는 지방족, 지환족 또는 방향족 그룹, 예를 들면, (C₃-8)알킬 그룹, 바람직하게는 페닐 또는 1-에틸펜틸, 특히 3급-부틸이다.

소량의 유리 C₄-C₉산이 또한 혼합 무수물의 제조시 존재할 수 있다. 산은, 예를 들면, C₄-C₉산이다. 산은, 예를 들면, 피발산 또는 2-에틸헥산산과 같은 알칸산일 수 있다. 목적하는 경우, 산은 방향족 환, 예를 들어 벤조산을 함유할 수 있다.

유리 산의 측쇄는 아실화제의 측쇄와 동일하거나 상이할 수 있다. 바람직한 유리 산은 2-에틸헥산산 또는 피발산이다.

상기 단계(i)에서 언급한 바와 같이, 할로겐 원자를 함유하지 않는 용매가 사용된다. 난용성이란 용어는 물에 불용성이거나 약간 용해되는 용매를 의미한다. 수-비혼화성 또는 수-난용성인 이러한 용매들의 예는 유전 상수가 적은 용매, 예를 들어 적절한 케톤, 에스테르 및 방향족 탄화수소이다. 이의 예는 (C₄-6) 케톤, 예를 들면, 메틸-(C₂-4)알킬-케톤[예 : 메틸 이소부틸 케톤(이후, MIBK라 함)], 디-(C₂-4)알킬-케톤, (C₁-3)알칸산 부틸 에스테르[예 : n-부틸 아세테이트(이후, NBA라 함) 또는 이소-부틸 아세테이트(이후, IBA라 함)] 및 톨루엔이다. 바람직한 용매는 MIBK, NBA 및 IBA를 포함한다.

따라서, 단계 (i)에 사용되는 용매 시스템은 하나 이상의 용매를 함유할 수 있으며, 단 할로겐-함유 용매는 사용되지 않는다.

혼합 무수물의 제조 단계에 사용되는 용매는, 하나 이상의 용매를 포함할 수 있으며, 단 시스템 전체는 수-비혼화성 또는 수-난용성이다.

그러므로, 목적하는 경우, 데인 염과 산 할라이드 또는 다른 아실화제와의 반응을 개선 또는 활성화시키는 소량의 공-용매가 단계 (i)에 존재할 수 있다.

본 발명자들은 포름아미드 또는 아세트아미드, 또는 이들의 N-모노 또는 N,N-디메틸 유도체, 예를 들면, 디메틸포름아미드, 바람직하게는 N-메틸아세트아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 또는 N-메틸피롤리딘 또는 테트라메틸우레아와 같은 유기 아미드의 사용을 선호한다.

바람직하게는, 염기, 예를 들어 3급 아민 염기가 혼합 카복실산 무수물을 제조하기 위한 촉매로 존재한다. 바람직한 촉매는 피리딘, 예를 들면, 피콜린(예 : 3-또는 4-피콜린), 또는 루티딘을 포함한다.

혼합 카복실산 무수물의 제조는 -50 내지 50℃의 온도, 바람직하게는 -40℃ 내지 0℃의 온도에서 수행한다.

단계 (i)의 생성물은 일반적으로 혼합 카복실산 무수물의 용액 또는 현탁액이며, 이는 그 자체로서 추가로 사용할 수 있다. 목적하는 경우, 이러한 무수물을 약 -60 내지 -20℃에서, 단계 (i)과 단계(ii)사이에서 유지시킬 수 있다.

단계 (ii)는, 바람직하게는 염 형태인 6-APA 또는 7-ADCA의 아실화 반응이다.

편리하게는 혼합 카복실산 무수물 제조로부터 생성된 반응 혼합물에 6-APA, 7-ADCA 또는 이들의 유도체의 염 용액을 가한다. 또는, N-실릴화된 6-APA 또는 7-ADCA가 사용될 수 있다.

따라서, 바람직하게는 혼합 카복실산 무수물을 제조하기 위해 사용되는 상기한 용매들은 또한 편의상 아실화 단계에 존재한다.

6-APA, 7-ADCA 또는 이들의 유도체의 염은 바람직하게는 혼합 카복실산 무수물 단계에 사용되고 할로겐 원자를 함유하지 않는 용매 시스템과 혼화성인 유기 용매 중의 용액 또는 현탁액으로 존재한다.

6-APA, 7-ADCA 또는 이들의 유도체의 염을 용해 또는 현탁시키는데 사용되는 용매 시스템은 바람직하게는 알칸올, 예를 들면, (C₁-C₄)알칸올(예 : 에탄올), 바람직하게는 (C₃-C₄) 알칸올(예 : 부탄올), 특히 이소프로판올이며, 이는 임의로 단계(i)에서 사용되는 용매와의 혼합물 형태이다.

목적하는 경우, 특히 6-APA가 사용되는 경우, 소량의 물이 존재할 수 있다.

목적하는 경우, 소량의 (C₄-9)알칸산, 예를 들어 2-에틸헥산산이 6-APA, 7-ADCA 또는 이들의 유도체의 염

과 용매와의 혼합물에 가해질 수 있다.

페니실린 및 세팔로스포린의 바람직한 염은 2급 또는 3급 아민 염을 포함한다. 6-APA 또는 이의 유도체에 대한 바람직한 염은 탄소수가 6 이하인 2급 또는 3급 아민, 예를 들면, (C₁₋₄) 알킬아민, 예를 들어 디에틸아민, 디-이소프로필아민, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민(Hunig의 염기), 트리부틸아민, 바람직하게는 트리에틸아민을 포함한다. 7-ADCA 또는 이의 유도체에 대한 바람직한 염은 USP 제 4,405,782 호 및 USP 제4,659,814호에 기술되어 있는 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔 또는 테트라메틸구아니딘을 포함한다.

아실화 단계에 적합한 반응온도는 약 -60℃ 내지 실온, 바람직하게는 -15℃ 이하이다.

아실화 단계의 반응 혼합물은 통상적인 방법으로 후처리할 수 있다. 보호된 6- α -아미노아실-페니실린 또는 7- α -아미노아실-데스아세톡시-세팔로스포린은 공지된 방법을 사용하여 탈보호시킬 수 있다. 치화된 비닐 그룹은 수성 산 중에서 가수분해하여 분리할 수 있다.

최종 생성물은 통상적인 방법으로 pH를 조절하여 분리할 수 있다. 순도는 대단히 높을 수 있다(예: 98% 이상). 분리된 생성물은 미량의 용매 잔류물을 함유할 수도 있으나, 할로겐-함유 용매는 함유하지 않는다.

바람직한 양태에 있어서, 본 발명은 (i) 할로겐 원자를 함유하지 않으며 수-비혼화성 또는 수-난용성인 용매 중에서 N-치환된 비닐 α -아미노산을 적절한 아실화제와 반응시켜 혼합 산 무수물을 제조한 후, (ii) 생성된 혼합 산 무수물을, 할로겐 원자를 함유하지 않는 용매 중에서 7-ADCA 또는 이의 유도체의 염과 추가로 반응시킴을 특징으로 하여, 할로겐-함유 용매를 사용하지 않으면서 7- α -아미노아실-데스아세톡시-세팔로스포린을 제조하는 방법을 제공한다.

본 발명의 방법에 사용되는 출발물질, 예를 들면, 데인 염의 제조가 특별히 본원에 기술되어 있지 않으나, 이는 공지되거나 또는 공지된 방법과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

하기의 비-제한적 실시예들은 본 발명을 설명한다. 모든 온도는 °C로 나타내었으며 보정하지 않았다.

실시예에서 사용된 약어는 다음과 같다:

NBA = N-부틸 아세테이트

IBA = 이소부틸 아세테이트

IPA = 이소프로판올

MIBK = 메틸 이소부틸 케톤

데인 염 A = 칼륨 D-N-(1-메톡시카보닐프로펜-2-일)- α -아미노페닐아세테이트

데인 염 B = 칼륨 D-N-(1-메톡시카보닐프로펜-2-일)- α -아미노-p-하이드록시페닐 아세테이트

데인 염 C = 나트륨 D-N-(1-메톡시카보닐프로펜-2-일)- α -아미노-2-(1,4-사이클로헥사디엔-1-일)아세테이트

DBU = 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔

나타낸 수율은 출발물질로서 사용되는 6-APA 또는 7-ADCA에 근거한 것이다. 순도는 무수 조건하에서 HPLC로 측정한다.

실시예는 생성물 수득을 위해, 단계 (i)에서는 혼합 카복실산 무수물을 형성시키는 공정, 단계 (ii)에서는 단계 (i)에서 수득한 혼합물을 분리하지 않고서 사용하여 β -락탐을 아실화시키는 공정 및 단계 (iii)에서는 탈보호를 포함하는 후처리 공정을 설명하고 있다.

[실시예 1]

암피실린 삼수화물

i) 4-피콜린 0.03ml를, NBA 124.9ml중의 데인 염 A 61.3g의 현탁액에 가한다. 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, -33℃로 냉각시킨 다음, 피발로일 클로라이드 24.1ml를 가한다. 생성된 유상의 (milky) 녹색 현탁액을 -20℃에서 90분 동안 교반하고, -45℃로 냉각시켜 혼합 카복실산 무수물을 함유하는 혼합물을 수득한다.

ii) 6-APA 40g을, IPA 48.6ml, 물 10.4ml 및 트리에틸아민 29.4ml의 혼합물에 용해시키고, 이러한 용액을 -45 내지 -30℃의 온도에서 45분 동안에 걸쳐 단계(i)에서 수득한 혼합물에 적가한 다음, 이러한 반응 혼합물을 -30 내지 -35℃의 온도에서 90분 동안 교반시킨다.

iii) 생성된 조악한 보호된 암피실린 혼합물을, 빙수 289ml 및 농축 HCl 39.6ml의 혼합물로 처리하여 후처리하고, 얼음으로 냉각시키면서 30분 동안 교반시킨다. 수성 상을 분리 제거하고, 유기 상을 농축 HCl 5.4ml 및 물 44.5ml의 혼합물로 역-추출한다. 합한 수성상을 여과장치로 여과시킨다. 농축된 수성 암모니아를 가하여 pH를 4.5 내지 5.0으로 조정한다. 이러한 혼합물을 냉장고 중에서 방해 정치시키고, 결정물을 분리한 다음, 빙수 60ml 및 90% 아세톤 3×50ml로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물을 수득한다.

수율 61.6g = 82.4%

순도 98.8%.

[실시예 2]

암피실린 삼수화물

i) 4-피콜린 0.03ml 및 피발산 0.51g을, NBA 128.6ml 중의 데인 염 A 60.2g의 현탁액에 가한다. 생성된 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반시키고, -30℃로 냉각시킨 다음, 피발로일 클로라이드 24.1ml를 가한다. 혼합물을 -20℃에서 60분 동안 교반한다. NBA 14.3ml 중의 피발산 5.1g의 용액을 가한다. 혼합 카복실산 무수물을 함유하는 반응 혼합물을 -45℃로 냉각시킨다.

ii) 6-APA 40g을, IPA 48.6ml, 물 10.3ml 및 트리에틸아민 31.4ml의 혼합물에 용해시키고, 용액을 -45 내지 -40℃의 온도에서 30분 동안에 걸쳐, 단계 (i)에서 수득한 혼합물에 적가한 다음, 반응 혼합물을 -30 내지 -35℃의 온도에서 90분 동안 교반시킨다.

iii) 생성된 조악한 보호된 암피실린 혼합물을 빙수 및 농축 HCl의 혼합물로 처리하여 후처리한다. 상 분리 후, 수성 상의 pH를 4.5로 조정한다. 여과시키고 90% 수성 아세톤으로 세척한 다음, 건조시켜 표제 화합물을 수득한다.

수율 66.34g=89%

순도 98.8%

다음의 변경사항으로 실시예 2를 반복한다:

a) 단계 (i)에서, NBA 대신 동량의 이소부틸 아세테이트를 사용한다. 수율 65.4g=88%. 순도 98.9%.

b) 단계(i)에서, 4-피콜린 대신 동량의 3,5-루티을 사용하고, NBA 대신 동량의 이소부틸아세테이트를 사용한다. 수율 65.2g=87%. 순도 99.0%.

c) 단계 (i)에서, NBA 대신에 동량의 3급-부틸 아세테이트를 사용한다. 수율 64.1g=86%. 순도 98.6%.

d) 단계 (i)에서, NBA 대신에 동량의 이소프로필 아세테이트를 사용한다. 수율 65.9g=88%. 순도 98.7%.

e) 단계 (i)에서, 피발산 대신에 동량의 2-에틸헥산산을 사용한다. 수율 65.2g=87.0%. 순도 99.1%

[실시예 3]

암피실린 삼수화물

i) 4-피콜린 0.035ml를 MIBK 150ml 중의 데인 염 A 62.1g의 현탁액에 가한다. 온도를 -12 내지 -15℃로 유지시키면서 피발로일 클로라이드 24.5ml를 적가한다. -15℃에서 혼합물을 20분 동안 교반시키고, -35℃로 냉각시킨 다음, 혼합 카복실산 무수물을 함유하는 혼합물을 수득한다.

ii) 2-에틸헥산산 0.8ml를, MIBK 25ml, IPA 25ml, 물 14ml 및 트리에틸아민 29.3ml의 혼합물 중의 6-APA 40g에 가하고, 이 혼합물을, 온도가 -25℃를 초과하지 않도록 GKSMS로 단계 (i)에서 수득한 혼합 무수물의 혼합물에 적가한다. 생성된 혼합물을 -30℃에서 90분 동안 교반시킨다.

iii) 단계(ii)의 혼합물을 0℃로 하고, 이를 빙수 400ml와 농축 HCl 35ml의 혼합물에 가한 다음, 5℃에서 30분 동안 유지시킨다. 상을 분리시키고, 산성 수성 상을 농축 수성 암모니아로 서서히 처리하여 pH를 4.8로 조정한다. 분리된 표제 화합물을 실시예 1에서와 같이 여과하고, 세척한 다음, 건조시켜 수거한다.

수율 63.1g=83%.

순도 99%.

[실시예 4]

아목시실린 삼수화물

i) 데인 염 B 78.1kg을 MIBK 200 ℓ 에 가한다. 이어서 N,N-디메틸아세트아미드 33.7kg을 가하고, 3-피콜린 175ml 및 이어서 2-에틸헥산산 1.4 ℓ 를 가한다. 생성된 현탁액을 20 내지 22℃에서 15분 동안 교반시키고, -30℃로 냉각시킨다. 피발로일 클로라이드 30.8 ℓ 를 가한다. 혼합물을 -13 내지 -20℃에서 60분 동안 교반시키고, -45℃로 냉각시킨 다음, 혼합 카복실산 무수물을 함유하는 혼합물을 수득한다.

ii) 6-APA 50kg을, 반응용기 중의 IPA 62.5 ℓ, 물 13 ℓ 및 트리에틸아민 36.8 ℓ 에 가한다. 묽은 현탁액인 혼합물을, -34 내지 -40℃에서 단계(i)에서 수득한 혼합물에 가한다. 6-APA 현탁액을 함유하는 반응 용기를 MIBK 20 ℓ 로 세척하고, 세척액을 반응 혼합물에 가한다. -30 내지 -35℃에서 90분 동안 아실화시킨다.

iii) 단계(ii)에서 수득한 반응 혼합물을 물 653 ℓ 및 농축 HCl 50 ℓ 의 혼합물에 가한다. 아실화 용기를 MIBK 30 ℓ 로 세척하고, 세척액을 수성 혼합물에 가한다. 2개의 상 혼합물을 5℃에서 10분 동안 교반하고, 상을 분리시킨다. 표제 화합물을 함유하는 수성 상을 여과한다. 약 10℃의 온도에서 농축 수성 암모니아를 가하여 pH 값을 4 내지 5로 여과한다. 결정성 현탁액을 밤새 정치시킨다. 표제 화합물을 실시예 1에서와 같이 원심분리하고 세척한 다음, 건조시킨다.

수율 81.7kg=84.1%.

순도 100%.

[실시예 5]

아목시실린 삼수화물

i) 데인 염 B 312.6g을 NBA 1000ml와 N,N-디메틸아세트아미드 71ml의 혼합물에 가한다. 3-피콜린 0.7ml

및 피발산 2.6g을 가하고, 생성된 현탁액을 -30℃로 냉각시킨다. 피발로일 클로라이드 123ml를 가하고, 혼합물을 -20℃에서 1시간 동안 교반시킨다. 피발산 25.6g을 가하고, 현탁액을 -50℃로 냉각시켜 혼합 카복실산 무수물을 함유하는 혼합물을 수득한다.

ii) IPA 240ml, 트리에틸아민 147ml 및 물 60ml의 혼합물 중의 6-APA 200g의 용액을, 온도를 -50 내지 -35℃로 유지시키면서 단계(i)에서 수득된 혼합물에 적가한다. 혼합물을 -35℃에서 90분 동안 교반시킨다.

iii) 혼합물을 실시예 4에서와 유사한 방법으로 후처리한다.

수율 343.7g=88.5%.

순도 97.7%.

하기의 변경사항으로 실시예 5를 반복한다:

a) 단계(i)에서, NBA 대신에 동량의 MIBK를 사용한다.

수율 333.8g=87.3%. 순도 98.7%

b) 피발산 대신에 동량의 2-에틸헥산산을 가한다.

수율 87.1%. 순도 97.7%.

c) 단계(b)에서 NBA 대신에 동량의 MIBK를 사용한다.

수율 86.5%. 순도 97.9%.

d) 피발산을 가하지 않는다. 수율 86.4%. 순도 98.2%.

[실시예 6]

세프라딘

i) 데인 염 C 9.26g, NBA 46ml, N-메틸아세트아미드 0.74g 및 4-피콜린 0.002ml를 혼합하고, 혼합물을 -20 내지 -25℃로 냉각시킨다. 벤조일 클로라이드 3.74ml를 가한다. 혼합물을 -20내지 -25℃에서 혼합시킨다. 1시간 동안 교반시키고, -55℃로 냉각시켜 혼합 카복실산 무수물을 함유하는 혼합물을 수득한다.

ii) 7-ADCA 6g, NBA 11ml 및 IPA 11ml를 20 내지 25℃에서 혼합물을 10℃로 냉각시킨다. DBU 4.59ml를 가한다. 혼합물을 20 내지 25℃에서 15분 동안 교반시켜 황색 용액을 수득하고, -50 내지 -55℃에서 약 20분 동안에 걸쳐 단계 (i)에서 수득한 혼합물에 적가한다. 혼합물을 -40/-30℃에서 3시간 동안 교반시킨다.

iii) 실시예 2에서와 유사한 방법으로 혼합물을 후처리한다.

수율 8.65g=84.1%.

순도 99.5%.

[실시예 7]

세팔렉신 일수화물

i) 데인 염 A 10.01g, NBA 45ml 및 4-피콜린 0.0046ml를 혼합하고, 실시예 6의 단계(i)에서와 유사한 방법으로 벤조일 클로라이드와 반응시킨다.

ii) 실시예 6의 단계(ii)에서와 유사한 방법으로, 7-ADCA 6g을 DBU 대신에 테트라메틸구아니딘 3.69ml와 반응시킨다.

iii) 실시예 6의 단계(iii)에서와 유사한 방법으로 후처리를 수행한다.

수율 8.82g=86.2%.

순도 99.0%.

[실시예 8] 세파드록실

i) 데인 염 B 10.47g, NBA 25ml, 디메틸포름아미드 28ml, 4-피콜린 0.096ml를 혼합하고, 혼합물을 -25 내지 -30℃로 냉각시킨다. 벤조일 클로라이드 3.77ml를 가하고, 실시예 6의 단계 (i)에서와 유사한 방법으로 혼합 카복실산 무수물을 제조한다.

ii) 7-ADCA 6g 및 IPA 11ml를 20 내지 25℃에서 혼합한다. 혼합물을 10℃로 냉각시킨다. 테트라메틸구아니딘 3.69ml를 가하고, 용액을 20내지 25℃에서 5분 동안 교반시켜 황색 용액을 수득한다. NBA 11ml를 가하고, 이 혼합물을 실시예 6의 단계 (ii)에서 기술한 방법과 유사한 방법으로, 단계(i)에서 수득한 혼합물에 적가한다. 실시예6의 단계(ii)에서와 유사한 방법으로 아실화시킨다. 혼합물의 HPLC분석결과, 수율이 85%를 초과하는 세파드록실을 수득하였다.

iii) 혼합물을 실시예 1에서와 유사한 방법으로 후처리하여 세파드록실 디메틸포름아미드 용매화물을 분리한다. 용매화물을 수성 메탄올 중에서 처리하여 세파드록실로 전환시킨다. 분리된 생성물의 순도는 99.2%이다.

[실시예 9]

에피실린

i) 4-피콜린 0.005ml 및 피발산 0.09g을 NBA 22.5ml 중의 데인 염 C 9.8g의 현탁액에 가한다. 생성된 혼합물을 -20℃로 냉각시키고, 피발로일 클로라이드 4.44ml를 가한다. 혼합물을 -10℃에서 60분동안 교반시킨다. NBA 2.5ml중의 피발 산 0.895g을 가한다. 혼합 카복실산 무수물을 함유하는 반응 혼합물을 -45℃로 냉각시킨다.

ii) 6-APA 7g을 IPA 17ml, 물 3.6ml 및 트리에틸아민 11ml 의 혼합물에 용해시키고, 용액을 -45 내지 -40℃의 온도에서 30분이상 동안에 걸쳐 단계 (i)에서 수득한 혼합물에 적가하고, 반응 혼합물을 -30 내지 -35℃의 온도에서 90분 동안 교반시킨다. HPLC결과, 수율이 85%를 초과하는 에피실린을 수득하였다.

iii) 혼합물을 실시예 1에서와 유사한 방법으로 후처리한다. 분리된 생성물의 순도는 99.0%이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

(i) 할로겐 원자를 함유하지 않으며 수-비환화성 또는 수-난용성인 용매중에서 N-치환된 비닐 α -아미노산을 적절한 아실화제와 반응시켜 혼합 카복실산 무수물을 제조한 후,

(ii) 생성된 혼합 카복실산 무수물을 할로겐 원자를 함유하지 않는 용매 중에서, 6-APA, 7-ADCA 또는 이들의 유도체와 반응시킴을 특징으로 하여, 할로겐-함유 용매를 사용하지 않으면서 6- α -아미노아실-페니실린 또는 7- α -아미노아실-데스아세톡시-세팔로스포린을 제조하는 방법.

청구항 2

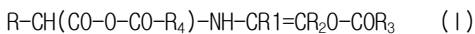
제1항에 있어서, 단계(ii)를, 이소프로판올을 포함하는 (C₃₋₄)알칸올 중의 6-APA, 7-ADCA 또는 이들의 유도체의 염 용액 또는 현탁액을 혼합 카복실산 무수물과 혼합함으로써 수행하는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 혼합 카복실산 무수물을 피콜린을 포함하는 피리딘의 존재하에 제조하는 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 혼합 카복실산 무수물이 다음 일반식(I)의 화합물인 방법.



상기식에서,

R은 페닐, 4-하이드록시페닐 또는 1,4-사이클로헥사디엔-1-일이고,

R은 (C₁₋₃)알킬 그룹이고,

R₂는 수소 또는 (C₁₋₃)알킬 그룹이고,

R₃은 (C₁₋₄)알킬 그룹, (C₁₋₄)알콕시 그룹 또는 비치환되거나 알콕시에 의해 치환된 페닐이고,

R₄는 지방족, 지환족 또는 방향족 그룹이다.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 혼합 카복실산 무수물을 C₄-C₉ 알칸산 또는 벤조산의 반응성 산 유도체인 아실화제로부터 제조하는 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 아실화제가 피발로일 클로라이드, 2-에틸헥사노일 클로라이드 또는 벤조일 클로라이드이며, 아실화 반응을 유리(C₄₋₉) 카복실산의 존재 또는 부재하에 수행하는 방법.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 혼합 카복실산 무수물을 에스테르 또는 케톤을 포함하는 용매 중에서 제조하는 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 용매가 n-부틸 아세테이트인 방법.

청구항 9

제7항에 있어서, 용매가 메틸 이소부틸 케톤을 포함하는 방법

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 혼합 카복실산 무수물을 아미드 존재하에 제조하는 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 단계(i)에서, 이중결합에 결합된 아미노 그룹과 카보닐 그룹이 시스 배위인 일반식(Ia)의 혼합 카복실산 무수물을 제조하고, 단계(ii)에서, 혼합 카복실산 무수물을 2급 또는 3급 아민과의 6-APA 염 용액과 반응시키고, 생성물을 수성산에 이어 염기로 처리하여 분리시킴으로써 암피실린 또는 아목시실린을 제조하는 방법.



상기식에서,

R_1 은 (C_{1-3}) 알킬 그룹이고,

R_2 는 수소 또는 (C_{1-3}) 알킬 그룹이고,

R_{13} 은 (C_{1-4}) 알콕시 그룹이고,

R_{14} 는 (C_{3-8}) 알킬 그룹이다.

청구항 12

제1항에 있어서, 단계(i)에서, 피리딘 유도체의 존재하에 (C_{1-3}) 알칸산 부틸 에스테르, (C_{4-6}) 케톤 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 용매 중에서 데인 염(Dane salt)과 (C_{4-9}) 알칸산 클로라이드를 반응시켜 제13항에서 정의한 일반식(Ia)의 혼합 카복실산 무수물을 제조하고, 단계(ii)에서, 단계(i)로부터 수득한 혼합물을, (C_{1-4}) 알콜 및 (C_{1-4}) 알콜/물 혼합물로부터 선택된 용매의 존재하에 2급 또는 3급 (C_{1-6}) 알킬 아민과의 6APA 염 용액과 반응시키고, 생성물을 수성 산으로 처리하여 분리함으로써, 암피실린 또는 아목시실린을 제조하는 방법.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 피발로일 클로라이드를 사용하여 혼합 카복실산 무수물을 형성시키는 방법.

청구항 14

제11항 또는 제12항에 있어서, 피콜린 또는 루티딘을 촉매로서 사용하여 혼합 카복실산 무수물을 제조하는 방법.

청구항 15

제11항 또는 제12항에 있어서, 사용되는 데인 염이 나트륨 또는 칼륨 D-N-(1-메톡시-카보닐프로펜-2-일)- α -아미노페닐아세테이트, 나트륨 또는 칼륨 D-N-(1-메톡시카보닐프로펜-2-일)- α -아미노페닐아세테이트, 나트륨 또는 칼륨 D-N-(1-메톡시카보닐프로펜-2-일)- α -아미노-p-하이드록시페닐아세테이트, 또는 나트륨 또는 칼륨 D-N-(1-메톡시카보닐프로펜-2-일)- α -아미노-p-하이드록시페닐 아세테이트인 방법.

청구항 16

제1항에 있어서, 트리에틸아민과의 6-APA 또는 이의 유도체의 염 용액 또는 테트라메틸구아니딘 또는 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔과의 7-ADCA 또는 이의 유도체의 염 용액이 사용되는 방법.