

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 A 1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
		23.9.75

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 41610/74	25.9.74	Gran Bretaña

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA SAL SODICA O POTASICA
--

71 SOLICITANTE (S) BEECHAM GROUP LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Beecham House, Great West Road, BRENTFORD, Middlesex, Inglaterra.
--

72 INVENTOR (ES) Antony Rodney Berrry; Ian David Camburn

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU
--

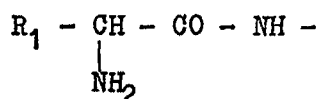
1 Esta invención se refiere a un método de preparación de sales de antibióticos de β -lactama que contienen un grupo α -amino en la cadena lateral acilamino.

5 Las sales de metales alcalinos de los antibióticos anfóteros de β -lactama, como ampicilina, amoxicilina, cefaloglicina y similares, con frecuencia han sido preparadas por reacción de una sal metálica alcalina y una sal amínica del antibiótico en un disolvente orgánico. Frecuentemente este método da buenos resultados, especialmente si se
10 excluye el agua del sistema de reacción (véase, por ejemplo, la patente británica n^o 1.286.199) pero, en lo que se refiere a la pureza del producto, con frecuencia todavía es posible mejorar mucho estos procedimientos. Hasta la presente invención, la puesta a punto de procedimientos mejorados se ha visto perturbada por la necesidad de utilizar aminas para favorecer la disolución del antibiótico antes de la reacción. Esta invención permite preparar las sales metálicas alcalinas deseadas sin preparar primero una sal amínica, lo que puede ser beneficioso en cuanto
15 a los rendimientos y a la pureza del producto final.

20 Por consiguiente, esta invención proporciona un procedimiento para la preparación de una sal sódica o potásica de un antibiótico de β -lactama que contiene un grupo α -amino en la cadena lateral acilamino, cuyo procedimiento
25 consiste en: (a) formar una suspensión de la forma

1 zwitteriónica del antibiótico en un sistema disolvente
orgánico que contiene por lo menos un alcohol inferior;
(b) producir la disolución del antibiótico por adición
de un hidróxido sódico o potásico o de un alcóxido infe-
5 rior; (c) precipitar la sal resultante de la solución
por adición de un disolvente orgánico y (d) aislar el pre-
cipitado.

Esta secuencia de reacción puede ser aplicada a
penicilinas o cefalosporinas semisintéticas que contie-
nen un grupo de fórmula:



en la posición 6 del anillo de penicilina o en la posi-
ción 7 del anillo de cefalosporina; donde R_1 es un grupo
15 fenilo, ciclohexadienilo, tienilo o p-hidroxifenilo. Así,
los antibióticos adecuados para uso en el procedimiento
de esta invención son la ampicilina, amoxicilina, cefalo-
glicina, cefradina, cefalexina y similares. Esta secuen-
cia de reacción puede resultar especialmente adecuada pa-
20 ra la preparación de antibióticos de β -lactama donde R_1
es un grupo hidroxifenilo.

El procedimiento de esta invención es especialmen-
te adecuado para la preparación de las sales de sodio o
potasio de la amoxicilina. Las sales de amoxicilina prepa-
25 radas por el procedimiento de esta invención pueden ser

1 de mayor pureza que las producidas por procedimientos
convencionales.

En el sentido utilizado aquí, el término "inferior"
significa que el grupo contiene menos de 9 átomos de car
5 bono y más adecuadamente menos de 6 átomos de carbono.

El sistema disolvente utilizado en la etapa (a) de
la secuencia de reacción anteriormente descrita puede
contener 10-70 % en volumen/volumen de un alcohol infe
rior, más adecuadamente 25-60 % en volumen/volumen de al
10 canol y preferiblemente debe contener 30-50 % en volu
men/volumen de alcohol. Los alcoholes adecuados son meta
nol, etanol, n-propanol, isopropanol y los butanoles.
Los alcoholes especialmente adecuados son metanol, etanol
y n-propanol. Pueden utilizarse mezclas de alcoholes pe
15 ro en general estas mezclas no son preferidas. Además de
su componente alcohólico, este sistema disolvente puede
contener uno o más disolventes seleccionados entre los
disolventes orgánicos inertes convencionales como hidro
carburos, hidrocarburos clorados, disolventes cetónicos
20 o similares. Los disolventes pueden mezclarse como se ha
descrito, siempre que el sistema final contenga como mí
nimo un 10 % de alcohol y tenga una constante dieléctri
ca de 8 como mínimo y más adecuadamente de 12 como míni
mo. Un sistema disolvente preferido es una mezcla de di
25 clorometano en metanol, especialmente cuando el metanol

1 se encuentra en las proporciones antes indicadas.

Para la etapa (a), la concentración de antibiótico en la suspensión es generalmente de 5-20 % en peso/volumen, más adecuadamente de 8-15 % en peso/volumen, por ejemplo alrededor de 10 ó 12 % en peso/volumen.

Para la etapa (b), la base utilizada más adecuada es un alcóxido inferior de sodio o potasio como metóxido, etóxido, isopropóxido y similares. Normalmente, el alcóxido empleado será un derivado del alcohol utilizado en el disolvente de la etapa (a). La base que hay que agregar a la suspensión es normalmente suspendida o disuelta en un sistema disolvente orgánico inerte tal como un hidrocarburo clorado, opcionalmente junto con un alcohol. Las bases preferidas son el metóxido sódico y el metóxido potásico.

La temperatura a la cual se lleva a cabo la etapa (b) debe ser inferior a 25°C, mejor todavía inferior a 15°C, adecuadamente inferior a 0°C y preferiblemente inferior a -10°C, por ejemplo alrededor de -20 a -25°C.

La relación molar del antibiótico presente a la base no debe ser inferior a 0,9:1 y no debe ser superior a 1:1,1. En el caso más adecuado, la base no se encuentra presente en exceso.

Para la etapa (c), el disolvente agregado a la solución (o viceversa) debe ser tal que la capacidad del

1 sistema para formar puentes de hidrógeno sea reducida
por la adición del disolvente. En general, esto puede
ocurrir cuando el disolvente agregado es de una cons-
tante dieléctrica menor que la solución existente. Los
5 disolventes adecuados son los disolventes orgánicos
inertes con hidrocarburos, hidrocarburos clorados, ce-
tonas (distintas de la acetona), alcoholes inferiores
y similares o mezclas de estos disolventes.

Se sobreentiende que los alcoholes puros no forman
10 disolventes adecuados para esta etapa a no ser que el
alcohol utilizado en las etapas (a) y (b) sea metanol
o etanol y se utilice en la etapa (c) propanol o un al-
cohol superior; incluso en este caso, se prefiere que
cualquier alcohol agregado se encuentre mezclado con por
15 lo menos un disolvente que no contenga puentes de hidró-
geno.

La temperatura a la cual se lleva a cabo la etapa
(c) será normalmente una temperatura baja, por ejemplo
inferior a 15°C, adecuadamente inferior a 5°C y preferi-
20 blemente inferior a 0°C, por ejemplo alrededor de -5°C.

El aislamiento del precipitado en la etapa (d) pue-
de realizarse por cualquier método pero, en general, se
prefiere la filtración debido a su facilidad de aplica-
ción. El producto puede ser secado por métodos conocidos
25 convencionalmente empleados en el aislamiento de los an-

1 tibióticos semisintéticos más importantes, por ejemplo,
mediante el paso de una corriente de aire seco.

5 En general, es preferible que las etapas (a), (b)
y (c) no tengan lugar en presencia de cantidades conside-
rables de agua. Se cree que los mejores resultados se ob-
tienen cuando se utilizan reactivos secos, por ejemplo,
si los disolventes contienen menos del 0,2 % de agua. Es-
tas condiciones pueden conseguirse utilizando materiales
secos y/o incluyendo desecantes en el sistema de reacción.
10 Los desecantes adecuados son materiales convencionales
como tamices moleculares, sulfato magnésico y otras sa-
les inorgánicas conocidas para este fin. Pueden resultar
ventajosas las técnicas habituales de eliminación de la
humedad, en caso de que se utilicen.

15 Con objeto de obtener productos puros, la etapa
(c) debe llevarse a cabo en condiciones esencialmente
exentas de agua.

20 Los disolventes no alcanólicos adecuados para
uso en diversas etapas del procedimiento son el diclo-
rometano, cloroformo, dicloruro de etileno, alcanos o
alquenos C_6-C_{18} , metil-etil-cetona, metil-isobutil-
cetona, acetato de metilo, acetato de etilo y simila-
res.

25 Un disolvente no alcanólico preferido para uso
en las diversas etapas del procedimiento es el dicloro-

1 metano.

Un procedimiento para la preparación de la sal
sódica o potásica de amoxicilina preferiblemente con-
siste en: (a) formar una suspensión de amoxicilina en
5 una mezcla de diclorometano y metanol; (b) efectuar la
disolución de la amoxicilina por adición de metóxido só-
dico o metóxido potásico a una temperatura inferior a
0°C; (c) precipitar la sal resultante por adición de un
disolvente orgánico; (d) aislar la sal sódica o potási-
ca precipitada de amoxicilina.
10

En el caso más adecuado, la etapa (b) se lleva
a cabo a una temperatura inferior a -10°C, por ejemplo
entre unos -20°C y -25°C.

En el caso más adecuado, el disolvente agregado
15 en la etapa (c) es el diclorometano.

Es muy interesante que cada uno de los aspectos
de esta invención se adapte a la preparación de la sal
sódica de amoxicilina.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.
20

EJEMPLO 1

Amoxicilina sódica

Se añaden lentamente y agitando 45 g de amoxicili-
na seca (conteniendo aproximadamente 4,5-5 % de agua) a
una mezcla de 200 ml de metanol (conteniendo menos de
25 0,1 % de agua) y 300 ml de dicloruro de metileno (con-

1 teniendo menos de 0,2 % de agua). A la suspensión re-
sultante se añaden 20-25 ml de tamices moleculares ca-
lidad 3A. La suspensión se enfría a $-20/-25^{\circ}\text{C}$ y seaña-
de gota a gota a la misma, a lo largo de 20 minutos,
5 una solución de 5,0 g de metóxido sódico con una mez-
cla de 100 ml de dicloruro de metileno (conteniendo me-
nos de 0,2 % de agua) y 25 ml de metanol (conteniendo
menos de 0,1 % de agua), durante cuyo tiempo se deja
que la temperatura ascienda a $-10/15^{\circ}\text{C}$. La solución re-
10 sultante se filtra para separar la materia insoluble y
se vierte lentamente (durante 1-2 minutos) sobre una
mezcla rápidamente agitada de 1800 ml de dicloruro de
metileno (conteniendo menos de 0,2 % de agua) y 200 ml
de isopropanol (conteniendo menos de 0,2 % de agua),
15 previamente enfriada a $-5/10^{\circ}\text{C}$. La suspensión resultante
se agita a esta temperatura durante 30 minutos y se fil-
tra bajo nitrógeno seco. El material resultante se seca
utilizando un secadero de lecho fluidificado, con una co-
rriente de nitrógeno seco a $15/20^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos y
20 después se mantiene en una estufa de vacío a $15/20^{\circ}\text{C}$ du-
rante 15 horas. La pureza de la amoxicilina sódica resul-
tante es buena.

EJEMPLO 2

Amoxicilina sódica

25 Se suspenden 45 g de amoxicilina seca (conteniendo

1 4-5 % de agua) en una mezcla de 200 ml de dicloruro de
metileno (conteniendo menos de 0,2 % de agua) y 200 ml
de metanol (conteniendo menos de 0,1 % de agua) que des-
pues se enfría a $-25/-30^{\circ}\text{C}$. Después se agrega gota a go-
5 ta, a lo largo de 30 minutos, una solución de 5,8 g de
metóxido sódico en una mezcla de 225 ml de dicloruro de
metileno y 25 ml de metanol, mientras la temperatura se
mantiene a $-25/-30^{\circ}\text{C}$. Después de transcurridos otros
15-30 minutos, el sólido no disuelto se separa por fil-
10 tración. La solución resultante se agrega a 250 ml de
propan-2-ol y después se añaden 2 litros de dicloruro
de metileno (conteniendo menos de 0,2 % de agua) a lo
largo de 15-30 minutos, mientras se mantiene la tempe-
ratura por debajo de -5°C . La suspensión se agita duran-
15 te 30 minutos antes de ser aislada por centrifugación
bajo atmósfera seca. La torta húmeda se muele después
en seco a 85°C durante 1 hora en un secadero de lecho
fluído.

EJEMPLO 3

Amoxicilina sódica

20 Se suspenden dos veces en 500 ml de metanol
500 g de trihidrato de amoxicilina (conteniendo 12-14 %
de agua). El sólido se aísla por filtración y después
se pesa la torta húmeda. La torta húmeda se agrega a
25 200 ml de dicloruro de metileno (conteniendo menos de

1 0,2 % de agua) y una cantidad de metanol igual a
[260 - $\frac{\text{peso de la torta húmeda}}{0,8}$ ml] y la suspensión se
enfria a -25/-30°C. Se añade lentamente, a lo largo de
30 minutos, una solución de 5,8 g de metóxido sódico
5 en una mezcla de 225 ml de dicloruro de metileno y
25 ml de metanol, mientras se mantiene la temperatura
a -25/-30°C. Después de 15-30 minutos adicionales, el
sólido no disuelto se separa por filtración y la solu-
ción se agrega a 250 ml de propan-2-ol. Esta mezcla se
10 diluye con 2 litros de dicloruro de metileno a lo lar-
go de 15-30 minutos, manteniendo la temperatura por de-
bajo de -5°C. La suspensión se agita durante 15-30 minu-
tos más y después el sólido se aísla centrifugando bajo
atmósfera seca. La torta húmeda se muele y después se
15 seca a 85°C durante 1 hora en un secadero de lecho flui-
do.

EJEMPLO 4

Amoxicilina sódica

20 Se sigue el procedimiento utilizado en el Ejem-
plo 3, a excepción de que 5-10 minutos antes de recupe-
rar los sólidos por centrifugación, se añaden a la sus-
pensión 2,3 g de carbonato sódico anhidro finamente di-
vidido.

25 En resumen: La Patente de Invención que se solici-
ta deberá recaer sobre las siguientes:

1

REIVINDICACIONES

5

10

1. Un procedimiento para la preparación de una sal sódica o potásica de un antibiótico de β -lactama que contiene un grupo α -amino en la cadena lateral acilamino, cuyo procedimiento consiste en: (a) formar una suspensión de la forma zwitteriónica del antibiótico en un sistema disolvente orgánico que contiene por lo menos un alcohol inferior; (b) efectuar la disolución del antibiótico por adición de un hidróxido o alcóxido inferior de sodio o potasio; (c) precipitar la sal resultante de la solución por adición de un disolvente orgánico y (d) aislar el precipitado.

15

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, adaptado a la preparación de la sal sódica o potásica de amoxicilina.

20

3. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde el alcohol inferior en la etapa (a) es metanol, etanol o isopropanol.

25

4. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde el alcohol inferior en la etapa (a) es metanol y la disolución en la etapa (b) se realiza por adición de metóxido sódico.

5. Un procedimiento según la reivindicación 4, donde el disolvente orgánico empleado en la etapa (c) es dicloruro de metileno.

6. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de la sal sódica o potásica de amoxicilina que consiste en:

1 (a) formar una suspensión de amoxicilina en una mezcla de
diclorometano y metanol; (b) efectuar la disolución de la
amoxicilina por adición de metóxido sódico o de metóxido
potásico a una temperatura inferior a 0°C ;
(c) precipitar la sal resultante por adición de un disol-
5 vente orgánico y (d) aislar la sal sódica o potásica preci-
pitada de amoxicilina.

7. Un procedimiento según la reivindicación 6, don-
de la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura inferior
a -10°C .

10 8. Un procedimiento según la reivindicación 7, don-
de la temperatura está comprendida entre -20°C y -25°C .

9. Un procedimiento según cualquiera de las reivin-
dicaciones 6 a 8, donde el disolvente orgánico agregado en
la etapa (c) es diclorometano.

15 10. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA SAL SODICA O
POTASICA.

20

25

1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de catorce páginas mecanografiadas.

Madrid, 23 septiembre 1.975

BERNARDO UNGRIA

p.p.



5

10

15

20

25

