



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: C 07 D 499/16
C 07 D 499/64
C 07 D 501/14

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ PATENTSCHRIFT A5

618 981

<p>⑰ Gesuchsnummer: 12361/75</p> <p>⑳ Anmeldungsdatum: 24.09.1975</p> <p>⑳ Priorität(en): 25.09.1974 GB 41610/74</p> <p>㉔ Patent erteilt: 29.08.1980</p> <p>④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 29.08.1980</p>	<p>⑦③ Inhaber: Beecham Group Limited, Brentford/Middx (GB)</p> <p>⑦② Erfinder: Ian David Camburn, Sompting/Worthing/Sussex (GB) Antony Rodney Berry, Durrington/Worthing/Sussex (GB)</p> <p>⑦④ Vertreter: Bovard & Cie., Bern</p>
---	---

⑤④ **Verfahren zur Herstellung von Salzen von Beta-Lactam-Antibiotika.**

⑤⑦ Es wird das Natrium- oder Kaliumsalz eines β -Lactam-Antibiotikums hergestellt, das in der Acylamino-Seitenkette in Stellung 6 des Penicillin- oder in Stellung 7 des Cephalosporinrings eine α -Aminogruppe enthält, durch Aufschlänmen des Antibiotikums in Form des Zwitterions in einem mindestens ein niederes Alkanol enthaltenden organischen Lösungsmittelsystem, Lösen des aufgeschlänmten Antibiotikums durch Zugabe von Natrium- oder Kalium-Hydroxid oder eines niederen Natrium- oder Kalium-Alkoxids und Ausfällen des entstandenen Salzes durch Zugabe eines organischen Lösungsmittels aus der Lösung. Das Verfahren weist gegenüber bisher bekannten Verfahren den Vorteil auf, dass man nicht zuerst das Aminsalz herstellen muss und dass daher sowohl die Ausbeuten als auch die Reinheit des Endproduktes verbessert wird.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung des Natrium- oder Kaliumsalzes eines β -Lactam-Antibiotikums, das in der Acylamino-Seitenkette in Stellung 6 des Penicillin- oder in Stellung 7 des Cephalosporinrings eine α -Aminogruppe enthält, dadurch gekennzeichnet, dass man

- das Antibiotikum in Form des Zwitterions in einem mindestens ein niederes Alkanol enthaltenden organischen Lösungsmittelsystem aufschlämmt,
- das aufgeschlämmte Antibiotikum durch Zugabe von Natrium- oder Kaliumhydroxid oder eines niederen Natrium- oder Kaliumalkoxids löst,
- das entstandene Salz durch Zugabe eines organischen Lösungsmittels aus der Lösung ausfällt und
- den Niederschlag isoliert.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung des Natrium- oder Kaliumsalzes von 6-[D- α -Amino- α -(p-Hydroxyphenyl)-acetamido]-penicillansäure.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in Stufe a) als niederes Alkanol, Methanol, Äthanol oder Isopropanol verwendet.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in Stufe a) Methanol als niederes Alkanol verwendet und in Stufe b) das Antibiotikum durch Zugabe von Natriummethoxid löst.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in Stufe c) als organisches Lösungsmittel Methylendichlorid verwendet.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in Stufe a) das Antibiotikum, insbesondere 6-[D- α -Amino- α -(p-Hydroxyphenyl)-acetamido]-penicillansäure, in einem Gemisch von Methylendichlorid und Methanol aufschlämmt und in Stufe b) das Natrium- oder Kaliummethoxid bei einer Temperatur unter 0°C zugibt.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man in Stufe b) die Base bei einer Temperatur unter -10°C, vorzugsweise bei -20 bis -25°C zugibt.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Salzen von β -Lactam-Antibiotika, die eine α -Aminogruppe in der Acylamino-Seitenkette enthalten.

Bisher wurden Alkalimetallsalze von amphoteren β -Lactam-Antibiotika, wie Ampicillin (α -Aminobenzylpenicillin), Amoxycillin (6-[D- α -Amino- α -(p-Hydroxyphenyl)-acetamido]-penicillansäure) und Cephaloglycin [7-(D- α -Amino- α -phenylacetamido)-cephalosporansäure], durch Umsetzen eines Alkalimetallsalzes und eines Aminsalzes des Antibiotikums in einem organischen Lösungsmittel hergestellt. Dieses Verfahren gibt zwar zufriedenstellende Ergebnisse, insbesondere wenn man in einem wasserfreien Reaktionsmedium arbeitet (siehe z.B. GB-PS 1 286 199), die Reinheit des Produkts lässt jedoch gelegentlich zu wünschen übrig. Ausserdem war die Verwendung von Aminen zur Lösung des Antibiotikums vor der Umsetzung hinderlich für eine Verbesserung der Verfahren.

Aufgabe der Erfindung war es daher, ein Verfahren zur Herstellung von Alkalimetallsalzen von β -Lactam-Antibiotika zur Verfügung zu stellen, bei dem man nicht zuerst das Aminsalz herstellen muss und das daher sowohl in bezug auf Ausbeuten und Reinheit des Endprodukts günstiger ist.

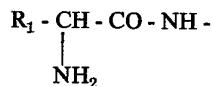
Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung des Natrium- oder Kaliumsalzes eines β -Lactam-Antibiotikums, das in der Acylamino-Seitenkette eine α -Aminogruppe enthält, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man

- das Antibiotikum in Form des Zwitterions in einem min-

denstens ein niederes Alkanol enthaltenden organischen Lösungsmittelsystem aufschlämmt,

- das aufgeschlämmte Antibiotikum durch Zugabe von Natrium- oder Kaliumhydroxid oder eines niederen Natrium- oder Kaliumalkoxids löst,
- das entstandene Salz durch Zugabe eines organischen Lösungsmittels aus der Lösung ausfällt und
- den Niederschlag isoliert.

Dieses Verfahren kann man bei halbsynthetischen Penicillinen oder Cephalosporinen verwenden, die einen Rest der Formel



in Stellung 6 des Penicillinrings oder Stellung 7 des Cephalosporinrings enthalten. In dieser Formel bedeutet R_1 einen Phenyl-, Cyclohexadienyl-, Thienyl- oder p-Hydroxyphenylrest. Das erfindungsgemässe Verfahren ist somit besonders für die Herstellung von Alkalimetallsalzen von Ampicillin, Amoxycillin, Cephaloglycin, Cephadrin (7-[D- α -Amino- α -(cyclohexadienyl)-acetamido]-desacetoxy-cephalosporansäure) und Cephalixin [7-(D- α -Amino- α -phenylacetamido)-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure] geeignet. Ganz besonders geeignet ist das erfindungsgemässe Verfahren für die Herstellung von Alkalimetallsalzen von β -Lactam-Antibiotika, in denen R_1 einen Hydroxyphenylrest bedeutet.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist besonders für die Herstellung des Natrium- oder Kaliumsalzes von Amoxycillin geeignet. Die in dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellten Amoxycillinsalze sind wesentlich reiner als solche, die nach herkömmlichen Verfahren hergestellt wurden.

Der Ausdruck «niedere» bedeutet, dass die Verbindung unter 9 Kohlenstoffatome, insbesondere unter 6 Kohlenstoffatome enthält.

Das in Stufe a) des erfindungsgemässen Verfahrens verwendete Lösungsmittelsystem enthält im allgemeinen 10 bis 70 Volumenprozent, insbesondere 25 bis 60 Volumenprozent, vorzugsweise 30 bis 50 Volumenprozent niederes Alkanol. Als Alkanol geeignet sind z.B. Methanol, Äthanol, n-Propanol, Isopropanol und Butanole. Besonders geeignet sind Methanol, Äthanol und n-Propanol. Man kann zwar auch Alkanolgemische verwenden, sie sind jedoch nicht bevorzugt. Als weiteres Lösungsmittel enthalten die im erfindungsgemässen Verfahren verwendeten Lösungsmittelsysteme mindestens ein herkömmliches inertes organisches Lösungsmittel, wie Kohlenwasserstoffe, chlorierte Kohlenwasserstoffe oder Ketone. Die Lösungsmittel werden vorteilhafterweise so vermischt, dass das Endsystem mindestens 10% Alkanol enthält und eine Dielektrizitätskonstante von mindestens 8, insbesondere von mindestens 12 hat. Als Lösungsmittelsystem bevorzugt ist ein Gemisch von Methylendichlorid und Methanol, welches besonders zweckmässig Methanol in den bevorzugten Konzentrationen enthält, wie vorstehend angegeben.

In Stufe a) des erfindungsgemässen Verfahrens beträgt die Konzentration des Antibiotikums in der Aufschlämmung im allgemeinen 5 bis 20 g/100 ml, insbesondere 8 bis 15 g/100 ml, z.B. etwa 10 bis 12 g/100 ml.

In Stufe b) des erfindungsgemässen Verfahrens verwendet man geeigneterweise als Base ein niederes Natrium- oder Kaliumalkoxid, wie ein Methoxid, Äthoxyd oder Isopropoxid. Im allgemeinen leitet sich das Alkoxid von dem in Stufe a) des erfindungsgemässen Verfahrens als Lösungsmittel verwendeten Alkanol ab. Die der Aufschlämmung zuzugebende Base wird normalerweise in einem inerten organischen Lösungsmittelsystem, wie einem chlorierten Kohlenwasserstoff, gegebenenfalls in Kombination mit einem Alkanol, suspendiert

oder gelöst. Bevorzugte Basen sind Natriummethoxid und Kaliummethoxid.

Stufe b) des erfindungsgemässen Verfahrens sollte bei einer Temperatur unter 25°C, bzw. unter 15°C, insbesondere unter 0°C, und vorzugsweise unter -10°C, z.B. bei etwa -20 bis -25°C, durchgeführt werden.

Das molare Verhältnis von vorhandenem Antibiotikum zur Base sollte nicht unter 0,9 : 1 und nicht über 1 : 1,1 liegen. Vorzugsweise ist die Base nicht im Überschuss vorhanden.

In Stufe c) des erfindungsgemässen Verfahrens sollte das zur Lösung zugegebene Lösungsmittel (oder die zum Lösungsmittel zugegebene Lösung) so beschaffen sein, dass die Fähigkeit des Systems Wasserstoffbindungen zu bilden durch die Zugabe des Lösungsmittels vermindert wird, im allgemeinen durch Zugabe eines Lösungsmittels, das eine niedrigere Dielektrizitätskonstante hat als die Lösung. Geeignete Lösungsmittel sind inerte organische Lösungsmittel, wie Kohlenwasserstoffe, chlorierte Kohlenwasserstoffe, Ketone, jedoch nicht Aceton, niedere Alkanole und Gemische dieser Lösungsmittel.

Reine Alkanole sind im allgemeinen keine geeigneten Lösungsmittel für diese Stufe des erfindungsgemässen Verfahrens, es sei denn, das in Stufe a) und b) verwendete Alkanol ist Methanol oder Äthanol und man verwendet in Stufe c) ein Propanol oder ein höheres Alkanol. Doch auch in diesem Fall wird vorzugsweise das zuzugabende Alkanol mit mindestens einem Lösungsmittel vermischt, das keine Wasserstoffbindungen bildet.

Die Stufe c) des erfindungsgemässen Verfahrens wird normalerweise bei niedriger Temperatur, z.B. unter 15°C, insbesondere unter 5°C und vorzugsweise unter 0°C, z.B. bei etwa -5°C, durchgeführt.

Die Isolierung des Niederschlags in Stufe d) des erfindungsgemässen Verfahrens kann nach jedem herkömmlichen Verfahren durchgeführt werden, im allgemeinen wird jedoch die Filtration wegen der leichten Anwendung bevorzugt. Das Produkt wird in der für die Isolierung von halbsynthetischen Antibiotika herkömmlichen Weise getrocknet, z.B. durch Durchleiten eines trockenen Luftstroms.

Vorzugsweise werden die Stufen a), b, und c) des erfindungsgemässen Verfahrens in Abwesenheit beträchtlicher Mengen Wasser durchgeführt. Die besten Ergebnisse erhält man unter Verwendung von trockenen Reagentien, z.B. bei einem Wassergehalt der Lösungsmittel unter 0,2%. Man kann trockene Reagentien verwenden und/oder dem Reaktionssystem Trockenmittel zusetzen. Geeignete Trockenmittel sind Molekularsiebe, Magnesiumsulfat und andere für diesen Zweck verwendete anorganische Salze. Man kann auch andere herkömmliche Trockenverfahren verwenden.

Um reine Produkte zu erhalten soll die Stufe c) des erfindungsgemässen Verfahrens unter wasserfreien Bedingungen durchgeführt werden.

Geeignete nichtalkanolische Lösungsmittel für die verschiedenen Stufen des erfindungsgemässen Verfahrens sind Methylendichlorid, Chloroform, Äthylendichlorid, Alkane oder Alkene mit 6 bis 18 Kohlenstoffatomen, Methyläthylketon, Methylisobutylketon, Methylacetat und Äthylacetat. Bevorzugt wird Methylendichlorid.

Für die Herstellung des Natrium- oder Kaliumsalzes von Amoxycillin im erfindungsgemässen Verfahren schlämmt man vorzugsweise das Amoxycillin in einem Gemisch von Methylendichlorid und Methanol auf, löst das Amoxycillin bei einer Temperatur unter 0°C durch Zugabe von Natrium- oder Kaliummethoxid, fällt das entstandene Salz durch Zugabe von Methylendichlorid aus und isoliert das ausgefallene Natrium- oder Kaliumsalz des Amoxicillins.

In diesem Verfahren führt man Stufe b) bei einer Temperatur unter -10°C, z.B. bei etwa -20 bis -25°C, durch.

Das erfindungsgemässe Verfahren wird vorzugsweise für

die Herstellung des Natriumsalzes von Amoxycillin verwendet.

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

45 g trockenes Amoxycillin, das etwa 4,5 bis 5% Wasser enthält, werden langsam unter Rühren zu einem Gemisch von 200 ml Methanol mit einem Wassergehalt unter 0,1% und 300 ml Methylendichlorid mit einem Wassergehalt unter 0,2%, gegeben. Die entstandene Aufschlammung wird mit 20 bis 25 ml Molekularsieb, Typ 3A, versetzt, auf -20 bis -25°C abgekühlt und mit einer Lösung von 5,0 g Natriummethoxid in einem Gemisch von 100 ml Methylendichlorid mit einem Wassergehalt unter 0,2% und 25 ml Methanol mit einem Wassergehalt unter 0,1% tropfenweise im Verlauf von 20 Minuten versetzt. Während dieser Zeit steigt die Temperatur auf -10 bis -15°C an. Die Lösung wird abfiltriert, um unlösliche Feststoffe zu entfernen, und langsam im Verlauf von 1 bis 2 Minuten in ein schnell gerührtes Gemisch von 1800 ml Methylendichlorid mit einem Wassergehalt unter 0,2% und 200 ml Isopropanol mit einem Wassergehalt unter 0,2%, der auf -5 bis -10°C vorgekühlt war, eingegossen. Die Suspension wird bei dieser Temperatur 30 Minuten gerührt und unter dem Schutz von trockenem Stickstoff filtriert. Das Material wird in einem Fließbettrockner in einem trockenen Stickstoffstrom bei 15 bis 20°C 30 Minuten lang getrocknet und dann bei 15 bis 20°C 15 Stunden in einem Ofen unter vermindertem Druck gelagert. Das entstandene Natrium-Amoxycillin ist von guter Reinheit.

Beispiel 2

45 g trockenes Amoxycillin mit einem Wassergehalt von 4 bis 5% werden in 200 ml Methylendichlorid mit einem Wassergehalt unter 0,2% und 200 ml Methanol mit einem Wassergehalt unter 0,1% aufgeschlammmt und auf -25 bis -30°C abgekühlt. Diese Aufschlammung wird mit einer Lösung von 5,8 g Natriummethoxid in einem Gemisch von 225 ml Methylendichlorid und 25 ml Methanol tropfenweise im Verlauf von 30 Minuten versetzt, wobei die Temperatur bei -25 bis -30°C gehalten wird. Nach weiteren 15 bis 30 Minuten werden die ungelösten Feststoffe abfiltriert. Die Lösung wird zu 250 ml Propan-2-ol gegeben und dann mit 2 Liter Methylendichlorid mit einem Wassergehalt unter 0,2% im Verlauf von 15 bis 30 Minuten bei einer Temperatur unter -5°C versetzt. Die Suspension wird 30 Minuten gerührt, dann in einer trockenen Atmosphäre zentrifugiert. Der nasse Kuchen wird gemahlen und bei 85°C in einem Fließbettrockner 1 Stunde lang getrocknet.

Beispiel 3

50 g Amoxycillin-trihydrat mit einem Wassergehalt von 12 bis 14% werden zweimal in 500 ml Methanol aufgeschlammmt. Die Feststoffe werden abfiltriert, der nasse Kuchen wird gewogen. Dieser nasse Kuchen wird zu 200 ml Methylendichlorid mit einem Wassergehalt unter 0,2% und zu Methanol in einer Menge von $[260 - \frac{0,8}{\text{Wassergehalt}}]$ ml gegeben. Die Aufschlammung wird auf -25 bis -30°C abgekühlt und mit einer Lösung von 5,8 g Natriummethoxid in einem Gemisch von 225 ml Methylendichlorid und 25 ml Methanol langsam im Verlauf von 30 Minuten bei einer Temperatur von -25 bis -30°C versetzt. Nach weiteren 15 bis 30 Minuten werden die ungelösten Feststoffe abfiltriert, die Lösung wird zu 250 ml Propan-2-ol gegeben. Dieses Gemisch wird mit 2 Liter Methylendichlorid im Verlauf von 15 bis 30 Minuten verdünnt, wobei die Temperatur unter -5°C gehalten

wird. Die Aufschlämmung wird weitere 15 bis 30 Minuten gerührt, dann werden die Feststoffe in einer trockenen Atmosphäre abzentrifugiert. Der nasse Kuchen wird gemahlen, dann bei 85°C eine Stunde in einem Fließbettrockner getrocknet.

Beispiel 4

Die Arbeitsweise von Beispiel 3 wird wiederholt mit dem Unterschied, dass 5 bis 10 Minuten vor dem Abzentrifugieren der Feststoffe 2,3 g feingemahlene wasserfreies Natriumcarbonat zu der Aufschlämmung gegeben werden.