



16 JUN 1967

380796

380796

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>207</u>
SURCLASE <u>d</u>

PRIMER CERTIFICADO DE ADICION

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de:

L I S A C, S. A.

entidad de nacionalidad española, domici-
liada en San Fausto de Campcentelles (Bar-
celona), calle San Fausto, núm. 33, rela-
tivo a:

"MEJORAS EN LA PATENTE DE INVENCION Nº
372.825 por "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRI-
CACION DE D(-)-ALFA-AMINO-BENCIL-PENICILINA"

=====

380796^{16 JUN.}



MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención, según se indica en su enunciado, se refiere a unas mejoras en la Patente de Invención nº 372.825 por "Procedimiento para la fabricación de D(-) alfa-amino-bencil-penicilina". - - - - -

5.

El procedimiento descrito en la patente principal viene caracterizado esencialmente por: - - - - -

a) La formación de un anhídrido mixto del ácido D(-)-alfa-fenil-acético con el cloruro de pivaloilo. - - - - -

10.

b) La condensación de dicho anhídrido mixto con el ácido 6-amino-penicilámico, en solución agua-acetona. - - - - -

c) La separación del producto de condensación resultante, por precipitación a pH isoelectrico. - - - - -

15.

Todo ello de acuerdo con lo que con más detalle se describe en la memoria de la patente principal. - - - - -

20.

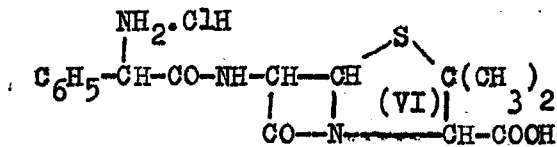
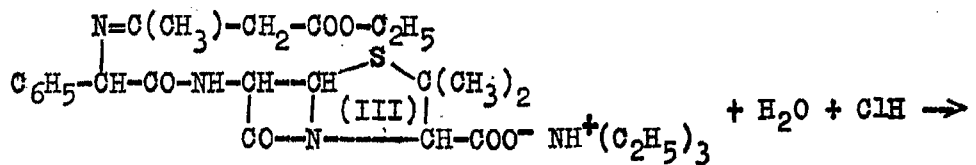
La experiencia práctica, ha permitido observar que, modificando la precedente fase operativa c) de separación del producto resultante de la condensación del anhídrido mixto con el ácido 6-amino-penicilámico, previsto en la Patente principal, en la forma que se indicará a continuación, se logra un mayor rendimiento y un mejor aspecto del producto separado, que se presenta como polvo microcristalino, de



380796 N 6 J

mayor pureza, a la vez que se simplifica la técnica operativa del proceso y se logra una mayor economía. - - - - -

5. La invención tiene por objeto el que la transformación de la solución en agua-acetona del producto de condensación que se obtiene (III), en solución de clorhidrato de D(-)-alfa-amino-bencil-penicilina (VI), mediante la saponificación sucesiva de los grupos enamínico y trietilamonio por dilución y acidificación a pH 2: - - - - -



10. Se procede luego a la separación de la fase líquida agua-acetona en dos fases: una acuosa y otra orgánica, gracias a la adición a la solución de un solvente adecuado, miscible con acetona y no miscible con agua. Este solvente puede ser un solvente orgánico halogenado, como por ejemplo cloruro de metileno, cloroformo o tricloroetileno. La fase orgánica se separa por decantación y de la fase acuosa, que contiene disolución el clorhidrato (VI), se precipita la base por alcalinización con amoníaco hasta pH 5. -

Para facilitar la comprensión de las ideas precedentes,

380796 16 JUN 1974



se describe seguidamente un ejemplo de realización de la presente invención, la cual, dado su carácter puramente ilustrativo, debe ser considerada sin alcance limitativo respecto de la protección legal que se recaba. - - - - -

5. EJEMPLO

A la solución alcalina en solvente agua-acetona del producto (III) obtenida de acuerdo con el ejemplo de la Patente principal, se añaden 30 litros de agua, se lleva a la temperatura de 0^o y se añade ácido clorhídrico, en el intervalo de tiempo de 90 minutos, hasta alcanzar pH 2 constante. Se agregan 75 Kg de cloruro de metileno, operando siempre a 0^o, y se agita durante 30 minutos. Se deja reposar otros 30 minutos y se decanta la fase orgánica. Se añade más cloruro de metileno a la fase acuosa y se procede de nuevo a la agitación, reposo y decantación, con lo que se habrá agotado el contenido de acetona de la capa acuosa que contiene solamente la D(-)-alfa-amino-bencil-penicilina como clorhidrato. - - - - -

Se lleva a 5^oC y se trata con amoníaco hasta pH 5, con lo que precipita la D(-)-alfa-amino-bencil-penicilina en forma de polvo blanco fácilmente filtrable. Se obtienen 6,24 Kg de producto seco, con una riqueza de 96% (como trihidrato) y un rendimiento del 72% sobre el teórico. - -

Descritas convenientemente las características de la invención, se hace constar que en la misma podrán introducirse cuantas variantes de detalle pueda aconsejar la expe-



380796^{16 JUN}

riencia, siempre que con ello no se modifique la esencia-
lidad de la invención que es la que se resume y concreta
en la siguiente: - - - - -

N O T A

5. Se declaren de novedad y propiedad para España, sus
territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

10. 1.- Mejoras en la Patente de Invención nº 372.825
por "Procedimiento para la fabricación de D(-)-alfa-
-amino-bencil-penicilina", según el cual se realizan
las siguientes operaciones: - - - - -

a) Disolución en agua del ácido 6-amino-penicilánico
como sal de trietilamonio a pH 8. - - - - -

15. b) Obtención de un anhídrido mixto en solución ace-
tónica, por reacción de la sal alcalina de la D(-)-alfa-
fenil-glicina, protegida en su grupo amino por formación
de enamina con el éster acetacético, con el cloruro del
ácido trimetilacético, operando a baja temperatura, del
orden de los -30°C. - - - - -

20. c) Reacción del anhídrido mixto obtenido, con la so-
lución de la sal amónica cuaternaria del ácido 6-amino-pe-
nicilánico, en presencia de N-etil-piperidina como cata-
lizador, operando en solución agua-acetona y a baja tempe-
ratura (preferentemente del orden de los -30°C). - - - - -

25.

d) Saponificación del complejo cuaternario obtenido

380796

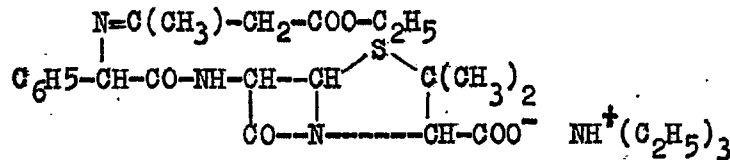
JUN. 197



mediante la reacción anterior, sin tener que aislar productos intermedios, con ácido clorhídrico acuoso a pH 2.-

5. e) Precipitación de la D(-)-alfa-amino-bencil-penicilina protegida en su grupo amino, por alcalinización simple con sosa cáustica a pH 5. - - - - -

10. f) Hidrólisis de la enamina de la D(-)-alfa-amino-bencil-penicilina precipitada, mediante agua a baja temperatura a fin de evitar la racemización, caracterizadas porque la saponificación sucesiva del grupo enamínico y del grupo trietilamonio de la solución alcalina en solvente agua-acetona del producto:



15. por adición de agua, seguida de adición de ácido clorhídrico hasta pH 2, supresión posterior de la acetona de la solución agua-acetona, mediante extracción con un disolvente orgánica clorado miscible con acetona e insoluble con agua y, finalmente, precipitación de la substancia D(-)-alfa-amino-bencil-penicilina de su solución acuosa por adición de amoníaco a pH 5. - - - - -

20. 2.- "MEJORAS EN LA PATENTE DE INVENCION Nº 372.825 por "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE D(-)-ALFA-AMINO-BENCIL-PENICILINA". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la pre-

380796 6 JUN.



sente memoria que consta de siete hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, 16 JUN. 1970

P. A. M. CURELL SUÑOL