

8



285 863

285863

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de un

PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años en España, por "PROCEDIMIENTO DE

PRODUCCION DE PENICILINAS"

a favor de

BEECHAM RESEARCH LABORATORIES LIMITED

domiciliado en Great West Road, Brentford, Middlesex,

INGLATERRA

PRIORIDAD: de las solicitudes de patente estadounidense nos. 179.456, 179.486 y 179.487 todas del 13 de marzo de 1962.

INVENTORES: David A. Johnson y Elwin J. Richardson ambos de nacionalidad estadounidense.

285863⁸



Esta invención se relaciona con un nuevo y más eficaz método de producción de ciertas penicilinas y más particularmente con el método de preparación de las mismas que comprende la acilación de ácido 6-aminopenicilánico con el correspondiente haluro de ácido carboxílico en un medio de reacción acuoso, de un pH ácido, en presencia de un disolvente orgánico inmezclable con agua.

Las penicilinas producidas por el proceso de la presente invención se exponen, por ejemplo, en nuestras solicitudes de patentes españolas Nos. 258.322, 258.215 y 265.959.

Cuando la producción se efectúa en medios acuosos, tal como aquí se expone, se mantiene el pH entre 6 y 9, por ejemplo mediante la adición de un neutralizador tal como bicarbonato sódico, durante la reacción del cloruro ácido con el ácido 6-aminopenicilánico para formar la penicilina. El arte anterior sobre la materia de formación de amidas ha enseñado que han de usarse condiciones neutras o alcalinas. Así, tal como enseña Hickinbottom (Reaction of Organic Compounds, Longmans, Green and Co., New York, 1938, páginas 262-263), se emplea un exceso molar completo de la amina cuando la reacción con el cloruro ácido tiene lugar en un disolvente orgánico anhidro. Cuando la reacción se lleva a cabo en agua y en presencia de álcali acuoso diluido, como en la técnica de Schotten-Baumann, Hickinbottom afirma que "es esencial que la solución acuosa permanezca alcalina durante toda la acilación".

Es objeto de la presente invención la provisión de un proceso perfeccionado de preparación de penicilinas, particularmente respecto al incremento de la producción y a la simplificación de las operaciones.

Así, en el procedimiento general del arte anterior para la acilación de ácido 6-aminopenicilánico a escala comercial, la solución acuosa de ácido 6-aminopenicilánico obtenida por hidrólisis enzimática o fermentación exenta de precursor se ajustaba primeramente desde su pH casi neutro a un pH altamente ácido, tal como pH 2, mediante la -

285863

- 3 -



adición de ácido. Luego se dejaba en reposo o se extractaba con un disolvente inmezolable con agua a fin de retirar cualquier penicilina natural, incluyendo la bencilpenicilina, o ácido fenilacético presentes. Luego se ajustaba al deseado pH de reacción de 6 a 9, preferiblemente 7, mediante adición de grandes cantidades de álcali. Durante la acilación por el cloruro ácido, era necesario añadir más álcali para mantener el pH en 7 aproximadamente. Luego, al final de la reacción, era necesario añadir grandes cantidades de ácido para ajustar la mezcla a un pH 2, de manera que la penicilina que se había sintetizado pudiese extraerse de la mezcla de reacción acuosa en un disolvente inmezolable con agua y aislarse del mismo.

Este procedimiento incluía por consiguiente las operaciones consecutivas de ajustar el pH de la solución inicial neutra primeramente a un valor de 2, y luego subirlo a 7 aproximadamente, manteniéndolo en este valor y rebajándolo finalmente a 2. Es objeto de la presente invención simplificar las operaciones y reducir los costos mediante eliminación de los dos últimos ajustes del pH.

Este procedimiento, cuando se usa en operaciones a gran escala, requería también la continua y medida adición de álcali durante la reacción de acilación para mantener el deseado pH de la reacción. Es también objeto de la presente invención eliminar esta costosa y laboriosa operación y simplificar así las operaciones.

Finalmente, el procedimiento del arte anterior, cuando se usaba a escala comercial práctica, requería la solubilización del cloruro, ácido, insoluble en agua, en la mezcla de reacción acuosa añadiéndole en forma de solución en disolvente soluble en agua, tal como acetona. Esto tenía por resultado unos superiores costos en disolvente y también una ulterior contaminación del disolvente de recuperación de la penicilina con acetona, requiriendo una costosa separación antes de que el disolvente de la recuperación pudiese usarse de nuevo.

285863

- 4 -

8



Es otro objeto de esta invención eliminar este costoso y dificultoso uso de un disolvente para el cloruro ácido.

Los objetos de la presente invención han sido conseguidos mediante la provisión, de acuerdo con aquélla, de un proceso de producción de una penicilina según se define más adelante, que comprende la mezcla de ácido 6-aminopenicilánico con, por lo menos, un equivalente del adecuado cloruro, bromuro o yoduro ácido, a un pH altamente ácido, en un medio de reacción acuoso constituido por una emulsión inestable de agua y un disolvente inerte e inmezclable con agua, a una temperatura del orden de 0 a 50°C, la separación de la fase rica de disolvente orgánico conteniendo dicha penicilina y la recuperación de ésta de dicha fase; y, en su versión preferida, un proceso de producción de una penicilina como más adelante se define, que comprende la mezcla de ácido 6-aminopenicilánico con 1,0 a 4,5 equivalentes aproximadamente del adecuado cloruro, bromuro o yoduro ácido, a un pH del orden de 2 a 4 aproximadamente, y preferiblemente de 2, en un medio de reacción acuoso constituido por una emulsión inestable de agua y un disolvente orgánico inmezclable con agua consistente en ésteres alifáticos y cetonas, preferiblemente cetona metil-isobutílica y acetatos alquílicos (inferiores), a una temperatura del orden de 0 a 50°C aproximadamente, y preferiblemente de 20 a 35°C, la separación de la rica fase de disolvente orgánico conteniendo dicha penicilina y la recuperación de ésta de dicha fase.

El volumen del disolvente orgánico es preferiblemente de un cuarto a la mitad del volumen del agua a fin de reducir su costo y proporcionar una solución más concentrada de la penicilina producida, pero este inferior volumen no es esencial y de hecho, en ciertos casos, es ventajoso usar un volumen de disolvente orgánico superior al de la fase acuosa que contiene al ácido 6-aminopenicilánico. Así, por ejemplo, cuando la concentración acuosa de ácido 6-aminopenicilánico sea supe-

285863



rior a 5 mg/ml, es conveniente usar un volumen de disolvente orgánico igual o incluso doble al de la fase acuosa.

En cualquier caso, la mezcla de reacción ha de ser una mezcla muy vigorosa y continuamente agitada de agua y el disolvente orgánico inmezclable con agua, es decir ha de ser una emulsión inestable.

Las penicilinas producidas por el proceso de la presente invención son las formadas por la reacción de ácido 6-aminopenicilánico con un cloruro ácido o equivalente del mismo, que reaccione con el ácido 6-aminopenicilánico más rápidamente que con agua, según determinación por simple ensayo. Ejemplos de tales penicilinas son las alfa-fenoxialquilpenicilinas, por ejemplo la alfa-fenoxietilpenicilina, alfa-fenoxipropilpenicilina y alfa-fenoxibutilpenicilina, alfa-fenoxibencilpenicilina, 2-bifenililpenicilina e isoxazolilpenicilina, por ejemplo 5-metil-3-fenil-4-isoxazolilpenicilina y 3-o-clorofenil-5-metil-4-isoxazolilpenicilina, y sus sales atóxicas. Tales sales incluyen sales metálicas atóxicas, tales como de sodio, potasio, calcio y aluminio, la sal amónica y sales amónicas sustituidas, por ejemplo sales de aminas atóxicas tales como trialquilaminas, incluyendo la trietilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-beta-fenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibencil-etilenodiamina, dehidroabietilamina, N,N'-bis-dehidroabietiletilenodiamina, N-alkilpiperidinas (inferiores), por ejemplo N-etilpiperidina, y otras aminas que hayan sido usadas para formar sales con bencilpenicilina.

El ácido 6-aminopenicilánico usado en el proceso de la presente invención se prepara como sólido, concentrado acuoso o constituido de un caldo de fermentación según Batchelor y otros (Nature 183, 257-258, 24 de enero de 1959), o bien se prepara como sólido o solución acuosa por la hidrolisis enzimática de penicilinas tales como bencilpenicilina y fenoximetilpenicilina, por ejemplo de acuerdo con Rolison y otros (Patentes estadounidenses 3.014.845 y 3.014.846) (Nature 187,

285863

- 6 -



236, 1960), Claridge y otros (Nature 187, 237, 1960), Huang y otros (J. Amer. Chem. Soc. 82, 3790, 1960) y Kaufmann y otros (Naturwissenschaften 47, 474, 1960). Constituye una particular ventaja del proceso de la presente invención el poderse usar para acilar ácido 6-aminopenicilánico, por obtenerse ese compuesto en caldos de fermentación o hidrolizados enzimáticos sin purificación o concentración. Antes de usar tales soluciones de ácido 6-aminopenicilánico, es ventajoso, pero no esencial, separar material sólido tal como micelios o células por filtración o centrifugación y separar o destruir toda penicilina presente, así como separar todo ácido presente (tal como el ácido fenilacético o el ácido fenoxiacético), por ejemplo mediante simple extracción a un pH ácido, en un disolvente orgánico inmezclable.

En la realización del proceso de la presente invención, el pH de la reacción de activación se mantiene en el nivel altamente ácido deseado mediante la adición durante la reacción de álcali cuando sea necesario. Generalmente, tal adición de álcali es necesaria cuando se usan soluciones acuosas puras de ácido 6-aminopenicilánico o hidrolizados enzimáticos, pero no es necesaria cuando se usa un caldo de fermentación de penicilina exento de precursor.

En una versión preferida de la presente invención, el proceso se lleva a cabo mezclando simultáneamente el cloruro ácido, octona metil-isobutílica y caldo de fermentación de penicilina exento de precursor, filtrado y a un pH 2, para dar una reacción muy rápida, por ejemplo del orden de cinco minutos y descargando luego la emulsión activa que contiene el producto en centrifugadoras para la separación de la fase disolvente que contiene a la penicilina.

En el proceso de la presente invención, un disolvente inerte se define como uno que no reacciona químicamente por debajo de 50°C con los cloruros, bromuros o yoduros ácidos usados, ni con ácido 6-aminopenicilánico ni con las penicilinas producidas en la reacción, determi-

285863

8 M



nado por simple ensayo.

Cuando el disolvente no se halla presente durante la operación de activación, se obtienen producciones muy inferiores del producto deseado como sólido aislado.

5 Cuando el proceso de la presente invención implica el uso de un cloruro ácido o su equivalente, conteniendo un átomo de carbono asimétrico, el producto (penicilina), cuando se emplea un ácido racémico, será una mezcla de dos diastereoisómeros. Ambos son biológicamente activos y ambos de estos isómeros y mezclas de ellos se hallan
10 incluídos en el ámbito de la presente invención. Los isómeros individuales son preparados en forma pura partiendo de la forma dextro o levo pura del ácido o mediante separación física de la mezcla producida del ácido racémico.

15 Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar más el proceso de esta invención.

Ejemplo 1

A un caldo de fermentación de penicilina exento de precursor y filtrado, conteniendo la indicada cantidad de ácido 6-aminopenicilánico (6-APA), se añadió la mitad de volumen de cetona metil-isobutílica
20 ca y se agitó vigorosamente la mezcla, acidificándose a un pH 2. Luego se añadió, a la temperatura ambiente (20 a 25°C) y en una porción, una cantidad de cloruro de ácido alfa-fenoxipropiónico (PPC) suficiente para dar la indicada relación molar entre cloruro ácido y 6-APA, (ácido 6-aminopenicilánico). El pH permaneció en 2 sin ajuste adicional.

25 Después de agitar la mezcla de reacción durante treinta minutos, la fase de cetona metil-isobutílica que contenía el producto, alfa-fenoxietilpenicilina, fue separada y el producto fue precipitado directamente de la misma como la sal potásica mediante la adición de
30 1/20 de volumen aproximadamente de acetato potásico acuoso concentrado (pH, 8,2-8,7; gravedad específica, 1,32-1,34 a 20°C).

285863



Los resultados fueron los siguientes:

Caldo No.	Potencia del ácido 6-aminopenicilánico en mcg/ml	Relación molar entre clor. ácido alfa-fenoxipropiónico y ácido 6-aminopenicilánico	% de producción	
5	1	505	3.0	76
	1	505	4.5	87
	1	505	6.0	73
	2	620	2.4	78
	2	620	3.6	85
	2	620	4.8	83
10	3	810	1.9	43
	3	810	2.8	62

La omisión de la cetona metil-isobutílica del anterior procedimiento resultó reducir las producciones aproximadamente en un 75%. El uso de acetato butílico en lugar de cetona metil-isobutílica dio resultados igualmente buenos.

En veinticinco experimentos comparables, en los que se mantuvo el pH de la reacción en 7,5 y en los que las relaciones molares variaron de 2,0 a 5,5, la producción media de material sólido aislado fue del 61%.

Ejemplo 2

La emulsión de cetona metil-isobutílica de pH 2 del Ejemplo 1 se llevó a cabo en muestras de un litro de un solo caldo a variables relaciones molares entre cloruro alfa-fenoxipropiónico y ácido 6-aminopenicilánico, dando las siguientes producciones de alfa-fenoxietilpenicilina potásica sólida y aislada:

Relación molar entre cloruro alfa-fenoxipropiónico y ácido 6-aminopenicilánico	Obtención de producto en gramos
1.0	.83
1.5	.87
2.0	.87
2.5	1.03
3.5	1.04
4.5	1.02
6.0	.99



285863

Ejemplo 3

Se llevó a cabo el procedimiento de emulsión de cetona metil-isobutílica a un pH 2 del Ejemplo 1, en muestras de un litro de ácido 6-aminopenicilánico cristalino disuelto en agua pura. Variables relaciones molares entre cloruro alfa-fenoxipropionílico y ácido 6-aminopenicilánico dieron las siguientes producciones de alfa-fenoxietilpenicilina potásica sólida y aislada:

5

10

<u>Relación molar entre cloruro alfa-fenoxipropionico y ácido 6-aminopenicilánico</u>	<u>Obtención de producto en gramos</u>
1.2	1.12
1.6	1.19
2.0	1.34
2.5	1.41
3.3	1.38

Ejemplo 4

15

En el procedimiento del Ejemplo 1, se observó que la obtención de producto sólido aislado no resultaba alterada por la variación de los procedimientos de adición en la forma siguiente:

20

a) Se añadió el cloruro alfa-fenoxipropionílico a cetona metil-isobutílica húmeda en 15 segundos, se agitó la mezcla durante 15 segundos y luego se añadió el caldo;

b) Se añadió el cloruro alfa-fenoxipropionílico a un cuarto de la cetona metil-isobutílica durante 15 segundos, se agitó la mezcla durante 15 segundos, se añadió todo el caldo, se agitó la mezcla durante un minuto y luego se agregó el resto de la cetona metil-isobutílica.

25

Ejemplo 5

Se observó que en el procedimiento de emulsión de cetona metil-isobutílica con pH 2 del Ejemplo 1, las relaciones molares entre cloruro alfa-fenoxipropionílico y ácido 6-aminopenicilánico de 1,85 a 3,0 eran igualmente efectivas y así lo fueron medio y un cuarto de volumen de cetona metil-isobutílica en comparación con el caldo. La re-

30



285863

ducción de producción fue del 16% y el 25% respectivamente, cuando se cambió la relación volumétrica entre cetona metil-isobutílica y agua de 1:2 a 1:6 y 1:12, respectivamente.

Ejemplo 6

5 Se preparó un caldo conteniendo ácido 6-aminopenicilánico realizando una fermentación de penicilina sin la habitual adición de un precursor tal como ácido fenilacético, filtrándose luego a un pH neutro. Se ajustó el filtrado a un pH 2 con ácido mineral, se decoloró por adición de un 0,5% de su peso de carbono activado y se filtró. Se
10 valentó un litro de este filtrado a 35°C y se agitó vigorosamente con 500 ml de cetona metil-isobutílica, Por cada molécula-gramo de ácido 6-aminopenicilánico presente, se añadieron luego dos moléculas-gramo de cloruro de 5-metil-3-fenil-4-isoxazoloarbonilo, con agitación. El pH permaneció en 2 sin ninguna adición de hidróxido sódico. Después
15 de mantener la mezcla de reacción o "activación" a 35°C durante una hora, se filtró la emulsión. La cetona metil-isobutílica que contenía el producto, 5-metil-3-fenil-4-isoxazolilpenicilina, fue separada y extractada a la temperatura ambiente con 350 ml de neutralizador de CO_2HNa al 1,5% aproximadamente, durante diez minutos a un pH de 7 a 8. El rico
20 neutralizador bicarbonato conteniendo el producto en forma de su sal sódica fue separado y extractado a la temperatura ambiente con 200 ml de cetona metil-isobutílica a un pH de 2 durante 5 minutos.

La rica cetona metil-isobutílica que contenía el producto fue separada y centrifugada para separar el agua sin disolver y se le añadió aproximadamente dos moléculas-gramo de 2-etilexanoato sódico (como
25 solución al 22% en cetona metil-isobutílica seca). Durante su reposo de dos horas a la temperatura ambiente, el producto deseado, monohidrato de 5-metil-3-fenil-4-isoxazolilpenicilina, precipitó en forma cristalina y se recogió por filtración y se lavó con cetona metil-isobutílica y luego con acetona.
30

285863



El procedimiento anterior fue repetido con varias alteraciones. Así, se substituyó la cetona metil-isobutílica por acetato de etilo. Caldos típicos filtrados usados como materiales de partida, contenían 1.300-2110 mcg/ml de ácido 6-aminopenicilánico. La relación entre los volúmenes de disolvente y caldo fue variada de 1,0 a 0,25. La temperatura de la reacción se varió de 25 a 35°C. La relación molar entre cloruro ácido y ácido 6-aminopenicilánico de 1,5 a 4,7. La relación molar de 2-etil-exanoato sódico a cloruro ácido se varió de 0,8 a 2,4. En cada uno de los anteriores procedimientos se obtuvo un producto sólido de elevada pureza en una producción del 55 al 80% mediante el uso de cualesquiera condiciones dentro de los valores anteriores.

Ejemplo 1

Soluciones acuosas que contenían 10.000 mcg/ml de ácido 6-aminopenicilánico cristalino fueron ajustadas a un pH 2 con ácido mineral y cubiertas con 0,25 a 1,0 volúmenes de acetato de etilo o cetona metil-isobutílica. Por cada molécula-gramo de ácido 6-aminopenicilánico presente se añadió de 1,2 a 2,0 moléculas-gramo de cloruro de 5-metil-3-fenil-4-isoxazolcarbonilo, con agitación. El pH se mantuvo en 2 mediante la adición de hidróxido sódico. Después de mantener la mezcla de reacción a 25 ó 35°C durante una hora, se filtró la emulsión. La fase de disolvente orgánico fue separada y centrifugada para retirar agua y se le añadieron luego 2 moléculas-gramo de 2-etil-exanoato sódico disueltas en el mismo disolvente a una concentración del 22% aproximadamente. El producto deseado, monohidrato de 5-metil-3-fenil-4-isoxazoli-
penicilina sódica, precipitó en forma cristalina de elevada pureza en producciones del 75 al 97%.

Las específicas condiciones y resultados fueron como sigue:

- 12 -
285833

8M



Disolvente de activación	Relación di-solvente:H ₂ O	Temp. °C	Relación molar cloruro ácido: ácido 6-amino-penicilánico	Producción por peso, en %
Acetato Etilico	0.5	35	1.2	79
Acetato etílico	0.5	35	2.0	93,5
5 Cetona metil-iso-butílica	0.5	35	1.2	75
Cetona metil-iso-butílica	0.5	35	2.0	83
Acetato etílico	0.25	35	1.3	79
Cetona metil-iso-butílica	0.25	35	1.3	79
Cetona metil-iso-butílica	0.5	35	1.3	79
Acetato etílico	0.5	35	2.0	97.5
10 Cetona metil-iso-butílica	0.25	25	1.5	88
Cetona metil-iso-butílica	0.5	25	1.5	89
Cetona metil-iso-butílica	1.0	25	1.5	97

15 Cuando se mantuvo el pH en 7 durante la activación, la producción fue solamente del 56%, en comparación con el 88% para el control a un pH 2.

Ejemplo 8

20 Se prepararon soluciones acuosas conteniendo de 10.700 a - 13.000 mcg/ml de ácido 6-aminopenicilánico, mediante hidrólisis enzimática de bencilpenicilina, se ajustaron a un pH 2 con aceite mineral y se cubrieron con 0,25 a 0,50 volúmenes de acetato de etilo o cetona metil-iscobutílica. Por cada molécula-gramo de ácido 6-aminopenicilánico presente, se añadieron de 0,92 a 1,54 moléculas-gramo de cloruro de 5-metil-3-fenil-4-isoxazolcarbonilo, con agitación. El pH se mantuvo en 2 mediante la adición de hidróxido sódico. Después de mantener la mezcla de reacción a 25 ó 35°C durante una o dos horas, el producto, monohidrato de 5-metil-3-fenil-4-isoxazolilpenicilina sódica, fue aislado 25 en forma de sólido cristalino de elevada pureza mediante el método prolongado o corto anteriormente descritos en los Ejemplos 6 y 7, respectivamente, con producciones del 56 al 86%.

30 En el procedimiento preferido para trabajo a gran escala, se



285863

5 hace uso de 17 litros de cetona metil-isobutílica por cada 45 litros de solución de ácido 6-aminopenicilánico conteniendo aproximadamente 10.000 mg/ml, de 1,25 moléculas-gramo de cloruro ácido por molécula-gramo de ácido 6-aminopenicilánico, de 1,4 moléculas-gramo de 2-etilexanoato sódico por molécula-gramo de ácido 6-aminopenicilánico y de un pH de reacción o activación de 2,7-3,0.

Ejemplo 9

10 A una solución acuosa vigorosamente agitada y a la temperatura ambiente (23-28°C), de 10.000 mg/ml de ácido 6-aminopenicilánico (10,8 g en 1 litro de H₂O), ajustada a un pH de 3,0 a 3,3, se añadieron primeramente 400 ml de cetona metil-isobutílica y luego en una porción una solución de cloruro de 3-(o-clorofenil)-5-metil-4-isoxazolcarbonilo (1,3 moléculas-gramo por molécula-gramo de ácido 6-aminopenicilánico) en 100 ml de cetona metil-isobutílica. El pH se mantuvo en 15 3,0 a 3,3 mediante la adición a la mezcla de reacción emulsionada de HONa acuoso al 20% durante la siguiente hora; se requirió una adición muy pequeña de cáustico despues de los treinta primeros minutos, lo que indicó que la reacción de activación estaba virtualmente completada en la primera media hora. Luego se ajustó el pH a 2 con la adición de 20 ácido mineral y se separó la cetona metil-isobutílica conteniendo el producto, 3-(o-clorofenil)-5-metil-4-isoxazolilpenicilina, se clarificó con 2 g de carbón vegetal activado y se filtró. La adición, como en el Ejemplo 6, de 2-etilexanoato sódico en cetona metil-isobutílica seca a esta solución en cetona metil-isobutílica del producto, precipitó 25 una cantidad superior al 85% del valor teórico de la sal sódica del producto en forma de sólido de elevada pureza.

Ejemplo 10

30 Se mezclaron 1000 g (4,62 moléculas-gramo) de ácido 6-aminopenicilánico con 100 litros de agua y luego se disolvieron ajustando lentamente el pH entre 6,0 y 6,5 con HONa. Luego se ajustó el pH de



285863

la solución en 3;0 añadiendo un 20% de SO_4H_2 y luego se agregaron 40 litros de cetona metil-isobutílica. A esta mezola se agregaron luego 2003 g (9,24 moléculas-gramo) de cloruro de 2-bifenilcarbonilo en 5 litros de cetona metil-isobutílica. Se añadieron también 5 litros más de cetona metil-isobutílica usados como material de lavado para completar la transferencia del cloruro ácido.

Se mantuvo la mezcla de reacción entre 25 y 28°C aproximadamente y se agitó vigorosamente durante 90 minutos, mientras se mantenía continuamente el pH en 3,0 aproximadamente mediante la adición de HONa.

Luego se enfrió la mezcla de reacción por debajo de 10°C, se ajustó a un pH de 2,0 con SO_4H_2 y se agitó durante 10 minutos. La fase de disolvente orgánico fue separada y apartada. Se volvió a extraer la fase acuosa con 10 litros de cetona metil-isobutílica y se combinaron las dos cargas de la fase disolvente que contenían el producto deseado, 2-bifenilpenicilina, se agitaron durante 10 minutos a menos de 10°C con 550g de carbón activo (Darco KB), se filtraron y se combinaron con 10 litros de cetona metil-isobutílica usada para lavar la masa del filtro. A esta fase disolvente de cetona metil-isobutílica combinada y agitada se añadieron rápidamente 11,6 litros de una solución al 22% en cetona metil-isobutílica de 2-etilexanoato sódico. La resultante solución fue tratada con partículas sólidas y agitada durante una hora, precipitando monohidrato de 2-bifenilpenicilina sódica. Se enfrió la mezcla durante una hora y se recogió por filtración, usando primeramente 20 litros de cetona metil-isobutílica seca y luego 30 litros de acetona seca para lavar la masa del filtro. Luego se secó el producto cristalino a 45-50°C, que se obtuvo con una producción del 87 al 93%.

Realizando la activación a un pH de 6 a 9 se obtienen producciones considerablemente inferiores.

Se preparó el cloruro de 2-bifenilcarbonilo disolviendo ácido



2-bifenilcarboxílico (1000g, 5,04 moléculas-gramo) en 5 litros de cloruro de metileno seco y añadiendo 20 ml de dimetilformamida como catalizador. Luego se agregaron 400 ml (5,51 moléculas-gramo) de cloruro de tionilo redestilado. Se calentó la reacción ligeramente durante 30 minutos hasta su reflujo, poniéndose luego bajo un moderado reflujo durante 30 a 45 minutos para que expulsase SO_2 y ClH . Luego se separó el cloruro de metileno por destilación en vacío por debajo de $55^{\circ}C$, evitando su exposición a iones metálicos polivalentes, quedando como residuo el deseado cloruro de 2-bifenilcarbonilo.

10

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de producción de penicilinas, que comprende la mezcla de ácido 6-aminopenicilánico con, por lo menos, un equivalente del adecuado cloruro, bromuro o yoduro ácido a un pH elevadamente ácido en un medio de reacción acuoso constituido por una emulsión inestable de agua y un disolvente orgánico inerte inmezclable con agua, a una temperatura de 0 a $50^{\circ}C$, la separación de la rica fase disolvente orgánica que contiene la penicilina y la recuperación de dicha penicilina de aquélla.

15

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo a un pH de 2 a 4.

20

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2. en el que el disolvente orgánico es un éster alifático o cetona.

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, en el que el disolvente es cetona metil-isobutílica.

25

5.- Procedimiento según la reivindicación 3, en el que el disolvente es un acetato alquílico.

6.- Procedimiento según cualquiera de las anteriores reivindicaciones, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 20 a $35^{\circ}C$.

30

7.- Procedimiento según cualquiera de las anteriores reivindicaciones, en el que se mezcla el ácido 6-aminopenicilánico con 1 a 4,5

8 MAR



285863

equivalentes del cloruro, bromuro o yoduro ácido.

8.- Por último se reivindica como objeto sobre el que ha de recaer la presente Patente de Invención que se solicita para España, por: "PROCEDIMIENTO DE PRODUCCION DE PENICILINAS".

5

Todo tal y conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria Descriptiva que consta de dieciseis páginas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 8 de Marzo de 1963

ALFONSO UNGRIA

P.P.

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'Alfonso Ungria', written over a horizontal line.

10