

381673



JUL 1970

SECCION	TECNICA
GRUPO	ACIONAL
CLASE	607 A 61
SUBCLASE	d k

381673

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: YAMANOUCI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

RESIDENCIA: No. 5-1, 2-chome, Nihonbashi-Honcho,

Chuo-ku, TOKYO, Japon

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION

DE AMPICILINA".

Prioridad: Patentes japonesas	n.º 55618/69	del	12-7-69
Parcial:	" 63868/69	"	14-8-69
	" 94955/69	"	27-11-69
	" 10657/70	"	9-2-70
	" 18158/70	"	3-3-70
	" 22153/70	"	16-3-70

**POOR QUALITY**



1970

391673

1 Este invento se refiere a un procedimiento para la  
producción de ampicilina y más especialmente se refiere a  
un procedimiento para la producción de ampicilina por reac-  
5 ción con un haluro de fósforo de un éster 3,5-di-terc-but-  
til-4-hidroxibencílico de una penicilina natural, prepara-  
do por reacción de la penicilina natural y un haluro de 3,5-  
di-terc-butil-4-hidroxibencilo, reacción del compuesto  
de iminohaluro así obtenido con un alcohol inferior, reac-  
10 ción del compuesto iminoéter obtenido con hidrocioruro de  
cloruro de fenilglicilo para dar éster 3',5'-di-terc-butil-  
4'-hidroxibencílico de ácido 6-[D(-)- $\alpha$ -aminofenilacetamido]  
penicilánico (denominado en adelante éster 3',5'-di-terc-  
butil-4'-hidroxibencílico de  $\alpha$ -aminobencilpenicilina) y des-  
pués tratamiento del compuesto con una sustancia débilmente  
15 básica.

La ampicilina es una llamada penicilina sintética y  
es un antibiótico adecuado para la administración oral.

Hasta ahora, para producir ampicilina en escala indus-  
20 trial, se ha puesto en práctica generalmente un método en  
el que el grupo acilo unido al grupo amino en la posición 6  
de una penicilina natural es escindido primero biológicamen-  
te para dar ácido 6-aminopenicilánico y después se hace reac-  
cionar el ácido penicilánico con un derivado reactivo de fe-  
nilglicina, como hidrocioruro de cloruro de fenilglicilo  
25 (véase la patente francesa nº 1.332.557). Sin embargo, es-  
te procedimiento adolece de diversos inconvenientes debido  
al empleo del ácido 6-aminopenicilánico como producto inter-  
medio y, por lo tanto, no es un procedimiento industrialmen-  
te provechoso. Debido a que el ácido 6-aminopenicilánico es  
30 difícil de manipular e insoluble en los disolventes orgáni-

381673



JUL 1970

1       cos, por lo que la acilación del mismo no puede realizarse  
con suavidad y cuando queda sin reaccionar ácido 6-aminopenicilánico, la separación del mismo del producto deseado es difícil.

5       Después de este método, se han puesto a punto procedimientos de obtención de varias penicilinas sintéticas por desacilación biológica o química del éster de una penicilina natural cuyo ácido carboxílico ha sido protegido mediante un grupo protector capaz de ser eliminado en condiciones  
10       suaves de no ruptura del anillo de  $\beta$ -lactama de la penicilina, introduciendo en el mismo un grupo fenilglicilo (acilación) y después separando biológica o químicamente la unión éster (véanse las patentes belgas núms. 634.374, 684.288 y 710.202 y la patente francesa nº 1.576.027).

15       Estos métodos no presentan los inconvenientes convencionales antes mencionados debido a que no emplean ácido 6-aminopenicilánico como producto intermedio; sin embargo, el hecho de realizar biológicamente la desacilación de la penicilina natural va acompañado inevitablemente de defectos en el uso del enzima, tales como (1) se entremezcla penicilinas que produce la ruptura de la  $\beta$ -lactama; (2) es necesario el mantenimiento de la actividad del enzima; (3) la reacción debe efectuarse en una solución acuosa diluida y (4) es necesario un periodo de tiempo mayor para completar la  
20       reacción.

25       Además, en el caso de acilar el éster del ácido 6-aminopenicilánico así obtenido y escindir química o biológicamente la unión éster para dar penicilina sintética, aparecen defectos como que no siempre es industrialmente sencillo liberar el grupo protector del grupo carboxilo del com  
30

301673



1970

1 puesto acilado y también que si las condiciones de libera-  
ción no son adecuadas, la ruptura de la unión éster va acom-  
pañada de la ruptura del anillo de  $\beta$ -lactama.

5 Como grupo protector del grupo carboxilo, se conocen,  
por ejemplo, un grupo alquilo como metilo que es liberado  
por un método biológico; un grupo cianometilo, un grupo ben-  
cilo o un grupo difenilmetilo que pueden ser liberados por  
un método biológico y un grupo fenacilo, un grupo arilsulfo-  
niletilo, un grupo halobencilo, un grupo p-nitrobencilo, etc  
10 que es liberado mediante una sal de metal alcalino de un  
tiofenol (véanse las patentes belgas núms. 634.474, 684.288  
y 710.202 y la patente francesa nº 1.576.027).

15 Como se ha mencionado anteriormente, se conocen va-  
rios grupos protectores de los grupos carboxilo pero todos  
estos grupos protectores no siempre contribuyen a la produc-  
ción de ampicilina a partir de penicilina natural por proce-  
sos químicos solamente.

20 De acuerdo con los resultados de las investigaciones  
de los presentes inventores, se ha descubierto que en el ca-  
so de la desacilación química del éster de penicilina natu-  
ral mediante un método que utiliza haluro de fósforo, no  
son adecuados los grupos protectores que no son voluminosos,  
como el grupo metilo, fenacilo, halobencilo, p-nitrobencilo,  
etc., que poseen un pequeño impedimento estérico. Sin embar-  
25 go, no todos los grupos voluminosos son útiles; por ejemplo,  
como la liberación del grupo difenilmetilo es difícil, no  
es adecuado como grupo protector del grupo carboxilo.

30 Hasta ahora, no se conocía ningún método para producir  
industrialmente ampicilina a partir de penicilina natural  
por procedimientos solamente químicos. Esto es debido a que

381673

381673



1 todavía no se conocía un grupo protector adecuado del grupo carboxilo en la preparación química de la ampicilina.

5 Los inventores han estudiado un método de obtener provechosa e industrialmente la ampicilina a partir de penicilina natural solamente mediante un proceso químico y han descubierto que el grupo 3,5-di-terc-butil-4-hidroxibencílico es especialmente excelente como grupo protector del grupo carboxilo. Es decir, como el grupo protector es voluminoso, contribuye suficientemente a proteger el anillo de  $\beta$ -lactama y la liberación puede realizarse fácilmente, con lo que se puede obtener una ampicilina de gran pureza con un elevado rendimiento a partir de penicilina natural.

10 Además de ser necesario en el procedimiento mencionado, el nuevo producto intermedio, es decir el éster 3',5'-di-terc-butil-4'-hidroxibencílico de  $\alpha$ -aminobencilpenicilina, puede ser obtenido haciendo reaccionar el compuesto iminoéter con 4-fenil-2,5-oxazolidindiona en lugar de con hidrocloreto de cloruro de fenilglicilo o también haciendo reaccionar el éster 3,5-di-terc-butil-4-hidroxibencílico del ácido 6-aminopenicilánico, que se obtiene por escisión de la unión iminoéter del compuesto de iminoéter, con fenilglicina cuyo grupo amino ha sido protegido, o un derivado reactivo de la fenilglicina.

20 Se considera que la reacción de este invento transcurre según el esquema siguiente cuando, por ejemplo, se emplea una sal potásica de bencilpenicilina como ejemplo de penicilina natural.

381673



1

5

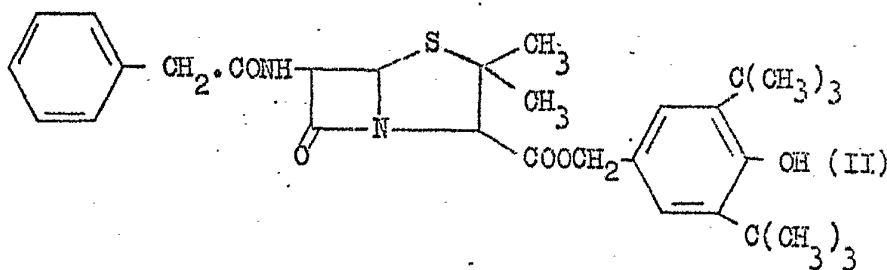
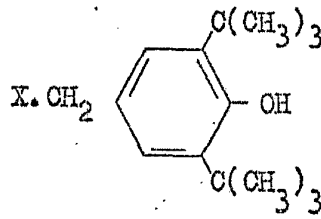
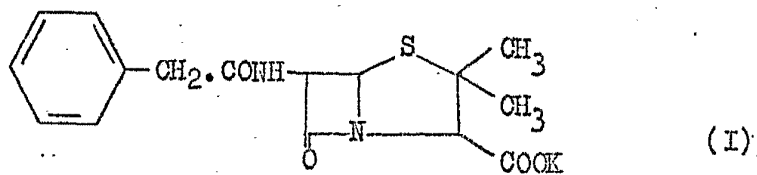
10

15

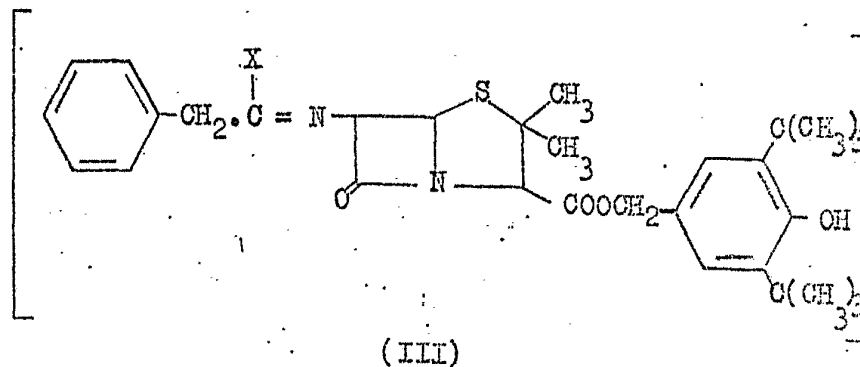
20

25

30



haluro de fósforo



381673

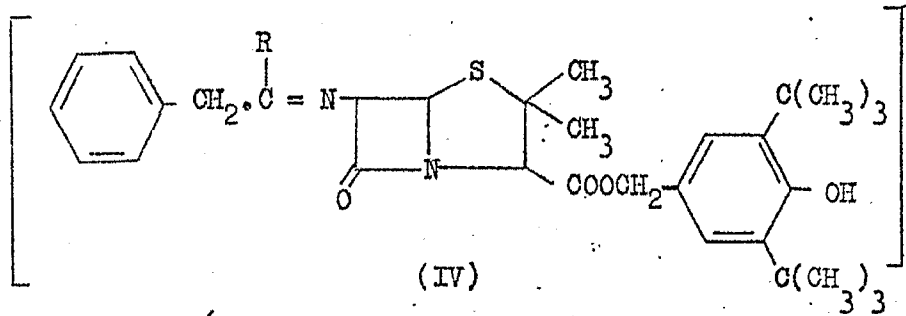
10 JUN 1960



1

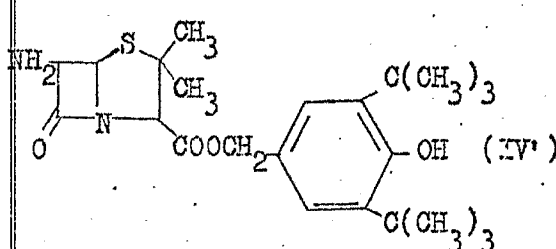
ROH

5

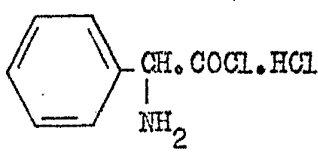


10

hidrólisis

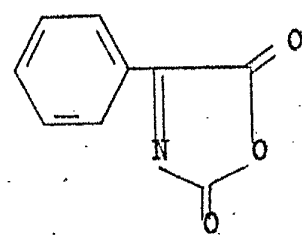


15

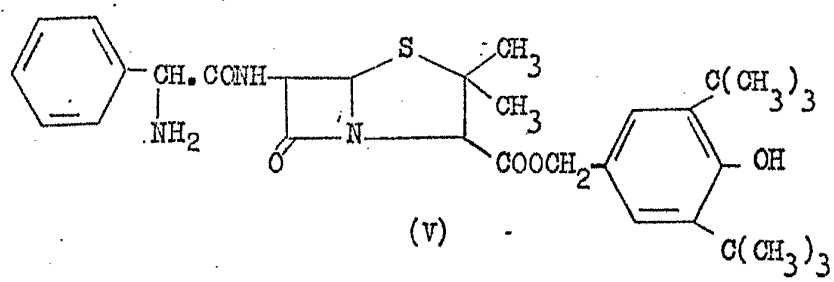


20

fenilglicina o derivado reactivo de fenilglicina



25



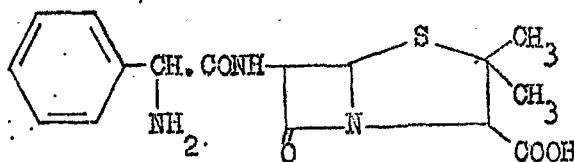
30

sustancia débilmente básica

384673 10 J



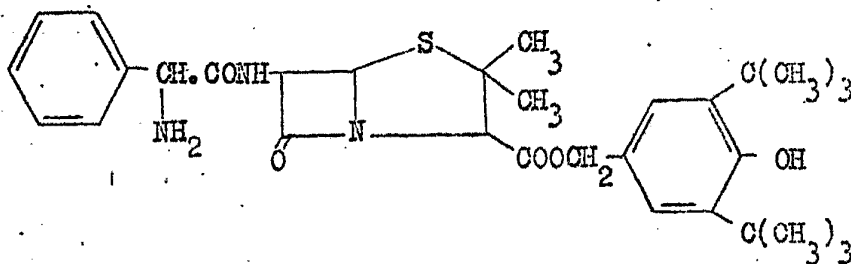
sustancia débilmente básica.



10 donde X representa un átomo de halógeno y R representa un grupo alquilo inferior.

15 El grupo 3,5-di-terc-butil-4-hidroxibencilo mencionado es un nuevo grupo protector del grupo carboxilo y nunca ha sido utilizado en el campo de los aminoácidos y de la química de los péptidos. Se considera que la liberación del grupo protector transcurre de la siguiente forma, cuyo mecanismo es diferente de los de los grupos protectores convencionales:

20



25

B

30

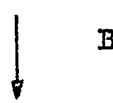
381673

10 JUN 1952

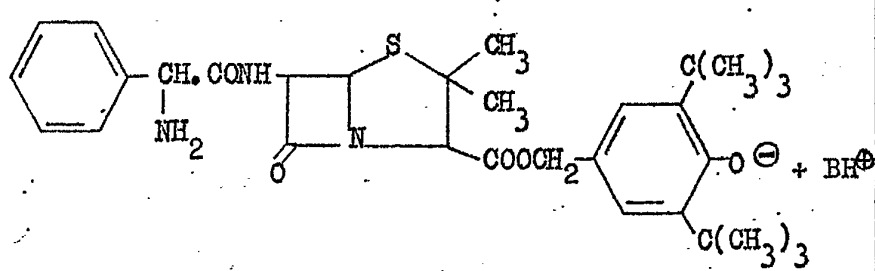


- 9 -

1



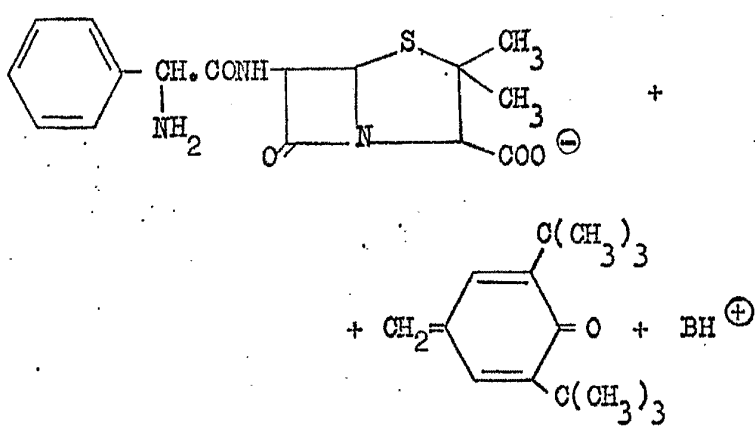
5



10



15



20

25

donde B representa una sustancia débilmente básica.

El nuevo producto intermedio de este invento, es decir el éster 3',5'-di-terc-butil-4'-hidroxibencílico de  $\alpha$ -aminobencilpenicilina (V) se prepara de la siguiente forma:

30



10

3810

1

5

10

15

20

25

30

Se hace reaccionar una sal de metal alcalino de una penicilina natural, como penicilina G, penicilina V, penicilina T, penicilina K, penicilina X o dihidropenicilina F, por ejemplo una sal potásica (I) de bencilpenicilina (penicilina G), con un haluro de 3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-bencilo, v.g. el bromuro, para dar el éster 3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-bencílico (II) de penicilina G y el producto se hace reaccionar con haluro de fósforo en un disolvente inerte como cloroformo, tolueno, dicloroetano, diclorometano o tricloroetileno, con refrigeración o preferiblemente a temperaturas comprendidas entre 0°C y -25°C, en presencia de una amina terciaria como piridina, N,N-dimetilanilina, etc.

Como haluro de fósforo utilizado en la reacción anterior podemos citar el pentacloruro de fósforo, pentabromuro de fósforo, oxicloriguro de fósforo, tricloruro de fósforo y similares pero entre ellos el más preferible es el pentacloruro de fósforo y también el haluro de fósforo se utiliza preferentemente en una cantidad ligeramente en exceso.

El compuesto de iminohaluro (III) así obtenido se hace reaccionar con un alcohol inferior con refrigeración, preferiblemente a temperaturas comprendidas entre 0°C y -25°C, sin aislarlo de la mezcla de reacción. Como alcohol inferior utilizado en la reacción, podemos citar el metanol, etanol, alcohol n-propílico, etc. y es preferible utilizar un exceso en moles del mismo con respecto a la materia prima.

Además, el éster 3',5'-di-terc-butil-4'-hidroxi-bencílico (V) puede ser producido haciendo reaccionar el compues

381673 10 JUL 1954



1 to de iminoéter (IV) así obtenido, sin aislarlo de la mez-  
cla de reacción, directamente con hidrocioruro de cloruro  
de fenilglicilo o con 4-fenil-2,5-oxazolidindiona en un di-  
solvente orgánico inerte, con refrigeración o a temperatu-  
5 ras comprendidas entre 0°C y -25°C o por hidrólisis del  
compuesto de iminoéter (IV), sin aislarlo de la mezcla de  
reacción, para dar el éster 3,5-di-terc-butil-4-hidroxiben-  
cílico (IV') de ácido 6-aminopenicilánico y después hacien-  
do reaccionar el éster (IV') con fenilglicina cuyo grupo  
10 amino ha sido protegido o con un derivado reactivo de la  
fenilglicina, con refrigeración o preferiblemente a tempe-  
raturas comprendidas entre 0°C y -25°C, en un disolvente  
inerte como cloroformo, tolueno, cloroetano, tricloroeti-  
leno, diclorometano, tetrahidrofurano, etc.

15 Además, la hidrólisis del compuesto de iminoéter men-  
cionado (IV) puede realizarse por métodos convencionales  
pero es preferible efectuar la hidrólisis entre 0°C y  
-25°C y a un pH de 4-5.

20 El éster, 3,5-di-terc-butil-4-hidroxibencílico (IV')  
de ácido 6-aminopenicilánico puede ser aislado fácilmente  
convirtiéndolo en una sal de adición con ácido, por ejem-  
plo el benzosulfonato o el p-toluensulfonato del mismo.  
Asimismo, la reacción del compuesto (IV') y la fenilglici-  
na cuyo grupo amino ha sido protegido se realiza preferi-  
25 blemente en presencia de un agente de condensación, como  
diciclohexil-carbo-di-imida, cloruro de ácido piválico,  
etc. Cuando la fenilglicina cuyo grupo amino ha sido prote-  
gido con un grupo o-nitrofeniltio, un grupo 2-etoxicarbo-  
xil-1-metilvinilo, etc., se hace reaccionar con el compues-  
30 to (IV'), puede obtenerse el compuesto (V) por tratamiento



10

381675

1 del compuesto así obtenido por métodos convencionales, v. g. con ácido clorhídrico o ácido acético para liberar el grupo protector del grupo amino.

5 El éster 3',5'-di-terc-butil-4'-hidroxibencílico de  $\alpha$ -aminobencilpenicilina (V) así obtenido puede ser aislado y purificado por procedimientos químicos normales, como extracción, concentración, reprecipitación, recristalización y similares.

10 Tratando el nuevo compuesto (V) con un equivalente como mínimo de una sustancia débilmente básica en un disolvente orgánico como dimetilformamida, acetona, dioxano, tetrahidrofurano, diclorometano, dicloroetano, tricloroetileno, cloroformo, tolueno, etc., con refrigeración, preferiblemente refrigerando con hielo exento de agua, puede  
15 formarse ampicilina. Como sustancia débilmente básica utilizada en el tratamiento se pueden emplear adecuadamente las sales de metales alcalinos, como sal sódica o potásica de tiofenol; aminas primarias como metilamina, etilamina, n-propilamina, isopropilamina, n-butilamina, terc-butilamina, ciclohexilamina, 4-metilciclohexilamina y ciclopropilamina; y aminas secundarias como dimetilamina, dietilamina, dibutilamina, di-isopropilamina, ciclohexilamina y bis(4-metilciclohexil)amina.

25 Con objeto de aislar la ampicilina de la mezcla de reacción, se agrega agua a la misma, se separa la fase acuosa así formada, se ajusta el pH de la solución acuosa, al punto isoelectrico (pH 5-6) y se concentra la solución, con lo que precipita el producto deseado.

30 Los ejemplos del presente invento son los descritos a continuación.



381673

EJEMPLO 1

1  
5  
a) En 930 ml de dimetilformamida se suspenden 93 g de bencilpenicilina potásica y después se agregan a la suspensión 10 g de 2,6-di-terc-butilfenol y 25 g de bicarbonato potásico.

10  
La suspensión se enfría entre  $-10^{\circ}$  y  $-15^{\circ}\text{C}$  y, mientras se agita, se añaden gradualmente 100 g de bromuro de 3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-bencilo, a lo largo de un periodo de 5 horas. Después de continuar agitando la mezcla durante 1 hora a la misma temperatura, la mezcla de reacción se dispersa en unos 2 kg de agua de hielo y después de agregar 1 litro de éter a la mezcla y agitarla, se recupera la capa etérea formada. La capa acuosa se extrae dos veces más con 300 ml de éter cada vez.

15  
20  
25  
Se combinan los extractos y después de lavar la solución etérea con 500 ml de solución acuosa al 1 % de bicarbonato sódico y con 500 ml de agua, la solución se seca sobre sulfato sódico anhidro. La solución etérea se concentra hasta unos 300 ml y cuando se agregan 400 ml de éter de petróleo al concentrado y se agita la mezcla enfriando con hielo, precipitan unos cristales. Después de dejar que la mezcla se enfríe durante algunas horas, se recuperan los cristales por filtración. Cuando los cristales se lavan con una pequeña cantidad de éter de petróleo y se secan, se obtienen 127 g de cristales aciculares blancos de éster 3',-5'-di-terc-butil-4'-hidroxi-bencilico de bencilpenicilina con un punto de fusión de  $100-102^{\circ}\text{C}$ , con un rendimiento del 91,5 %.

30  
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +213^{\circ} \text{ (c = 1, etanol)}$$

Análisis elemental como  $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{N}_2\text{S}$ :

381073

10

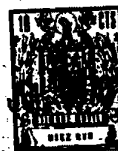


	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
Calculado	67,36	7,29	5,07	5,80
Encontrado	67,12	7,35	5,02	5,72

b) En 55 ml de dicloroetano se disuelven 5,53 g de éster 3',5'-di-terc-butil-4'-hidroxibencílico de bencilpenicilina y después de agregar otros 4,12 ml de N,N-dimetilanilina a la solución, la mezcla se enfría a  $-25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ . A continuación, se agregan 2,3 g de pentacloruro de fósforo y la mezcla resultante se agita durante 1 hora a  $-25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ . A continuación, mientras se mantiene la mezcla a  $-25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ , se añaden gota a gota 40 ml de metanol y la mezcla se agita de nuevo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se combina con 6,86 ml de N,N-dimetilanilina y mientras se enfría a  $-25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  con agitación, se añaden gradualmente 2,5 g de hidrocloreuro de cloruro de D(-)-fenilglicilo, a lo largo de un periodo de 1 hora. Después la mezcla se agita durante 2 horas a la misma temperatura, se agrega sobre unos 200 g de agua de hielo acidulada con ácido clorhídrico (pH 2-3) y, después de sacudir suficientemente, se deja la mezcla en reposo y a continuación se separa la capa acuosa así formada de la capa de dicloroetano. La capa acuosa se extrae dos veces con 20 ml cada vez de dicloroetano. Una mezcla de la capa de dicloroetano y de los extractos se lava tres veces con 50 ml cada vez de solución acuosa de ácido clorhídrico a pH 3 y después se seca sobre sulfato magnésico anhidro. La solución en dicloroetano se enfría a  $0^{\circ}\text{C}$ , se añaden 3 ml de dietilamina a la solución con agitación y la mezcla se agita durante 1,5 horas a  $0^{\circ}\text{C}$ . Después se añaden 20 ml de agua a la mezcla y se ajusta el pH de la capa acuosa a 2 aproximadamente, en-

381673

10



1

pleando ácido clorhídrico diluido con agitación. La capa acuosa se separa de la capa de dicloroetano y después esta última separada se extrae dos veces con 10 ml cada vez de agua. Una mezcla de los extractos y de la capa acuosa se lava dos veces con 20 ml cada vez de metil-isobutil-cetona. El volumen total de la mezcla se ajusta a 50 ml.

5

10

Quando la solución acuosa así obtenida se somete a una electroforesis en papel de filtro a alto potencial solamente se detecta una mancha positiva de reacción con ninhidrina, en la posición correspondiente a la ampicilina. Asimismo, como resultado de un análisis cuantitativo por el método de disco utilizando B. subtilis, se detecta que la solución acuosa contiene 2,8 g de ampicilina (porcentaje de formación, 80,5 %).

15

20

Después de ajustar el pH de la solución acuosa así obtenida a 5 con amoniaco acuoso diluido, la solución se concentra hasta unos 10 ml bajo presión reducida y a temperatura baja y cuando el concentrado se deja enfriar en un refrigerador, se precipitan unos cristales que se recuperan por filtración, se lavan con una pequeña cantidad de agua fría y se secan para dar 2,1 g de los cristales aciculares blancos del trihidrato de ampicilina, con un rendimiento del 52 %. El punto de fusión del producto es de 200-203°C. (desc.).

25

$$[\alpha]_D^{20} = +256^{\circ} \quad (c = 1, \text{ agua})$$

Los resultados de un análisis biológico cuantitativo demuestran que la pureza del producto es de 960 mcg/mg.

#### EJEMPLO 2

30

En 80 ml de dicloroetano se disuelven 5,53 g de éster 3',5'-di-terc-butil-4'-hidroxibencílico de bencilpenicilina



381673

1 y agregando 3,6 ml de piridina a la solución, se enfría la  
mezcla a  $-10^{\circ}\text{C}$ . Después se añaden 2,5 g de pentacloruro de  
fósforo y la mezcla se agita durante 1,5 horas entre  $0^{\circ}\text{C}$  y  
5  $-5^{\circ}\text{C}$ . A continuación, mientras se mantiene la mezcla a  
 $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ , se añaden gota a gota 36 g de metanol y la  
mezcla resultante se agita durante 1 hora más entre  $-10^{\circ}\text{C}$  y  
 $-15^{\circ}\text{C}$ .

10 La mezcla de reacción así obtenida se mezcla con 4,4  
ml de trietilamina y después de enfriar a  $-25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ , se  
añaden gradualmente, a lo largo de un periodo de 1 hora,  
2,1 g de hidrocloreuro de cloruro de D(-)-fenilglicilo. Des  
pués, habiendo agitado la mezcla durante 2 horas a la mis-  
ma temperatura, se añaden unos 200 g de agua de hielo aci-  
dulada con ácido clorhídrico (pH 2-3) y después la mezcla  
15 se agita suficientemente y a continuación se deja en repo-  
so, después de lo cual se separa la capa de dicloroetano  
así formada de la capa acuosa. La capa acuosa así separada  
se extrae dos veces con 15 ml cada vez de dicloroetano. Una  
mezcla de los extractos y de la capa de dicloroetano sepa-  
rada anteriormente se lava tres veces con 50 ml cada vez  
20 de solución acuosa de ácido clorhídrico a pH 3 y se seca  
sobre sulfato magnésico anhidro. La solución en dicloroeta-  
no se enfría a  $0^{\circ}\text{C}$  y después se añaden a la misma, con agi-  
tación, 3,5 ml de ciclohexilamina, seguido de nueva agite-  
25 ción durante 1 hora a  $0^{\circ}\text{C}$ . Por tratamiento de la mezcla co-  
mo en el Ejemplo 1, se obtienen 2,3 g de trihidrato de ampi-  
cilina con un punto de fusión de  $200-203^{\circ}\text{C}$  (desc.), con un  
rendimiento del 57 %.

30 
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +256^{\circ} \text{ (c = 1, agua).}$$



381673

10 JUL 1953

1 Los resultados del análisis biológico cuantitativo indican que la pureza del producto es de 970 mcg/mg.

Además, el producto intermedio, éster 3',5'-di-terc-butil-4'-hidroxibencílico de ácido 6-[D(-)- $\alpha$ -amino-fenilacetamido]penicilánico, puede ser aislado de la forma siguiente

5 Después de hacer reaccionar el hidrocloreto de cloruro de D(-)-fenilglicilo por el procedimiento del Ejemplo 1, la mezcla de reacción se agrega sobre unos 200 g de agua de hielo acidulada con ácido clorhídrico (pH 2-3) y después de sacudir suficientemente, la mezcla se deja en reposo y a continuación se separa de la capa acuosa la capa de dicloroetano así formada. La capa acuosa se extrae dos veces con 50 ml cada vez de dicloroetano. Una mezcla de los extractos y de la capa de dicloroetano separada anteriormente se lava 10 tres veces con 50 ml cada vez de agua a pH 3 y después se seca sobre sulfato magnésico anhidro. La solución en dicloroetano se concentra bajo presión reducida y a temperatura baja y el residuo oleoso así obtenido se disuelve en 30 ml de tolueno. Cuando se agregan gradualmente 30 ml de n-hexano a la solución toluénica, con agitación y enfriamiento, precipitan unos cristales. Después de dejar en reposo en un refrigerador durante la noche, los cristales se recuperan por filtración y se lavan con una pequeña cantidad de n-hexano, seguido de secado dando 5 g de hidrocloreto de éster 3',- 15 5'-di-terc-butil-4'-hidroxibencílico de ácido 6-[D(-)- $\alpha$ -aminofenilacetamido]penicilánico, con un rendimiento del 83 %. Por recristalización del producto en un disolvente mixto de tolueno y ligroína, se obtienen unos cristales blancos pulverulentos con un punto de fusión de 145-147°C.

20  
25  
30 
$$[\alpha]_D^{20} = +144,3^\circ \text{ (c = 0,2, etanol).}$$

381673

10 JUL 1940



Análisis elemental como  $C_{31}H_{42}N_3O_5SCL$ :

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
Calculado:	61,62	7,01	6,95	5,31
Encontrado:	61,37	7,29	6,88	5,45

EJEMPLO 3

a) En 400 ml de dicloroetano se disuelven 27,6 g de éster 3',5'-di-terc-butil-4'-hidroxibencílico de bencilpenicilina y después de agregar otros 20 ml de piridina, la mezcla se enfría entre  $-5^{\circ}C$  y  $10^{\circ}C$ . A continuación se añaden 13 g de pentacloruro de fósforo, se enfría la mezcla resultante entre  $-20^{\circ}C$  y  $-30^{\circ}C$ . Mientras se agita la mezcla, se añaden gota a gota 180 ml de metanol y después de continuar agitando la mezcla durante 5 horas a la misma temperatura, la mezcla resultante se deja en reposo durante 16 horas. Se enfría la mezcla de reacción entre  $-10^{\circ}C$  y  $-20^{\circ}C$  y después de añadir 20 ml de agua y 20 ml de amoníaco acuoso al 10 % para ajustar el pH a 4,5 aproximadamente, la mezcla se agita durante 2 horas entre  $0^{\circ}C$  y  $-5^{\circ}C$ . A continuación se recupera la capa de dicloroetano, se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. La solución en dicloroetano se enfría a temperaturas inferiores a  $-20^{\circ}C$  y, después de agregar gota a gota una solución de 7,76 g de ácido p-toluensulfónico en una mezcla de 50 ml de metanol exento de agua y 200 ml de éter exento de agua a la solución de dicloroetano, con agitación, se concentra la solución bajo presión reducida a una temperatura inferior a  $20^{\circ}C$ . Cuando el residuo así formado se mezcla con 200 ml de éter exento de agua con refrigeración, precipitan unos cristales que se recuperan por filtración, se lavan con una pequeña

1

5

10

15

20

25

30

381673 10 JUL



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

cantidad de éter y se secan dando 24,4 g de p-toluensulfonato de éster 3',5'-di-terc-butil-4'-hidroxibencílico de ácido 6-aminopenicilánico, con un rendimiento de 80,6 %. Por recristalización del producto en una mezcla de dicloroetano y éter, se obtienen unos cristales aciculares blancos con un punto de fusión de 146-148°C (desc.).

$[\alpha]_D^{20} = +125,7^\circ$  (c = 1, etanol).

Análisis elemental como  $C_{30}H_{42}O_7N_2S_2$ :

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
Calculado:	59,38	6,98	4,62	10,57
Encontrado:	59,15	7,06	4,55	10,63

b) En una mezcla de 120 ml de tolueno y 30 ml de dimetilformamida se suspenden 12,3 g de p-toluensulfonato de éster 3',5'-di-terc-butil-4'-hidroxibencílico de ácido 6-aminopenicilánico y mientras se enfría la mezcla entre -10°C y -15°C, se agregan a la suspensión, con agitación, 2,78 ml de trietilamina. Mientras se agita la solución clarificada, se añaden alternativamente, con refrigeración con hielo, una solución de 4,6 g de hidrocloreuro de cloruro de  $\alpha$ -fenilglicilo en 10 ml de tolueno y 3,06 ml de trietilamina y, después de agitar durante 2 horas más entre 0°C y 5°C, el líquido reaccionante se dispersa en 300 ml de agua de hielo. La capa toluénica se separa de la capa acuosa. La capa acuosa así recuperada se extrae dos veces con 50 ml cada vez de tolueno. Una mezcla de los extractos y de la capa toluénica separada anteriormente se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. La solución toluénica se concentra hasta unos 50 ml bajo presión reducida y a temperatura baja. Cuando se añaden al concentrado 50 ml de ligroína,

381673



1 precipitan unos cristales. Después de agitar la mezcla  
durante algunas horas con refrigeración, los cristales se  
recuperan por filtración y cuando se secan los cristales  
después de lavarlos con una pequeña cantidad de ligroína,  
5 se obtienen 11,7 g de hidrocioruro de éster 3',5'-di-terc-  
butil-4'-hidroxibencílico de ácido 6-[D(-)- $\alpha$ -aminofenilace-  
tamido]penicilánico, con un rendimiento del 95 %.

Recristalizando el producto en una mezcla de tolueno  
y ligroína, se obtiene un polvo blanco con un punto de fu-  
10 sión de 145-147°C.

$$[\alpha]_D^{20} = +144,1^\circ \text{ (c = 0,222, etanol).}$$

EJEMPLO 4

15 a) En 400 ml de dimetilformamida se suspenden 37,2 g  
de bencilpenicilina potásica y después de agregar 31 g de  
bromuro de 3,5-di-terc-butil-4-hidroxibencilo, la mezcla  
se agita durante 24 horas a la temperatura ambiente.

El líquido de reacción se mezcla con 1 litro de éter  
y 1 litro de agua y después de sacudir la mezcla suficien-  
20 temente, se recupera la capa etérea así formada. La solu-  
ción etérea se lava sucesivamente con 300 ml de solución  
acuosa al 1 % de bicarbonato sódico y 300 ml de agua y des-  
pués se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Del residuo  
oleoso obtenido por destilación del éter, se separa el  
bis(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)etano subproducto por  
25 extracción con bencina y petróleo. Después el residuo se  
disuelve en 100 ml de éter y la solución se dispersa en  
500 ml de éter de petróleo para formar un precipitado, que  
se recupera por filtración.

Los cristales se lavan con éter de petróleo y se se-  
30 can dando 36 g de un polvo amarillo pálido de éster 3',5'-



381673

10

1

di-terc-butyl-4'-hidroxibencilico de bencilpenicilina con un punto de fusión de 76-81°C, con un rendimiento del 64 %.

5

b) En 80 ml de 1,2-dicloroetano se disuelven 5,51 g de éster 3',5'-di-terc-butyl-4'-hidroxibencilico de bencilpenicilina y, después de agregar 4 ml de piridina, la mezcla se enfría entre 0°C y -5°C. Después se añaden 2,5 g de pentacloruro de fósforo y la mezcla resultante se agita durante 1,5 horas entre 0° y -5°C. Al líquido de reacción se añaden 2,4 g de carbonato magnésico y, mientras se enfría la mezcla entre -20°C y -30°C, se añaden a la misma 40 ml de metanol y después se agita durante 6 horas. A continuación la mezcla resultante se deja en reposo durante 17 horas a -20°C.

10

15

La suspensión así obtenida se filtra agregándole a la misma una perlita (fabricada por Toko Perlite K.K.) y el filtrado se enfría entre 0°C y -5°C. Mientras se agita el filtrado, se agregan 5 ml de agua y después de ajustar el pH de la solución entre 4 y 5 con amoniaco acuoso al 10 %, la solución resultante se agita durante 3,5 horas entre 0° y -5°C.

20

25

De la mezcla producida en la reacción se recupera una capa de solución en dicloroetano y después de lavar suficientemente la solución con agua fría, la solución de dicloroetano se seca sobre sulfato magnésico anhidro. A continuación se concentra la cuarta parte de la solución de dicloroetano bajo presión reducida y a temperatura baja, el residuo así obtenido se disuelve en 10 ml de éter y después de disolver 0,5 g de ácido p-toluensulfónico en la solución etérea, se añaden a la misma 100 ml de éter de petróleo para formar 1,18 g de p-toluensulfonato de éster 3',5'-di-

30

33167310



1           terc-butil-4'-hidroxibencílico de ácido 6-aminopenicilánico, con un punto de fusión de 130-132°C.

5           c) Después de enfriar las 3/4 partes restantes de la solución de dicloroetano entre 0°C y -5°C, se disuelven en la misma, con agitación, 2,28 g de D(-)-N-(o-nitrofeniltio)fenilglicina y, después de agregar otros 1,55 g de N,N-diciclofenilcarbo-di-imida, la mezcla resultante se agita durante 5 horas entre 0°C y -5°C.

10           Después de dejar en reposo la mezcla de reacción durante 16 horas a 0°C, la N,N'-diciclohexilurea precipitada se filtra y el filtrado se lava dos veces con 30 ml cada vez de solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico y, después de lavar de nuevo con agua, la solución se seca sobre sulfato sódico anhidro.

15           Después de secar, la solución se concentra a presión reducida y baja temperatura, el residuo se disuelve en 30 ml de acetato de metilo y esta solución se dispersa en 500 ml de n-hexano, con lo que precipitan unos cristales amarillos que se recuperan por filtración y se secan dando 3,9 g (rendimiento, 72,4 %) de éster 3',5'-di-terc-butil-4'-hidroxibencílico de ácido 6-[D(-)-α-N-(o-nitrofeniltio)aminofenilacetamido]penicilánico, con un punto de fusión de 103-105°C (desc.).

25           IR  $\nu_{\text{max}}$   $\text{KBr cm}^{-1}$  : 1785 ( $\beta$ -lactama), 1740 (éster) y 1675 (CONH).

          Análisis elemental como  $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{O}_7\text{N}_4\text{S}_2$ :

          Calculado : N, 7,77 %

          Encontrado: N, 7,45 %

30           d) En 360 ml de acetona se disuelven 7,2 g del éster 3',5'-di-terc-butil-4'-hidroxibencílico de ácido 6-[D(-)-

381673<sup>10</sup>



1     α-N-(o-nitrofeniltio)aminofenilacetamido]penicilánico y, después de agregar 90 ml de ácido clorhídrico 0,1 N y sacudir suficientemente la mezcla, esta última se introduce en una cámara de hielo durante 20 horas.

5             Después de ajustar el pH del líquido de reacción con solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico, la acetona se separa por destilación a presión reducida y baja temperatura y la capa acuosa que contiene la sustancia oleosa formada se extrae tres veces con 50 ml cada vez de acetato de etilo. El extracto se lava con 50 ml de solución acuosa al 3 % de bicarbonato sódico y después con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro.

10            La solución en acetato de etilo se concentra a presión reducida y baja temperatura hasta 15 ml y después se dispersa en 150 ml de éter de petróleo, con lo que precipitan unos cristales que se recuperan por filtración y se reprecipitan con 10 ml de acetato de etilo y 100 ml de éter de petróleo. El precipitado se recupera por filtración, se lava con 20 ml de éter/éter de petróleo (relación en volumen, 1:3) y 20 ml de éter de petróleo y se seca a presión reducida dando 4,1 g (rendimiento, 72,2 %) de éster 3',5'-di-terc-butyl-4'-hidroxibencílico de ácido 6-[D(-)-α-amino-fenilacetamido]penicilánico.

25            Análisis elemental como C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	65,58	7,28	7,40
Encontrado:	65,92	7,59	7,05

EJEMPLO 5

30            a) En 930 ml de dimetilformamida se suspenden 93 g de bencilpenicilina potásica y después se añaden a la sus-

381673

10 JUL



1 pensión 10 g de 2,6-di-terc-butilfenol y 25 g de bicarbo-  
nato potásico. Después de enfriar la suspensión entre  
-10°C y -15°C, se añaden gota a gota 88 g de cloruro de  
3,5-di-terc-butil-4-hidroxibencilo, a lo largo de un perio-  
5 do de 5 horas, con agitación. Después de la adición, la  
mezcla se agita durante 1 hora entre -10° y -15°C y la mez-  
cla de reacción se trabaja como en el Ejemplo 4 dando  
118 g (rendimiento, 85 %) de éster 3',5'-di-terc-butil-4'-  
hidroxibencílico de bencilpenicilina, con un punto de fu-  
10 sión de 100-102°C.

$$[\alpha]_D^{20} = +211^\circ (c = 1, \text{ etanol}).$$

b) En 100 ml de dicloroetano se disuelven 5,51 g de  
éster 3',5'-di-terc-butil-4'-hidroxibencílico de bencilpe-  
nicilina y después de añadir 4 ml de piridina, la mezcla  
15 se enfría entre 0° y -5°C. Después se añaden a la solución  
2,5 g de pentacloruro de fósforo y la mezcla se agita du-  
rante 1,5 horas a la misma temperatura.

Después de agregar 2,8 g de carbonato cálcico a la  
mezcla de reacción, se añaden a la misma 40 ml de metanol  
20 mientras se enfría entre -20°C y -30°C y, después de agitar  
la mezcla durante 5 horas, se deja en reposo durante 48 ho-  
ras a la misma temperatura. Mientras se enfría la solución  
esf formada entre -30° y -40°C, se añade 1 ml de piridina  
y después se añaden gota a gota a la suspensión 50 ml de  
25 una solución en dicloroetano de 4,4 g de D(-)-4-fenil-2,5-  
oxezolidindiona, a lo largo de un periodo de 2 horas, con  
agitación. La mezcla se agita durante 5 horas más entre  
-30°C y -40°C y de nuevo se deja en reposo durante 16 horas  
entre -15°C y -20°C.

30 La mezcla de reacción se filtra con adición de una

38<sup>-25</sup>1673

10 JUL



1 perlita (fabricada por Toko Perlite K.K.). El filtrado se  
combina con un líquido de lavado obtenido lavando la per-  
lita con 20 ml de dicloroetano y la mezcla se enfría a 0°C  
y se mezcla con 100 ml de agua. Después de ajustar el pH  
5 a 5 con amoníaco acuoso al 10 % y agitar el sistema duran-  
te 50 minutos a 0°C, se recupera la capa de disolvente or-  
gánico así formada.

10 La capa de disolvente orgánico se lava sucesivamen-  
te con 100 ml de ácido clorhídrico 0,1 N y 100 ml de solu-  
ción acuosa al 1 % de bicarbonato sódico, con refrigeración  
y se lava dos veces más con 50 ml de agua y se seca sobre  
sulfato magnésico anhidro. Cuando el disolvente se separa  
por destilación a presión reducida, se obtienen 7,9 g de  
15 una sustancia oleosa de color castaño claro. El producto se  
disuelve en 50 ml de éter de petróleo y después de separar  
por filtración una pequeña cantidad de materia no disuelta,  
se añaden al filtrado 100 ml de éter de petróleo y la mez-  
cla se deja en reposo durante algunas horas en una cámara  
fría. El precipitado así formado se recupera por filtra-  
20 ción y se lava con una pequeña cantidad de éter de petróleo,  
con lo que se obtienen 3,64 g (rendimiento, 64,3 %) de és-  
ter 3',5'-di-terc-butil-4'-hidroxibencílico de ácido 6-[D-  
(-)- $\alpha$ -aminofenilacetamido]penicilánico, con un punto de  
fusión de 155-159°C (desc.).

25 EJEMPLO 6

a) En 60 ml de dimetilformamida se suspenden 20 g de  
bencilpenicilina potásica y después se añaden a la suspen-  
sión 40 ml de piridina. Después de enfriar la suspensión  
entre 0° y -5°C, se añaden a la misma gota a gota 40 ml de  
30 dimetilformamida conteniendo 16,6 g de bromuro de 3,5-di-

38167310



1       terc-butyl-4-hidroxi-bencilo, a lo largo de un periodo de  
1 hora, mientras se agita la mezcla en una corriente de ni-  
trógeno en la oscuridad. Después de agitar la mezcla duran-  
te 6 horas a la misma temperatura en corriente de nitrógeno,  
5       la mezcla de reacción se cierra y se deja en reposo duran-  
te la noche en una cámara fría. La mezcla de reacción se  
dispersa en unos 500 g de agua de hielo y después de agre-  
gar 500 ml de éter a la dispersión, la mezcla se sacude y  
después se recupera la capa etérea formada. Esta última se  
10       lava con 200 ml de solución acuosa al 1 % de bicarbonato  
sódico y 200 ml de agua y después se seca sobre sulfato mag-  
nésico anhidro. El éter se separa por destilación y el re-  
siduo oleoso así formado se extrae con éter de petróleo pa-  
ra separar el bis(3,4-di-terc-butyl-4-hidroxi-fenil)etano  
15       subproducto y después se disuelve en 50 ml de éter. Después  
se dispersa la solución en 250 ml de éter de petróleo y el  
precipitado así formado se recupera por filtración. El pre-  
cipitado se lava con éter de petróleo y se seca dando 23,5 g  
(rendimiento, 79,4 %) de un polvo amarillo pálido del éster  
20       3',5'-di-terc-butyl-4'-hidroxibencílico de bencilpenicili-  
na, con un punto de fusión de 69-71°C.

25       b) En 80 ml de 1,2-dicloroetano se disuelven 5,51 g  
de éster 3',5'-di-terc-butyl-4'-hidroxibencílico de bencil-  
penicilina y, después de añadir 4 ml de piridina, la mezcla  
se enfría a -5°C. Después se agregan 2,5 g de pentacloruro  
de fósforo y la mezcla se agita durante 105 minutos entre  
0°C y -5°C.

30       A la mezcla de reacción se añaden 2,4 g de carbonato  
magnésico y mientras se enfría entre -20°C y -30°C, se añaden  
36 ml de metanol y la mezcla se agita durante 5 horas.

381673 10



1 Después se deja la mezcla en reposo durante 16 horas a  
-20°C. La suspensión así obtenida se filtra con adición  
de una perlita (fabricada por Toko Perlite K.K.). El fil-  
trado se enfría entre 0° y -5°C y, mientras se agita la  
5 mezcla, se añaden 40 ml de agua y después de ajustar el  
pH a 4-5 con amoníaco acuoso al 10 %, la solución se agi-  
ta durante 4 horas entre 0° y -5°C. De la mezcla de reaco-  
ción se recupera la solución en 1,2-dicloroetano y se la-  
va con agua fría y se seca sobre sulfato magnésico anhi-  
dro.

10 A la solución en 1,2-dicloroetano se añade gota a  
gota, a -10°C, la mezcla de reacción preparada suspendien-  
do 3 g de sal potásica de D(-)-fenil-N-(2-etoxicarbonil-1-  
metilvinil)glicina en una mezcla de 2 ml de tetrahidrofura  
15 no y 18 ml de 1,2-dicloroetano, enfriando la suspensión en-  
tre -10° y -12°C, agregando gota a gota una solución en  
1,2-dicloroetano de 1,18 g de cloruro de ácido pivalico a  
la suspensión, con agitación y después haciendo reaccionar  
la mezcla durante 2 horas entre -7° y -10°C. Además, des-  
20 pués de agitar la mezcla durante 4 horas y 30 minutos a la  
misma temperatura, se deja en reposo durante 16 horas a  
-20°C.

25 Se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se la-  
va dos veces con 40 ml de una solución acuosa de bicarbona-  
to sódico al 5 % y, después de lavar con agua, se seca so-  
bre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se separa por  
destilación a presión reducida y el residuo oleoso así for-  
mado se disuelve en 20 ml de acetato de etilo. Cuando la  
solución se dispersa en 500 ml de n-hexano, precipitan unos  
30 cristales amarillo pálido que se recuperan por filtración y

381673 10



1 se secan dando 4,78 g (rendimiento, 70,5 %) de éster 3',5'-  
 di-terc-butil-4'-hidroxibencílico de ácido 6-[D(-)-α-(2-eto  
 xicarbonil-1-metilvinil)aminofenilacetamido]penicilánico,  
 con un punto de fusión de 98-103°C.

5 Análisis elemental como C<sub>39</sub>H<sub>49</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub>S:

	C (%)	H (%)	N. (%)
Calculado :	65,37	7,26	6,18
Encontrado:	65,87	7,47	5,70

10 c) En 340 ml de acetona se disuelven 6,8 g de éster  
 3',5'-di-terc-butil-4'-hidroxibencílico de ácido 6-[D(-)-α-  
 (2-etoxicarbonil-1-metilvinil)aminofenilacetamido]penicilá-  
 nico y, después de agregar 85 ml de ácido clorhídrico 0,1 N  
 a 0°C, la mezcla se agita durante 30 minutos.

15 A la mezcla de reacción se añade gota a gota, una solu-  
 ción acuosa de bicarbonato sódico al 5 % y, después de ajust  
 tar el pH a 4-5, se destila la acetona a presión reducida,  
 con lo que se obtiene una capa acuosa que contiene una sus-  
 tancia oleosa. La capa acuosa se extrae tres veces con 50 ml  
 de acetato de etilo y el extracto así obtenido se lava con  
 20 50 ml de solución acuosa de bicarbonato sódico al 3 % y des-  
 pués con agua y se seca con sulfato magnésico anhidro.

25 La solución en acetato de etilo así obtenida se con-  
 centra a presión reducida y baja temperatura hasta unos  
 10 ml y después se dispersa en 100 ml de éter de petróleo,  
 con lo que precipitan unos cristales que se recuperan por  
 filtración y después se reprecipitan empleando 10 ml de ace-  
 tato de etilo y 100 ml de éter de petróleo.

30 El precipitado se recupera después por filtración, se  
 lava con 20 ml de una mezcla de éter y éter de petróleo (re-  
 lación en volumen, 1:3) y 20 ml de éter de petróleo y se se



381673<sup>10</sup> JUL

1 ca dando 4,3 g (rendimiento, 75,8 %) de unos cristales pul-  
verulentos amarillentos de éster 3',5'-di-terc-butil-4'-hi-  
droxibencílico de ácido 6-[D(-)- $\alpha$ -aminofenilacetamido]peni-  
cilánico.

5 EJEMPLO 7

En 4 ml de dicloroetano se disuelve 1 g de hidroclo-  
ruro de éster 3',5'-di-terc-butil-4'-hidroxibencílico de  
ácido 6-[D(-)- $\alpha$ -aminofenilacetamido]penicilánico y, mientras  
se enfría con hielo, se añaden gota a gota a la solución  
10 2 ml de dicloroetano que contiene 0,33 g de ciclohexilamina,  
con agitación. Después de agitar durante 1 hora a 0°C, se  
añaden a la solución 4 ml de agua y después de ajustar el  
pH a 2 con ácido clorhídrico diluido, se recupera la capa  
acuosa formada y se mezcla con agua para llevar el volumen  
15 total a 5 ml.

Cuando la solución se somete a electroforesis en pa-  
pel de filtro a alto potencial, solamente se detecta una  
mancha en la posición correspondiente a ampicilina y también  
por los resultados del análisis cuantitativo por un método  
20 de disco utilizando B. subtilis, se confirma que la solu-  
ción contiene 106mg/ml de ampicilina. La cantidad total es  
de 530 mg (rendimiento, 92 %).

EJEMPLO 8

En 10 g de dicloroetano se disuelven 10 g de hidroclo-  
25 ruro de éster 3',5'-di-terc-butil-4'-hidroxibencílico de  
ácido 6-[D(-)- $\alpha$ -aminofenilacetamido]penicilánico y se aña-  
den gota a gota, con agitación y enfriando con hielo, 20 ml  
de dicloroetano conteniendo 2,5 g de dietilamina. Después  
de agitar la mezcla durante 1 hora a 0°C, se añaden 40 ml  
30 de agua y después de ajustar el pH a 2, la capa acuosa for-



38167310

1 mada se recupera y se mezcla con agua para llevar el volumen total a 50 ml.

5 Cuando la solución se somete a electroforesis en papel de filtro a alto potencial, solamente se detecta una mancha en la posición correspondiente a la ampicilina y por los resultados del análisis cuantitativo de la solución mediante un método de disco utilizando *B. subtilis*, se confirma que la solución contiene 110 mg/ml de ampicilina. La cantidad total es de 5,5 g (rendimiento, 95 %).

10 El pH de la solución acuosa se ajusta a 4,8 con amoníaco acuoso diluido y la solución se introduce en una cámara de hielo, con lo que precipitan unos cristales que se recuperan por filtración, se lavan con una pequeña cantidad de agua fría y se secan para dar cristales aciculares blancos (trihidrato) con un punto de fusión de 201-203°C (desc.).

15 
$$[\alpha]_D^{20} = +256^\circ \text{ (c = 1, agua).}$$

EJEMPLO 9

20 En 40 ml de dimetilformamida se disuelven 2,0 g de éster 3',5'-di-terc-butyl-4'-hidroxibencílico de ácido 6-[D-(-)- $\alpha$ -aminofenilacetamido]penicilánico y, después de enfriar la solución a 0°C, se añaden a la misma 0,94 g de sal sódica de tiofenol. Después de sacudir suficientemente, la mezcla se deja en reposo durante 20 horas a 0°C.

25 Cuando el líquido de reacción se somete a electroforesis en papel de filtro a alto potencial, solamente se detecta una mancha positiva de reacción a la ninhidrina, en la posición correspondiente a la ampicilina. Asimismo, por los resultados del análisis cuantitativo por un método de disco empleando *B. subtilis*, se confirma que la solución contiene 30 1,14 g de ampicilina (rendimiento, 92,7 %).

381673

10



1

La mezcla de reacción se agrega a 400 ml de una mezcla de éter de petróleo y éter (relación en volumen, 1:1), el precipitado formado se recupera por filtración y se lava con metil-isobutil-cetona y éter para dar 1,05 g de un polvo amarillo.

5

10

El producto se disuelve en 5 ml de agua, se lava con 10 ml de metil-isobutil-cetona y el pH de la capa acuosa formada se ajusta a 5,0 con ácido clorhídrico 1 N. Cuando la capa acuosa se deja en reposo durante 20 horas a 0°C, precipitan unos cristales aciculares incoloros que se recuperan por filtración, se lavan con agua y se secan dando 1,03 g de ampicilina con un punto de fusión de 201-203°C (desc.). Rendimiento, 85 %.

15

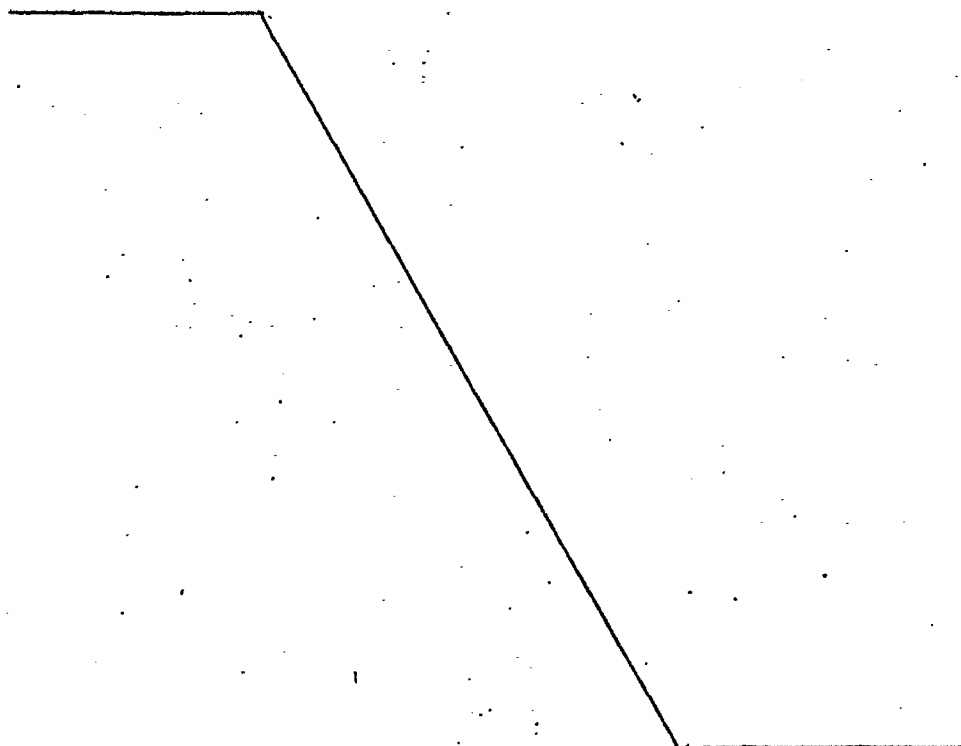
$$[\alpha]_D^{20} = -282^\circ (c = 1, \text{agua}):$$

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

20

25

30



384873

10 JUN 1953



REIVINDICACIONES

1  
5  
10  
1. Un procedimiento para la producción de ampicilina que consiste en hacer reaccionar éster 3,5-di-terc-butil-4-hidroxibencílico de penicilina natural con un haluro de fósforo, hacer reaccionar el iminohaluro así obtenido con un alcohol inferior, hacer reaccionar el compuesto de iminoéter así obtenido con hidrocioruro de cloruro de fenilglicilo o con 4-fenil-2,5-oxazolidindiona para formar éster 3',5'-di-terc-butil-4'-hidroxibencílico de ácido 6-[D(-)- $\alpha$ -aminofenilacetamido]penicilánico y después tratar el compuesto con una sustancia débilmente básica.

15  
20  
2. Un procedimiento para la producción de éster 3',5'-di-terc-butil-4'-hidroxibencílico de ácido 6-[D(-)- $\alpha$ -aminofenilacetamido]penicilánico, que consiste en hacer reaccionar éster 3,5-di-terc-butil-4-hidroxibencílico de penicilina natural con un haluro de fósforo, hacer reaccionar el compuesto de iminohaluro así preparado con un alcohol inferior y hacer reaccionar el compuesto de iminoéter así preparado con hidrocioruro de cloruro de  $\alpha$ -fenilglicilo o con 4-fenil-2,5-oxazolidindiona.

25  
3. Un procedimiento para la producción de ampicilina que consiste en tratar el éster 3',5'-di-terc-butil-4'-hidroxibencílico de ácido 6-[D(-)- $\alpha$ -aminofenilacetamido]penicilánico con una sustancia débilmente básica.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que el haluro de fósforo citado es pentacloruro de fósforo.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que la sustancia débilmente básica citada es una amina primaria.

25

30

-33-  
381673  
381673



1           6. Un procedimiento según la Reivindicación 3, en  
el que la sustancia débilmente básica citada es una amina  
secundaria.

5           7. Un procedimiento según la Reivindicación 3, en  
el que la sustancia débilmente básica citada es una sal  
de metal alcalino de tiofenol.

10           8. Un procedimiento según la Reivindicación 5, en  
el que la amina primaria citada es etilamina, propilamina,  
isopropilamina, butilamina, tero-butilamina, ciclohexilami-  
na o 4-metilciclohexilamina.

15           9. Un procedimiento según la Reivindicación 6, en  
el que la amina secundaria citada es dietilamina, dibutil-  
amina, di-isopropilamina, diciticlohexilamina o bis(4-metil-  
ciclohexil)amina.

20           10. Un procedimiento según la Reivindicación 7, en  
el que dicho metal alcalino es sodio o potasio.

25           11. Se reivindica por último, como objeto sobre el  
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE AMPICILINA".

30           Todo conforme queda descrito y reivindicado en  
la presente memoria descriptiva que consta de treinta y  
tres páginas mecanografiadas.

Madrid, 10 julio 1970

BERNARDO UNGRIA

p.p.

25

30