



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 691 33 346 T2** 2004.10.07

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 439 096 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **691 33 346.7**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **91 100 696.3**

(96) Europäischer Anmeldetag: **21.01.1991**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **31.07.1991**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **17.12.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **07.10.2004**

(51) Int Cl.⁷: **C07D 499/12**
C07D 501/06

(30) Unionspriorität:

12790 22.01.1990 AT

(73) Patentinhaber:

Biochemie Gesellschaft m.b.H., Kundl, AT

(74) Vertreter:

Zumstein & Klingseisen, 80331 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GR, IT, LI, LU, NL, SE

(72) Erfinder:

Diago, Jose C., E-08400 Granollers, ES;

Ludescher, Johannes, A-6250 Breitenbach, AT

(54) Bezeichnung: **Verbesserungen in der Herstellung von beta-Lactam**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 6-alpha-Aminoacyl-penicillinen und 7-alpha-Aminoacyl-desacetoxy-cephalosporinen mit hohem Reinheitsgrad, das auf industriellem Maßstab wirtschaftlich zu betreiben ist und umweltverträglich ist, wobei die Verwendung Halogen-haltiger Lösungsmittel, wie Methylchlorid, vermieden wird.

[0002] Viele Verfahren wurden bezüglich der industriellen Herstellung von 6-alpha-Aminoacylpenicillinen und 7-alpha-Aminoacyl-desacetoxy-cephalosporinen untersucht. Solche Verfahren müssen die erforderlichen Kriterien für den Einsatz im gewerblichen Maßstab erfüllen, z.B. eine hohe Ausbeute, Wirtschaftlichkeit und einfache Durchführbarkeit, einschließlich der leichten und wirksamen Reinigung des Endprodukts, sowie wenige Reaktionsschritte. Bei gewerblichen Verfahren, die im Großmaßstab betrieben werden, werden Halogen-haltige Lösungsmittel, wie Methylenchlorid, trotz der Tatsache eingesetzt, dass sich diese Lösungsmittel schlecht in umweltverträglicher Weise wiederaufarbeiten oder entsorgen lassen. Die erzeugten 6-alpha-Aminoacyl-penicilline und 7-alpha-Aminoacyl-desacetoxy-cephalosporine enthalten auch unweigerlich Spuren von Lösungsmitteln und im Fall Halogen-haltiger Lösungsmittel, wie Methylenchlorid, ist dies unerwünscht, da es Befürchtungen gibt, dass diese krebserregend sein könnten.

[0003] In der Literatur gibt es keine allgemeine oder klare Lehre darüber, in welcher Weise sich das Verändern von Reaktionsbedingungen, Reagenzien, Lösungsmitteln und anderer Faktoren bei der Synthese von 6-alpha-Aminoacyl-penicillinen und 7-alpha-Aminoacyl-desacetoxy-cephalosporinen und deren Solvate auf die Ausbeute, Reinheit usw. auswirkt. Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass der Penicillin- und Cephalosporinkern sehr labil ist, mehrere reaktive Gruppierungen vorliegen. Das Wissen ist daher sehr empirisch.

[0004] Ampicillin und Amoxicillin, allgemein bekannte Vertreter der Klasse der 6-alpha-Aminoacyl-penicilline, werden derzeit industriell in großem Maßstab mit Hilfe von Methylenchlorid hergestellt.

[0005] Ampicillin und Amoxicillin werden allgemein nach dem sogenannten Säurechlorid-Verfahren, beispielsweise beruhend auf einem D-Phenyl-glycylchlorid-hydrochlorid als Acylierungsmittel für 6-APA, oder nach dem sogenannten Dane-Salz-Verfahren hergestellt, bei dem ein Salz eines D-Phenylglycins, bei dem die Amingruppe als Enamin geschützt ist, mit einem reaktiven Säurederivat, wie einem Chlorameisensäureester, oder einem organischen Säurechlorid zu einem gemischten Anhydrid umgesetzt wird, welches dann zum Acylieren von 6-APA verwendet wird.

[0006] Das Säurechloridverfahren umfasst die Verwendung eines Säurechlorid-Hydrochlorids, welches hochreaktiv ist. Gute Ausbeuten erreicht man in Methylenchlorid, insbesondere wenn der beta-Lactam-Kern silyliert ist. In dem Dane-Salz-Verfahren wurden die besten Ausbeuten bislang auch in Methylenchlorid erreicht.

[0007] Einige Synthesen von 6-alpha-Aminoacyl-penicillinen sind beispielsweise wie folgt beschrieben:

In der EP 1133 beträgt die höchste Ausbeute, die für die Herstellung von Amoxicillin nach dem Dane-Salz-Verfahren in Methylenchlorid mit silyliertem 6-APA angegeben ist, 82,7 %.

[0008] In der DOS 2520647 betragen die Ausbeuten für die Synthese von Amoxicillin in einem Lösungsmittelgemisch aus Methylenchlorid/Methylisobutylketon bis zu 78,7 % und für Ampicillintosylat 81,7 %.

[0009] In der DOS 2822876 wird das Dane-Salz von p-Hydroxyphenylglycin zunächst in Methylenchlorid silyliert und dann mit 6-APA-Trimethylsilylester oder dem Triethylaminsalz von 6-APA umgesetzt. Die Ausbeute von Amoxicillin beträgt 82,6 %.

[0010] In der DOS 2613172 ist die Synthese von Ampicillin durch das Dane-Salz-Verfahren in Aceton/Wasser mit einer Ausbeute von 80 bis 82 % beschrieben. Die Synthese hat den entscheidenden Nachteil, dass das Aceton vor der Isolierung des Wirkstoffs unter Vakuum und bei niedriger Temperatur entfernt werden muss. Auf industriellem Maßstab sind die Produkte nicht stabil und die Qualität der Produkte mag nicht zufriedenstellend sein.

[0011] Das AT-Patent 255647 beschreibt eine analoge Synthese, bei der die Ausbeuten, berechnet auf Basis der Aktivität, scheinbar 66 bis 72 % betragen und das gewonnene Ampicillin unrein ist.

[0012] Die JP 54059296 beschreibt die Synthese von Amoxicillin in Ethylacetat. Der Penicillinkern wird zunächst silyliert, und aus Chlorameisensäureester und einem Dane-Salz bildet sich ein gemischtes Anhydrid. Die Ausbeute ist niedrig, 71,2 %.

[0013] In der DE 2450661 ist ein Dane-Salz-Verfahren zur Herstellung von 6-Aminophenylacetamino-penicillansäure mit einem Extraktionsschritt mit halogenierten Kohlenwasserstoffen beschrieben.

[0014] In der FR 2120150 ist ein Dane-Salz-Verfahren zur Herstellung von Ampicillin beschrieben. Ein Gemisch aus Aceton/Methylisobutylketon wird als Lösungsmittel verwendet. Es sind Ausbeuten von etwa 57 bis 75 % beschrieben.

[0015] In der WO 91/17166, einer Veröffentlichung gemäß Artikel 54(3) EPÜ, ist ein Verfahren zur Herstellung von Cephalixinmonohydrat durch die Acylierung von 7-ADCA beschrieben. In einem ersten Schritt wird 7-ADCA in einem Lösungsmittel mit einem Siedepunkt über 100°C unter Rückfluss und normalem Druck silyliert und das silylierte 7-ADCA wird dann mit dem gemischten Anhydrid eines Dane-Salzes umgesetzt; Cephalixinmonohydrat entsteht nach dem Hydrolysieren, um die silylierten Gruppen zu entfernen, dem Ansäuern, so dass

sich in situ Cephalaxinhydrochlorid bildet, und dem Neutralisieren des Reaktionsgemischs, so dass Cephalaxinmonohydrat präzipitiert. Als Lösungsmittel sind nur Toluol oder Xylol genannt.

[0016] Methylenchlorid ist aufgrund seiner physikalischen Eigenschaften, z.B. dem niedrigen Siedepunkt, wodurch es sich leicht entfernen lässt, ein verbreitet verwendetes Lösungsmittel. Trotz dieser Vorteile wird die Verwendung von Methylenchlorid und anderer Halogen-haltiger Lösungsmittel seit Jahren kritisiert. Da Methylenchlorid nicht biologisch abbaubar ist, ist seine Verwendung umweltschädlich. Es wird über Emissionskontrollen für Herstellungsanlagen, welche chlorierte Kohlenwasserstoffe verwenden, nachgedacht. Verschiedene Pharmakopöe-Kommissionen erwägen die Möglichkeit die Methylenchloridrückstände in pharmazeutischen Mitteln zu verringern. Das Problem ist insbesondere bei Antibiotika akut, da die vorgeschlagenen Grenzwerte von 100–500 ppm restliches Methylenchlorid bei Antibiotika weit überschritten wird (übliche Werte: 1000 bis 3000 ppm).

[0017] Es besteht daher ein deutlicher Bedarf, alternative industriell anwendbare Synthesen für 6- α -Aminoacyl-penicilline und 7- α -Aminoacyl-desacetoxy-cephalosporine zu finden. Nach ausgedehnter Untersuchung haben wir eine neue Synthese für die Herstellung dieser Verbindungen gefunden, die eine Anzahl wesentlicher praktischer und ökonomischer Vorteile beim industriellen Gebrauch aufweist. Sie verwendet nur Lösungsmittel, die keine Halogenatome enthalten und umweltverträglich sind, hohe Ausbeuten von wenigstens 80 bis 85 %, oder, in manchen Fällen, sogar über 90 % liefern und hochreine Produkte erzeugen. Bei dem Verfahren besteht kein Bedarf für eine Vakuumvorrichtung und es gibt keine Abdichtungs- und Sicherheitsprobleme, wie sie bei der Verwendung von Aceton als Lösungsmittel auftreten. Ferner ist es ökonomisch im Betrieb und dennoch werden komplizierte Reinigungsverfahren vermieden. Das Verfahren lässt sich auf die Synthese einer großen Vielfalt 6- α -Aminoacyl-penicilline und 7- α -Aminoacyl-desacetoxy-cephalosporine anwenden.

[0018] Demnach betrifft ein Aspekt der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines 6- α -Aminoacyl-penicillins oder 7- α -Aminoacyl-desacetoxy-cephalosporins in Abwesenheit eines halogenierten Lösungsmittels, umfassend die Schritte (i) Herstellung eines gemischten Carbonsäureanhydrids durch Umsetzen einer N-substituierten Vinyl- α -Aminosäure oder ihres Salzes mit einem geeigneten Acylierungsmittel in einem Methyl-(C₂₋₄)alkylketon, Di-(C₂₋₄)alkylketon, (C₁₋₃)Alkansäurebutylester, einem aromatischen Kohlenwasserstoff oder einem Gemisch davon als Lösungsmittel und in Gegenwart eines Co-Lösungsmittels, ausgewählt aus der Gruppe aus einem organischen Amid, N-Methylpyrrolidon und Tetramethylharnstoff, (ii) Umsetzen des in Schritt (i) gewonnenen Gemischs mit einer Lösung oder Suspension eines Salzes von 6-APA bzw. 7-ADCA in einem organischen Lösungsmittel, das mit dem in Schritt (i) verwendeten Lösungsmittelsystem mischbar ist, und (iii) Isolieren des gewonnenen 7- α -Aminoacyl-desacetoxy-cephalosporins bzw. 6- α -Aminoacyl-penicillins.

[0019] Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich zur Herstellung einer großen Vielfalt 6- α -Aminoacyl-penicilline und 7- α -Aminoacyl-desacetoxy-cephalosporine, z.B. substituierter 6-Acetamidopenicillansäurederivate und 7-Acetamido-3-Desacetoxy-cephem-4-carbonsäurederivate. Der Substituent der Acetamidogruppe kann beispielsweise Phenyl, Hydroxyphenyl oder 1,4-Cyclohexadien-1-yl sein.

[0020] In dieser Beschreibung steht der Begriff „Derivat“ beispielsweise für Analoge, wie eine Verbindung, die an der Aminogruppe einen Substituenten trägt.

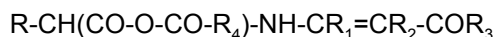
[0021] Beispiele für N-substituierte Vinyl- α -Aminosäure sind α -Aminosäuren, in denen die Aminogruppe eine Schutzgruppe trägt, z.B. 1-Methoxycarbonyl-propen-2-yl, 1-Ethoxycarbonyl-propen-2-yl, 1-Acetyl-propen-2-yl, 1-Benzoyl-propen-2-yl, 1-(4-Methoxybenzoyl)-propen-2-yl oder 1-(2,6-Dimethoxy-benzoyl)-propen-2-yl.

[0022] Die N-substituierte Vinyl- α -Aminosäure kann in Form ihrer Salze verwendet werden. Beispiele für Salze sind das Kalium-, Natrium-, Dicyclohexylammonium-, N-Methyl-piperidinium- oder N-Methylmorpholiniumsalz. Vorzugsweise werden Salze verwendet, weiter bevorzugt Dane-Salze.

[0023] Beispiele für Dane-Salze, die sich zur Herstellung von Ampicillin, Amoxicillin, Epicillin oder Cephadrin eignen, umfassen Natrium- oder Kalium-D-N-(1-methoxycarbonyl-propen-2-yl)- α -aminophenylacetat, Natrium- oder Kalium-D-N-(1-ethoxycarbonyl-propen-2-yl)- α -aminophenylacetat, Natrium- oder Kalium-D-N-(1-methoxycarbonyl-propen-2-yl)- α -amino-p-hydroxyphenylacetat oder Natrium- oder Kalium-D-N-(1-ethoxycarbonyl-propen-2-yl)- α -amino-p-hydroxyphenylacetat, Natrium- oder Kalium-D-N-(1-methoxycarbonylpropen-2-yl)- α -amino-2-(1,4-cyclohexadien-1-yl)-acetat.

[0024] Das Acylierungsmittel ist beispielsweise ein reaktives Säurederivat einer C₄-C₉-Säure. Geeignete reaktive Derivate umfassen Säurehalogenide, z.B. ein Säurechlorid. Die Säure kann eine aliphatische, alicyclische oder aromatische Säure sein. Die Säure kann beispielsweise eine Alkansäure, wie Pivalinsäure oder 2-Ethylhexansäure sein. Falls gewünscht, kann die Säure einen aromatischen Ring, z.B. einen Benzolring, enthalten. Bevorzugte Acylierungsmittel sind Pivaloylchlorid, 2-Ethyl-hexanoylchlorid und Benzoylchlorid. Alternativ kann das Acylierungsmittel ein Chlorameisensäurealkylester, z.B. Ethylchlorformiat, sein.

[0025] Die Formel des gemischten Anhydrids ist vorzugsweise wie folgt:



(I)

worin

R für eine geeignete Seitenkette, z.B. Phenyl, 4-Hydroxyphenyl oder 1,4-Cyclohexadien-1-yl steht,

R_1 für eine (C_{1-3})Alkylgruppe, vorzugsweise Methyl steht,

R_2 für Wasserstoff oder eine (C_{1-3})Alkylgruppe, vorzugsweise Wasserstoff steht,

R_3 für eine (C_{1-4})Alkylgruppe, vorzugsweise Methyl oder Ethyl; eine (C_{1-4})Alkoxygruppe, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy; Phenyl, gegebenenfalls durch Alkoxy substituiert, steht,

R_4 für eine aliphatische, alicyclische oder aromatische Gruppe, z.B. eine (C_{3-8})Alkylgruppe, oder vorzugsweise Phenyl oder 1-Ethylphenyl, oder insbesondere tert-Butyl steht,

und worin die an die Doppelbindung gebundene Amino- und Carbonylgruppe vorzugsweise in cis-Konfiguration sind.

[0026] Eine kleine Menge einer freien C_4 - C_9 -Säure kann auch bei der Herstellung des gemischten Anhydrids vorliegen. Die Säure ist beispielsweise eine C_4 - C_9 -Säure. Die Säure kann beispielsweise eine Alkansäure, wie Pivalinsäure oder 2-Ethylhexansäure, sein. Falls gewünscht, kann die Säure einen aromatischen Ring, z.B. Benzoesäure, enthalten.

[0027] Die Seitenkette der freien Säure kann gleich oder verschieden zu der des Acylierungsmittels sein. Die bevorzugte freie Säure ist 2-Ethylhexansäure oder Pivalinsäure.

[0028] Wie oben in Schritt i) erwähnt, werden Lösungsmittel verwendet, die nicht halogeniert sind. Beispiele solcher Lösungsmittel umfassen Methyl- (C_{2-4}) Alkylketone, wie Methylisobutyketon (hiernach MIBK), Di- (C_{2-4}) Alkylketone, (C_{1-3}) Alkansäurebutylester, wie n-Butylacetat (hiernach NBA) oder Isobutylacetat (hiernach IBA) sowie aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Toluol. Bevorzugte Lösungsmittel umfassen MIBK, NBA und IBA.

[0029] Natürlich kann das in Schritt i) verwendete Lösungsmittelsystem mehr als ein Lösungsmittel enthalten, vorausgesetzt es werden keine halogenierten Lösungsmittel verwendet.

[0030] Eine kleine Menge eines Co-Lösungsmittels liegt in Schritt i) vor, das die Reaktion eines Dane-Salzes mit dem Säurehalogenid oder anderen Acylierungsmitteln verbessert oder aktiviert.

[0031] Wir bevorzugen die Verwendung eines organischen Amids, wie eines Formamids oder eines Acetamids, oder deren N-Mono- oder N,N-Dimethylderivate, z.B. Dimethylformamid, oder vorzugsweise N-Methylacetamid, N,N-Dimethylacetamid oder N-Methylpyrrolidin oder Tetramethylharnstoff.

[0032] Vorzugsweise liegt eine Base, z.B. eine tertiäre Aminbase, als Katalysator zur Bildung des gemischten Carbonsäureanhydrids vor. Vorzugsweise umfassen Katalysatoren Pyridine, beispielsweise ein Picolin, z.B. 3- oder 4-Picolin, oder ein Lutidin.

[0033] Die Bildung des gemischten Carbonsäureanhydrids kann z.B. bei einer Temperatur von -50 bis 50°C und vorzugsweise von -40 bis 0°C durchgeführt werden.

[0034] Das Produkt aus Schritt i) ist allgemein eine Lösung oder eine Suspension des gemischten Carbonsäureanhydrids, die als solche weiterverwendet werden kann. Falls gewünscht, kann dieses Anhydrid zwischen Schritt i) und Schritt ii) bei etwa -60° bis -20°C gehalten werden.

[0035] Der Schritt ii) ist eine Acylierungsreaktion von 6-APA oder 7-ADCA, welches in Form eines Salzes vorliegt.

[0036] Praktischerweise wird eine Lösung des Salzes von 6-APA oder 7-ADCA zu dem Reaktionsgemisch zugegeben, das durch die Bildung des Carbonsäureanhydrids entstanden ist. Alternativ kann N-silyliertes 6-APA oder 7-ADCA verwendet werden.

[0037] Die Lösungsmittel, die oben als bevorzugt für die Verwendung bei der Bildung des gemischten Carbonsäureanhydrids angegeben sind, liegen daher praktischerweise auch im Acylierungsschritt vor.

[0038] Das Salz von 6-APA oder 7-ADCA ist in Lösung oder Suspension in einem organischen Lösungsmittel, welches mit dem in dem Schritt zur Erzeugung des gemischten Carbonsäureanhydrids verwendeten Lösungsmittelsystem mischbar und nicht halogeniert ist.

[0039] Das zum Lösen oder Suspendieren des Salzes von 6-APA oder 7-ADCA verwendete Lösungsmittelsystem ist vorzugsweise ein Alkanol, z.B. ein (C_1-C_4) Alkanol, wie Ethanol, und vorzugsweise ein (C_{3-4}) Alkanol, wie Butanol oder insbesondere Isopropanol, gegebenenfalls in Kombination mit einem in Schritt i) verwendeten Lösungsmittel.

[0040] Falls gewünscht, kann eine kleine Menge Wasser vorliegen, insbesondere wenn man 6-APA verwendet.

[0041] Falls gewünscht, können kleine Mengen (C_{4-9}) Alkansäure, z.B. 2-Ethylhexansäure, zu dem Gemisch aus dem Salz von 6-APA oder 7-ADCA und dem Lösungsmittel zugegeben werden.

[0042] Bevorzugte Salze von Penicillinen und Cephalosporinen umfassen sekundäre oder tertiäre Aminsalze. Bevorzugte Salze für 6-APA umfassen sekundäre oder tertiäre Amine mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, z.B. (C_{1-4}) Alkylamine, wie Diethylamin, Diisopropylamin, Triethylamin, Diisopropylethylamin (Hunig'sche Base), Triethylamin und vorzugsweise Triethylamin. Bevorzugte Salze von 7-ADCA umfassen 1,8-Diazabicyc-

lo[5,4,0]undec-7-en oder Tetramethylguanidin, wie beispielsweise in der USP 4,405,782 und der USP 4,659,814 beschrieben.

[0043] Geeignete Reaktionstemperaturen für den Acylierungsschritt können von etwa -60°C bis Raumtemperatur sein, vorzugsweise bei oder unter -15°C .

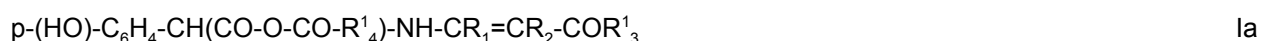
[0044] Das Reaktionsgemisch aus dem Acylierungsschritt kann in herkömmlicher Weise aufgearbeitet werden. Das geschützte 6- α -Aminoacyl-penicillin oder 7- α -Aminoacyl-desacetoxy-cephalosporin kann durch bekannte Verfahren entschützt werden. Die substituierte Vinylgruppe kann durch Hydrolyse in einer wässrigen Säure gespalten werden.

[0045] Das Endprodukt kann auf herkömmliche Weise isoliert werden, indem man den pH-Wert anpasst. Die Reinheit kann sehr hoch sein, z.B. über 98 %. Das isolierte Produkt kann Spuren von Lösungsmittelrückständen enthalten, ist jedoch frei von halogenierten Lösungsmitteln.

[0046] In einer bevorzugten Ausführungsform stellt die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines 7- α -Aminoacyl-desacetoxy-cephalosporins in Abwesenheit eines halogenierten Lösungsmittels bereit, welches die Schritte i) Herstellen eines gemischten Säureanhydrids durch Umsetzen einer N-substituierten Vinyl- α -Aminosäure oder ihres Salzes mit einem geeigneten Acylierungsmittel in einem Methyl-(C_{2-4})Alkylketon, Di-(C_{2-4})Alkylketon, (C_{1-3})Alkansäurebutylester, einem aromatischen Kohlenwasserstoff oder einem Gemisch davon als Lösungsmittel, und in Gegenwart eines Co-Lösungsmittels, ausgewählt aus der Gruppe aus einem organischen Amid, N-Methylpyrrolidon und Tetramethylharnstoff, und (ü) ferner Umsetzen des in Schritt i) gewonnenen gemischten Säureanhydrids mit einem Salz von 7-ADCA oder einem Derivat davon in einem nichthalogenierten Lösungsmittel umfasst.

[0047] Eine weitere bevorzugte erfindungsgemäße Ausführungsform betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Ampicillin oder Amoxicillin, umfassend die Schritte:

(i) Herstellen eines gemischten Carbonsäureanhydrids der Formel:



worin R_1 für eine (C_{1-3})Alkylgruppe,

R_2 für Wasserstoff oder eine (C_{1-3})Alkylgruppe,

R_3^1 für eine (C_{1-4})Alkoxygruppe,

R_4^1 für eine (C_{3-8})Alkylgruppe und

R_5^1 für Wasserstoff oder p-Hydroxy steht, und worin die Aminogruppe und die Carbonylgruppe an der Doppelbindung in cis-Konfiguration gebunden sind,

in einem Methyl-(C_{2-4})Alkylketon, Di-(C_{2-4})Alkylketon, (C_{1-3})Alkansäurebutylester, einem aromatischen Kohlenwasserstoff oder einem Gemisch davon als Lösungsmittel und in Gegenwart eines Co-Lösungsmittels, ausgewählt aus der Gruppe aus einem organischen Amid, N-Methylpyrrolidon und Tetramethylharnstoff,

(ii) Umsetzen des in Schritt i) gewonnenen Gemischs mit einer Lösung aus einem Salz von 6-APA mit einem sekundären oder tertiären Amin in einem organischen Lösungsmittel, das mit dem in Schritt i) verwendeten Lösungsmittelsystem mischbar ist, und

(iii) Isolieren des Produkts durch Behandeln der aus Schritt ii) gewonnenen Lösung mit einer wässrigen Säure und der anschließenden Behandlung mit einer Base.

[0048] Sofern die Herstellung einer der in dem erfindungsgemäßen Verfahren verwendeten Ausgangsmaterialien, z.B. des Dane-Salzes, hier nicht gesondert beschrieben ist, ist diese bekannt oder kann in analoger Weise zu bekannten Verfahren erfolgen.

[0049] Die nachstehenden nicht-beschränkenden Beispiele verdeutlichen die Erfindung. Alle Temperaturen sind in Grad-Celsius angegeben und wurden nicht korrigiert.

[0050] In den Beispielen werden folgende Abkürzungen verwendet:

NBA	n-Butylacetat
IBA	Isobutylacetat
IPA	Isopropanol
MIBK	Methylisobutylketon
Dane-Salz A	Kalium-D-N-(1-ethoxycarbonylpropen-2-yl)- α -aminophenylacetat
Dane-Salz B	Kalium-D-N-(1-methoxycarbonylpropen-2-yl)- α -amino-p-hydroxyphenylacetat
Dane-Salz C	Natium-D-N-(1-methoxycarbonylpropen-2-yl)- α -amino-2-(1,4-cyclohexadien-1-yl)acetat
DBU	1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en

[0051] Die angegebene Ausbeute beruht auf 6-APA oder 7-ADCA als Ausgangsmaterial. Die Reinheit wurde

mittels HPLC auf wasserfreier Basis bestimmt.

[0052] Die Beispiele zeigen in Schritt i) die Bildung des gemischten Carbonsäureanhydrids, in Schritt ii) die Acylierung des beta-Lactams aus dem in Schritt i) gewonnenen Gemisch, ohne Isolierung, und in Schritt iii) die Aufarbeitung, einschließlich Entschützung, wobei das Produkt entsteht.

Beispiel 1

Ampicillin-Trihydrat (Vergleichsbeispiel)

i) 0,03 ml 4-Picolin wurden zu einer Suspension aus 61,3 g Dane-Salz A in 124,9 ml NBA zugegeben. Das gewonnene Gemisch wurde 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und auf -33° abgekühlt; 24,1 ml Pivaloylchlorid wurden zugegeben. Die gewonnene milchige, grünliche Suspension wurde 90 Minuten bei -20° gerührt und auf -45°C abgekühlt, wobei ein Gemisch entstand, welches das gemischte Carbonsäureanhydrid enthielt.

ii) 40 g 6-APA wurden in einem Gemisch aus 48,6 ml IPA, 10,4 ml Wasser und 29,4 ml Triethylamin gelöst und diese Lösung wurde tropfenweise über 45 Minuten bei einer Temperatur von -45 bis -30° zu dem in Schritt i) gewonnenen Gemisch zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde weitere 90 Minuten bei einer Temperatur von -30° bis -35° gerührt.

iii) Das gewonnene rohe, geschützte Ampicillingemisch wurde durch Behandeln mit einem Gemisch aus 289 ml Eiswasser und 39,6 ml konzentrierter HCl aufgearbeitet und 30 Minuten gerührt, während es mit Eis gekühlt wurde. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und die organische Phase mit einem Gemisch aus 5,4 ml konzentrierter HCl und 44,5 ml Wasser rückextrahiert. Die vereinten wässrigen Phasen wurden durch eine Filtrierhilfe filtriert. Der pH-Wert wurde durch die Zugabe von konzentriertem wässrigen Ammoniak auf 4,5 bis 5,0 gebracht. Die im Titel bezeichnete Verbindung wurde gewonnen, indem man das Gemisch über Nacht in einem Kühlschrank stehen ließ, die Kristalle isolierte und sie dann mit 60 ml Eiswasser und 3×50 ml 90 %-igem Aceton wusch und anschließend trocknete. Ausbeute: 61,6 g = 82,4 %, Reinheit: 98,8 %.

Beispiel 2

Ampicillin-Trihydrat (Vergleichsbeispiel)

i) 0,03 ml 4-Picolin und 0,51 g Pivalinsäure wurden zu einer Suspension aus 60,2 g Dane-Salz A in 128,6 ml NBA zugegeben. Das gewonnene Gemisch wurde 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und auf -30° abgekühlt; 24,1 ml Pivaloylchlorid wurden zugegeben. Das Gemisch wurde 60 Minuten bei -20° gerührt. Eine Lösung aus 5,1 g Pivalinsäure in 14,3 ml NBA wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch mit dem gemischten Carbonsäureanhydrid wurde auf -45°C abgekühlt.

ii) 40 g 6-APA wurden in einem Gemisch aus 48,6 ml IPA, 10,3 ml Wasser und 31,4 ml Triethylamin gelöst und diese Lösung wurde tropfenweise über 30 Minuten bei einer Temperatur von -45 bis -40° zu dem in Schritt i) gewonnenen Gemisch zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde weitere 90 Minuten bei einer Temperatur von -30° bis -35° gerührt.

iii) Das gewonnene rohe, geschützte Ampicillingemisch wurde durch Behandeln mit einem Gemisch aus Eiswasser und konzentrierter HCl aufgearbeitet. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase auf pH 4,5 gebracht. Die im Titel bezeichnete Verbindung wurde nach der Filtration, dem Waschen mit 90 %-igem wässrigen Aceton und dem anschließenden Trocknen gewonnen. Ausbeute: 66,34 g = 89%; Reinheit: 98,8 %.

Beispiel 3

Amoxicillin-Trihydrat

i) 78,1 kg Dane-Salz B wurden zu 200 l MIBK zugegeben. 33,7 kg N,N-dimethylacetamid wurden dann zugegeben und danach 175 ml 3-Picolin und dann 1,4 l 2-Ethylhexansäure. Die erhaltene Suspension wurde 15 Minuten bei 20 bis 22° gerührt und dann auf -30°C abgekühlt. 30,8 l Pivaloylchlorid wurden zugegeben. Das Gemisch wurde 60 Minuten bei -13° bis -20° gerührt und dann auf -45° abgekühlt, so dass ein Gemisch entstand, welches das gemischte Carbonsäureanhydrid enthielt.

ii) 50 kg 6-APA wurden in einem Reaktionsgefäß zu 62,5 l IPA, 13 l Wasser und 36,8 l Triethylamin gegeben. Das Gemisch, eine dünne Suspension, wurde bei -34° bis -40° zu dem in Schritt i) gewonnenen Gemisch zugegeben. Das Reaktionsgefäß, welches die 6-APA-Suspension enthielt, wurde mit 20 l MIBK gewaschen und die Waschlösungen wurden zu dem Reaktionsgemisch zugegeben. Die Acylierung erfolgte 90 Minuten bei -30° bis -35° .

iii) Das Reaktionsgemisch aus Schritt ii) wurde zu einem Gemisch aus 653 l Wasser und 50 l konzentrierter HCl zugegeben. Das Acylierungsgefäß wurde mit 30 l MIBK gewaschen und die Waschlösungen wurden zu dem wässrigen Gemisch zugegeben. Zwei-Phasen-Gemisch wurde 10 Minuten bei 5° gerührt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase, welche die Titelverbindung enthielt, wurde filtriert. Der pH-Wert wurde durch die Zugabe von konzentriertem wässrigen Ammoniak bei einer Temperatur von etwa 10° auf 4 bis 5 eingestellt. Die kristalline Suspension ließ man über Nacht stehen. Die Titelverbindung wurde abzentrifugiert und wie in Beispiel 1 gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 81,7 kg = 84,1 % ; Reinheit : 100 %

Beispiel 4

Amoxicillin-Trihydrat

i) 312,6 g Dane-Salz B wurden zu einem Gemisch aus 1000 ml NBA und 71 ml N,N-Dimethylacetamid zugegeben. 0,7 ml 3-Picolin und anschließend 2,6 g Pivalinsäure wurden zugegeben und die erhaltene Suspension auf –30° gekühlt. 123 ml Pivaloylchlorid wurden zugegeben und das Gemisch 1 Stunden bei –20° gerührt. 25,6 g Pivalinsäure wurden zugegeben und die Suspension wurde auf –50° gekühlt, so dass man ein Gemisch erhielt, welches das gemischte Carbonsäureanhydrid enthielt.

ii) Eine Lösung aus 200 g 6-APA in einem Gemisch aus 240 ml IPA, 147 ml Triethylamin und 60 ml Wasser wurde tropfenweise zu dem in Schritt i) gewonnenen Gemisch gegeben, wobei die Temperatur zwischen –50° und –35° gehalten wurde. Das Gemisch wurde dann 90 Minuten bei –35° gerührt.

iii) Das Gemisch wurde in analoger Weise wie in Beispiel 3 aufgearbeitet. Ausbeute: 343,7 g = 88,5 %; Reinheit: 97,7 %.

[0053] Beispiel 4 wurde mit folgenden Änderungen wiederholt:

a) In Schritt i) wurde die gleiche Menge MIBK anstelle von NBA verwendet. Ausbeute: 333,8 g = 87,3 %; Reinheit: 98,7 %.

b) Die gleiche Menge 2-Ethylhexansäure wurde anstelle von Pivalinsäure verwendet. Ausbeute: 87,1 %; Reinheit: 97,7 %.

c) Wie in b), wobei jedoch die gleiche Menge MIBK anstelle von NBA verwendet wurde. Ausbeute: 86,5 %; Reinheit: 97,9 %.

d) Keine Zugabe von Pivalinsäure. Ausbeute: 86,4 %; Reinheit: 98,2 %.

Beispiel 5

Cephadrin

i) 9,26 g Dane-Salz C, 46 ml NBA, 0,74 g N-Methylacetamid und 0,002 ml 4-Picolin wurden gemischt und das Gemisch wurde auf –20 bis –25° abgekühlt. 3,74 ml Benzoylchlorid wurden zugegeben. Das Gemisch wurde 1 Stunden bei –20 bis –25° gerührt und auf –55° abgekühlt, so dass ein Gemisch entstand, welches das gemischte Carbonsäureanhydrid enthielt.

ii) 6 g 7-ADCA, 11 ml NBA und 11 ml IPA wurden bei 20 bis 25° gemischt. Das Gemisch wurde auf 10° abgekühlt. 4,59 ml DBU wurden zugegeben. Das Gemisch wurde 15 Minuten bei 20 bis 25° gerührt, so dass eine gelbe Lösung entstand, die tropfenweise über 20 Minuten bei –50 bis –55° zu dem in Schritt i) gewonnenen Gemisch zugegeben wurde. Das Gemisch wurde 3 Stunden bei –40/–30° gerührt.

iii) Das Gemisch wurde in analoger Weise zu Beispiel 2 aufgearbeitet. Ausbeute: 8,65 g = 84,1 %; Reinheit: 99,5 %.

Beispiel 6

Cefadroxil

i) 10,47 g Dane-Salz B, 25 ml NBA, 28 ml Dimethylformamid, 0,096 ml 4-Picolin wurden gemischt und das Gemisch wurde auf –25 bis –30° abgekühlt. 3,77 ml Benzoylchlorid wurden zugegeben und das erzeugte gemischte Carbonsäureanhydrid wurde in analoger Weise zu Beispiel 5, Schritt i) hergestellt.

ii) 6 g 7-ADCA und 11 ml IPA wurden bei 20 bis 25° gemischt. Das Gemisch wurde auf 10° abgekühlt. 3,69 ml Tetramethylguanidin wurden zugegeben und die Lösung 5 Minuten bei 20 bis 25° gerührt, so dass eine gelbe Lösung entstand. 11 ml NBA wurden zugegeben und dieses Gemisch wurde tropfenweise, in analoger Weise wie in Beispiel 5, Schritt ii) beschrieben, zu dem in Schritt i) gewonnenen Gemisch zugegeben. Die Acylierung erfolgte in analoger Weise zu Beispiel 6, Schritt ii). Die HPLC-Analyse des Gemischs ergab

eine Cefadroxil-Ausbeute über 85 %.

iii) Das Gemisch wurde in analoger Weise wie in Beispiel 1 aufgearbeitet und ermöglicht die Isolierung von Cefadroxil-Dimethylformamid-Solvat. Dieses Solvat wurde durch Behandeln in wässrigem Methanol in Cefadroxil umgewandelt. Reinheit des isolierten Produkts: 99,2 %.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines 6-alpha-Aminoacyl-penicillins oder eines 7-alpha-Aminoacyl-desacetoxy-cephalosporins in Abwesenheit eines halogenierten Lösungsmittels, umfassend die Schritte (i) Herstellen eines gemischten Carbonsäureanhydrids durch Umsetzen einer N-substituierten Vinyl-alpha-Aminosäure oder ihres Salzes mit einem geeigneten Acylierungsmittel in einem Methyl-(C₂₋₄)Alkylketon, Di-(C₂₋₄)Alkylketon, (C₁₋₃)Alkansäurebutylester, einem aromatischen Kohlenwasserstoff oder einem Gemisch davon als Lösungsmittel, und in Gegenwart eines Co-Lösungsmittels, ausgewählt aus der Gruppe aus einem organischen Amid, N-Methylpyrrolidon und Tetramethylharnstoff, (ii) Umsetzen des in Schritt (i) gewonnenen Gemischs mit einer Lösung oder Suspension eines Salzes von 6-APA bzw. 7-ADCA in einem organischen Lösungsmittel, das mit dem in Schritt (i) verwendeten Lösungsmittelsystem mischbar ist, und (iii) Isolieren des gewonnenen 6-alpha-Aminoacyl-penicillins oder 7-alpha-Aminoacyl-desacetoxy-cephalosporins.

2. Verfahren nach Anspruch 1, worin die N-substituierte Vinyl-alpha-Aminosäure eine alpha-Aminosäure ist, worin die Aminogruppe eine Schutzgruppe, ausgewählt aus 1-Methoxycarbonyl-propen-2-yl, 1-Ethoxycarbonyl-propen-2-yl, 1-Acetyl-propen-2-yl, 1-Benzoyl-propen-2-yl, 1-(4-Methoxy-benzoyl)-propen-2-yl oder 1-(2,6-Dimethoxy-benzoyl)-propen-2-yl, trägt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, worin das gemischte Carbonsäureanhydrid der Formel



entspricht, worin

R für eine geeignete Seitenkette,

R₁ für eine (C₁₋₃)Alkyl,

R₂ für Wasserstoff oder eine (C₁₋₃)Alkyl,

R₃ für (C₁₋₄)Alkyl, (C₁₋₄)Alkoxy oder Phenyl, gegebenenfalls durch Alkoxy substituiert, steht,

R₄ für eine aliphatische, alicyclische oder aromatische Gruppe steht.

4. Verfahren nach Anspruch 3, worin R für Phenyl, 4-Hydroxyphenyl oder 1,4-Cyclohexadien-1-yl und R₄ für (C₃₋₈)Alkyl, Phenyl oder 1-Ethylpentyl steht.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin das Acylierungsmittel ein reaktives Säurederivat einer (C₄₋₉)Alkansäure oder Benzoesäure ist.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin das Co-Lösungsmittel in Schritt (i) aus der Gruppe aus Dimethylformamid, N-Methylacetamid, N,N-dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidin und Tetramethylharnstoff ausgewählt ist.

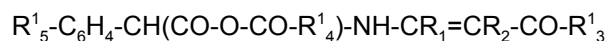
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin die tertiäre Aminbase in Schritt (i) als Katalysator vorliegt.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, worin das organische Lösungsmittel in Schritt (ii), welches mit dem in Schritt (i) verwendeten Lösungsmittelsystem mischbar ist, ein Alkanol ist.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, worin das Salz von 6-APA ein Salz mit einem sekundären oder tertiären Amin mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen und das Salz von 7-ADCA ein Salz mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en oder Tetramethylguanidin ist.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, worin das Lösungsmittel in Schritt (i) Methylisobutylketon, n-Butylacetat oder Isobutylacetat ist.

11. Verfahren zur Herstellung von Ampicillin oder Amoxicillin gemäß Anspruch 1, worin das in Schritt (i) erzeugte gemischte Carbonsäureanhydrid die Formel



(Ia)

hat, worin

R_1 für eine (C_{1-3})Alkylgruppe,

R_2 für Wasserstoff oder eine (C_{1-3})Alkylgruppe,

R_3^1 für eine (C_{1-4})Alkoxygruppe,

R_4^1 für eine (C_{3-8})Alkylgruppe und

R_5^1 für Wasserstoff oder p-Hydroxy steht,

und worin die Aminogruppe und die Carbonylgruppe an der Doppelbindung in cis-Konfiguration gebunden sind, in Schritt (ii) das Salz von 6-APA ein Salz mit einem sekundären oder tertiären Amin ist und in Schritt (iii) das Produkt durch die Behandlung mit einer wässrigen Säure und anschließend einer Base isoliert wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen