

357308



SECCION TECNICA  
CLASIFICACION I. P. C.  
CLASE C 07  
SUBCLASE D

357308

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BEECHAM INCORPORATED. ....

RESIDENCIA: 65 Industrial South, CLIFTON, New .....

Jersey 07012, ESTADOS UNIDOS. - .....

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION  
DE SALES SOLUBLES EN AGUA DE  $\alpha$ -AMINO-  
BENCILPENICILINA". .....

Prioridad: Patente estadounidense n.º 661.553 del 18-8-67.



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

Este invento se refiere a un procedimiento para la producción de sales solubles en agua de  $\alpha$ -aminobencilpenicilina, especialmente la de configuración D(-), conocida comercialmente por ampicilina. El material de partida puede ser anhidro o el monohidrato, dihidrato o trihidrato o sus mezclas. Las sales solubles en agua obtenidas son útiles para la terapia con penicilina ya sea en forma de preparaciones inyectables o por vía oral puesto que son resistentes a la destrucción por los ácidos. Las sales poseen potente actividad antibacteriana contra las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas.

La  $\alpha$ -aminobencilpenicilina, cuyo término se utiliza aquí incluyendo las  $\alpha$ -aminobencilpenicilinas sustituidas, es bien conocida. La  $\alpha$ -aminobencilpenicilina de configuración D(-) es conocida en el mercado como ampicilina y es un compuesto muy valioso en la terapia con penicilina. La ampicilina en forma comercial se presenta generalmente como ampicilina anhidra o como trihidrato de ampicilina, pero también puede presentarse en forma de monohidrato o dihidrato o de sus mezclas cuando se seca el trihidrato. Cualquiera de ellas puede ser utilizada en el presente invento como material de partida para la preparación de las sales sódicas y potásicas y de otras sales solubles en agua deseadas.

De acuerdo con el presente invento, se ha encontrado que las sales solubles en agua de  $\alpha$ -aminobencilpenicilina, en el sentido antes definido, pueden ser obtenidas en disolventes no acuosos por suspensión en su forma anhidra o hidratada en un disolvente orgánico al que después se agrega una amina primaria, secundaria o cíclica que hace que la  $\alpha$ -aminobencilpenicilina pase a la solución. Esta solución



1 puede ser filtrada recuperándose la sal amínica, si se de-  
sea, pero esto no es esencial puesto que la solución de la  
sal amínica puede ser tratada directamente con una sal an-  
hidra para eliminar el agua del filtrado y después la sal  
5 amínica puede ser recuperada por evaporación del filtrado  
o por adición de un disolvente en el que la sal amínica sea  
escasamente soluble. Además puede añadirse al filtrado que  
contiene la sal de amina primaria, secundaria o cíclica de  
 $\alpha$ -aminobencilpenicilina una solución de otra sal que por un  
10 mecanismo de doble descomposición precipite la sal deseada  
de  $\alpha$ -aminobencilpenicilina que es escasamente soluble en el  
disolvente o mezcla de disolventes empleados.

El presente invento representa el primer procedi-  
miento práctico y comercialmente factible para la producción  
15 de las sales solubles en agua deseadas de  $\alpha$ -aminobencilpeni-  
cilina y aunque, por ejemplo, se ha propuesto con anteriori-  
dad preparar la sal sódica de  $\alpha$ -aminobencilpenicilina por  
otro procedimiento, solamente tiene interés académico o de  
laboratorio ya que no es comercialmente atractivo debido a  
20 la pureza y al rendimiento del producto obtenido. De acuer-  
do con el presente invento es fundamental seguir la secuen-  
cia de operaciones aquí indicada.

Como disolventes orgánicos en los que puede suspen-  
derse la  $\alpha$ -aminobencilpenicilina en sus diversas formas de  
25 hidratación o deshidratación pueden utilizarse el cloruro  
de metileno (también conocido por dicloruro de metileno,  
que responde a la fórmula  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), cloroformo, metanol, di-  
metilformamida, formamida, acetona, acetonitrilo, etanol,  
dimetilsulfóxido o éter monometílico de glicol. Se ha encon-  
30 trado que el mejor es el cloruro de metileno y por lo tanto



357308

1 es el preferido.

Las aminas primarias, secundarias y cíclicas que pueden ser utilizadas son, sin limitarnos a las mismas, isopropilamina, etilamina, dietilamina, piperidina, N-metilpiperidina, ciclohexilamina y N-etilpiperidina. Se ha encontrado que la dietilamina es la mejor y por lo tanto es la preferida.

Para la precipitación de una sal de metal alcalino de  $\alpha$ -aminobencilpenicilina como se ha definido aquí, puede utilizarse metóxido sódico, fenato sódico, yoduro sódico, nitrato sódico o tiocianato sódico, los correspondientes compuestos potásicos o una sal de metal alcalino de un ácido carboxílico, como la sal sódica del ácido 2-etilhexoico. Los compuestos potásicos son especialmente ventajosos cuando el empleo de una sal sódica de  $\alpha$ -aminobencilpenicilina es indeseable o está contraindicado como en el caso de una elevada presión sanguínea, edema o retención de sodio.

Además se ha encontrado que para conseguir la disolución de las formas hidratadas y/o anhidras de  $\alpha$ -aminobencilpenicilina en un disolvente orgánico es necesario utilizar de 3 a 4 moles de amina primaria, 1,16 moles de amina secundaria o de 2,47 a 5,0 moles de aminas cíclicas por mol de  $\alpha$ -aminobencilpenicilina hidratada.

Como sales anhidras para la eliminación del agua de la mezcla solubilizada pueden utilizarse sulfato magnésico, sulfato sódico, sulfato de cadmio, carbonato sódico, nitrato magnésico, sulfato de manganeso, sulfato de níquel, carbonato potásico y sulfato de cinc. Se ha hallado que el sulfato de magnesio y el sulfato sódico son los más eficaces y por lo tanto son los preferidos. Una vez que la sal

357308

16



1 anhidra ha sido suspendida en la mezcla solubilizada, se se  
para por filtración y los sólidos se lavan con disolvente  
orgánico para separar el filtrado residual que después se  
5 une al filtrado principal. También se ha encontrado que es  
muy importante en esta etapa del proceso ajustar la tempera-  
tura a 8°C y mantenerla entre 8° y 12°C durante el resto  
del proceso y especialmente durante la cristalización, agi-  
tación y reposo de los materiales hasta la filtración final  
o recuperación de, por ejemplo, la sal sódica o potásica  
10 de  $\alpha$ -aminobencilpenicilina. Se ha encontrado que este inter-  
valo de temperaturas es de importancia crítica y debe ser  
mantenido bajo estrecho control con escasas variaciones, o  
nulas, por encima y por debajo de dicho intervalo. Esto ha  
sido puesto de manifiesto demostrando que la filtración a  
15 0°C o menos o a 18°C o más resulta muy difícil.

En la preparación de una sal de metal alcalino de  
 $\alpha$ -aminobencilpenicilina como la definida antes, por lo que  
se entiende especialmente ampicilina sódica o potásica,  
pueden añadirse al filtrado diversas soluciones de óxidos  
20 de metal alcalino en un alcohol, yoduros de metal alcalino,  
tiocianatos de metal alcalino o nitratos de metal alcalino.  
Como ejemplos citaremos el metóxido sódico en una mezcla de  
isopropanol y cloruro de metileno; yoduro sódico en isopro-  
panol; fenato sódico en isopropanol y tiocianato sódico en  
25 isopropanol. Cuando los productos finales deseados son las  
sales potásicas, se utilizan los correspondientes compues-  
tos de potasio. Las mezclas citadas se han agregado a di-  
versas velocidades de adición y se ha encontrado que se  
obtienen los mejores rendimientos y purezas cuando las so-  
30 luciones se añaden a lo largo de un periodo de 30 minutos,

357308



1 se agitan durante 2 horas y se dejan sedimentar durante  
1 hora. En el caso de la sal sódica de  $\alpha$ -aminobencilpenicilina de configuración D(-), la sal se filtra después y se  
5 lava con cantidades moderadas de disolvente y se seca en  
una estufa con circulación forzada de aire a 40°C, durante  
6 horas aproximadamente. Las ventajas del invento se demuestran  
partiendo de 10 g de  $\alpha$ -aminobencilpenicilina hidratada  
con una pureza de 84,5 % y un contenido en humedad de 13,5 %  
(el trihidrato) que da un rendimiento de 8 g de la sal sódica  
10 deseada de  $\alpha$ -aminobencilpenicilina de configuración  
D(-) de 90 % de pureza.

El invento es ilustrado mediante los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

15 Se suspenden 153 g de ampicilina anhidra (pureza 98 %, humedad 0,5 %) en 1500 ml de cloruro de metileno, con agitación. Se agregan 36,2 g de dietilamina a lo largo de un periodo de 15 minutos, se agita durante 15 minutos más y después se filtra. Se disuelven 22,4 g de metóxido sódico  
20 en 300 ml de isopropanol y 300 ml de cloruro de metileno y la mezcla se añade al filtrado durante un periodo de 30 minutos. Se agita la mezcla de reacción durante 2 horas más y después se deja en reposo durante 1 hora. A continuación se filtra y el precipitado se lava dos veces con 100  
25 ml de cloruro de metileno. Se seca a 40°C durante 6 horas hasta que el contenido en humedad es inferior a 1,5 %. Se obtienen 139 g de la sal sódica de ampicilina con un grado de pureza de 88,5 %.

EJEMPLO 2

30 Se suspenden 880 g de trihidrato de ampicilina,

357308



1 con una pureza de 84,5 % y un contenido en humedad de 13,5  
%, en 8.000 ml de cloruro de metileno. Se añaden 260 ml  
de dietilamina a lo largo de un periodo de 15 minutos y  
después 880 g de sulfato magnésico anhidro continuando la  
5 agitación durante 30 minutos. Se filtra la mezcla y la tor-  
ta del filtro se lava 2 veces con 500 ml de cloruro de me-  
tileno. Se ajusta la temperatura a 8°C y se mantiene en-  
tre 8° y 12°C hasta que se realiza la cristalización fi-  
nal. Se disuelven 120 g de metóxido sódico en 1500 ml de  
10 isopropanol y 1500 ml de cloruro de metileno. La mezcla se  
agrega al filtrado a lo largo de un periodo de 30 minutos.  
Se continúa agitando durante 2 horas y se deja sedimentar  
el producto durante 1 hora. Se filtra y se lava 2 veces  
con 100 ml de cloruro de metileno. Se seca a 40°C durante  
15 6 horas en una estufa con circulación forzada de aire o  
hasta que el contenido en humedad es inferior a 1,5 %. De  
esta forma se obtienen 660 g de la sal sódica de ampicili-  
na con una pureza de 90,8 %.

EJEMPLO 3

20 Se suspenden 129 g de trinitrato de ampicilina, con  
una pureza de 84,5 % y un contenido en humedad de 13,5 %,  
en 1500 ml de cloruro de metileno. Se añaden 38 ml de die-  
tilamina a lo largo de 15 minutos y 129 g de sulfato mag-  
nésico anhidro y se agita durante media hora más. Se fil-  
25 tra después y la torta del filtro se lava dos veces con  
100 ml de cloruro de metileno. Se reduce la temperatura del  
filtrado a 8°C y se mantiene entre 8° y 12°C hasta que co-  
mienza la filtración de la sal sódica de ampicilina cris-  
talizada final. Sobre el filtrado se añaden 102 g de una  
30 solución al 33 % en peso/volumen de 2-etilhexanoato sódico

357308

16 AGO 1968



1 en metil-isobutil-cetona, a lo largo de un periodo de 15  
minutos. La mezcla se agita durante 1 hora, se deja en re-  
poso otra hora más, se filtra, se lava dos veces con 100  
ml de cloruro de metileno y se seca durante 6 horas a 40°C.  
5 De esta forma se obtienen 72 g de la sal sódica de ampici-  
lina con una pureza de 87 %.

EJEMPLO 4

Se suspenden 132 g de trihidrato de ampicilina,  
con una pureza de 84,5 % y un contenido en humedad de 13,5  
10 %, en 1500 ml de cloruro de metileno. Se añaden 38 ml de  
dietilamina a lo largo de 15 minutos, seguidos de 250 g  
de sulfato sódico anhidro continuado la agitación durante  
3/4 de hora. Se filtra la mezcla y se lava dos veces con  
50 ml de cloruro de metileno. Se añaden al filtrado, a lo  
15 largo de 10 minutos, 98,6 g de una solución al 33 % en pe-  
so/volumen de 2-etilhexanoato sódico. Se continúa agitan-  
do durante 1 hora y después el precipitado se deja en re-  
poso durante otra hora más. Se filtra el precipitado, se  
lava dos veces con 50 ml de cloruro de metileno y se seca  
20 durante 6 horas a 40°C. Se obtienen 82 g de sal sódica de  
ampicilina con una pureza de 87 %.

EJEMPLO 5

Se suspenden 153 g de ampicilina anhidra, con una  
pureza de 98 % y un contenido en humedad de 0,5 %, en  
25 1500 ml de cloruro de metileno. Se añaden 51 ml de dietil-  
amina a lo largo de un periodo de 15 minutos. La temperatu-  
ra se ajusta a 8°C y se mantiene entre 8° y 12°C durante  
el resto de la reacción. A lo largo de 10 minutos se aña-  
den 318 g de una solución al 28,2 % de etilhexanoato potá-  
sico en metil-isobutil-cetona, se agita durante 30 minu-  
30



# 357308

1        tos, se deja sedimentar durante 15 minutos y se filtra. El  
precipitado se lava dos veces con 50 ml de cloruro de metileno y se seca durante 16 horas a 50°C en una estufa con  
circulación forzada de aire. Se obtienen 103 g de la sal  
5        potásica de ampicilina con una pureza de 85,1 %.

### EJEMPLO 6

Se suspenden 160 g de monohidrato de ampicilina, con una pureza de 93,8 % y un contenido en humedad de 3,84 %, en 1500 ml de cloruro de metileno. Se añaden 51 ml  
10        de dietilamina a lo largo de 15 minutos. Se agregan 80 g de sulfato magnésico anhidro y la mezcla se agita durante 30 minutos. Se filtra a continuación y la torta del filtro se lava dos veces con 50 ml de cloruro de metileno. Se  
ajusta el filtrado a 8°C y se mantiene entre 8° y 12°C durante el resto de la reacción. Se disuelven 23,8 g de metóxido  
15        sódico en 300 ml de alcohol isopropílico y 300 ml de cloruro de metileno. Esta solución se añade al filtrado a lo largo de un periodo de 30 minutos. Se agita la mezcla durante 2 horas y se deja sedimentar durante 1 hora. Se filtra  
20        y el precipitado se lava dos veces con 50 ml de cloruro de metileno. Se seca durante 16 horas a 40°C en una estufa con circulación forzada de aire. Se obtienen 125 g de la sal sódica de ampicilina con una pureza de 87,7 %.

### EJEMPLO 7

25        Se suspenden 173 g de dihidrato de ampicilina, con una pureza de 86,6 % y un contenido en humedad de 9,91 %, en 1500 ml de cloruro de metileno. Se añaden 51 ml de dietilamina a lo largo de 15 minutos, seguidos de 173 g de sulfato magnésico anhidro y la mezcla se agita durante 30  
30        minutos. Se filtra a continuación y la torta del filtro se

357308

16



1 lava dos veces con 50 ml de cloruro de metileno. Se ajusta  
 el filtrado a 8°C y se mantiene entre 8° y 12°C durante el  
 resto de la reacción. Se disuelven 23,8 g de metóxido só-  
 dico en 300 ml de alcohol isopropílico y 300 ml de cloruro  
 5 de metileno. Esta solución se agrega al filtrado a lo lar-  
 go de un periodo de 30 minutos. La mezcla se agita duran-  
 te 2 horas y se deja sedimentar durante 1 hora. Se filtra  
 y el precipitado se lava dos veces con 50 ml de cloruro  
 de metileno. Se seca durante 16 horas a 40°C en una estufa  
 10 con circulación forzada de aire. Se obtienen 63 g de sal  
 sódica de ampicilina con una pureza de 89,4 %.

EJEMPLO 8

15 Tres muestras distintas de 176 g de trihidrato de  
 ampicilina, con una pureza de 84,5 % y un contenido en hu-  
 medad de 13,5 %, se suspenden en 500 ml, 1000 ml y 1500 ml  
 de cloruro de metileno. Se añaden 51 ml de dietilamina a  
 lo largo de 15 minutos y después 176 g de sulfato magnési-  
 co y se continúa agitando durante media hora más, dejando  
 después en reposo durante 1 hora. Se observan las siguien-  
 20 tes características de filtración:

<u>Cantidad de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></u>	<u>Comentarios</u>
500 ml	Filtración muy difícil
1000 ml	Filtración lenta
1500 ml	Filtración fácil

EJEMPLO 9

25 Se suspenden 176 g de trihidrato de ampicilina en  
 1500 ml de cloruro de metileno. Se añaden 51 ml de dietil-  
 amina a lo largo de 15 minutos y diversas cantidades de  
 sulfato magnésico para determinar la cantidad de agua que  
 30 permanece en el filtrado.

357308

16



1

MgSO<sub>4</sub>, g

% de agua residual en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

0

1,5 %

88

0,62

117

0,20

5

146

0,12

176

0,12

350

0,12

EJEMPLO 10

10

En lugar del sulfato magnésico utilizado en el Ejemplo 2, se emplearon las siguientes sales anhidras como agentes de deshidratación:

<u>Compuesto</u>	<u>% de agua residual en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></u>	<u>Velocidad de filtración</u>
CaSO <sub>4</sub>	0,330 (1)	Rápida
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0,024	Muy lenta
ZnSO <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O	0,046	Lenta
NaHCO <sub>3</sub>	0,320	Moderada
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0,155	Moderada
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0,495	Rápida
MgSO <sub>4</sub>	0,120	Rápida

15

20

(1)

Utilizando un exceso de CaSO<sub>4</sub> y una intensa agitación durante un periodo de tiempo mayor (1 hora) se reduce aún más el contenido en humedad.

EJEMPLO 11

25

Se emplearon las siguientes sales anhidras como agentes de deshidratación secundarios después de la reducción inicial del contenido en agua utilizando sulfato magnésico como en el Ejemplo 2.

30



357308

	<u>Compuesto</u>	<u>% de agua residual en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></u>
1	BaSO <sub>4</sub>	0,18
	MnSO <sub>4</sub>	0,16
	CuSO <sub>4</sub>	0,15
5	CoSO <sub>4</sub>	0,19
	CaSO <sub>4</sub>	0,16
	K <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0,18
	K <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	0,15
	Alúmina	0,13

10

EJEMPLO 12

15

Se añaden 265 g de trihidrato de ampicilina a 2250 ml de dicloruro de metileno. A lo largo de 10 minutos se añaden 81 ml de dietilamina, seguidos de 265 g de sulfato magnésico anhidro agitando durante 30 minutos. Después de filtrar y lavar la torta con 600 ml de dicloruro de metileno limpio, se obtiene un volumen total de 2700 ml de filtrado. Este filtrado se divide en cinco partes iguales en las que se realizan los siguientes ensayos:

20

Cada parte se agita en presencia de:

- (a) 1 g de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>
- (b) 1 g P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + 1 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc.
- (c) 20 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>
- (d) 10 g KOH
- (e) 2 cc piridina + 2 g CuCN + 2 gotas acetoni-trilo

25

con el correspondiente peso en gramos de productos:

30

<u>Peso</u>	<u>Rendimiento aproximado, %</u>
(a) 34,6 g	72 %
(b) 30,2 g	61 %
(c) 36,9 g	75 %

357308

16



	<u>Peso</u>	<u>Rendimiento aproximado, %</u>
1	(d) 00,0 g	0 %
	(e) 35,7 g	74 %

5 La cristalización se realizó mediante precipitación con metóxido sódico como en el Ejemplo 2.

EJEMPLO 13

Se emplearon los siguientes disolventes para la preparación de ampicilina sódica a partir de trihidrato de ampicilina:

- 10 1. tolueno
2. acetona
3. acetato de isopropilo
4. alcohol n-propílico
5. diclorobenceno
- 15 6. tetracloruro de carbono
7. xileno
8. metil-isobutil-cetona
9. cloroformo
10. acetato de etilo
- 20 11. tetrahidrofurano
12. alcohol bencílico
13. dimetilformamida
14. metilciclohexano
15. nitrobenceno
- 25 16. 2-metoxietanol
17. acetoacetato de metilo
18. dicloruro de metileno
19. metanol
20. alcohol octílico normal
- 30 21. acetonitrilo



357308

- 1 22. hexano
- 23. metilcellosolve
- 24. éter
- 25. clorobenceno
- 5 26. p-dioxano
- 27. éter isopropílico
- 28. ciclohexano
- 29. 1,2-dicloroetano
- 30. tricloroetileno
- 10 31. percloroetileno

EJEMPLO 14

Otras bases utilizadas para disolver el trihidrato de ampicilina:

- 1. etilendiamina
- 15 2. isobutilamina
- 3. butilamina
- 4. sec-butilamina
- 5. terc-butilamina
- 6. 1,3-propanodiamina
- 20 7. n-propilamina
- 8. pirrolidina
- 9. 1,4-diaminobutano
- 10. n-etilpiperidina
- 11. piperidina
- 25 12. dimetilamina

EJEMPLO 15

Se realizaron ensayos empleando 750 cc de disolvente, 88 g de trihidrato de ampicilina, 100 g de sulfato magnésico, 11,2 g de metóxido sódico en 150 cc de dicloruro de metileno y 150 cc de alcohol isopropílico y se siguió el mis-

357308



1 mo procedimiento que en el Ejemplo 2, con las excepciones  
mostradas en la siguiente tabla: El yoduro sódico se disol-  
vió en alcohol isopropílico al 15 % en peso/volumen.

5

10

15

20

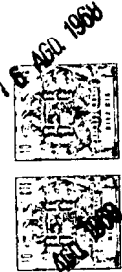
25

30

357308

-16-

357308



	<u>Disolvente</u>	<u>Base</u>	<u>Cantidad de base</u>	<u>Agente de cristalización</u>	<u>Peso de producto recuperado</u>	<u>Análisis</u>
1	a) dicloruro de metileno	Dietilamina	2/ ml	Metóxido sódico	5,4 g	89,0 %
	b) acetónitrilo	Dietilamina	2/ ml	Metóxido sódico	17,8 g	43,8 %
5	c) cloroformo	Dietilamina	27 ml	Metóxido sódico	56,2 g	87,9 %
	d) dicloruro de metileno	Dietilamina	2/ ml	Yoduro sódico	32,8 g	84,3 %
	e) dimetilformamida	Etilendiamina	21 ml	Metóxido sódico	nada	
	f) acetona	Etilendiamina	24 ml	Metóxido sódico	nada	
	g) dicloruro de metileno	n-Propilamina	2/ ml	Metóxido sódico	nada	
10	h) dicloruro de metileno	Pirrolidina	2/ ml	Metóxido sódico	nada	
	i) dicloruro de metileno	Isobutilamina	27 ml	Metóxido sódico	nada	

15

20

25

30

357308

	<u>Disolvente</u>	<u>Base</u>	<u>Cantidad de base</u>	<u>Agente de crist</u>
1				
	a) dicloruro de metileno	Dietilamina	27 ml	Metóxido sódico
	b) acetonitrilo	Dietilamina	27 ml	Metóxido sódico
5	c) cloroformo	Dietilamina	27 ml	Metóxido sódico
	d) dicloruro de metileno	Dietilamina	27 ml	Yoduro sódico
	e) dimetilformamida	Etilendiamina	21 ml	Metóxido sódico
	f) acetona	Etilendiamina	24 ml	Metóxido sódico
	g) dicloruro de metileno	n-Propilamina	27 ml	Metóxido sódico
10	h) dicloruro de metileno	Pirrolidina	27 ml	Metóxido sódico
	i) dicloruro de metileno	Isobutilamina	27 ml	Metóxido sódico

--

--

15

--

--

20

--

25

30

357308



16 AGO. 1960

<u>Cantidad de base</u>	<u>Agente de cristalización</u>	<u>Peso de producto recuperado</u>	<u>Análisis</u>
27 ml	Metóxido sódico	57,4 g	89,0 %
27 ml	Metóxido sódico	17,8 g	43,8 %
27 ml	Metóxido sódico	56,2 g	87,9 %
27 ml	Yoduro sódico	32,8 g	84,3 %
21 ml	Metóxido sódico	nada	
24 ml	Metóxido sódico	nada	
27 ml	Metóxido sódico	nada	
27 ml	Metóxido sódico	nada	
27 ml	Metóxido sódico	nada	

--

--

--

--

--

REIVINDICACIONES

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

1. Un procedimiento para la producción de sales solubles en agua de  $\alpha$ -aminobencilpenicilina adecuadas para la terapia con penicilina, cuyo procedimiento consiste en suspender en un disolvente orgánico una  $\alpha$ -aminobencilpenicilina anhidra o hidratada, añadir una amina primaria, secundaria o cíclica para producir la disolución de la  $\alpha$ -aminobencilpenicilina, filtrar la solución resultante y tratar el filtrado para recuperar la sal soluble en agua de  $\alpha$ -aminobencilpenicilina deseada.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el filtrado se trata con una sal anhidra y se filtra para separar el agua del filtrado o bien se enfría el filtrado y se separa el agua por filtración.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que el filtrado se evapora en condiciones suaves por secado por congelación o en un evaporador para recuperar o concentrar la solución de sal de amina primaria, secundaria o cíclica de  $\alpha$ -aminobencilpenicilina.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que la sal disuelta es precipitada del filtrado mediante la adición de un disolvente en el que la sal de amina primaria, secundaria o cíclica es escasamente soluble, dando con ello dicha sal de  $\alpha$ -aminobencilpenicilina.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que el filtrado se mezcla con una solución de una sal de metal alcalino de un ácido carboxílico en un disolvente orgánico, con lo que precipita la correspondiente sal de metal alcalino de  $\alpha$ -aminobencilpenicilina.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en

357308

25 MAY 1970



1 el que el filtrado se mezcla con una solución de un óxido  
de metal alcalino de un alcohol, un yoduro de metal alcali-  
no, un nitrato de metal alcalino o un tiocianato de metal  
alcalino en un disolvente orgánico precipitando con ello la  
5 correspondiente sal de metal alcalino de  $\alpha$ -aminobencilpeni-  
cilina.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en  
el que el disolvente orgánico utilizado para suspender la  
 $\alpha$ -aminobencilpenicilina es cloruro de metileno, cloroformo,  
10 metanol, dimetilformamida, formamida, acetona, acetonitrilo,  
etanol, dimetilsulfóxido o éter monometílico de glicol.

8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en  
el que la amina primaria, secundaria o cíclica es isopropil-  
amina, etilamina, dietilamina, piperidina, N-metilpirrolidi-  
15 na, ciclohexilamina o N-etilpiperidina.

9. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en  
el que la sal anhidra es sulfato magnésico, sulfato sódico,  
sulfato de cadmio, carbonato sódico, carbonato cálcico, ni-  
trato magnésico, sulfato de manganeso, sulfato de níquel,  
20 carbonato potásico, cromato sódico y sulfato de cinc.

10. Un procedimiento según la Reivindicación 5, en  
el que el disolvente orgánico añadido para precipitar la sal  
de dialquilamina de  $\alpha$ -aminobencilpenicilina es éter de petró-  
leo, benceno, ciclohexano, acetato de etilo, tetracloruro  
25 de carbono, isopropanol, n-propanol, butanol, acetato de iso-  
propilo, acetato de propilo, acetato de metilo o acetato de  
isobutilo.

11. Un procedimiento según la Reivindicación 6, en  
el que el agente de precipitación es metóxido sódico, metó-  
30 xido potásico, fenato sódico, fenato potásico, yoduro sódico.

357308



1 co, yoduro potásico, nitrato sódico, nitrato potásico, tio-  
cianato sódico y tiocianato potásico.

5 12. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1,  
2, 6, 7, 8, 9 y 11, para la producción de la sal sódica de  
D-(-)-~~α~~-aminobencilpenicilina que consiste en suspender trihi-  
drato de ampicilina en cloruro de metileno, añadir dietilam-  
10 na a lo largo de un periodo de unos 15 minutos y después aña-  
dir, manteniendo la agitación, sulfato magnésico anhidro a  
lo largo de un periodo de unos 30 minutos, filtrar la mezcla,  
lavar la torta del filtro con cloruro de metileno, ajustar  
a la temperatura de 8°C y mantenerla entre 8° y 12°C durante  
el resto del proceso, disolver metóxido sódico en isopropa-  
nol y cloruro de metileno, añadir el mismo al filtrado obte-  
15 nido en la filtración de la mezcla anterior, a lo largo de  
un periodo de unos 30 minutos, continuar agitando durante 2  
horas aproximadamente, dejar sedimentar el producto durante  
1 hora aproximadamente, filtrar, lavar con cloruro de meti-  
leno y secar a unos 40°C durante unas 6 horas en una estufa  
con circulación forzada de aire hasta un contenido en hume-  
20 dad inferior a 2,0% para obtener la sal sódica desecada.

13. Un procedimiento según la reivindicación 12,  
en el que el trihidrato de ampicilina se sustituye por dihi-  
drato y el secado se realiza durante unas 16 horas.

25 14. Un procedimiento según la reivindicación 13,  
en el que el dihidrato es sustituido por el monohidrato.

15. Un procedimiento según la reivindicación 6,  
en el que el metal alcalino es sodio.

16. Un procedimiento según la reivindicación 6,  
en el que el metal alcalino es potasio.

30 17. Se reivindica por último como objeto sobre el

357308

25



1 que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE SALES SOLUBLES EN  
AGUA DE  $\alpha$ -AMINO BENICILPENICILINA".

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente Memoria descriptiva que consta de veinte páginas  
mecanografiadas.

Madrid, 16 de Agosto de 1.968 .

BERNARDO UNGRIA

p.p.

10

15

20

25

30