



Case AHP-4508

360,854

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN METODO PARA PREPARAR UNA SOLUCION DE UN DERIVADO DE ACIDO 6-AMINOPENICILÁNICO", a favor de la firma estadounidense AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION, residente 685, Third Avenue, Nueva York 17, (EE.UU.).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a la producción de penicilinas semisintéticas, y más particularmente a la preparación, a partir de soluciones acuosas que contienen ácido 6-aminopenicilánico (6-APA), de una forma derivada de dicho 6-APA en

5. soluciones de disolvente orgánico, útil de por sí en la síntesis de las penicilinas en general, y particularmente por la "via del sililo" descrita en la patente norteamericana N° 3.249.622.

En la patente norteamericana N° 3.008.956 se expone

10. ne un procedimiento para aislar 6-APA de soluciones acuosas



- diluidas, tales como caldos de fermentación filtrados, por extracción con una amina en un disolvente orgánico, seguida por recuperación del 6-APA del extracto. Sin embargo, conforme a dicha patente se necesita que la amina sea de un grupo
5. específico de aminas alifáticas secundarias, el disolvente sea un alcohol alifático esencialmente inmiscible en el agua (de preferencia, n-butanol) y la extracción se efectue con el sistema bifásico, en una escala de pH entre 5 y 7. Después de separar de la fase acuosa la fase de disolvente
10. orgánico, se extrae ésta con una cantidad menor de agua, a pH de 1 a 3, para obtener el 6-APA en solución ácidoacuosa concentrada, de la cual puede precipitarse luego el 6-APA por ajuste de la solución ácida a pH 4,3 con hidróxido sódico, seguido por recogida por filtración.
15. En la patente norteamericana Nº 3.008.955 se describe un procedimiento para aislar 6-APA de soluciones acuosas diluidas que incluyen caldos de fermentación filtrados, por extracción con una clase específica de sulfonatos de petróleo en un sistema de disolvente orgánico que comprende cualesquiera de los elementos de un grupo específico
20. de alcoholes, ésteres, cetonas o éteres inmiscibles con el agua. En esta patente, lo mismo que en la Nº 3.008.956, el 6-APA se extrae en solución acuosa concentrada, de la cual se precipita luego y se recoge por filtración la forma
25. sólida de 6-APA.



Alternativamente, el 6-APA puede aislarse en forma cristalina concentrando hasta pequeño volumen soluciones acuosas diluidas y precipitando por adición de un ácido.

De ahí que los métodos de la práctica anterior

5. desemboquen en soluciones alcohólicas de sales amínicas de 6-APA, en soluciones en disolvente orgánico de sulfonatos de petróleo de 6-APA, en soluciones acuosas concentradas de 6-APA o en 6-APA sólido aislado. De estos productos, únicamente el 6-APA sólido es apto, una vez seco, para usarlo en
10. la preparación de penicilinas por métodos de acilación, que requieren condiciones esencialmente anhidras y disolventes no hidroxílicos. Además de que exige aislarlo de las soluciones acuosas, el uso de 6-APA sólido como material de partida para procedimientos tales como la "via del sililo"
15. descrita en la patente norteamericana Nº 3.249.622 implica la etapa adicional de convertir el 6-APA en una sal amínica en un disolvente orgánico exento de grupos hidroxílicos.

El invento que aquí se expone proporciona un método para preparar una solución en disolvente orgánico de un

20. derivado de 6-APA, método que comprende mezclar una solución acuosa de 6-APA, o una sal de éste, con una amina alifática, secundaria o terciaria, que contenga a lo menos 12 átomos de carbono, tenga un peso molecular de 185 a lo menos y se disuelva en un disolvente orgánico esencialmente inmiscible
25. con el agua y carente de grupos hidroxílicos (por lo general,



- para dar un pH de 3 a 7) y luego separar la fase de disolvente orgánico que contiene el respectivo derivado aminoalifático de 6-APA. El método permite transferir el 6-APA de soluciones acuosas a soluciones orgánicas, en una forma que
5. puede usarse para operaciones ulteriores, particularmente para la acilación directa de la preparación de penicilinas, sin necesidad de pasar por una serie de etapas para aislar el 6-APA en su forma cristalina sólida y de disolver otra vez en un disolvente orgánico anhidro apropiado, antes del
10. uso, el 6-APA desecado. Así pues, pueden obtenerse soluciones de derivados de 6-APA, soluciones que pueden utilizarse de por sí en las operaciones ulteriores de acilación para preparar penicilinas en general, y en particular por la "via del sililo" para obtener dichas penicilinas.
15. Las soluciones acuosas de 6-APA utilizadas como materiales de partida de este invento incluyen las obtenidas por fermentación, por hidrólisis enzimática o por otros procedimientos conocidos en la actualidad para hidrolizar una penicilina natural con el fin de formar 6-APA. El 6-APA
20. puede hallarse presente en la solución en su forma o en forma de una sal respectiva; es decir, de una sal en la que existe substitución, en el grupo carboxílico, de un catión, tal como el sodio; o de una sal de adición de ácido, de un ácido mineral, por ejemplo. El caldo de 6-APA puede fil-
20. trarse y las impurezas, incluidos otros productos de hidrólisis y penicilinas no hidrolizadas, pueden eliminarse de



él por procedimientos de extracción con disolvente orgánico.

Si se añade ácido al material de partida 6-APA y/o a la mezcla bifásica obtenida al mezclar la solución acuosa del material de partida 6-APA con la amina, la eficiencia del método de este invento depende, entre otros factores, del ácido particular utilizado para la acidificación, de la cantidad de ácido y de las sales inorgánicas presentes en el sistema. En la acidificación de las soluciones acuosas de 6-APA, o en el ajuste del pH de la mezcla después de añadir la solución de amina, han demostrado ser aptas las soluciones diluidas de ácido sulfúrico, de ácido clorhídrico, de ácido bromhídrico o de ácido nítrico, aunque se prefiere el ácido sulfúrico. En este aspecto se ha comprobado que la cantidad de ácido utilizada es más importante que el pH durante la extracción. La cantidad de ácido puede variarse de modo que estén presentes de 0 a 3 o más equivalentes por mol de extractante amínico (pH aproximadamente 1 a 7). Sin embargo, se obtienen resultados óptimos en la escala de 0,2 a 0,6 equivalentes de ácido por mol de amina (pH aproximadamente 3,5 a 6,5), aunque la cantidad más eficiente depende de la amina particular empleada y de los otros componentes del sistema. Si bien el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico o el ácido nítrico no afectan adversamente al procedimiento cuando se usan en la neutralización parcial del extractante amínico, se ha comprobado que la eficiencia del procedi-



miento queda marcadamente inhibida por la presencia de sales de ácido clorhídrico, y particularmente de ácido bromhídrico y nítrico, tales como cloruro sódico o potásico, bromuro sódico o potásico y nitrato sódico o potásico, que se forman en la acidificación de los caldos de 6-APA que contienen cationes inorgánicos. Con todo, las sales de ácido sulfúrico, como el sulfato sódico o potásico, no parecen causar interferencia importante.

Las aminas alifáticas útiles en el método de este invento pueden ser, como se ha mencionado antes, todas las aminas alifáticas, secundarias o terciarias, que sean de cadena lineal o ramificada, saturadas o insaturadas, simétricas o asimétricas, con tal de que contengan a lo menos 12 átomos de carbono en la molécula y presenten un peso molecular de 185 a lo menos. Ejemplos preferidos de tales aminas son las que se indican en Tabla A que sigue:



+

La cantidad de amina utilizada puede variar de 1 a 5 (o aún mas) moles por mol de 6-APA presente en la solución acuosa. Aunque la eficiencia del procedimiento se incrementa con la proporción de amina empleada, no existe

5. ventaja importante en usar más de unos 4 moles de amina por mol de 6-APA.

El disolvente orgánico utilizado para la amina elegida puede ser cualquier disolvente apropiado que resulte esencialmente inmiscible con el agua y carezca de grupos

10. hidroxílicos. Por ejemplo, aunque se prefieren el cloruro de metileno, el acetato de etilo, el cloroformo y el dicloruro de etileno, pueden usarse otros disolventes tales como, por ejemplo, el tetracloruro de carbono, el ciclohexano, el benceno, el tolueno, el éter dietílico o la metilisobutilcetona. La cantidad de disolvente orgánico utilizada puede

15. variar ampliamente, pero se ha hallado ser práctica la de 20 a 50% del volumen de la solución acuosa de 6-APA. La selección del disolvente puede basarse en sus características de solvencia respecto a los reactivos que han de incorporarse

20. al medio reaccional durante las etapas ulteriores de proceso, tales como las que se refieren a continuación.

El proceso se efectua mezclando perfectamente por breve tiempo las soluciones orgánicas y acuosas, de preferencia bajo atmósfera inerte, y separando luego las fases. Aunque

25. la extracción puede realizarse a cualquier temperatura



conveniente, se ha comprobado que es práctica en la mayoría de los casos la de 20 a 25°C. La eficiencia del procedimiento aumenta generalmente con procesos de extracción repetida o continua.

5. El orden en que se añaden la amina y el ácido mineral, cuando se usa, no es crítico para el método del invento. Así, en la solución que contiene el 6-APA puede estar presente todo el ácido mineral o algo de él a causa de su introducción anterior en algún momento de la preparación y/o el proceso de la solución de 6-APA por sí sola.
10. En alternativa, puede añadirse algo del ácido mineral o todo él a la solución de 6-APA que ha de tratarse, antes de añadirle la amina, después de añadirle la amina o al mismo tiempo que se le añade la amina. Los únicos criterios para la presencia o la introducción del ácido mineral en la solución son
15. las posibilidades prácticas de asegurar que se logren, para la realización ventajosa del método de este invento, la escala de pH apropiada y las proporciones de equivalencia molar apropiadas del ácido mineral en relación a la amina y de la
20. amina en relación al 6-APA, como se ha referido antes.

Las soluciones en disolvente orgánico de los derivados de 6-APA producidas de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito antes pueden utilizarse en los procesos ulteriores de acilación para preparar penicilinas. Como se

25. ha dicho antes, las soluciones que contienen los derivados



- de 6-APA son particularmente aptas para el uso en la preparación de penicilinas por la "via del sililo". Para tal fin, las soluciones se secan preferentemente por cualquier medio apropiado, se hacen reaccionar con un agente sililante, para
5. formar un 6-APA sililado, y luego se convierten en una penicilina por acilación con un agente acilante apropiado, por ejemplo ateniéndose a la información expuesta en la patente norteamericana Nº 3.249.622. Las soluciones de este invento son útiles también para reacción con un trialquilo(inferior)
 10. clorosilano y de preferencia con trimetilclorosilano, a fin de formar un 6-APA sililado, el cual puede convertirse luego en una alfa-amino-penicilina por acilación con un clorhidrato de cloruro apropiado, como se describe en la solicitud copendiente de patente norteamericana Nº de Serie 671.951 (AHP 4459) y
 15. la 671.938 (AHP 4460). Estas dos solicitudes pendientes de patente norteamericana conciernen a la preparación de alfa-amino-penicilinas por reacción de 6-APA con un trialquilo(inferior) clorosilano en presencia de una amina fuerte (disociación constante, 10^{-3} a 10^{-6}) y una amina débil (disociación constante,
 20. 10^{-8} a 10^{-11}) y optativamente en presencia de una sal de ácido mineral de una amina débil, seguida por reacción con el clorhidrato de un cloruro de ácido alfa-amino-orgánico.

- Como ya se ha expuesto, los extractos resultantes que contienen el derivado amínico de 6-APA se secan de preferencia por completo valiéndose de cualquier medio apropiado
- 25.

do, como el uso de agentes secadores; por ejemplo, sulfato magnésico anhidro, sulfato sódico, sulfato cálcico o gel de sílice, o por destilación para eliminar el agua azeotrópicamente.

5. A base de la cantidad de amina libre sin reaccionar que queda en el extracto según demuestra la titulación, se añade por lo general al extracto una cantidad suficiente de cualquier amina fuerte apropiada, secundaria o terciaria (como la dietilamina, la trietilamina o la trihexilamina),
10. para asegurar la presencia de un equivalente molar, a lo menos, de amina, incluida la cantidad de amina presente como derivado amínico de 6-APA, por cada mol de triálquilo(inferior)clorosilano utilizado en dicha etapa de sililación. Dado que las determinaciones exactas de estas cantidades
15. son difíciles, resulta ventajoso emplear un exceso de amina fuerte y a continuación inactivar el exceso por adición de una sal de ácido mineral de una amina débil, como se describe en la citada solicitud copendiente de patente norteamericana Nº de Serie 671.938.
20. Los ejemplos no limitativos que siguen ilustran el invento.



EJEMPLO 1

En un matraz de tres cuellos y 5 litros de capacidad, provisto de agitador, termómetro y admisión de nitrógeno, se trataron 4100 cc de una solución acuosa que contenía 43,2 g (0,20 moles) de 6-APA y 0,25 moles de ácido clorhídrico con una solución de 163 g (0,44 moles) de Amberlite LA-2 en 700 cc de cloruro de metileno y se agitó la mezcla bajo nitrógeno por 10 minutos, a 25°C y con pH de 4,1. Después de separar las capas, se reextrajo la caja acuosa con 80 cc de cloruro de metileno. Las pruebas de titulación mostraron que se habían sacado de la solución acuosa 29,0 g (0,134 moles, o sea el 67%) del 6-APA.

La presencia del 6-APA en el extracto de cloruro de metileno se estableció extrayendo una décima parte de la capa de cloruro de metileno anterior, que contenía 2,9 g de 6-APA según la prueba de titulación, con 44 cc de agua a pH 1,1. Después de ajustar el pH de la capa acuosa a 3,9, cristalizó el 6-APA; rendimiento, 2,2 g; prueba yodométrica, 929 mcg/mg.

20. EJEMPLO 2

La proporción de 6-APA obtenido de las respectivas soluciones acuosas de acuerdo con el método de éste invento depende, entre otros factores, de la cantidad de



amina utilizada y del pH de las mezclas. Esto se demostró por una serie de ensayos siguiendo el procedimiento del Ejemplo, pero variando la amina, las cantidades empleadas de ella y la cantidad de ácido mineral añadida. Los resultados de estas series de ensayos figuran en la tabla B, que muestra el porcentaje de 6-APA transferido a la solución acuosa, a base de los análisis para determinar el 6-APA que queda de ésta.

TABLA B

10.	Reactivo amínico	Relación molar amina : 6-APA	Relación de equivalencia ácido : amina	pH de la mezcla	6-APA transferido
	Amberlite LA-2	1,1	0,5	4,5	28%
	"	2,2	0,5	4,5	65%
15.	"	3,0	0,5	4,1	77%
	"	4,0	0,5	4,5	83%
	"	5,0	0,5	4,6	86%
	Tri-n-octil(de cil)amina [†]	3,0	0	5,2	70%
20.	"	3,0	0,25	4,6	78%
	"	3,0	0,5	3,8	78%
	"	3,0	0,7	3,5	60%
	"	3,0	1,0	2,9	29%
	"	3,0	3,0	1,0	10%
25.	Di-n-hexilamina	3,0	0,5	6,7	62%

[†]Una mezcla de: tri-n-octilamina y tri-n-decilamina



EJEMPLO 3

En lugar del ácido clorhídrico pueden usarse otros ácidos minerales, como el ácido sulfúrico, el ácido nítrico y el ácido bromhídrico. Así, se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, pero usando en este caso 3 moles de tri-n-octil(decil)amina por mol de 6-APA y utilizando diferentes ácidos minerales para dar 0,5 equivalentes de ácido por mol de amina. Los resultados de ésto y el efecto de la presencia de sales inorgánicas se exponen en la Tabla C.

	<u>Acido mineral</u>	<u>Relación molar sal : APA</u>	<u>6-APA transferido</u>
10.	H ₂ SO ₄	0	78%
	HCl	0	75%
	HBr	0	74%
	HNO	0	73%
15.	H ₂ SO ₄	0,75 Na ₂ SO ₄	70%
	H ₂ SO ₄	0,75 K ₂ SO ₄	68%
	HCl	1,5 NaCl	53%
	HCl	1,5 KCl	54%
	HBr	1,5 NaBr	28%
20.	HBr	1,5 KBr	32%
	HNO ₃	1,5 NaNO ₃	13%
	HNO ₃	1,5 KNO ₃	22%



EJEMPLO 4

Pueden emplearse otros disolventes para la amina, como se demostró repitiendo el procedimiento del Ejemplo 1 en total, pero con la substitución de los disolventes y de los reactivos amínicos para obtener los resultados que figuran en la Tabla D que sigue.

TABLA D

	<u>Amina</u>	<u>Disolvente</u>	<u>6-APA transferido</u>
	Amberlite LA-2	Cloruro de metileno	65%
10.	"	Dicloruro de etileno	59%
	"	Benceno	34%
	"	MIBK	46%
	"	Acetato de etilo	57%
	Tri-n-octil-(de oil)amina	Dicloruro de metileno	65%
15.	"	Tetracloruro de carbono	36%
	"	Cloroformo	74%
	"	Eter etílico	34%
	"	Ciclohexano	12%

EJEMPLO 5

20. En un matraz de tres cuellos y de 1 litro de capacidad, provisto de agitador, termómetro, tubo de admisión de



- nitrógeno y tubo secador, se depositaron 640 cc de extracto de cloruro de metileno preparado tal como se ha descrito en el Ejemplo 1 y secado sobre "Drierite" hasta un contenido de humedad de 0,02%, extracto que contenía 0,12 moles de la
5. sal de Amberlite LA-2 del 6-APA y 0,050 moles de Amberlite LA-2 libre, según demostró la titulación. A esta solución se añadieron 8,3 g (0,08 moles) de trietilamina y 17,5 g (0,144 moles) de N,N-dimetilanilina. Luego se enfrió la mezcla y se le añadieron a gotas, a 12-15°C y en el curso de
10. 3 minutos, 26,0 g (0,24 moles) de trimetilclorosilano.
- Se sometió la mezcla a reflujo por 1.1/4 horas y se la enfrió bajo nitrógeno hasta 20°C. Luego se le añadieron 20 cc de una solución 0,75 molar de diclorhidrato de N,N-dimetilanilina en cloruro de metileno. Después de
15. enfriar la mezcla, se añadieron en porciones, a -10°C y en el curso de 20 minutos, 24,8 g(0,120 moles) de clorhidrato de cloruro de D(-)fenilglicilo. Se agitó la mezcla reaccional a -10°C por media hora y luego se la calentó a 10°C por un período de media hora más.
20. Se virtió la mezcla reaccional en 900 cc de agua a 90°C, agitando, y se filtró la mezcla bifásica. Después de decantar la capa acuosa para separarla del filtro, se reextrajo la capa de cloruro de metileno por dos veces con porciones de 900 cc de agua fría, ajustando cada vez la mezcla
25. a pH 1,8-2,0 con ácido clorhídrico diluido. Se añadió a los



extractos acuosos límpidos, combinados, acetato de etilo (200 cc), seguido por la adición a gotas de una solución de ácido beta-naftalensulfónico que contenía 31 g (0,15 moles) de agente activo y por la adición simultánea de hidróxido.

5. sódico diluido, para mantener un pH de 1,5-1,7.

Después de agitar por una noche a 2-5°C, se recogió por filtración la sal cristalina de ácido naftalensulfónico de la alfa-aminobencilpenicilina (Ampicillin) y se la lavó perfectamente con agua fría y por último con acetato de etilo. Una muestra secada en estufa de vacío a 50-60°C reveló que la torta de filtro húmeda (65,2 g) contenía 63,2% de materia sólida.

Se añadió la torta húmeda del filtro a una solución de 85 cc de isopropanol y 7,85 g de trietilamina, a 75-80°C y con agitación rápida, y luego se agitó por 12 minutos. Se filtró para separar de la mezcla reaccional caliente la Ampicillin cristalina, blanca y anhidra, se la lavó con isopropanol acuoso al 85% y se la secó a 45°C; rendimiento, 20,2 g, o sea el 32% de la teoría del 6-APA en la solución acuosa original. Titulación yodimétrica, 984 mcg/mg.

EJEMPLO 6

Se añaden a 400 cc de agua 4,32 g (0,02 moles) de 6-APA y 30 cc de HNO₃ 1-n. Se trata la solución resultante con una solución de 24,5 g (0,06 moles) de tricaprilo-



lilamina en 135 cc de cloruro de metileno y se agita la mezcla a 20-25°C por 10 minutos; pH, 3,9. Después de separar las capas, se recupera de la fase límpida de cloruro de metileno el 6-APA, por extracción con 35 cc de agua a pH 7,6. El

5. ajuste a pH 4,0 de la capa acuosa resultante proporciona, después de lavado y secado, 2,15 g de 6-APA cristalino; titulación yodimétrica, 996 mcg/mg.

10. Cuando se substituye el HNO_3 por ácido clorhídrico o H_2SO_4 en el proceso de tratamiento, se aísla 6-APA de manera semejante.

EJEMPLO 7

15. Se sigue el procedimiento del Ejemplo 1, salvo que se substituye el cloruro de metileno por benceno como disolvente orgánico. La presencia de 6-APA en la fase orgánica está demostrada por el aislamiento de 6-APA (0,6 g) de la capa bencénica de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 8

20. Se añaden a 400 cc de agua 4,32 g de 6-APA y 30 cc de H_2SO_4 1-n. Se trata la solución resultante con una solución de 14,5 g (0,06 moles) de 2,2'-dietildihexilamina con 135 cc de acetato de etilo y se agita la mezcla a



20-25°C por 10 minutos; pH, 5,0. Después de separar las capas, se recupera de la capa límpida de acetato de etilo 6-APA de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 1, recuperación, 1,7 g.

5. EJEMPLO 9

Se añaden a 400 cc de agua 4,32 g de 6-APA y 25 cc de ácido clorhídrico l-n. A la solución límpida de 6-APA se agregan 10 cc de NaOH l-n, seguidos por una solución de 13,6 g (0,06 moles) de triisoamilamina en 135 cc de cloruro de metileno y se agita la mezcla a la temperatura ambiente; pH, 5,4. Después de separar las capas, las pruebas de titulación muestran que solo quedan en la fase acuosa 1,7 g (40%) del 6-APA.

EJEMPLO 10

15. Se añaden a 400 cc de agua 4,32 g de 6-APA y 42 cc de ácido clorhídrico l-n. A la solución de 6-APA se agrega una solución de 11,1 g (0,06 moles) de dihexilamina en 133 cc de cloruro de metileno y se agita la mezcla a 20-25°C por 10 minutos; pH, 5,0. Después de separar las capas, se recupera del extracto de cloruro de metileno 6-APA por agitación con 40 cc de agua a pH 1,1. La separación de las capas



y el ajuste de la fase acuosa a pH 4,0 proporcionan 2,07 g de 6-APA, después de lavado con agua y acetona y secado; titulación yodimétrica, 983 mcg por mg.

EJEMPLO 11

5. (a) Se enfría caldo filtrado convencional, obtenido por la hidrólisis enzimática de penicilina, se le acidifica a pH 2,0 con H_2SO_4 diluido y se le extrae con acetato de amilo y, por último, con cloruro de metileno para eliminar los productos secundarios. A 2800 cc de la fase acuosa, que
10. titula 15,130 mcg por cc o 42,4 g (0,196 moles) de 6-APA, se añaden 20 cc de NaOH 4-n y una solución de 145 g (0,60 moles) de 2,2'-dietildihexilamina en 1330 cc de cloruro de metileno. Se agita la mezcla a 18°C por 10 minutos, bajo nitrógeno; pH, 4,8. Después de separar las capas, los ensayos
15. de titulación demuestran que se ha extraído del caldo el 72% del 6-APA.
- (b) Se concentra bajo presión reducida el extracto de cloruro de metileno, hasta un volumen de 700 cc, y se le seca todavía por agitación con "Drierite" durante la noche.
20. En un matraz de tres cuellos y 1 litro de capacidad, provisto de agitador, termómetro, admisión de nitrógeno y tubo secador, se trata el extracto de cloruro de metileno, filtrado, con 16,6 g (0,165 moles) de trietilamina y 20,2 g (0,167



moles) de N,N-dimetilanilina. Después de enfriar la mezcla, se añaden a 10-15°C y en el curso de 5 minutos 30,2 g (0,278 moles) de trimetilclorosilano.

- Se somete la mezcla a reflujo por una hora y se
5. la enfria bajo nitrógeno hasta 20°C. Luego se añaden 12,cc de una solución 3,35-n de clorhidrato de N,N-dimetilanilina en cloruro de metileno. Después de enfriar la mezcla, se añaden por porciones, en un período de 20 minutos y a temperatura de 0° a -10°C. 29,0 g (0,140 moles) de clorhidrato
10. de cloruro de D(-)fenilglicilo. Se agita la mezcla reaccional por 15 minutos más a dicha temperatura y luego se la calienta a 10°C por un período de 30 minutos.

- Se vierte la mezcla reaccional en 900 cc de agua a 8°C, con agitación, y se ajusta el pH a 1,8 con ácido
15. clorhídrico diluido. El aislamiento de una sal de ácido sulfónico de Ampicillin, de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 5, proporciona 16,9 g, o sea el 25% de la teoría, del 6-APA presente en el "caldo" utilizado como material de partida; ensayo bioquímico, 943 mcg/mg.

20. EJEMPLO 12

Se extrae extracto de cloruro de metileno (140 cc), preparado a partir de "caldo" como el descrito en el Ejemplo 11, con 43 cc de agua a pH 1,5. El ajuste a pH 4,0, con



NaOH 4-n, de la fase acuosa resultante proporciona 2,04 g de 6-APA después de lavado y secado; ensayo yodimétrico, 979 mcg por mg.

EJEMPLO 13

5. Se añade una solución de 16,2 g (0,06 moles) de triisohexilamina en 135 cc de cloruro de metileno, seguida por 24 cc de hidróxido sódico l-n, a caldo purificado como el preparado en el Ejemplo 11, que contiene 4,32 g de 6-APA según titulación, y se agita la mezcla a 20°C por 10 minutos;
10. pH, 5,3. Después de separar las capas, de la capa de cloruro de metileno, filtrada, se recupera, de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 12, 6-APA que asciende a 1,0 g después del secado.



REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 690.108, del 13 de Diciembre de 1967:

5. 1. Un método para preparar una solución de un derivado de ácido 5-aminopenicilánico, apta para la producción de penicilinas, por mezcla de una solución acuosa de ácido 6-aminopenicilánico, o una sal de éste, con una amina disuelta en un disolvente orgánico inmisible con el agua;
10. para formar una mezcla bifásica de agua y disolvente orgánico, y luego separación de la fase de disolvente orgánico y la fase acuosa, caracterizado en que la amina es una amina alifática secundaria o terciaria, que tiene 12 átomos de carbono, a lo menos, en la molécula y un peso molecular
15. de 185 a lo menos, y en que el disolvente orgánico inmisible con el agua carece de grupos hidroxílicos, con lo cual se obtiene la fase de disolvente orgánico que contiene el respectivo derivado aminoalifático de ácido 6-aminopenicilánico.

20. 2. Un método según la reivindicación 1, caracterizado por estar presente en la mezcla un componente de ácido



mineral, en cantidad para proporcionar de 0,2 a 0,6 equivalentes de ácido por mol de amina alifática empleada para tratar la mencionada solución, y por mantenerse dicha mezcla a pH de 3,5 a 6,5 aproximadamente.

5. 3. Un método según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por emplearse de 1 a 5 moles de amina por mol de ácido 6-aminopenicilánico presente en la solución.

10. 4. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por sililarse el derivado de ácido 6-aminopenicilánico obtenido y luego acilarse el derivado silílico formado.

5. Un método para preparar una solución de un derivado de ácido 6-aminopenicilánico.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 24 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola hoja.

Madrid, a 12 de Diciembre de 1968
p.a.


firmado: JOSÉ RODRIGUEZ