



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 09 289 T2** 2006.08.10

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 316 552 B1**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 309/30** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 09 289.2**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 026 916.3**

(96) Europäischer Anmeldetag: **03.12.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **04.06.2003**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **22.02.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **10.08.2006**

(30) Unionspriorität:
2001075991 03.12.2001 KR

(72) Erfinder:
**Lee, Kwang-hyeg702-402 Hwangseongvillage,
463-070 Seongnam Si, Gyeonggi-do, KR; Kim,
46-5, Jin-wan101-205 Woojung Apt., 134-861
Seoul, KR; Choi, Kwang-do, Dongan-gu 431-050
Anyang Si, Gyeonggi-do, KR; Lee,
Sang-ho301-105 Gwanak Seongwon Apt., 431-054
Anyang Si, Gyeonggi-do, KR; Cho, Hong-suk,
467-812 Icheon Si, Gyeonggi-do, KR**

(73) Patentinhaber:
CJ Corp., Seoul/Soul, KR

(74) Vertreter:
**Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert,
80539 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR**

(54) Bezeichnung: **Laktonisierungsverfahren bei der Herstellung von Statinen**

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

TECHNISCHES GEBIET

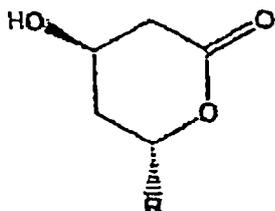
[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Lactonisierung von Mevinsäure oder homologen Verbindungen davon. Insbesondere betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Lovastatin und Simvastatin in hoher Ausbeute, umfassend die Schritte (1) Durchführung der Lactonisierung von Mevinsäure und homologen Verbindungen davon in Gegenwart eines gemischten organischen Lösungsmittels ohne einen Säurekatalysator unter Stickstoffspülung; (2) Herstellung von Kristallen; und (3) Trennung von Lovastatin und Simvastatin in hoher Reinheit.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

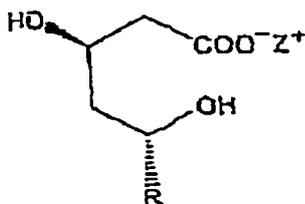
[0002] Hypercholesterinämie ist bekannt als ein Hauptrisikofaktor für ischämische Herzerkrankung, wie Arteriosklerose. Gallensäure-Sequestrationsmittel wurden zur Behandlung dieser Erkrankungen verwendet. Jedoch erfüllt diese Therapie selten all die Anforderungen, selbst wenn sie wirksam erscheint. Dieses Arzneimittel sollte in einer großen Menge, nämlich mehreren g auf einmal verabreicht werden.

[0003] Gegenwärtig sind Lovastatin und homologe Verbindungen davon und Simvastatin kommerziell erhältlich als hochwirksame therapeutische Mittel für Anti-Hypercholesterinämie. Sie unterdrücken HMG-CoA-Reduktase, wodurch die Cholesterinbiosynthese gehemmt wird. Über diese Verbindungen, sogenannte Statine, wird berichtet, dass sie in einer Dihydroxylsäureform mit einer offenen Ringstruktur vorliegen, wie in Formel 2 dargestellt, und in einer Lactonform existieren, wie in Formel 1 dargestellt.

<Formel 1 >

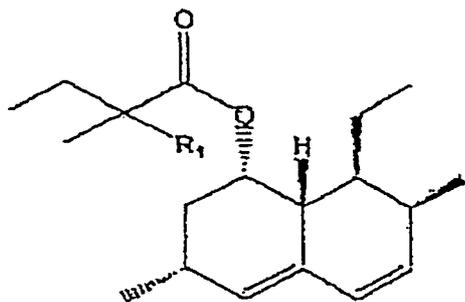


<Formel 2 >



[0004] Hierin ist Z Wasserstoff, Ammonium oder ein Metallkation, R ist ein Rest der Formel 3 und R₁ ist Wasserstoff oder CH₃.

<Formel 3 >



[0005] Es ist bekannt, dass Statine in einer Dihydroxylsäureform physiologisch wirksam sind, gewöhnlich aber in Lactonform Patienten verabreicht werden. Daher ist es erforderlich, ein effizientes Verfahren für die

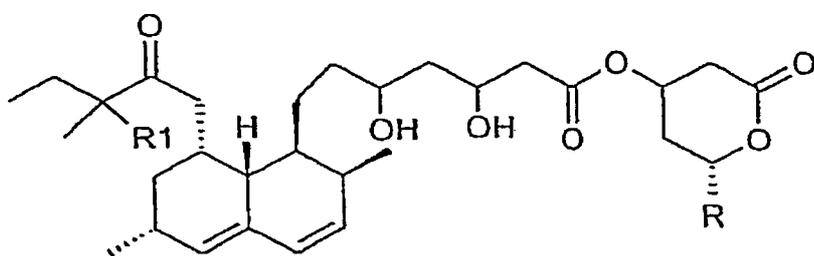
Durchführung einer Lactonisierung in hoher Produktausbeute zu entwickeln. Da die Lactonisierung ein Gleichgewichtsprozess ist, sollten spezielle Maßnahmen ergriffen werden, um das Gleichgewicht in Richtung Lactone zu verschieben, wie in der Reaktionsgleichung 1 dargestellt, um lactonisierte Produkte in hoher Ausbeute herzustellen.

<Reaktionsgleichung 1>

Dihydroxylsäure (oder Ammoniumsalz) \rightleftharpoons Lacton + H₂O (+NH₃)

[0006] In der US-PS 4,820,850 wird azeotrope Destillation oder Stickstoffspülung benutzt, um die Lactonisierung durch Entfernung von Nebenprodukten der Reaktion (Wasser oder Ammoniak) aus dem Reaktionsgemisch zu vervollständigen. Jedoch bestehen mehrere Nachteile. Diese bestehen darin, dass im Allgemeinen in Toluol als Lösungsmittel unter Rückfluss erhitzt wird und auf eine hohe Temperatur (110°C) erhitzt wird. Bei einer solch hohen Temperatur erfolgt eine Wechselwirkung der lactonisierten Produkte untereinander und dies hat einen Anstieg der Menge an Heterodimeren, wie in Formel 1a dargestellt, zur Folge.

<Formel 1a>



[0007] Hierin sind R und R₁ wie vorstehend definiert.

[0008] Hierbei erreicht der Gehalt an Heterodimeren typischerweise etwa 0,4%. Es ist schwierig, dieses Heterodimer aus den gewünschten Lactonprodukten zu entfernen, selbst wenn eine sehr präzise Rekrystallisationstechnik angewendet wird. Für den Fall, dass diese Art an Heterodimeren vorliegt, sinkt praktisch die Gesamtproduktausbeute und die Reinheit der Lactonprodukte. Daher wird das Reaktionsgemisch vor der Verwendung stark verdünnt, um die Bildung von Heterodimeren zu minimieren. Jedoch ist dies auch nachteilig für die Effizienz der Reaktion.

[0009] Des Weiteren hat die koreanische Patentpublikation Nr. 97-11286 (US-PS Nr. 4,916,239) ein weiteres Verfahren zur Herstellung von Lactonen offenbart, bei dem ein organisches Lösungsmittel im Gemisch mit Wasser mit einem ausreichend unterschiedlichen Lösungsvermögen für Hydroxylat und Lacton verwendet wurde. Konkret wurden die getrennten Hydroxylate von Mevinsäure oder homologen Verbindungen davon oder die Derivate der Ammoniumsalze oder Metallsalze umgesetzt mit einer bzw. einem ausgewählt aus Essigsäure, einem Vermittler bzw. Beschleuniger und starkem Säurekatalysator und anschließend bildete sich ein Gleichgewicht zwischen dem getrennten Hydroxylat und dem Lacton. Danach wurde Wasser in einer ausreichenden Menge zugegeben, um das Lacton vollständig auszukristallisieren. Leider sollen in diesem Verfahren starke Säuren, wie Methansulfonsäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Trifluoressigsäure und dergleichen, in einem Bereich von 1,2 ~ 1,5 M verwendet werden und auch starke Basen sollen zugegeben werden in einer großen Menge, um die Lösung zu neutralisieren. Daher steht dieses Verfahren für die industrielle Anwendung in großem Maßstab nicht zur Verfügung und zudem ist es sehr schädlich für die Umwelt. Des Weiteren soll noch extra Wasser eingemischt werden, um die Lactonisierung zu vervollständigen. Dies induziert jedoch nochmals die Kristallisation an den bestehenden Kristallen, die dadurch inhomogen werden. Des Weiteren bestehen einige andere Probleme. Das Verfahren könnte nicht effektiv sein, wenn das resultierende Produkt sorgfältig filtriert wird. Dann benötigt das Verfahren für die Umsetzung und die Aufarbeitung sehr lange Zeit im Bereich von 9 ~ 12 Stunden, wodurch die Produktausbeute verringert wird. Des Weiteren enthält das gemäß dem vorstehenden Verfahren hergestellte Lactonprodukt nach wie vor Heterodimere in einer Menge von weniger als 0,2%, typischerweise in einer Menge von etwa 0,15%. Um das vorstehende herkömmliche Verfahren zu verbessern, beschreibt die US-PS Nr. 5,917,058 ein Verfahren zur Herstellung von Lactonen, bei dem die Dihydroxygruppen der Statine oder homologer Verbindungen davon, insbesondere in Form eines Ammoniumsalzes, mit einem Essigsäuremedium umgesetzt werden, ohne einen zusätzlichen sauren Katalysator und zusätzliche Wasser- oder Ammoniak-Entfernungsschritte, bei 35 bis 40°C. Danach wird ein Lösungsmittel zugegeben, in dem sich die Lactone nicht lösen, einschließlich Wasser, Hexan, Cyclohexan oder dergleichen, um die Lactone zu bilden. Jedoch wird bei diesem Verfahren Essigsäure als Lösungsmittel in einer 3- bis 7-fach

höheren Menge als die des Reaktanten verwendet und muss mit Basen neutralisiert werden, und es bildet sich ein neutrales Salz (Ammoniumacetat) und verbleibt in den letztendlich erhaltenen Lactonverbindungen. Daher ist ein zusätzliches Umkristallisationsverfahren erforderlich, welches aufwändig und nicht ökonomisch ist. Die Lactonverbindung und ihre neutralen Salze existieren in einem Mischzustand und können nicht sauber filtriert werden und das Herstellungsverfahren wird ineffizient. Des Weiteren kann eine zusätzliche Verunreinigung beobachtet werden, gebildet aus der 3-Hydroxygruppe des Cyclolactonrings durch Dehydratation unter sauren Bedingungen und im erwärmten Zustand, da nur Essigsäure als Lösungsmittel verwendet wird. Diese Verunreinigung kann nicht einfach entfernt werden, selbst durch Umkristallisation, und kann die Reinheit und die Produktausbeute der Lactonverbindungen verringern.

[0010] Daher offenbaren die US-PSen Nr 4,916,239 und Nr. 5,917,058, dass die Lactonisierung bei einer niedrigen Temperatur wegen der organischen oder anorganischen Säure durchgeführt wird. Jedoch ist es eingeschränkt in Bezug auf die Verringerung der Menge an Heterodimeren. Sobald die Lactonisierung erfolgt ist, ist es unmöglich, die Heterodimeren zu verringern, da die im Reaktanten anwesenden H⁺-Ionen mit der Carbonylgruppe des Lactonrings reagieren und Heterodimere mit anderen Lactonprodukten bilden.

[0011] Internationale Patentanmeldung WO 02/094804, die Stand der Technik gemäß Artikel 54(3) EPÜ ist, offenbart ein Verfahren zur Herstellung von Simvastatin, umfassend das Erhitzen der entsprechenden nicht-lactonisierten Hydroxysäure oder des Ammoniumsalzes davon in einem organischen Lösungsmittel, ausgewählt aus Xylole, Ethylbenzol und Gemischen davon, bei einer Temperatur von 130–140°C.

[0012] Wie vorstehend erläutert, ist es erforderlich, ein neues Verfahren zur Herstellung von Lactonverbindungen in hoher Reinheit zu entwickeln. Genauer gesagt sollte, da die Lactonverbindungen in einer Gleichgewichtsreaktion aus Mevinsäure oder homologen Verbindungen davon hergestellt werden, das Nebenprodukt (Wasser und Ammoniak) aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden, so dass das Herstellungsverfahren vollständig erfolgt. Durch dieses Verfahren wird die Lactonverbindung in einer hohen Ausbeute erhalten und die Menge an resultierenden Heterodimeren wird verringert.

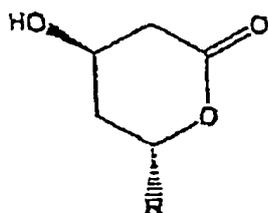
OFFENBARUNG DER ERFINDUNG

[0013] Die Erfinder haben Anstrengungen auf diesem technischen Gebiet unternommen, um die vorstehend genannten und weitere Nachteile bei den vorstehend beschriebenen Herstellungsverfahren zu überwinden. Als Ergebnis haben die Erfinder ein vortreffliches Verfahren für die Lactonisierung bei der Herstellung von Statinen entwickelt und haben die existierenden Probleme gelöst und die vorliegende Erfindung erfolgreich abgeschlossen.

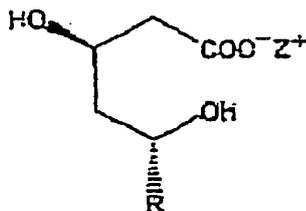
[0014] Daher liegt der vorliegenden Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von Lactonverbindungen bereitzustellen, bei dem der Gehalt an Heterodimeren deutlich verringert wird und das bequem und ökonomisch ist.

[0015] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Lactonisierung von Mevinsäure oder homologen Verbindungen davon. Insbesondere betrifft die vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1, umfassend die Schritte (1) Durchführung der Lactonisierung einer Verbindung der Formel 2 in Gegenwart eines gemischten organischen Lösungsmittels ohne einen Säurekatalysator unter Stickstoffspülung, und anschließend (2) Überführung des Lactonprodukts in Kristallform.

<Formel 1 >

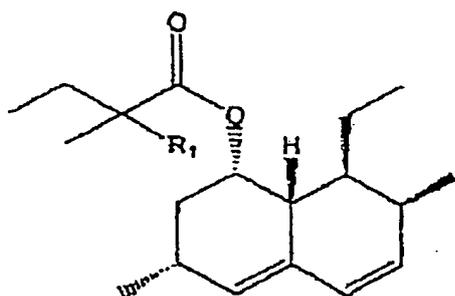


<Formel 2>



[0016] Hierin ist Z Wasserstoff, Ammonium oder ein Metallkation, R ist ein Rest wie in Formel 3 angegeben und R₁ ist H oder CH₃.

<Formel 3>



[0017] Insbesondere stellt die vorliegende Erfindung die Verbindung der Formel 1 bereit, vorzugsweise 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-Dimethylbutyryloxy)-2(S),6(R)-dimethyl-1,2,6,7,8,8a(R)-hexahydronaphthyl]-1(S)ethyl]-4(R)-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on, das Heterodimer-Verunreinigungen von weniger als 0,05% enthält.

[0018] Nachstehend wird die vorliegende Erfindung genauer erläutert.

[0019] In der vorliegenden Erfindung ist das gemischte organische Lösungsmittel ein Gemisch aus mehr als zwei Lösungsmitteln, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Toluol, Ethylacetat, Isopropylacetat, Dichlormethan, Chloroform, Tetrahydrofuran und Aceton, oder das gemischte organische Lösungsmittel ist ein Gemisch aus Toluol und Acetonitril oder aus Dichlormethan und Acetonitril.

[0020] In diesem Moment bzw. gegenwärtig wird das gemischte organische Lösungsmittel vorzugsweise in einem Volumenverhältnis von 1:1 gemischt.

[0021] Konkret kann gemäß der vorliegenden Erfindung unter Verwendung des gemischten organischen Lösungsmittels der Gehalt an Heterodimeren der Formel 1a, die aus der Veresterung der 3-Hydroxygruppe des 3-Hydroxylactons und separaten Säuren gebildet werden, im Vergleich zu Ergebnissen des Standes der Technik deutlich verringert werden.

[0022] Vorzugsweise erfolgt die Lactonisierung unter Stickstoffspülung bei Rückflusstemperatur und insbesondere für etwa 3 Stunden.

[0023] Das Kristallisations-Lösungsmittel kann eines oder ein Gemisch sein, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Wasser, Ethanol, Isopropylalkohol, Acetonitril, Aceton, Dichlorethan oder Chloroform. Vorzugsweise kann das Gemisch ein Lösungsmittelgemisch aus Ethanol und Wasser oder ein Lösungsmittelgemisch aus Toluol und Cyclohexan sein.

[0024] Vorzugsweise umfasst das Lösungsmittelgemisch mit einer Menge an Lösungsmittel für die Kristallisation 8 ~ 10 Gew.-Teile Wasser und 8 ~ 10 Gew.-Teile Ethanol, oder umfasst 2 ~ 3 Gew.-Teile Toluol und 19 ~ 21 Gew.-Teile Cyclohexan pro 1 Gew.-Teil an Dihydroxysäure, einem Statin-Ammoniumsalz und homologen Verbindungen davon. Für den Fall, dass die Lösungsmittelmengen an Wasser/Ethanol und Toluol/Cyclohexan die angegebenen Bereiche übersteigen, können die Verunreinigungen gemäß der vorliegenden Erfindung nicht leicht entfernt werden und ebenso verschwinden die kristallinen Eigenschaften des Feststoffs, was nachteilig ist.

BESTE AUSFÜHRUNGSFORM DER ERFINDUNG

[0025] Praktische und gegenwärtig bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind in den nachfolgenden Beispielen dargestellt.

[0026] Jedoch ist für den Durchschnittsfachmann ersichtlich, dass unter Berücksichtigung der vorliegenden Offenbarung Modifikationen und Verbesserungen innerhalb der Idee und des Bereichs der vorliegenden Erfindung durchgeführt werden können.

<Beispiel 1> Herstellung von

6(R)-[2-[8(S)-(2,2-Dimethylbutyloxy)-2(S),6(R)-dimethyl-1,2,6,7,8,8a(R)-hexahydronaphthyl]-1(S)ethyl]-4(R)-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on (Simvastatin)

[0027]

Ammonium-7-[1,2,6,7,8,8a(R)-hexahydro-2(S),6(R)-dimethyl-8(S)-(2,2-dimethylbutyloxy)-1(S)-naphthyl]-3(R),5(R)-dihydroxyheptanoat (2,42 g, 5,3 mmol) wurde unter Stickstoffspülung bei 80°C 3 Stunden in einem Gemisch von Toluol (50 ml) und Acetonitril (50 ml) unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 25°C abgekühlt und 2,4 g Aktivkohle wurden zugesetzt. Anschließend wurde das umgesetzte Produkt 30 Minuten gerührt, filtriert und unter vermindertem Druck bezüglich Toluol destilliert, derart, dass ein 5 ml-Volumen der verbleibenden Lösung erhalten wurde. Diese Lösung wurde mit 50 ml Cyclohexan gemischt und 3 Stunden gerührt. Die dabei erhaltenen Kristalle wurden abfiltriert, unter Verwendung von 20 ml Toluol/Cyclohexan (1:10 (V/V)) gewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet. Als Ergebnis wurden 2,12 g der Verbindung (Ausbeute: 94,9%) der vorliegenden Erfindung in einer Reinheit von 99% (HPLC) erhalten. Hierbei erreichte die Menge an Heterodimeren 0,02%.

<Beispiel 2> Herstellung von

6(R)-[2-[8(S)-(2,2-Dimethylbutyloxy)-2(S),6(R)-dimethyl-1,2,6,7,8,8a(R)-hexahydronaphthyl]-1(S)ethyl]-4(R)-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on (Simvastatin)

[0028]

Ammonium-7-[1,2,6,7,8,8a(R)-hexahydro-2(S),6(R)-dimethyl-8(S)-(2,2-dimethylbutyloxy)-1(S)-naphthyl]-3(R),5(R)-dihydroxyheptanoat (2,42 g, 5,3 mmol) wurde unter Stickstoffspülung bei 80°C 3 Stunden mit einem Gemisch aus Dichlorethan (50 ml) und Acetonitril (50 ml) unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 25°C abgekühlt und 2,4 g Aktivkohle wurden zugegeben. Anschließend wurde das umgesetzte Produkt 30 Minuten gerührt, filtriert und unter vermindertem Druck destilliert. Danach wurden 21,2 ml Ethanol zu der verbleibenden Lösung gegeben und es wurde auf 40°C erhitzt. Danach wurde ordentlich mit 21,2 ml Wasser vermischt und es wurde 30 Minuten gerührt. Damit sich Kristalle bildeten, wurde die resultierende Lösung auf 4°C abgekühlt und 2 Stunden gerührt. Die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert, unter Verwendung von etwa 20 ml eines Lösungsmittelgemisches aus Wasser/Ethanol (1:1 (V/V)) bei 4°C gewaschen und sodann im Vakuum bei 40°C getrocknet. Als Ergebnis wurden 1,97 g (Ausbeute: 88,2%) der erfindungsgemäßen Verbindung in einer Reinheit von 99% (HPLC) erhalten. Hierbei erreichte die Menge an Heterodimeren 0,02%.

<Beispiel 3> Herstellung von

6(R)-[2-[8(S)-(2-Methylbutyloxy)-2(S),6(R)-dimethyl-1,2,6,7,8,8a(R)-hexahydronaphthyl]-1(S)ethyl]-4(R)-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on (Lovastatin)

[0029] Ammonium-7-[1,2,6,7,8,8a(R)-hexahydro-2(S),6(R)-dimethyl-8(S)-(2-methylbutyloxy)-1(S)-naphthyl]-3(R),5(R)-dihydroxyheptanoat (2,42 g, 5,5 mmol) wurde als Ausgangsmaterial verwendet. Die weitere Vorgehensweise entsprach der wie in Beispiel 1 beschrieben und es wurde die erfindungsgemäße Verbindung hergestellt. Als Ergebnis wurden 2,1 g (Ausbeute: 93,0%) der erfindungsgemäßen Verbindung in 99,0%iger Reinheit (HPLC) erhalten. Hierbei erreichte die Menge an Heterodimeren 0,01%.

<Beispiel 4> Herstellung von

6(R)-[2-[8(S)-(2-Methylbutyloxy)-2(S),6(R)-dimethyl-1,2,6,7,8,8a(R)-hexahydronaphthyl]-1(S)ethyl]-4(R)-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on (Lovastatin)

[0030] Ammonium-7-[1,2,6,7,8,8a(R)-hexahydro-2(S),6(R)-dimethyl-8(S)-(2-methylbutyloxy)-1(S)-naphthyl]-3(R),5(R)-dihydroxyheptanoat (2,42 g, 5,5 mmol) wurde als Ausgangsmaterial verwendet. Anschließend wurde das weitere Verfahren, wie in Beispiel 2 beschrieben, durchgeführt, um die erfindungsgemäße Verbindung herzustellen. Als Ergebnis wurden 2,1 g (Ausbeute 93,5%) der erfindungsgemäßen Verbindung in

99,1%iger Reinheit (HPLC) erhalten. Hierbei erreichte die Menge an Heterodimeren 0,02%.

INDUSTRIELLE ANWENDBARKEIT

[0031] Gemäß der vorliegenden Erfindung können Lovastatin und Simvastatin in hoher Reinheit und hoher Ausbeute hergestellt werden und insbesondere kann die Menge an Heterodimeren als Nebenprodukt deutlich reduziert werden auf weniger als 0,5% und im Allgemeinen weniger als 0,02%, wobei das gesamte Verfahren bequem und ökonomisch ist.

[0032] Für den Durchschnittsfachmann ist ersichtlich, dass solche äquivalenten Ausführungsformen nicht von der Idee und dem Bereich der Erfindung, wie sie in den folgenden Ansprüchen angegeben ist, abweichen.

Patentansprüche

1. Herstellungsverfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 1, umfassend die Schritte:

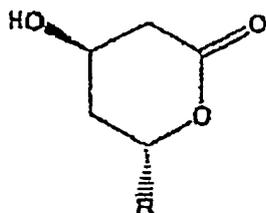
(1) Durchführung der Lactonisierung einer Verbindung der Formel 2 in Gegenwart eines organischen Lösungsmittelgemisches ohne einen Säurekatalysator unter Stickstoffspülung; wobei das organische Lösungsmittelgemisch

(a) ein Gemisch aus mehr als zwei Lösungsmitteln, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Toluol, Ethylacetat, Isopropylacetat, Dichlormethan, Chloroform, Tetrahydrofuran und Aceton; oder

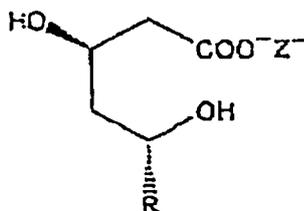
(b) ein Gemisch aus Toluol und Acetonitril oder Dichlormethan und Acetonitril ist; und

(2) Überführung des Lactonprodukts in Kristallform

<Formel 1>

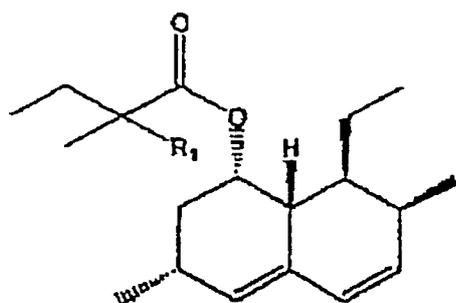


<Formel 2>



worin Z Wasserstoff, Ammonium oder ein Metallkation ist, R ein Rest der Formel 3 ist und R₁ H oder CH₃ ist Ammonium oder ein Metallkation

<Formel 3>



2. Herstellungsverfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel 1 gemäß Anspruch 1, wobei das organische Lösungsmittelgemisch in einer Menge von 40 Gew.-Teilen pro 1 Gew.-Teil der Verbindung der Formel 2 verwendet wird.

3. Herstellungsverfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel 1 gemäß Anspruch 1, wobei bei dem Schritt der Überführung des Lactonprodukts in Kristallform mehr als ein Lösungsmittel verwendet wird, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasser, Ethanol, Isopropylalkohol, n-Hexan, Cyclohexan, Toluol, Ethylacetat, Isopropylacetat, Acetonitril, Aceton, Dichlorethan und Chloroform.

4. Herstellungsverfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel 1 gemäß Anspruch 3, wobei das Lösungsmittel ein Lösungsmittelgemisch ist, umfassend 8 ~ 10 Gew.-Teile Wasser und 8 ~ 10 Gew.-Teile Ethanol, oder ein Lösungsmittelgemisch, umfassend 2 ~ 3 Gew.-Teile Toluol und 19 ~ 21 Gew.-Teile Cyclohexan pro 1 Gew.-Teil der Verbindung der Formel 2.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen