



1970

386488

386488

SECCION TECNICA	
REGISTRACION	
CLASIF. 601	AGI
SUBCLAS. D	K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un^a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD

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

Chuo-ku, TOKYO, Japón

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION

DE AMPICILINA"

Prioridad: Patente n.º del

FB.

386488



1

RESUMEN DE LA INVENCION

5

La ampicilina se prepara industrialmente haciendo reaccionar un éster trifenilmetílico o un éster bis(p-metoxifenil)metílico de penicilinas naturales y un haluro de fósforo, haciendo reaccionar el compuesto iminohaluro así obtenido y un alcohol inferior para dar un compuesto imino-éter, haciendo reaccionar el compuesto imino-éter y un hidrocloreto de cloruro de fenilglicilo y después hidrolizando el producto obtenido.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1) Campo de la invención

15

La presente invención se refiere en general a un nuevo procedimiento, industrialmente rentable, para la preparación de ampicilina. Más especialmente, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ampicilina que comprende las etapas de hacer reaccionar un éster trifenilmetílico o un éster bis(p-metoxifenil)metílico de penicilinas naturales y un haluro de fósforo, hacer reaccionar el compuesto iminohaluro así obtenido y un alcohol inferior, hacer reaccionar el producto de reacción y un hidrocloreto de cloruro de fenilglicilo y después hidrolizar el producto así obtenido.

20

25

La ampicilina es una de las llamadas penicilinas sintéticas típicas y es un antibiótico adecuado para administración oral.

2) Descripción de la técnica anterior

30

Para la preparación industrial de ampicilina a partir de penicilina natural, se ha puesto en práctica generalmente un método en el que el grupo acilo unido al grupo amino en la posición 6 de la penicilina primero es escindido bio-

- 3 -
386488



DIC. 1970

1 lógicamente para proporcionar ácido 6-aminopenicilánico y
después este último se hace reaccionar con un derivado reac-
tivo de fenilglicina, por ejemplo un hidrocloruro de cloru-
ro de fenilglicilo como se describe en la patente francesa
5 número 1.332.557. Sin embargo, este procedimiento va acom-
pañado de varios defectos debidos al empleo de ácido 6-ami-
nopenicilánico como producto intermedio y, por lo tanto, no
es un procedimiento industrialmente rentable. Por ejemplo,
el ácido 6-aminopenicilánico presenta dificultades de mani-
10 pulación debido a su inestabilidad química y la acilación
del ácido 6-aminopenicilánico no transcurre fácilmente debi-
do a la insolubilidad en disolventes orgánicos. Además, si
permanece ácido 6-aminopenicilánico sin reaccionar en el
producto, la separación entre aquél y el producto resulta
15 difícil.

Después del citado, se han descubierto varios proce-
dimientos de producción de penicilinas sintéticas por desaci-
lación biológica o químicamente de ésteres de penicilina na-
tural, cuyos grupos carboxilo han sido protegidos con va-
20 rios grupos protectores para dar ésteres de ácido 6-amino-
penicilánico, acilación de los ésteres de ácido 6-aminope-
nicilánico por introducción, v.g., de un grupo fenilglici-
lo y después descomposición biológica o química de la unión
éster del mismo, como se describe en las patentes belgas
25 números 684.288 y 710.202 y en la patente francesa número
1.576.072.

Sin embargo, estos procedimientos mejorados presen-
tan varios defectos y por lo tanto todavía no son procedi-
mientos industrialmente suficientes. Es decir, aunque estos
30 procedimientos no van acompañados de los defectos antes men-



1 cionados en los procedimientos convencionales antes des-
critos, debido a que el producto intermedio no es el pro-
pio ácido 6-aminopenicilánico, la desacilación biológica
de las penicilinas naturales empleada en estos procedimien-
5 tos encuentra inevitablemente los siguientes inconvenien-
tes: (1) se entremezclan en el proceso diversas bacterias
conteniendo penicilinas, que producen la ruptura del anillo
de β -lactama; (2) se requiere la retención de la acti-
vidad del enzima; (3) la reacción debe ser efectuada en
10 una solución diluída; y (4) se requiere un tiempo mayor pa-
ra completar la reacción. Además, en el caso de acilar el
éster del ácido 6-aminopenicilánico obtenido y después hi-
drolizar químicamente el éster para formar ampícilina, apa-
rece el inconveniente de que el grupo protector del ácido
15 carboxílico en el compuesto acilado no siempre es fácil de
separar en condiciones en las que no sea destruído el anillo
de β -lactama.

En el caso de la ampícilina preparada a partir de
ésteres de penicilina natural, los grupos protectores cono-
cidos del ácido carboxílico capaces de ser eliminados en
20 condiciones de suavidad tal que no sea descompuesto el anillo
de β -lactama, tales como los grupos cianometilo, ben-
cilo, nitrobencilo, halobencilo, arilsulfonilo, etilo, fe-
nacilo y ftalimido, estos grupos protectores no siempre con-
tribuyen a proteger el anillo de β -lactama en el proceso
25 de desacilación química. Por otra parte, un grupo protector
del ácido, tal como un grupo alquilsililo, puede contribuir
a proteger el anillo de β -lactama de la penicilina pero cuando
el grupo carboxilo de la penicilina natural es protegido
30 con un grupo protector de este tipo, el éster de penicilina

386488



1970

1 natural es convertido en ácido 6-aminopenicilánico por des-
2 acilación, ya que la unión éster es capaz de ser escindida
3 con agua o un alcohol, con lo que sustancialmente no puede
4 ser obtenido el éster de ácido 6-aminopenicilánico (véase
5 la patente francesa número 1.523.029).

6 De acuerdo con los estudios de los inventores, se ha
7 descubierto que un tipo que no sea voluminoso o que tenga
8 menos impedimento estérico que el grupo protector del grupo
9 carboxilo de la penicilina natural, tal como un grupo nitro
10 bencilo o un grupo fenacilo, tiene tendencia a escindir el
11 anillo de β -lactama del éster de penicilina durante la reac-
12 ción de desacilación. Mientras que se ha encontrado que un
13 grupo como el difenilmetilo no contribuye, aunque puede ser
14 voluminoso, a proteger el grupo carboxilo de las penicilinas
15 naturales en la producción industrial de ampicilina, porque
16 la unión éster es difícil de escindir en condiciones suaves,
17 por ejemplo en cualquier solución ácida diluida y, por lo
18 tanto, se requieren condiciones muy severas para romper la
19 unión éster, pero en estas condiciones severas puede produ-
20 cirse la ruptura del anillo de β -lactama. Aunque el grupo
21 protector del ácido carboxílico puede ser capaz de ser eli-
22 minado selectivamente mediante reducción catalítica, el mé-
23 todo no es industrialmente rentable debido al envenenamien-
24 to del catalizador por el átomo de azufre contenido en el
25 éster de penicilina.

26 Como resulta evidente de la descripción anterior, no
27 se conoce prácticamente un método de producción industrial
28 rentable de ampicilina por desacilación química de un éster
29 de penicilina natural, cuyo grupo carboxilo ha sido prote-
30 gido mediante un grupo protector adecuado, para dar un éster

386488



1970

1 de ácido 6-aminopenicilánico, acilación del éster de ácido
do 6-aminopenicilánico obtenido y después separación del
grupo protector del grupo carboxilo (por escisión de la
unión éster).

5 COMPENDIO DE LA INVENCION

Como resultado de las diversas investigaciones para
la producción de ampicilina industrialmente rentable, los
inventores han conseguido obtener ampicilina sin separar y
purificar las compuestos intermedios durante el proceso, es
10 decir sustancialmente en la misma vasija de reacción utiliza-
zada para la producción de los productos intermedios por el
procedimiento descrito en el párrafo "Campo de la inven-
ción", utilizando como material de partida un éster trife-
nilmetílico o un éster bis(p-metoxifenil)metílico de penici-
15 linas naturales.

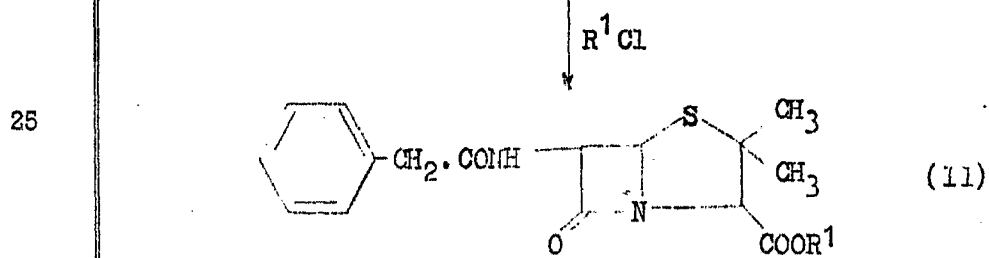
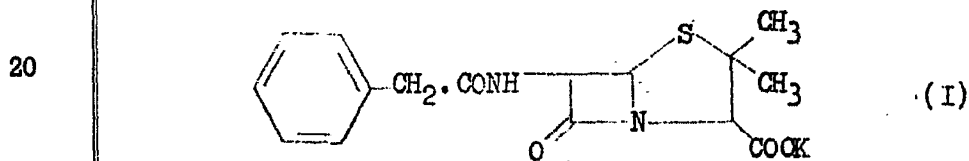
Sin embargo, es sorprendente que los ésteres trife-
nilmetílico y bis(p-metoxifenil)metílico de las penicilinas
naturales puedan ser aislados de forma estable, aunque tan-
to el grupo trifenilmetílico como el grupo bis(p-metoxifenil)-
20 metílico como grupos protectores del grupo carboxilo son ge-
neralmente muy inestables frente al agua y al alcohol a pe-
sar de tener una estructura similar al grupo difenilmetilo
y hasta ahora se ha sabido que no pueden ser utilizados co-
mo grupo protector del grupo carboxilo en el campo de la
25 química de aminoácidos y péptidos (véase, por ejemplo,
Journal of Chemical Society; (c) 1193 (1966)). Por consi-
guiente, es notable que estos grupos puedan contribuir su-
ficientemente como grupos protectores del ácido carboxílico
de las penicilinas naturales en la preparación de ampicili-
30 na. Además, es notable que el compuesto imino-éter resul-



1 tante pueda hacerse reaccionar directamente con un hidroclo-
2 ruro de cloruro de fenilglicilo.

3 El procedimiento de esta invención es de puesta en
4 práctica más sencilla que los procedimientos conocidos an-
5 tes mencionados debido a que es innecesaria la separación
6 de los productos intermedios, a que no se emplea la desaci-
7 lación biológica y a que el producto deseado puede ser ob-
8 tenido con un rendimiento mayor en un tiempo más corto que
9 en los procedimientos conocidos. Además, de acuerdo con la
10 presente invención, el producto deseado puede ser obtenido
11 con una gran pureza a pesar de que no se separa ni se puri-
12 fica el producto intermedio, lo que hace que el procedimien-
13 to de esta invención sea industrialmente rentable.

14 Se considera que la reacción de esta invención trans-
15 curre en la forma indicada en el siguiente esquema cuando
16 se emplea, por ejemplo, la sal potásica de bencilpenicilina
17 como ilustrativa de penicilinas naturales.



8
386488



DEC. 1970

1

5

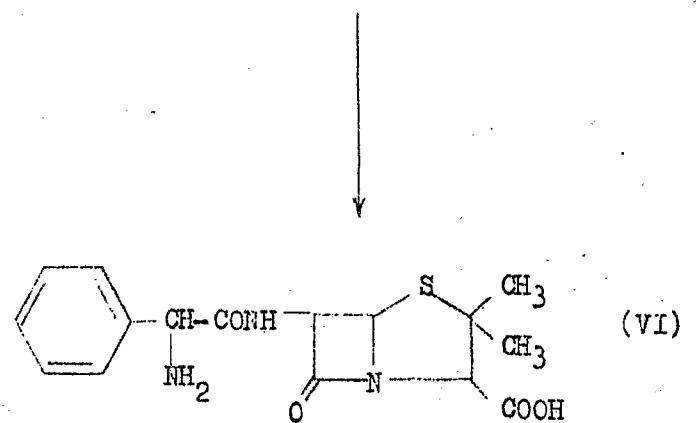
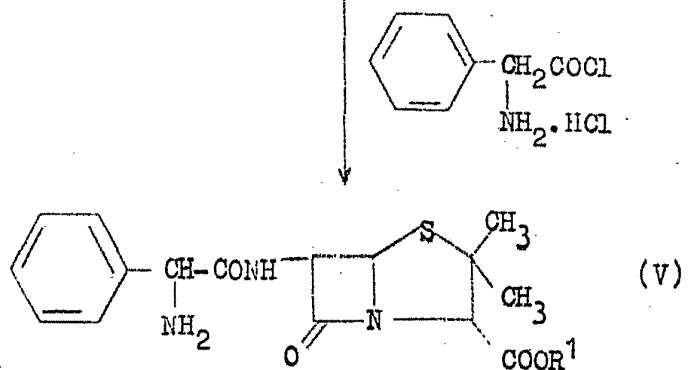
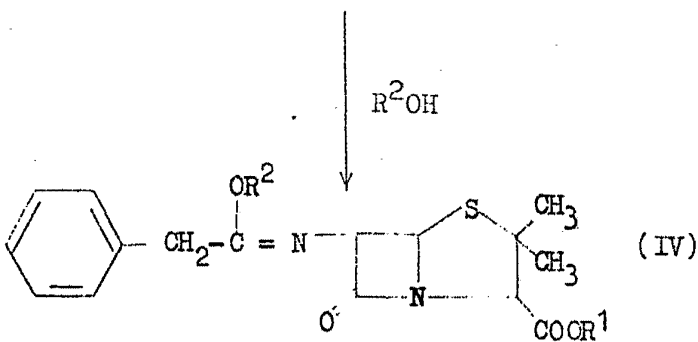
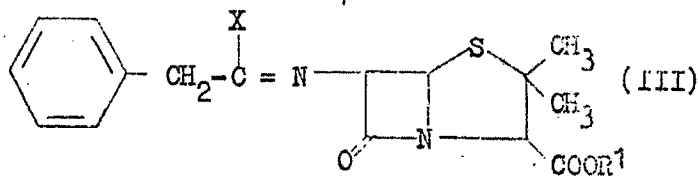
10

15

20

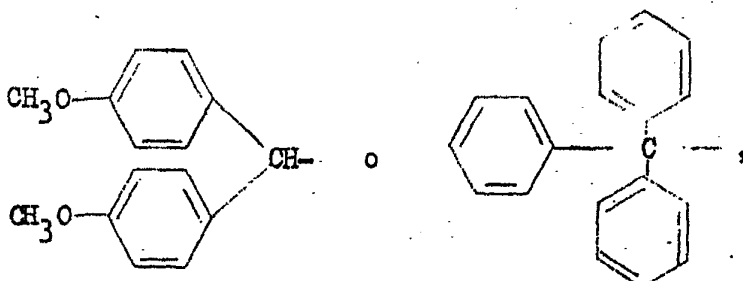
25

30





1 donde X representa un átomo de halógeno. R¹ representa



10 y R² representa un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo propilo.

15 En la puesta en práctica de la presente invención, el compuesto éster indicado por la fórmula (II) es producido por reacción de una sal de metal alcalino de penicilinas naturales, como penicilina G, penicilina V, penicilina F, penicilina K, penicilina X o dihidropenicilina F, v.g. una sal potásica (I) de bencilpenicilina (penicilina G) con un cloruro de trifenilmetilo o un cloruro de bis(p-metoxifenil)metilo y los compuestos éster son sometidos a reacción con un haluro de fósforo en presencia de un material básico, en un disolvente inerte como cloroformo, diclorometano, dicloroetano, tricloroetileno, etc.

20 Como material básico a utilizar en la reacción anterior, se emplean preferiblemente las aminas, especialmente las aminas terciarias como piridina, dimetilanilina, metilanilina, etilanilina, etc. Como este compuesto básico se combina con el haluro de hidrógeno subproducido en la reacción, contribuye a evitar la ruptura del anillo de β-lactama causada por un ácido fuerte. La cantidad de material básico que ha de agregarse es preferiblemente de 3 a 5 moles por mol de haluro de fósforo, tal como pentacloruro de fósforo.

25
30 Como haluro de fósforo podemos citar el pentacloruro

386488



15 DIC. 1970

1 de fósforo, pentabromuro de fósforo, octacloruro de fósfo-
ro, tricloruro de fósforo y similares, pero el pentacloruro
de fósforo es especialmente preferido. Además es preferible
utilizar un pequeño exceso del haluro de fósforo. En el ca-
5 so de utilizar pentacloruro de fósforo, la reacción se efectúa
preferiblemente a temperaturas bajas, por ejemplo de
0 a -25°C y durante 1 hora aproximadamente.

El compuesto imino-haluro (III) así obtenido, sin
ser aislado del medio de reacción, es sometido a reacción
10 con un alcohol inferior para proporcionar un compuesto imi-
no-éter (IV). Como alcoholes inferiores se utilizan habitual-
mente alcoholes alifáticos inferiores como metanol, etanol,
alcohol n-propílico, etc. Preferiblemente se emplea un gran
exceso de alcohol y la reacción transcurre con refrigera-
15 ción, preferiblemente entre 0°C y -25°C , a una temperatura
similar a la empleada en el caso de la reacción para la pro-
ducción del compuesto imino-haluro. El periodo de reacción
depende del tipo de alcohol inferior empleado y en el caso
de utilizar, por ejemplo, metanol o etanol, es alrededor de
20 2 a 5 horas.

Después se agrega a la mezcla de reacción hidroclo-
ro de cloruro de α -fenilglicilo, manteniendo la temperatura
de reacción en un valor próximo al de la etapa anterior. La
cantidad adicionada depende de la naturaleza del material
25 de partida pero es preferible una cantidad equimolecular o
un pequeño exceso sobre el material de partida y se agrega
con agitación y enfriando preferiblemente entre -15°C y
 -25°C durante algunas horas. En este caso, la adición de una
amina, como piridina, dimetilánilina o monoetilánilina, como
30 base orgánica o de un material básico como acetato amónico o

386488



C. 1970

1 2-etilhexanoato potásico como agente aceptor de ácido al sistema de reacción, hace que la reacción transcurra fácilmente.

5 Aunque el producto intermedio, el compuesto N-acilado (V) (éster bis(p-metoxifenil)metílico de α -aminobencilpenicilina) puede ser aislado por cualquier método habitual de la mezcla de reacción, la ampicilina es producida directamente agregando a continuación el agua o un ácido diluido al medio de reacción, sin aislar el producto intermedio (V).

10 Habitualmente la hidrólisis transcurre a la temperatura obtenida enfriando con hielo y en este caso es conveniente agitar intensamente la mezcla de reacción, ya que la capa de disolvente orgánico tiene tendencia a separarse de la capa acuosa. La hidrólisis se realiza de la forma más
15 suave cuando el pH de la capa acuosa es de 1-3,5, preferiblemente alrededor de 2, aunque no siempre es necesario controlar estrictamente el pH.

20 La ampicilina contenida en la capa acuosa de la mezcla de reacción se obtiene en forma de cristales ajustando el pH de la misma al punto isoeléctrico (pH 5-6) por los métodos habituales y después concentrando la solución.

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Ejemplo de referencia 1

25 En 400 ml de dimetilformamida se suspenden 37,2 g (0,1 moles) de una sal potásica de bencilpenicilina y después de agregar 27,9 g (0,1 moles) de cloruro de trifenilmetilo, la mezcla resultante se agita durante 24 horas a la temperatura ambiente.

30 A la mezcla de reacción se agrega 1 litro de éter y 1 litro de agua y después de haber agitado suficientemente

386488



1970

1 la mezcla, se separa una capa etérea. La solución etérea se
lava sucesivamente con 300 ml de solución acuosa al 1 % de
bicarbonato sódico y 300 ml de agua y después se seca sobre
5 sulfato magnésico anhidro. Un residuo oleoso obtenido por
destilación del éter se cristaliza por tratamiento con éter
de petróleo. Los cristales se recuperan por filtración, se
lavan con éter de petróleo y se secan dando 54 g (rendimien
to, 93,5 %) del polvo incoloro éster trifenilmetílico de
penicilina, con un punto de fusión de 143-144°C (desc.).

10

EJEMPLO 1

En 40 ml de tolueno se disuelven 2,9 g de éster tri-
fenilmetílico de bencilpenicilina y después de agregar 1,7 ml
de piridina a la solución, la mezcla se enfría a temperatu-
ras comprendidas entre -5°C y -10°C. A continuación se aña-
15 den a la mezcla 1,3 g de pentacloruro de fósforo y la mez-
cla resultante se agita durante 1 hora a una temperatura de
0° a -5°C. Manteniendo la mezcla de reacción a una tempera-
tura comprendida entre -20°C y -30°C, se añaden gota a gota
20 ml de etanol a la mezcla de reacción y el sistema se agi-
ta durante 3 horas a una temperatura comprendida entre -15°C
y -20°C.

20

25

30

A la mezcla de reacción se añaden 1,8 ml de piridina
y, agitando la mezcla con refrigeración a temperaturas de
-15°C a -20°C, se añaden gradualmente a la misma 1,25 g de
hidrocloruro de cloruro de D(-)- α -fenilglicilo. A continua-
ción, después de agitar el sistema durante 2 horas a una tem-
peratura de -15°C a -20°C, se añaden 10 ml de agua y la mez-
cla se agita de nuevo intensamente durante 30 minutos, a una
temperatura de 0°C a -5°C. La mezcla de reacción se mezcla
con Perlite (fabricado por Toko Perlite Co.) y la mezcla se



1 filtra para recuperar el filtrado. El Perlite así filtrado
se lava con 10 ml de dicloroetano, el dicloroetano de lava-
do se agrega al filtrado y la capa acuosa así formada se se
para de una capa de dicloroetano. Esta última se extrae dos
5 veces con 10 ml de agua cada vez. Los extractos se mezclan
con la capa acuosa y la solución acuosa se lava dos veces
con 20 ml cada vez de metil-isobutil-cetona. El pH de la
solución lavada se ajusta a 6 con bicarbonato sódico y la
solución se lleva a 50 ml mediante la adición de agua.

10 Mediante electroforesis en papel de filtro a poten-
cial elevado (3000-4000 voltios) se detecta un material co-
rrespondiente a la ampicilina en la solución acuosa y tam-
bién se confirma que el material contenido en la misma es
ampicilina mediante una bioautografía.

15 Asimismo, mediante un método de disco utilizando
B. subtilis, se confirma que la solución acuosa contiene
22 mg/ml de ampicilina.

La cantidad total del producto es 1100 mg (porcentaje
de formación 62,6 %).

20 EJEMPLO 2

En 58 ml de dicloroetano se disuelven 5,8 g de éster
trifenilmetílico de bencilpenicilina y, después de agregar
4,12 ml de dimetilnilina, la mezcla se enfría a una tempe-
ratura comprendida entre -15°C y -20°C . A continuación se
25 añaden a la mezcla 2,3 g de pentacloruro de fósforo y se
agita el sistema durante 1,5 horas a una temperatura de
 -15°C a -20°C . Manteniendo el sistema entre -15°C y -20°C ,
se añaden 40 ml de metanol y la mezcla se agita durante 2 ho-
ras más.

30 La mezcla se trata como en el Ejemplo 1, utilizando

386488



1970

1 9,6 ml de dimetilanilina y 2,5 g de hidrocloreuro de cloruro
de D(-)- α -fenilglicilo y después se añade Perlite a la
mezcla de reacción. Se filtra la mezcla, se lava el Perlite
con 10 ml de agua y después las aguas de lavado se mezclan
5 con el filtrado y se separa una capa acuosa de una capa de
dicloroetano. Esta última se extrae tres veces con 20 ml
de agua cada vez y los extractos acuosos se mezclan con la
capa acuosa y la mezcla se lava dos veces con 50 ml cada
vez de metil-isobutil-cetona, obteniéndose una solución acuosa
10 casi incolora y transparente con un pH de 3,5.

Los resultados de la medida por un método de disco
utilizando B. subtilis indican que la cantidad total de ampicilina
formada en la solución acuosa es de 2,72 g (porcentaje de formación
77,5 %). La solución acuosa se hace pasar
15 por una columna rellena con 110 ml de una resina cambiadora
de ión débilmente básica, tipo OH, Amberlite IRA-93 (fabricada
por Rohm & Haas Co.) y se recuperan de la columna 100 ml
de cada fracción de eluato. Se recogen las fracciones nº 2
a nº 6 (la cantidad total es de 500 ml y el pH es alrededor
20 de 5) y, después de lavar el eluato con 100 ml de metil-isobutil-
cetona, se separa el agua bajo presión reducida a temperaturas
inferiores a 40°C, con lo que se obtiene un polvo cristalino blanco.

25 Cuando el polvo cristalino blanco se lava con agua fría,
se filtra y se seca, se obtienen 3,46 g del polvo blanco de trihidrato
de ampicilina. Los resultados del análisis cuantitativo de los
cristales mediante el método de disco utilizando B. subtilis
indican que la pureza del producto como trihidrato de ampicilina
es de 752 mcg/mg (rendimiento, 64,2 %).
30

386488



EJEMPLO 3

1 En 58 ml de dicloroetano se disuelven 5,8 g de éster
trifenilmetílico de bencilpenicilina y, después de agregar
4,12 ml de dimetilanilina, la mezcla se enfría a -25°C apro-
5 ximadamente. Después de agregar 2,3 g de pentacloruro de
fósforo, la mezcla se agita durante 1,5 horas a la misma
temperatura y a continuación, después de agregar además 40 ml
de metanol, la mezcla se agita de nuevo durante 2,5 horas.
Al líquido reaccionante se añaden 6,86 ml de dimetilanilina
10 y, mientras se agita la mezcla enfriando a unos -25°C , se
añaden gradualmente, a lo largo de un periodo de 2 horas,
2,5 g de hidrocloreuro de cloruro de D(-)- α -fenilglicilo. Des-
pués de agitar la mezcla durante 2 horas a la misma tempera-
tura, se deja en reposo durante 16 horas a una temperatura
15 comprendida entre -20°C y -25°C .

A continuación, mientras se agita el líquido reaccio-
nante entre 0°C y -5°C , se añaden al mismo 20 ml de agua y
la mezcla se agita durante 30 minutos. Se añade Perlite al
líquido reaccionante, se filtra el sistema y el Perlite se
20 lava con 10 ml de agua. Las aguas de lavado se agregan al
filtrado obtenido anteriormente y la capa acuosa formada se
separa de una capa de dicloroetano. Esta última se lava dos
veces con 20 ml de agua cada vez y las aguas de lavado se
agregan a la capa acuosa. Lavando dos veces la mezcla con
25 50 ml de metil-isobutil-cetona, se obtiene una solución acuosa
casi incolora y transparente con un pH de 2,5 aproximada-
mente. El resultado del análisis cuantitativo mediante un
método de disco utilizando B. subtilis confirma que la solu-
ción acuosa así recuperada contiene 3,0 g de ampicilina (por-
centaje de formación 85,4 %).

1

5

10

15

20

25

30

386488



1 La solución acuosa se lava sacudiendo suficientemen-
te dos veces con una solución de 50 ml de ligroína contienien-
do 23 ml de una resina cambiadora de ión líquida, del tipo
de ácido acético, Amberlite IA-2 (fabricada por Rohm & Haas
5 Co.). A continuación, se separa una capa acuosa y se lava
dos veces con 30 ml de ligroína cada vez. Se obtiene una so-
lución acuosa con un pH de 5 aproximadamente. Después de
ajustar el pH de la misma a 5 con amoníaco acuoso al 10 %, la
10 solución acuosa se lava dos veces con 30 ml cada vez de
metil-isobutil-cetona. Concentrando la solución acuosa bajo
presión reducida a una temperatura inferior a 40°C, precipi-
tan cristales.

15 La solución acuosa se concentra en la forma descrita
hasta 10 ml aproximadamente y después de dejar en reposo la
suspensión así obtenida en un refrigerador, se recuperan los
cristales por filtración, se lavan con una pequeña cantidad
de agua y se secan para dar 2,35 g de cristales aciculares
blancos de trihidrato de ampicilina (rendimiento, 58 %),
con un punto de fusión de 200-203°C (desc.).

20 $[\alpha]_D^{20} = +255^\circ (c = 1 \text{ en agua}).$

Los resultados de un análisis biológico cuantitativo
indican que la pureza del producto es de 950 mcg/mg.

EJEMPLO 4

25 En 15 ml de diclorometano se disuelven 1,45 g de é-
ster trifenilmetílico de bencilpenicilina y, después de agre-
gar 1,03 ml de dimetilanilina, la mezcla se enfría a -25°C
±5°C. Después de añadir 0,58 g de pentacloruro de fósforo,
la mezcla se agita durante 15 horas. A continuación, mien-
tras se mantiene la mezcla a -25°C ±5°C, se añaden a la mis-
30 ma 15 ml de etanol y después se agita la mezcla durante 5 ho

386488



1970

1 ras.

5 A la mezcla de reacción así obtenida se añaden 2,4 ml de dimetilanilina y, mientras se agita a $-25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, se añaden gradualmente, a lo largo de un periodo de 30 minutos, 0,63 g de hidrocloreuro de cloruro de D(-)- α -fenilglicilo. A continuación, después de agitar la mezcla durante 2 horas a la misma temperatura, se añaden 5 ml de agua y la mezcla se trata como en el Ejemplo 2 para dar 25 ml de una solución acuosa. Cuando se examina la solución acuosa por electroforesis en papel de filtro a potencial elevado (3000-10 4000 voltios), se detecta una mancha correspondiente a la ampicilina.

15 Además, los resultados del análisis por un método de disco utilizando B. subtilis indican que la solución acuosa contiene 15 mg/ml de ampicilina. La cantidad total de producto es de 375 mg (porcentaje de formación 42,7 %).

EJEMPLO 5

20 En 15 ml de dicloroetano se disuelven 1,45 g de éster trifenilmetílico de bencilpenicilina y, después de añadir 1,03 ml de dimetilanilina, la mezcla se enfría a $-25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Después de agregar 0,48 g de pentacloruro de fósforo, la mezcla se agita durante 1,5 horas. A continuación, mientras se mantiene la mezcla a $-25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, se añaden a la misma gota a gota 10 ml de metanol y después la mezcla se agita durante 2,5 horas más. 25

A la mezcla de reacción se añaden 2,35 ml de monometilanilina y, mientras se enfría la mezcla a $-25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ con agitación, se agregan gradualmente, a lo largo de un periodo de 30 minutos, 0,63 g de hidrocloreuro de cloruro de D(-)- α -fenilglicilo. A continuación, después de agitar la mezcla 30

386488



1 durante 2 horas a la misma temperatura, se añaden a la misma 5 ml de agua y la mezcla se trata como en el Ejemplo 2, con lo que se obtienen 25 ml de una solución acuosa.

5 Cuando se examina la solución acuosa mediante electroforesis en papel de filtro de potencial elevado, se detecta una mancha correspondiente a la ampicilina. Además, los resultados del análisis mediante un método de disco utilizando B. subtilis indican que la solución acuosa contiene 26,8 mg/ml de ampicilina. La cantidad total del producto es de 10 670 mg (porcentaje de formación 76,2 %).

EJEMPLO 6

15 En 15 ml de dicloroetano se disuelven 1,45 g de éster trifenilmetílico de bencilpenicilina y, después de añadir 1,03 ml de dimetilánilina, la mezcla se enfría a $-25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Después de agregar a la misma 0,58 g de pentacloruro de fósforo, la mezcla se agita durante 1,5 horas. A continuación, mientras se mantiene la mezcla a $-25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, se añaden 20 gota a gota a la misma 10 ml de metanol y la mezcla se agita durante 2,5 horas más.

25 A la mezcla de reacción obtenida se añaden 2 ml de anilina y, mientras se enfría la mezcla a $-25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ con agitación, se añaden gradualmente, a lo largo de un periodo de 30 minutos, 0,63 g de hidrocloreuro de cloruro de D(-)- α -fenilglicilo. A continuación, después de agitar la mezcla durante 2 horas a la misma temperatura, se añaden a la misma 5 ml de agua y la mezcla se trata como en el Ejemplo 2, con lo que se obtienen 25 ml de una solución acuosa.

30 Cuando se examina la solución acuosa mediante electroforesis en papel de filtro a potencial elevado, se detecta una mancha correspondiente a la ampicilina. Además, los re-

386488¹⁵



1 resultados del análisis mediante un método de disco utilizando B. subtilis indican que la solución acuosa contiene 16,5 mg/ml de ampicilina. La cantidad total de producto es de 413 mg (porcentaje de formación 46,9 %).

5 EJEMPLO 7

En 15 ml de dicloroetano se disuelven 1,45 g de éster trifenilmetílico de bencilpenicilina y, después de añadir 1,03 ml de dimetilanilina, la mezcla se enfría a -25°C . Después de la adición de 0,58 g de pentacloruro de fósforo a la mezcla, esta última se agita durante 1,5 horas. A continuación, mientras se mantiene la mezcla a $-25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, se añaden gota a gota 10 ml de metanol y la mezcla se agita de nuevo durante 2,5 horas.

10 A la mezcla de reacción así obtenida se agregan 1,27 g de acetato amónico y, mientras se enfría a $-25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ con agitación, se añaden gradualmente, a lo largo de un periodo de 30 minutos, 0,63 g de hidrocloreuro de cloruro de D(-)- α -fenilglicilo. A continuación, la mezcla se agita durante 2 horas a la misma temperatura y después de añadir a la misma 20 5 ml de agua, la mezcla se trata como en el Ejemplo 2 con lo que se obtienen 25 ml de una solución acuosa.

25 Cuando se examina la solución acuosa por electroforesis en papel de filtro a potencial elevado, se detecta una mancha correspondiente a la ampicilina. Los resultados del análisis mediante un método de disco utilizando B. subtilis indican que la solución acuosa contiene 27,3 mg/ml de ampicilina. La cantidad total de producto es de 683 mg (porcentaje de formación 77,6 %).

30 EJEMPLO 8

En 15 ml de dicloroetano se disuelven 1,45 g de éster

386488 15



1 trifenilmetílico de bencilpenicilina y, después de añadir
1,03 ml de dietilanilina, la mezcla se enfría a $-25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$.
Después de añadir a la mezcla 0,58 g de pentacloruro de fós-
5 foro, se agita durante 1,5 horas. A continuación, mientras
se mantiene la mezcla a $-25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, se añaden gota a gota
10 ml de metanol y la mezcla de reacción se agita de nuevo
durante 2,5 horas.

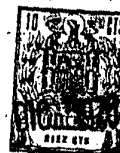
A la mezcla de reacción así obtenida se añaden 6,0 g
de 2-etilhexanoato potásico al 50 % (en peso/peso) en n-bu-
10 tanol y, mientras se mantiene la mezcla a $-25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ con
agitación, se añaden gradualmente, a lo largo de un periodo
de 30 minutos, 0,63 g de hidrocloreuro de cloruro de D(-)- α -
fenilglicilo. A continuación, después de agitar el sistema
15 durante 2 horas a la misma temperatura, se añaden 5 ml de
agua a la mezcla y la mezcla resultante se trata como en el
Ejemplo 2, con lo que se obtienen 25 ml de una solución
acuosa.

20 Cuando se examina la solución acuosa por electrofore-
sis en papel de filtro a potencial elevado, se detecta una
mancha correspondiente a la ampicilina. Además, los resulta-
dos del análisis mediante un método de disco utilizando
B. subtilis indican que la solución acuosa contiene 28,4 mg/
ml de ampicilina. La cantidad total de producto recuperado
es 710 mg (porcentaje de formación 80,7 %).

25 EJEMPLO 9

En 58 ml de dicloroetano se disuelven 5,8 g de éster
trifenilmetílico de bencilpenicilina y, después de añadir
5,04 ml de monoetilanilina, la mezcla se enfría a $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$.
Después de añadir a la solución 2,3 g de pentacloruro de fós-
30 foro, la mezcla se agita durante 1,5 horas a $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. A

-21-
386488



1 continuación, mientras se mantiene la mezcla a $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$,
se añaden 40 ml de metanol y la mezcla se agita durante
3,5 horas.

5 A la mezcla de reacción así obtenida se añaden 7,55 ml
de monoetilanilina y, mientras se enfría la mezcla a -20°C
 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ con agitación, se agregan gradualmente, a lo largo de
un periodo de 2 horas, 2,5 g de hidrocloreuro de cloruro de
D(-)- α -fenilglicilo. A continuación, después de agitar la
10 mezcla durante 3 horas a $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, la mezcla de reacción
se mantiene a una temperatura comprendida entre 0°C y -5°C
y a continuación, después de añadir 20 ml de agua con agi-
tación, la mezcla se agita durante 30 minutos más.

15 Se añade Perlite a la mezcla de reacción, se filtra
y el Perlite recuperado se lava con 10 ml de agua. Las aguas
de lavado se agregan al filtrado obtenido anteriormente y la
capa acuosa formada se separa de una capa de dicloroetano.
Esta última se extrae dos veces con 20 ml de agua cada vez
y una mezcla del extracto y de la capa acuosa recuperada an-
teriormente se lava dos veces con 50 ml cada vez de metil-
20 isobutil-cetona para dar una solución casi incolora y trans-
parente con un pH de 2,5 aproximadamente.

25 Cuando se examina la solución acuosa mediante un mé-
todo de disco utilizando B. subtilis, se confirma que la so-
lución acuosa contiene 2,32 g (porcentaje de formación 66,2%)
de cantidad total de ampicilina.

30 Después de ajustar el pH de la solución acuosa a 6
aproximadamente con bicarbonato sódico, se lava dos veces
con 50 ml cada vez de metil-isobutil-cetona y después la so-
lución acuosa se concentra hasta unos 10 ml a temperaturas
inferiores a 40°C .

3864885



1 Después de ajustar el pH de la suspensión obtenida
a 5 aproximadamente con ácido clorhídrico diluido, se man-
tiene en un refrigerador y los cristales así formados se re-
cuperan por filtración y se secan después de lavar con agua
5 para dar 1,95 g de cristales blancos de trihidrato de ampi-
cilina.

Los resultados del análisis cuantitativo mediante un
método de disco utilizando B. subtilis indican que la pureza
del producto como trihidrato de ampicilina es de 873 mcg/mg
10 (rendimiento, 42,0 %).

EJEMPLO 10

En 58 ml de dicloroetano se disuelven 5,8 g de éster
trifenilmetílico de bencilpenicilina y, después de añadir
5,04 ml de monoetilanolina, la mezcla se enfría a $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$.
15 A continuación, se añaden 2,3 g de pentacloruro de fósforo a
la solución y la mezcla se agita durante 1,5 horas a $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$.
Después, mientras se mantiene la mezcla a $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$,
se añaden 40 ml de metanol y la mezcla se agita de nuevo
durante 3,5 horas.

20 A la mezcla de reacción así obtenida se añaden 2,4 g
de 2-etilhexanoato potásico al 50 % (en peso/peso) en n-bu-
tanol a la misma temperatura y después se añaden gradualmen-
te a la mezcla 2,5 g de hidrocloreto de cloruro de D(-)- α -
fenilglicilo, a lo largo de un periodo de 2 horas. A conti-
25 nuación, después de agitar la mezcla durante 2 horas a la
misma temperatura, se añade agua a la mezcla de reacción.
Después, mientras se mantiene la mezcla a $0-5^{\circ}\text{C}$, se ajusta
su pH a 2-3 con ácido clorhídrico al 10 %, seguido de agi-
tación durante 30 minutos. Se agrega Perlite a la mezcla de
30 reacción, se filtra y el Perlite así recuperado se lava con

7864885



1 10 ml de agua.

Las aguas de lavado se agregan al filtrado obtenido anteriormente y la capa acuosa formada se separa de una capa de dicloroetano. La capa de dicloroetano se extrae dos veces con 20 ml de agua cada vez y los extractos se agregan a la capa acuosa. Cuando la mezcla se lava dos veces con 50 ml cada vez de metil-isobutil-cetona, se obtiene una solución acuosa casi incolora y transparente.

10 Como resultado del análisis cuantitativo mediante un método de disco utilizando B. subtilis, se confirma que la solución acuosa contiene una cantidad total de ampicilina de 2,62 g (porcentaje de formación 74,7 %).

15 Tratando la solución acuosa como en el Ejemplo 3, se obtienen 1,92 g de cristales aciculares blancos de trihidrato de ampicilina (rendimiento, 47,4 %). El punto de fusión de los cristales es 200-203°C (desc.).

$$[\alpha]_D^{20} = \pm 255^\circ \text{ (c = 1 en agua).}$$

Los resultados del análisis biológico indican que la pureza del producto como trihidrato de ampicilina es 965mcg/g.

20 EJEMPLO 11

En 15 ml de dicloroetano se disuelven 1,45 g de éster trifenilmetílico de bencilpenicilina y, después de añadir 1,35 ml de monometilanilina, la mezcla se enfría a -25°C ± 5°C. A continuación se añaden a la mezcla 0,58 g de pentacloruro de fósforo y se agita durante 1,5 horas a -25°C ± 5°C. Después se añaden 15 ml de etanol a la misma temperatura y la mezcla se agita durante 5 horas más.

30 A la mezcla de reacción así obtenida se añaden 1,65 ml de monometilanilina y, mientras se agita la mezcla enfriando a -25°C ± 5°C, se añaden gradualmente, a lo largo de un perio

86488

15



1 do de 30 minutos, 0,63 g de hidrocioruro de cloruro de D(-)-
α-fenilglicilo. A continuación, después de agitar la mezcla
durante 2 horas a $-25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, se añaden a la mezcla de reac
ción 5 ml de agua y la mezcla se trata como en el Ejemplo 2.
5 Cuando se examina la solución acuosa obtenida por electrofo
resis en papel de filtro a potencial elevado, se detecta una
mancha correspondiente a la ampicilina. Los resultados del
análisis mediante un método de disco utilizando B. subtilis
indican que la solución acuosa contiene 12,6 mg/ml de ampi
10 cilina. La cantidad total del producto es 315 mg (porcenta
je de formación 35,9 %).

EJEMPLO 12

15 En 30 ml de tolueno se disuelven 2,9 g de éster tri-
fenilmetílico de bencilpenicilina y, después de agregar
16 ml de solución al 50 % en tolueno de un líquido cambia-
dor de ión, Amberlite IA-2, a la solución, la mezcla se
enfria a $-5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. A continuación se añaden 1,25 g de pen-
tacloruro de fósforo y la mezcla se agita durante 1,5 horas.
Después se añade a la mezcla 2,6 ml de una solución al 50 %
20 en tolueno de Amberlite IA-2 y, mientras se mantiene la mez-
cla a $-5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, se añaden gota a gota 20 ml de metanol,
seguido de agitación durante 2,5 horas más.

25 A la mezcla de reacción así obtenida se añade una so-
lución mixta de 18,6 ml de solución al 50 % en tolueno de
Amberlite IA-2 y 1,26 ml de ácido acético y, mientras se
enfria la mezcla a $-25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ con agitación, se añaden gra-
dualmente, a lo largo de un periodo de 1 hora, 1,25 g de hi-
drocloruro de cloruro de D(-)-α-fenilglicilo. Después de agi
30 tar la mezcla durante 2 horas a $-25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, se añaden a la
mezcla 10 ml de agua y, por tratamiento de la misma como en



86488

15

1 el Ejemplo 1, se obtienen 50 ml de una solución acuosa.

5 Cuando se examina la solución acuosa por electroforesis en papel de filtro a potencial elevado, se detecta una mancha correspondiente a la ampicilina. Además, los resultados del análisis mediante un método de disco utilizando B. subtilis indican que la solución acuosa contiene 10,2 mg/ml de ampicilina. La cantidad total del producto es de 510 mg (porcentaje de formación 29 %).

Ejemplo de referencia 2

10 En 37 ml de dimetilformamida se suspenden 17,1 g de la sal potásica de bencilpenicilina y, después de añadir a la suspensión 12 g de cloruro de bis(p-metoxifenil)metilo, la mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas.

15 A la mezcla de reacción se agregan 800 ml de éter y 300 ml de agua y después de agitar la mezcla suficientemente, se deja en reposo, con lo que se separa en dos capas, una capa etérea y una capa acuosa. La capa etérea se separa de la capa de solución acuosa, se lava sucesivamente con
20 una solución diluida de carbonato sódico y agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Cuando el éter se separa por destilación y el residuo obtenido se trata con una mezcla de benceno y éter de petróleo, cristaliza el producto. Los cristales se recuperan por filtración y se secan bajo presión reducida dando 24 g (rendimiento, 93 %) del polvo incoloro de éster bis(p-metoxifenil)metílico de bencilpenicilina,
25 con un punto de fusión de 130-132°C (desc.).

Análisis elemental como $C_{31}H_{32}N_2O_6S$:

30

3864885



	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado	66,41	5,75	5,00
Encontrado	66,30	5,81	4,98.

EJEMPLO 13

5 En 100 ml de dicloroetano se disuelven 5,6 g de éster bis(p-metoxifenil)metílico de bencilpenicilina y después de añadir 4 ml de piridina a la solución, la mezcla se enfría entre 0°C y -5°C. A la mezcla se añaden 2,5 g de pentacloruro de fósforo y la mezcla resultante se agita durante 1,5 ho-
 10 ras a una temperatura comprendida entre 0°C y -5°C.

Se añaden 2,8 g de carbonato cálcico a la mezcla de reacción y mientras se enfría la mezcla a una temperatura de -20°C a -30°C se añaden 40 ml de metanol. Después de agitar la mezcla durante 5 horas más, se deja en reposo durante 48
 15 horas a una temperatura de -15°C a -20°C.

A la mezcla de reacción se añade 1 ml de piridina, enfriando a una temperatura comprendida entre -30°C y -40°C y, mientras se agita la mezcla, se añaden gota a gota, a lo lar-
 20 go de un periodo de 2 horas, 50 ml de dicloroetano conteniendo 4,4 g de D(-)-4-fenil-2,5-oxazolidindiona. A continuación, después de agitar la mezcla durante 5 horas a temperaturas comprendidas entre -30°C y -40°C, se deja en reposo durante 16 horas a una temperatura de -15°C a -20°C.

A la mezcla de reacción se agrega Perlite (fabricado por Toko Perlite Co.), se filtra el sistema y el Perlite se lava con 20 ml de dicloroetano. Las aguas de lavado se agre-
 25 gan al filtrado obtenido anteriormente y, mientras se enfría la mezcla a 0°C, se añaden a la misma 100 ml de agua y su pH es ajustado a 5,0 con amoniaco acuoso al 10 %. Después de
 30 agitar la mezcla durante 30 minutos a 0°C, se deja en reposo,



386488

1 después se separa una capa orgánica de una capa acuosa, se
lava sucesivamente con 100 ml de ácido clorhídrico 0,1 N y
5 100 ml de solución acuosa al 1 % de bicarbonato sódico, de
nuevo se lava dos veces con 50 ml de agua cada vez y des-
pués se seca sobre sulfato magnésico anhidro. A continua-
ción, se separa el disolvente por destilación bajo presión
reducida para dar 8 g de un material oleoso pardo rojizo
y cuando se añaden 50 ml de éter a dicho material oleoso,
se separa un material viscoso insoluble.

10 El material viscoso se recupera por decantación y se
disuelve en 10 ml de acetato de etilo, seguido de filtra-
ción. Cuando el filtrado se vierte en 200 ml de éter de pe-
tróleo, se separa el material viscoso. Este último se re-
cupera por decantación y por trituración con una pequeña
15 cantidad de éter de petróleo se solidifica el material vis-
coso, se recupera por filtración, se lava con éter de pe-
tróleo y se seca para dar 3,4 g (rendimiento, 59,2 %) de
un polvo pardo amarillento claro de éter bis(p-metoxifenil)-
metílico de D(-)- α -aminobencilpenicilina, con un punto de
20 fusión de 102-105°C (desc.).

IR μ KBr cm^{-1} max. 1785 (β -lactama), 1735 (éster),
1660 (amida), 3330 (amina)

Análisis elemental como $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{O}_6\text{N}_3\text{S}$:


Calculado : N, 7,27 %

25 Encontrado: N, 6,85 %.

EJEMPLO 14

30 En 20 ml de metil-isobutil-cetona se disuelve 1,0 g
de éter bis(p-metoxifenil)metílico de D(-)- α -aminobencil-
penicilina y, mientras se enfría la solución a 0°C, se aña-
den a la misma 0,4 ml de tiofenol. Después de agitar la mez

38648 85 11 1970



1 cla suficientemente, el sistema se deja en reposo durante 20 horas a 0°C.

5 Cuando se examina la mezcla de reacción mediante electroforesis en papel de filtro a potencial elevado, se detecta una mancha correspondiente a D(-)- α -aminobencilpenicilina. Asimismo, cuando el producto de reacción es detectado mediante una bioautografía, se detecta D(-)- α -aminobencilpenicilina. Además, cuando el producto de reacción se analiza por un método de disco utilizando B. subtilis, se confirma que contiene 0,53 g de D(-)- α -aminobencilpenicilina (porcentaje de formación 87,5 %).

10

EJEMPLO 15

15 En 20 ml de dimetilformamida se disuelven 1,0 g de éster bis(p-metoxifenil)metílico de D(-)- α -aminobencilpenicilina y, mientras se enfría la solución a 0°C, se añaden a la misma 0,4 ml de tiofenol y 0,23 g de una sal sódica de tiofenol. Después de agitar la mezcla suficientemente, se deja en reposo durante 20 horas a 0°C.

20 Cuando la mezcla de reacción se examina mediante electroforesis en papel de filtro a potencial elevado, se detectan D(-)- α -aminobencilpenicilina. Asimismo, el resultado del análisis mediante un método de disco utilizando B. subtilis indica que la mezcla de reacción contiene 0,57 g de D(-)- α -aminobencilpenicilina (porcentaje de formación 94 %).

25 La mezcla de reacción se vierte en 200 ml de una mezcla disolvente 1:1 de éter de petróleo y éter y el precipitado formado se recupera por filtración y se lava con metil-isobutil-cetona y éter para dar 0,57 g de un material pardo amarillento pulverizado. Después el material se disuelve en 2 ml de agua y, después de ajustar el pH de la

30

786488



1 solución a 5,0 con ácido clorhídrico 1 N, la solución se
deja en reposo durante la noche a 0°C, con lo que precipi-
tan cristales aciculares incoloros de D(-)- α -aminobencil-
penicilina, que se recuperan por filtración y se lavan con
5 una pequeña cantidad de agua, con lo que se obtienen 0,51 g
(rendimiento como monohidrato, 80,3 %) del producto, con
un punto de fusión de 198-200°C (desc.).

EJEMPLO 16

10 En 28 ml de dicloroetano se disuelven 2,8 g de éster
bis(p-metoxifenil)metílico de bencilpenicilina y, después
de agregar 2,1 ml de dimetilanilina a la mezcla, esta se
enfria a -25°C \pm 5°C y después se añaden 1,2 g de pentaclo-
ruro de fósforo, seguido de agitación durante 1,5 horas
a la misma temperatura. A continuación, mientras se mantie-
15 ne el sistema a una temperatura de -25°C \pm 5°C, se añaden
18 ml de metanol y la mezcla se agita durante 2,5 horas.

A la mezcla de reacción obtenida se añaden 3,4 ml de
dimetilanilina y la mezcla se enfria a -25°C \pm 5°C. Mientras
se agita la mezcla, se añaden a la misma 1,25 g de hidroclo-
20 ruro de cloruro de D(-)- α -fenilglicilo, en 5 porciones, ca-
da 15 minutos. A continuación, después de agitar la mezcla
durante 1 hora a la misma temperatura, la solución se vuel-
ve transparente. La mezcla de reacción se introduce duran-
te 16 horas en un refrigerador a -20°C. A continuación,
25 mientras se mantiene la mezcla de reacción a 0 \pm 5°C con agi-
tación, se añaden 70 ml de ácido clorhídrico 0,1 N y la mez-
cla se agita fuertemente durante 4 horas a la misma tempera-
tura. Después se separa una capa acuosa de la capa de diclo-
roetano formada dejando la mezcla en reposo y la capa de
30 dicloroetano se extrae dos veces con 20 ml de agua cada vez.

786488



1 Una mezcla del extracto y la capa acuosa recuperada anteriormente se lava dos veces con 30 ml cada vez de metil-isobutil-cetona para dar una solución acuosa casi incolora y transparente con un pH de 3.

5 Los resultados del análisis cuantitativo mediante un método de disco utilizando B. subtilis indican que la solución acuosa contiene una cantidad total de ampicilina de 1,45 g (porcentaje de formación 83,2 %).

10 El pH de la solución acuosa se ajusta a 6 aproximadamente mediante la adición de bicarbonato sódico a la misma y la solución se concentra bajo presión reducida a temperaturas inferiores a 40°C, hasta unos 10 ml. Después de ajustar el pH del concentrado a 5 con ácido clorhídrico diluido, el concentrado se introduce en un refrigerador. Los
15 cristales precipitados se recuperan por filtración, se lavan con una pequeña cantidad de agua y se secan dando 1,1 g (rendimiento, 54,5 %) de cristales blancos aciculares de trihidrato de ampicilina.

20 Como resultado del análisis biológico cuantitativo del producto, se encuentra que la pureza del mismo es de 945 mcg/mg y su punto de fusión es de 200-202°C (desc.).

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

EJEMPLO 17.

25 En 15 ml de tolueno se disuelven 1,4 g de éster bis(p-metoxifenil)metílico de bencilpenicilina y, después de añadir 0,85 ml de piridina, la mezcla se enfría a -20°C ±5°C. Después de agregar además 0,65 g de pentacloruro de fósforo la mezcla de reacción se agita durante 1,5 horas a -20°C ±5°C. A continuación, mientras se enfría la mezcla a -20°C
30 ±5°C con agitación, se añaden gota a gota 10 ml de metanol

386488



1 y la mezcla se agita durante 5 horas a la misma temperatura.
A la mezcla de reacción así obtenida se añaden 0,9 ml de
piridina y después, mientras se enfría la mezcla a -20°C
5 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ con agitación, se añaden gradualmente, a lo largo de
un periodo de 30 minutos, 0,63 g de hidrocloruro de cloru-
ro de D(-)- α -fenilglicilo. A continuación, se agita la mez-
cla durante 2 horas a -20°C $\pm 5^{\circ}\text{C}$ y, después de lavar la mez-
cla de reacción con 25 ml de solución acuosa al 5 % de bi-
carbonato sódico enfriada con hielo, se deja en reposo con
10 lo que se separa la mezcla en dos capas, una capa acuosa y
una capa de tolueno. Esta última se separa, se mezcla con
50 ml de agua y, mientras se agita la mezcla a 0°C $\pm 5^{\circ}\text{C}$,
se ajusta el pH de la capa acuosa formada a 2 aproximada-
mente mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico
15 al 10 %. A continuación la mezcla se agita durante 4 horas
a la misma temperatura. Después la capa acuosa formada se
separa de la capa de tolueno y esta última se extrae dos ve-
ces con 10 ml de agua cada vez. Una mezcla del extracto y
la capa acuosa se lava dos veces con 15 ml cada vez de metil-
20 isobutil-cetona para dar una solución casi incolora y trans-
parente.

Como resultado del análisis cuantitativo mediante un
método de disco utilizando B. subtilis, se confirma que la
solución acuosa contiene 0,59 g de ampicilina (porcentaje
25 de formación 67,7 %).

Incidentalmente, el producto intermedio, éster bis(p-
metoxifenil)metílico de ampicilina, puede ser separado de
la forma siguiente:

30 Se tratan 2,8 g de éster bis(p-metoxifenil)metílico
de bencilpenicilina como en el Ejemplo 16 y se hace reaccio-



1970

386488

1 nar con hidrocioruro de cloruro de D(-)- α -fenilglicilo. A
continuación, se añaden a la mezcla de reacción 50 ml de
solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico y, después de
sacudir la mezcla suficientemente, se separa una capa acuosa
5 sa de una capa de dicloroetano. La capa acuosa se extrae
con 25 ml de dicloroetano y después una mezcla del extracto
y de la capa de dicloroetano recuperada anteriormente se lava
dos veces con 25 ml de agua cada vez. Después de secar
la solución de dicloroetano sobre sulfato magnésico anhidro,
10 se concentra la solución bajo presión reducida a temperaturas
inferiores a la temperatura ambiente para dar un residuo
oleoso amarillento. Después de agregar 50 ml de n-hexano
al residuo y agitar y lavar la mezcla, se separa un material
viscoso insoluble. Secando el material bajo presión
15 reducida, se obtienen 2,43 g del éster bis(p-metoxifenil)metílico
de ampicilina, amorfo, amarillento claro, con un punto de
fusión de 100-106°C (desc.), con un rendimiento del 84 %.
El espectro de absorción infrarroja (método KBr) del producto
indica que presenta absorción a 1785 cm⁻¹ (β -lactama),
20 1735 cm⁻¹ (éster), 1670 cm⁻¹ (amida de ácido) y
3330 cm⁻¹ (amina).

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

25

30

No. 386.488
386488



REIVINDICACIONES

1
5
1. - Un procedimiento para la preparación de ampicilina que comprende las etapas de hacer reaccionar un éster trifenilmetílico o un éster bis(p-metoxifenil)metílico de una penicilina natural y un haluro de fósforo para dar un compuesto de imino-haluro, hacer reaccionar el compuesto de imino-haluro y un alcohol inferior, hacer reaccionar el producto de reacción antes obtenido y un hidrocioruro de cloruro de fenilglicilo y después hidrolizar el producto de reacción obtenido.

10
2. - Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el haluro de fósforo es pentacloruro de fósforo.

15
3. - Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que la reacción del éster de penicilina natural y el haluro de fósforo se efectúa en un disolvente inerte, en presencia de un material básico.

20
4. - Un procedimiento según la Reivindicación 3, en el que dicho disolvente inerte es cloroformo, diclorometano, dicloroetano o tricloroetileno y dicho material básico es piridina, dimetilnilina, metilanilina o etilanilina.

25
5. - Un procedimiento según la Reivindicación 3, en el que la reacción se efectúa a temperaturas comprendidas entre 0°C y -25°C.

30
6. - Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que la reacción de dicho compuesto de imino-haluro y el alcohol inferior se efectúa a temperaturas comprendidas entre 0°C y -25°C.

7. - Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que la reacción del citado producto de reacción y el hidrocioruro de cloruro de fenilglicilo se efectúa a temperaturas comprendidas entre -15°C y -25°C.



15

86488

1

8. Un procedimiento según la Reivindicación 7, en el que la citada reacción se efectúa en presencia de un material básico como agente aceptor de ácido.

5

9. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que la citada hidrólisis se efectúa en condiciones ácidas.

10. Un procedimiento según la Reivindicación 9, en el que la citada hidrólisis se efectúa enfriando con hielo.

10

11. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita:
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMPICILINA".

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

15

Madrid 15 de Diciembre 1970

BERNARDO UNGRIA

P.P.

20

25

30