

340634



Exp: 23064.

memoria descriptiva

CLASE DE
REGISTRO

una PATENTE DE INVENCION,
por veinte años en España.

NOMBRE Y
NACIONA-
LIDAD DEL
SOLICITANTE

la r.s. KONINKLIJKE NEDERLANDSCHE GIST- EN
SPIRITUSFABRIEK N.V. (sociedad holandesa)

RESIDENCIA
Y DOMICILIO

Delft. (Holanda)

OBJETO

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARACION DE ACIDO 6-
AMINOPENICILANICO"

INVENTORES:

Helmut Wilhelm Otto Weissenburger) ambos de nac.
Marcelus Gijsbertus Van Der Hoeven) holandeses.

PRIORIDAD:

Solicitud patente holandesa Nº 66.06872 del
18 de Mayo de 1966.

340634



- 1.-

1 El invento se refiere a un procedimiento para la preparación de ácido 6-amino-penicilánico y de sus derivados por eliminación química del radical acilo de ácidos 6-acilamino-penicilánicos y sus derivados.

5 La obra "NATURE" (Vol. 195, 1962, pag. 1000) describe que la hidrólisis alcalina de penicilinas da por resultado la formación de los correspondientes ácidos penicilínicos. Con ciertas penicilinas, la hidrólisis alcalina también puede disociar la cadena lateral y en ciertas condiciones hasta el 1% de estas penicilinas puede convertirse en 10 ácido 6-amino-penicilánico. Por ejemplo, el almacenaje de una solución al 1% de ácido fenoximetil-penicilánico en una solución amortiguadora de 0,05 molar fosfato de 1 pH de 8,5, a 70°C da por resultado un rendimiento de 0,5% de ácido 6-amino-penicilánico. La bencil-penicilina tratada de la misma 15 manera da por resultado un rendimiento de menos de 0,03% de ácido 6-aminopenicilánico.

20 El ácido 6-aminopenicilánico ha sido preparado por métodos microbiológicos hasta el presente, pero estos métodos adolecen de ciertas desventajas puesto que puede ocurrir infección con sustancias formadoras de penicilinas que disocia la penicilina en ácidos penicilínicos. Por lo tanto, no es factible la producción continua, comercial del mismo.

25 Es un objeto del invento proveer a un nuevo procedimiento químico para la preparación de ácidos 6-aminopenicilánicos y de sus derivados en elevados rendimientos.

340634



- 2.-

1 Otro objeto del invento es procurar un nuevo procedimiento para la preparación de ácido 6-aminopenicilánico y de sus derivados que evita los inconvenientes de la producción microbiológica del mismo.

5 Estos y otros objetos y ventajas del invento resultarán claros en la siguiente descripción detallada.

10 El nuevo procedimiento del invento para la preparación de compuestos del ácido 6-aminopenicilánico comprende el formar un derivado protector de ácido carboxílico del ácido 6-acil-aminopenicilánico, haciendo reaccionar este último para formar en el mismo un enlace imino, haciendo reaccionar este último para introducir un grupo -OR sobre el átomo de carbono imino, en que R está seleccionado del grupo consistente en alquilo y aralquilo para formar un compuesto de imino éter y reformando la agrupación libre de ácido carboxílico y dividiendo el enlace de imino para formar el correspondiente ácido 6-aminopenicilánico.

15 En J. Am. Chem. Soc., Vol. 84, pg. 3400 (1962) se describe un procedimiento para la preparación de ácido 7-aminocefalosporánico a partir de cefalosporina C, en que la cadena lateral de aminoadipilo en el último compuesto se des-amina con ayuda de cloruro de nitrosilo ácido fórmico. Este procedimiento comprende el cierre de anillo en la cadena lateral con la formación simultánea de una imino-lactona . Por medio de hidrólisis con agua, teniendo un pH de 20 3,5, el enlace de imino entre el radical del ácido cefalosporánico y el radical de lactona de ácido α -hidroxidípico

340634



- 3.-

1

se divide, y se forma ácido 7-amino-cefalosporánico. En este procedimiento se presenta como intermediario un imino éter cíclico.

5 Un imino éter N-sustituido puede formarse de diferentes maneras. J. Cem. Soc., Vol. 83, pg. 321 (1903) describe una preparación a partir de un cloruro de imino por tratamiento del último con etanolato de sodio. Bajo la influencia de hidrólisis se forma un éster y una amina primaria a partir del imino éter. Puede prepararse un cloruro imino

10 no N-sustituido de acuerdo con Ber, Vol. 28, pg. 2367 (1895) a partir de una amida N-mono-sustituida, con PCl_5 . Un imino éter N-sustituido también puede ser preparado directamente haciendo reaccionar una amida N-monosustituida con dimetil sulfato (Ber., Vol. 98, pg. 2757, (1965)). En este caso se

15 forma un metiléster metil sulfato de ácido de imidío N-mono sustituido, que puede ser convertido, con un enlazador de ácido, tal como una amina terciaria, en un imino éter N-sustituido. También es posible tratar una amina N-sustituida con una sal de trialquil oxonio, tal como fluoroborato de

20 trialquil oxonio (Ber., Vol. 89, pg. 2063 (1956)). En este caso se forma un fluoroborato de alquiléster de ácido de imidío N-sustituido, que puede convertirse con un enlazador de ácido en un imino éter N-sustituido. Cualesquiera de estos procedimientos puede ser utilizado para formar el imino

25 derivado de los ácidos 6-aciloaminopenicilánicos después de protección del grupo carboxilo libre.

El procedimiento del invento abre la posibilidad



17 MAY

340634

- 4. -

1 de dejar intacto el enlace de lactamo, que es más sensible a la hidrólisis en ácido 6-aminopenicilánico que en ácido 7-amino-cefalosporánico, a causa de que una hidrólisis muy moderada o una alcoholisis será suficiente para la división del enlace imino.

5 A causa de que los reactivos, que se utilizan, también afectan al grupo carboxilo del ácido 6-acilaminopenicilánico y da por resultado complicaciones, este grupo es protegido anticipadamente convirtiéndole en un derivado.

10 Esto se hace preferentemente por esterificación del ácido 6-acilaminopenicilánico. Con el fin de cumplir el requisito de una hidrólisis muy moderada o alcoholisis en la preparación de ácido 6-aminopenicilánico, es preferible usar un éster que pueda ser fácilmente hidrolizado.

15 Preferentemente se utiliza un éster de silicio de ácido 6-acilaminopenicilánico, para lo que puede utilizarse cualquier compuesto de silicio, en que un átomo de silicio esté enlazado a un átomo de oxígeno del grupo carboxílico del ácido 6-amino penicilánico. Preferentemente se utilizan el trimetilsilil éster, el dimetilsilil diéster y el monosililtriéster. El trimetilsilil éster puede ser preparado tratando una sal de ácido 6-acilaminopenicilánico con trimetilclorosilano en un medio anhidro. El éster de silicio se descompone fácilmente después de adición de alcohol o agua sin la necesidad de usar catalizadores ácidos o básicos. También es posible usar ésteres de aralquilo, tales como el éster de bencilo o de benzidrilo que puede

20

25

340634

17 MAY.



- 5. -

1 ser disociado, por ejemplo, por hidrogenolisis.

5 Puede usarse cualquier penicilina como material de partida; en la práctica se usan penicilinas, que pueden obtenerse por procedimientos microbiológicos tales como sa-
les de metales de álcali de ácidos 6-acilaminopenicilánicos, donde el radical acilo se deriva de ácidos carboxílicos alifáticos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido Δ^2 -pentenil carboxílico, ácido n-heptilcarboxílico, etc.; ácidos araquil carboxílicos, tales como ácido p-hidroxifenilacético, ácido fenilacético, etc.; y ácidos ariloxialquil carboxílicos, tales como ácido fenoxi-acético, etc.

10 Los ésteres de los ácidos 6-acilamino-penicilánicos se hacen reaccionar después con un agente para formar un enlace imino, preferentemente un haluro de imino. Preferentemente, dicho agente es un haluro ácido en presencia de un agente enlazador de ácido, tal como amina terciaria, es decir, piridina, trietilamina, etc. Ejemplos de haluros ácidos adecuados son, pentacloruro fosforoso, fosgeno, oxiclorigenato fosforoso, cloruro de oxalilo, cloruro de ácido sulfónico de p-tolueno, etc., pentacloruro fosforoso y oxiclorigenato fosforoso son preferidos.

15 En la formación del haluro de imino, la duración óptima de la reacción con el agente halogenador depende de dicho agente y de la temperatura de reacción. Preferentemente un pequeño exceso de cloruro ácido se emplea. El pentacloruro fosforoso reacciona muy rápidamente, de modo que se usa una temperatura inferior. El oxiclorigenato fosfo-

340634

77 MAY



- 6.-

1 roso reacciona muy rápidamente, de modo que se usa una temperatura inferior. El oxiclорuro fosforoso reacciona más lentamente, de modo que la reacción se ejecuta preferentemente a una temperatura más alta, por ejemplo, 20 - 27°C.

5 A su vez, la cantidad de disolvente utilizado en la reacción afecta a la duración de la reacción. Con una mayor concentración de los componentes de la reacción, la misma prosigue más rápidamente. El tipo de disolvente es también de importancia. Siendo igual la temperatura, la
10 reacción transcurre más lentamente en cloroformo, que en cloruro de metileno o dicloroetano. Es preferible operar con algo menos que la cantidad estequiométrica del enlazador de ácido. Así pueden tomarse 3,8 - 3,95 moles de base terciaria por 1 mol de PCl_5 .

15 Los compuestos imino resultantes, se tratan después para introducir, sobre el átomo de imino carbono, una agrupación -OR, en que R está seleccionada del grupo consistente en alquilo de 1 a 12 átomos de carbono y aralquilo de 7 a 14 átomos de carbono. Esto se efectúa preferentemente
20 haciendo reaccionar un haluro de imino con un alcohol correspondiente, preferentemente un alcohol de bajo peso molecular. La ventaja del éster conteniendo silicio en esta reacción es que dicho éster se descompone cuando se agrega alcohol para formar simultáneamente el correspondiente ácido libre y agrupaciones de iminoéter sin romper el enlace de lactamo. La reacción del alcohol con el haluro de imino se
25 efectúa preferentemente en presencia de un agente enlazador

340634

17



- 7. -

1 de ácido, tal como una amina terciaria, preferentemente piridina.

5 Ejemplos de alcoholes adecuados para reacción con el imino haluro son alcoholes alifáticos de 1 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 5 átomos de carbono, tales como metanol, etanol, propanol, isopropilalcohol, amil alcohol, butil alcohol, etc. y alcoholes de aralquilo tales como bencil alcohol, 2-fenil-etanol-1, etc.

10 Para obtener un rendimiento lo más alto posible de ácido 6-aminopenicilánico en la reacción con el alcohol, la temperatura de reacción y el tiempo de la misma variarán dependiendo del alcohol específico usado. Si se emplea un alcohol de alto peso molecular, bajo circunstancias comparables, se requiere un tiempo de reacción ligeramente más
15 largo que con un alcohol de peso molecular bajo. Con un alcohol de peso molecular alto, puede aplicarse una más alta temperatura de reacción o puede reducirse la cantidad del agente enlazador de ácidos.

20 Del éter de imino formado, finalmente tiene que romperse el enlace imino, por ejemplo, por suave hidrólisis, especialmente si se usa un exceso de alcohol y están presentes iones de hidrógeno, por ejemplo, por uso de menos enlazador de ácido de lo que teóricamente es necesario para enlazar el ácido liberado. Cuando se usa un bencil éster,
25 puede aplicarse ulteriormente hidrogenólisis para obtener ácido 6-aminopenicilánico.

340634

77 MAY.



- 8.-

1

La separación del ácido 6-aminopenicilánico formado se efectúa llevando la mezcla de reacción hasta el punto isoeléctrico o en la vecindad del mismo, en consecuencia de lo cual tiene lugar cristalización.

5

El ácido 6-aminopenicilánico, obtenido según el presente procedimiento, en general tiene un contenido de 96 - 99%, de modo que entonces no es necesaria la recristalización.

10

El esquema de reacción se ilustra en la tabla I

15

20

25

340634

77 MAY



1 en que R está seleccionado del grupo consistente en alquilo y aralquilo y R₁ está seleccionado del grupo consistente en alifático, aralquilo y ariloxialquilo.

5 En los siguientes ejemplos se describen varias ejecuciones preferidas para ilustrar el invento. Sin embargo, deberá entenderse que el invento no está destinado a quedar limitado a las ejecuciones específicas.

Ejemplo I

10 En un frasco de tres bocas, equipado con un agitador, con un embudo goteador, un termómetro y un tubo de cloruro cálcico, se disolvieron 14 g de ácido de penicilina V de grado técnico en 140 ml de cloroformo seco, libre de alcohol, y se añadieron 6,4 ml de trietilamina y 6 ml de trimetilcloroxilano. La temperatura aumentó hasta alrededor de 30°C. Después de 15 minutos se añadieron 19 ml de piridina y después de enfriar a -10°C se añadió a gotas durante alrededor de 7 minutos una solución de 12,5 g de PCl₅ en 260 ml de cloroformo anhidro, libre de agua. Se necesitó refrigeración para evitar que la temperatura de la mezcla subiese por encima de 0°C. Después de 45 minutos de agitación a una temperatura de alrededor de 0°C (-12 - + 2°C) la mezcla se enfrió de nuevo a -10°C y después se añadieron a gotas durante 5 minutos 130 ml de metanol absoluto, de tal modo que la temperatura no subió por encima de 0°C.

25 Después de un tiempo de reacción de 120 minutos se añadieron a la mezcla de reacción 40 ml de agua destilada y el pH se llevó a 2,0 con la ayuda de hidróxido de amon-

340634



- 11.-

1
5
10
15
20
25

nic 6 N. Después de reposar durante 3 horas alrededor de 5°C, el pH se llevó a 4,0 con la ayuda de hidróxido de amonio 6N. A la mañana siguiente se aspiró separadamente el ácido 6-aminopenicilánico cristalizado desde la mezcla, que se había almacenado en la caja de hielo, se lavó con 60% y 100% de metanol y se secó, para obtener 3,64 g de ácido 6-aminopenicilánico (es decir rendimiento de 42,1%). De acuerdo con la estimación microbiológica, el licor madre todavía contenía 4,9% de ácido 6-aminopenicilánico.

Ejemplo II

14,88 g de la sal de potasio de penicilina G suspendida en 140 ml de cloroformo, se convirtieron con 6,9 ml de trimetilcloroxilano en el éster de trimetilxililo, (tiempo de reacción 92 minutos a 23 - 25°C). Después de esto se añadieron 13,6 ml de piridina y la mezcla se enfrió a -10°C. Por adición de 9 g de PCl₅ en 185 ml de cloroformo durante alrededor de 1½ minutos, la temperatura aumentó a 0°C. Después de agitar durante 33 minutos a 0°C y enfriar a -11°C, se añadieron 100 ml de metanol absoluto durante alrededor de 4 minutos, durante cuyo tiempo la temperatura subió de nuevo a 0°C. Después de un tiempo de reacción de 159 minutos a esta temperatura, la mezcla se añadió a 40 ml de agua destilada y el pH se llevó inmediatamente a 4,0 por medio de NaOH 6 N. Después de 20 horas de almacenaje de alrededor de 5°C, se aspiró el precipitado, se lavó con metanol frío al 60% y 100% y se secó, para obtener 4,52 g de ácido 6-aminopenicilánico, (rendimiento de 52,2%) teniendo un color

340634



- 12.-

1 amarillo pálido. De acuerdo con las estimaciones, el licor madre todavía contenía 6,2% de ácido 6-aminopenicilánico. De acuerdo con la estimación biológica, la pureza del precipitado fué de 97,5% y de acuerdo con el análisis químico 5 fué de 98,3%. El espectro IR y los valores R_F obtenidos en cromatografía corresponden a aquellos del auténtico ácido 6-aminopenicilánico.

Ejemplo III

10 29,76 g de la sal potásica de penicilina G se convirtieron en 50 ml de cloroformo puro, al que se habían añadido 92 ml de piridina, con 14 ml de trimetilcloroxilano, en el éster de dimetilsililo. Después de enfriar la solución a -30°C , en alrededor de 1 minuto se añadió una solución de 18 g de PCl_5 en 150 ml de cloroformo puro, durante 15 cuyo tiempo la temperatura aumentó a -1°C . Con continuada agitación la mezcla de reacción se mantuvo durante 20 minutos a una temperatura de 0°C y después se enfrió a -20°C y se añadió una mezcla de 150 ml de etanol absoluto y 18,4 ml de piridina, es decir dos tercios de la cantidad en tres 20 minutos, el resto en una hora, mientras que la temperatura se mantuvo alrededor de 0°C . Después de otros 20 minutos de agitación a 0°C , la mezcla de reacción se añadió agitando a una solución de 33 g de trihidrato de acetato de sodio en 100 ml de agua. El pH de la mezcla se llevó de 3,8 a 25 3,95 con NaOH 6 N. Después de un reposo de 19 horas a alrededor de 5°C , se retiró el precipitado, se lavó y secó para obtener 7,28 g de ácido 6-aminopenicilánico, rendimiento

340634

17



- 13.-

1 to de 42,1%. De acuerdo con el análisis, el licor madre todavía contenía 5,9% de ácido 6-aminopenicilánico y 1,4% de penicilina G.

Ejemplo IV

5 14,88 g de la sal de potasio de penicilina G se suspendieron en 140 ml de cloroformo puro y se convirtieron con 6,4 ml de trimetilclorosilano en el éter de trimetilsililo (75 minutos a 23 - 25°C). Después de esto se agregaron 13,2 ml de piridina, la mezcla se enfrió a -18°C y durante tres minutos se añadió a gotas una solución de 9 g de PCl_5 en 185 ml de cloroformo puro, durante cuyo tiempo la temperatura aumentó a -3°C.

10 Después de agitar durante 32 minutos a 0°C y de enfriar de nuevo a -23°C, se añadieron 100 ml de propanoln. Después de un tiempo de reacción de 197 minutos a 0°C y otros 128 minutos a 7 - 9°C, 21 ml de agua se añadieron y el pH se llevó a 3,95. Después de 6 horas de reposo a 4°C, se aspiró separando el ácido 6-aminopenicilánico, se lavó y secó para obtener 2,58 g de ácido 6-aminopenicilánico, (= 29,8%). Después de elaborarle, el licor madre todavía se encontró conteniendo 4,9% de ácido 6-aminopenicilánico y 0,6% de bencil-penicilina.

Ejemplo V

25 El trimetilsilil de bencilpenicilina, preparado de 14,88 g de la sal potásica de bencil-penicilinato y 6,4 ml de trimetilclorosilano en 140 ml de cloroformo puro, a lo que se habían añadido 13,2 ml de piridina, se convirtió.



17
340634

- 14.-

1

después de enfriar a -18°C con 9 g de PCl_5 en 185 ml de cloroformo puro. En consecuencia, la temperatura subió a casi 0°C . Después de un tiempo de reacción de 32 minutos a 0°C , la mezcla se enfrió de nuevo (a -20°C), después de lo cual se añadieron 100 ml de n-butanol. La mezcla se agitó durante 140 minutos a 0°C , durante 85 minutos a 5°C y durante 73 minutos a $15 - 20^{\circ}\text{C}$. Después de eso se añadieron 21 ml de agua destilada con agitación continuada y el pH se llevó a 3,95. Después de reposo durante 4 horas a 4°C se aspiró el precipitado, se lavó y secó para obtener 2,89 g de ácido 6-aminopenicilánico (rendimiento de 33,5%). El licor madre todavía contenía 4,4% de ácido 6-aminopenicilánico y 0,7 g de bencilpenicilina.

5

10

Ejemplo VI

15

Usando el procedimiento del Ejemplo V, el trimetilsilil éster de penicilina G se convirtió con PCl_5 . Esta vez, sin embargo, la mezcla de reacción enfriada se convirtió ulteriormente con 125 ml de alcohol amílico en lugar de n-butanol. Esta reacción se ejecutó primeramente a 0°C (148 minutos), después a $+ 5^{\circ}\text{C}$ (63 minutos) y finalmente a $+ 10^{\circ}\text{C}$ hasta 15°C (95 minutos). El producto obtenido fueron 2,78 g de ácido 6-aminopenicilánico (rendimiento 32,2%). El licor madre todavía contenía 5,4% de ácido 6-aminopenicilánico.

20

25

Ejemplo VII

Una suspensión de 14,88 g de la sal potásica de bencilpenicilina en 50 ml de cloruro de metileno puro se

340634



- 15.-

1
convirtió en presencia de 6,8 ml de piridina, con 6,4 de
trimetilclorosilano en el éster de trimetilsililo. A la
solución enfriada a -25°C se añadió inmediatamente una solu-
ción de 9 g de PCl_5 en 100 ml de cloruro de metileno puro,
5 durante lo cual la temperatura subió a -3°C . La mezcla de
reacción se agitó ahora durante otros 12 minutos a 0°C y
subsiguientemente se enfrió a 30°C . A esta temperatura,
una mezcla de 6,8 g de piridina y 100 ml de metanol se aña-
dió, mientras la temperatura aumentaba a 0°C . Después de
10 125 minutos se agregaron 40 ml de agua destilada y el pH
se llevó a 4,0. Después de 24 horas de reposo a 5°C el
ácido 6-aminopenicilánico cristalizado se filtró al vacío,
se lavó y secó para obtener 3,48 g de ácido 6-aminopenici-
lánico (rendimiento 40,3%), mientras que el licor madre to-
15 davía contenía 3,3% del mismo.

Ejemplo VIII

Una solución de 4,25 g de benciléster de bencil-
penicilina en 35 ml de cloroformo puro, se enfrió a -20°C .
Se añadió a ello 3,4 ml de piridina y una solución de 2,25
20 g de pentacloruro de fósforo en 45 ml de cloroformo. La
mezcla se agitó durante 120 minutos a 0°C y se enfrió de
nuevo a -20°C . Después se añadieron 20 ml de metanol y la
mezcla se agitó ulteriormente a 0°C . Después de dos horas,
se agregaron 10 ml de agua y el pH se llevó a 2,7. La capa
25 acuosa se separó de la capa de cloroformo, y la capa de clo-
roformo se lavó con 5 ml de agua. Las capas acuosas se ex-
trajeron subsiguientemente tres veces con porciones de 5 ml

340634



- 16.-

1 de etilacetato. La capa acuosa extraída se llevó al pH 8,3
y se extrajo tres veces con 10 ml de etil acetato. Los ex-
tractos recogidos de etil acetato se secaron sobre Na_2SO_4 .
5 Por medio de cromatografía de capa delgada con butanol-áci-
do acético-agua y rociado con aciuero de yodo, se mostró la
presencia de benciléster de ácido 6-aminopenicilánico. A
la mitad de la solución de etil acetato se añadieron 10 ml
de metanol y 1 ml de ácido acético. La mezcla se hidrogenó
10 subsiguientemente con PdC (10%) como catalizador. Después
de la hidrogenación, la solución contenía ácido 6-aminopeni-
cilánico, así como benciléster no convertido.

Ejemplo IX

7,44 g de la sal potásica de penicilina G se sus-
pendieron en 25 ml de cloruro de metileno puro y a la sus-
15 pensión se añadieron 1,6 ml de piridina y 6,4 ml de trime-
til-clorosilano. Después de enfriar a 20°C, se añadieron
1,9 ml de oxiclорuro de fósforo en 25 ml de cloruro de meti-
leno puro, a gotas, al trimetilsilil éster formado, y la
temperatura se llevó a temperatura ambiente (alrededor de
20 26°C). A esta temperatura la mezcla se agitó durante 3 3/4
de hora. Después a -20°C y con agitación continuada, pri-
meramente se añadieron 25 ml de metanol, y subsiguientemen-
te una mezcla de 25 ml de metanol y 4,0 ml de piridina.
Después de 115 minutos de agitación a 0°C, se añadieron 20
25 ml de agua destilada y el pH de la mezcla se llevó a 7,3.
Las capas se separaron y la capa de cloruro de metileno se
extrajo ulteriormente con 5 ml de agua destilada. De acuer

340634

17



- 17.-

1 do con la estimación microbiológica, las capas acuosas así
obtenidas contenían ácido 6-aminopenicilánico.

Ejemplo X

5 7,45 g de bencilpenicilinato de potasio se suspen
dieron en 80 ml de cloroformo seco libre de alcohol y con
agitación y pasando sobre gas de nitrógeno, se agregaron a
la suspensión 2,6 ml de trimetilclorosilano. Después de
30 minutos de agitación a temperatura ambiente, durante lo
cual se formó una solución, se añadieron 2 g tetrafluorobo-
10 rato de trietil-exonio en 17 ml de cloroformo. Después de
2½ de agitación a temperatura ambiente se añadieron 40 ml de
piridina. 13,5 ml de la mezcla de reacción se evaporaron
subsiguientemente a sequedad a una presión de 25 cm Hg y a
una temperatura de 30°C. El residuo se recibió en 200 ml
15 de dioxano. Después se añadieron a gotas 120 ml de ácido
fosfórico al 5%. Después de 3½ horas de reposo a temperatu
ra ambiente, con la ayuda de cromatografía, puede demostrar-
se la presencia de ácido 6-aminopenicilánico en la mezcla.
También el ensayo microbiológico se indicó la presencia de
20 ácido 6-aminopenicilánico.

Ejemplo XI

25 3,48 g del metiléster de penicilina G (obtenido
de acuerdo con la memoria de la patente británica 727.481)
se disolvieron en 35 ml de cloroformo puro. A esto, y a una
temperatura de -10°C se añadieron 0,81 ml de piridina pura
y una solución de 2,25 g de PCl_5 en 45 ml de cloroformo pu-
ro, durante lo cual la temperatura subió a -3°C. La tempe-

340634



- 18.-

1 ratura se aumentó a 0°C y la mezcla se agitó durante 90 minutos a esta temperatura. La misma se enfrió subsiguientemente a -30°C y a esta temperatura se añadió una mezcla de
5 2,6 ml de piridina pura y 20 ml de metanol seco. En consecuencia de esto, la temperatura subió de nuevo hasta alrededor de -5°C. La temperatura se aumentó hasta alrededor de 0°C y a esta temperatura la mezcla se agitó durante dos horas. Después se añadieron 10 ml de agua destilada y el pH se llevó a 2,0. Las capas se separaron y la capa acuosa
10 fué extraída otra vez con 5 ml de cloroformo. Con ayuda de cromatografía, se demostró la presencia de algún metil éster de penicilina G no convertido, en las capas de cloroformo obtenidas. La capa acuosa se almacenó durante 20 horas a 5°C.

15 Con la ayuda de cromatografía, en adición a metil éster no disociado de ácido 6-aminopenicilánico, se demostró después en la capa acuosa la presencia de ácido 6-aminopenicilánico libre. Cuando la capa acuosa se llevó al pH 8,5 y se extrajo con acetato de etilo, entró en la fase orgánica
20 el metil éster del ácido 6-aminopenicilánico, mientras que el ácido 6-aminopenicilánico permaneció en la capa acuosa.

Ejemplo XII

25 29,8 g de la sal potásica bencil penicilina (grado técnico, 1579 U/mg) se suspendieron en 300 ml de cloroformo técnico. Después se añadieron a la suspensión, en sucesión, 32 ml de quinolina y 14,5 ml de dimetildiclorosilano.

La temperatura aumentó de 20,5°C a 26°C. Después

340634



1

de agitar durante alrededor de 40 minutos se enfrió la sus-
pensión a -25°C . A esta temperatura se añadieron 18 g de
 PCl_5 . Después de un periodo de reacción de tres horas se
añadieron rápidamente 200 ml de propanol-n (alrededor de
4 minutos) agitando vigorosamente, pero de tal modo que la
temperatura no aumentó por encima de -20°C . Después de un
periodo de reacción de dos horas, la mezcla de reacción se
se añadió a 175 ml de agua, agitando, y el pH se llevó a
4,0 por medio de bicarbonato amónico. Después de reposar
durante 12 horas a 4°C se separó aspirando el ácido 6-ami-
nopenicilánico y se lavó con 65 ml de metanol frío al 50%
y 70 ml de acetona. Después de secar, se obtuvieron 13,85
g de ácido 6-aminopenicilánico teniendo un contenido de
2702 U/mg. Rendimiento 80,1%.

5

10

15

Varias modificaciones del procedimiento pueden
hacerse sin apartarse de la idea o del alcance del mismo
y debe entenderse que el invento solamente debe limitarse
a lo que se define en las reivindicaciones adjuntas.

20

N O T A . -

=====

25

La presente patente de invención, comprende las

340634



- 20.-

1
siguientes reivindicaciones:

5
1. - Procedimiento para la preparación de compues-
tos de ácido 6-aminopenicilánico, caracterizado porque com-
prende el formar un derivado protector de ácido carboxíli-
co del ácido 6-acilaminopenicilánico, haciendo reaccionar
este último para formar en el mismo un enlace imino, hacien-
do reaccionar este último para introducir un grupo -OR so-
bre el átomo de carbono imino, en que R está seleccionado
10 del grupo consistente en alquilo y aralquilo para formar
un compuesto de imino éter y reformando la agrupación de
ácido carboxílico libre y dividiendo el enlace de imino
para formar el correspondiente ácido 6-aminopenicilánico.

15
2. - Procedimiento según la reivindicación 1,
caracterizado porque el derivado protector de ácido carbo-
xílico es un éster del grupo de ácido carboxílico.

3. - Procedimiento según la reivindicación 2,
caracterizado porque dicho éster es un éster de silicio.

20
4. - Procedimiento según la reivindicación 2,
caracterizado porque dicho éster es un trimetilsilil.éster.

25
5. - Procedimiento según la reivindicación 1,
caracterizado porque el ácido 6-acilaminopenicilánico es
bencilpenicilina.

340634

17M



- 21.-

1

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el ácido 6-acilaminopenicilánico es fenoximetil penicilina.

5

7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado protector de ácido carboxílico del ácido 6-acilaminopenicilánico se hace reaccionar con un haluro ácido para formar el correspondiente haluro imino.

10

8.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque la reacción con el haluro ácido se efectúa en presencia de un agente enlazador de ácido.

15

9.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque el haluro ácido es pentacloruro de fósforo.

20

10.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque el haluro ácido es oxiclорuro de fósforo.

11.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque el haluro imino se hace reaccionar con un alcohol para formar el imino éter.

25

12.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque el alcohol es un alcohol alifático

340634

17



- 22.-

1
de 1 a 5 átomos de carbono.

5
13.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque la reacción con el alcohol se efectúa en presencia de piridina.

14.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el enlace imino se divide por hidrólisis.

10
15.- Procedimiento para preparación de ácido 6-aminopenicilánico.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, la cual consta de veintidós hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

15
Madrid, a 17 MAY. 1967;

CARLOS ROEB

20

25