



27

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE C.07 A61
SUBCLASE F K

389076

Nº 389.076

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BEECHAM GROUP LIMITED

RESIDENCIA: Beecham House, Great West Road,

BRENTFORD, Middlesex, Inglaterra

ENUNCIADO: UN METODO PARA LA PREPARACION DE

6-(D- α - AMINO-P-HIDROXIFENILACETAMIDO)

PENICILANATO SODICO O POTASICO

Prioridad: Patente británica n.º 12508/70 del 16-3-70



1 Esta invención se refiere a 6-(D- α -amino-p-hidroxi-
fenilacetamido)penicilinato potásico y a un método para la
preparación de dicho compuesto y otros derivados de ácido
6-(D- α -amino-p-hidroxifenilacetamido)penicilánico.

5 Se ha demostrado que el ácido 6-(D- α -amino-p-hidroxi-
fenilacetamido)penicilánico existe en dos formas, a saber,
el trihidrato cristalino y la forma amorfa hidratada. El
trihidrato es el más estable y el de producción más econó-
mica en escala comercial. Por analogía con los procedimien-
10 tos comerciales utilizados para producir sales de otras pe-
nicilinas como la ampicilina, se ha propuesto preparar la
sal sódica de ácido 6-(D- α -amino-p-hidroxifenilacetamido)-
penicilánico suspendiendo el trihidrato en dicloruro de me-
tileno, tratando con dietilamina para formar la sal de die-
15 tilamina, añadiendo metanol para facilitar la disolución,
deshidratando con un "tamiz molecular", filtrando y final-
mente precipitando la sal sódica por adición de 2-etilhexa-
noato sódico al filtrado. En el procedimiento anterior, la
etapa de deshidratación está destinada a reducir la hidró-
20 lisis básica del ácido penicilánico por la amina y el agua
separada del trihidrato después de la formación de la sal
de amina. Sin embargo, este objetivo no se cumple totalmen-
te y se ha encontrado que se produce un grado apreciable de
hidrólisis básica y la sal resultante es de baja calidad y
25 mal aspecto.

 Una solución posible al problema de la hidrólisis bá-
sica en el tipo anterior de reacción consistiría en deshi-
dratar el trihidrato de ácido 6-(D- α -amino-p-hidroxifenilace-
tamido)penicilánico en una primera etapa antes del trata-
30 miento con la base amina. De hecho, el trihidrato puede ser

389076



1 deshidratado calentándolo en una estufa durante un cierto
periodo de tiempo, pero esta calefacción no es práctica ni
económica en escala comercial.

5 Un objeto de esta invención es proporcionar un méto-
do económico y comercialmente factible de reducir el conte-
nido en agua del trihidrato de ácido 6-(D- α -amino-p-hidroxifenilacetamido)penicilánico.

10 Otro objeto de esta invención es proporcionar un mé-
todo económico y comercialmente practicable de formación de
la sal sódica o potásica de ácido 6-(D- α -amino-p-hidroxifenilacetamido)penicilánico, partiendo de la forma trihi-
drato del ácido penicilánico.

Otro objeto de esta invención es proporcionar 6-(D- α -amino-p-hidroxifenilacetamido)penicilanato potásico.

15 En consecuencia, en su aspecto más amplio, la pre-
sente invención proporciona un procedimiento para reducir
el contenido en agua del trihidrato de ácido 6-(D- α -amino-
p-hidroxifenilacetamido)penicilánico, cuyo procedimiento
consiste en tratar dicho trihidrato con un alcohol inferior
20 y separar el material resultante no disuelto. Mediante aná-
lisis del material no disuelto por el método de Karl Fis-
cher se encuentra que tiene un contenido en agua considera-
blemente inferior al calculado para el trihidrato. Preferi-
mos utilizar metanol o etanol.

25 En el procedimiento de esta invención, el trihidrato
de partida se trata en primer lugar con el alcohol inferior,
v.g. metanol o etanol. Hemos encontrado que simplemente agi-
tando el trihidrato en el alcohol a la temperatura ambiente,
durante un periodo comprendido entre algunos minutos y va-
rias horas (según la cantidad de trihidrato en tratamiento),
30

389076 27



1 se obtienen resultados satisfactorios.

Después del tratamiento con el alcohol, el material no disuelto puede separarse por filtración; el material resultante es un gel pero, si se desea, el gel puede ser secado para separar el alcohol libre, produciendo así un sólido cristalino. Debe observarse que este sólido no es estable y está expuesto a una pérdida de potencia al cabo de algunos días.

10 El contenido en agua del material no disuelto obtenido después del tratamiento del trihidrato con el alcohol es variable, pero generalmente puede conseguirse un contenido final en agua del orden del 3 al 5 % en peso, medido por el método de Karl Fischer. El contenido en agua esperado en el trihidrato cuando se mide de esta forma debe ser del 12 al 15 %, según su potencia.

15 En otra de las realizaciones de la presente invención, se proporciona un método para la preparación de 6-(D- α -amino-p-hidroxifenilacetamido)penicilinato potásico o sódico, cuyo método consiste en tratar el trihidrato de ácido 6-(D- α -amino-p-hidroxifenilacetamido)penicilánico con un alcohol inferior, por ejemplo metanol o etanol, separar el material resultante no disuelto, tratar dicho material no disuelto en un líquido orgánico inerte con una amina orgánica para formar una solución de la correspondiente sal amínica del ácido penicilánico y después agregar un compuesto sódico o potásico para precipitar la sal sódica o potásica requerida del ácido penicilánico.

25 De preferencia la amina orgánica es una alquilamina secundaria o terciaria, v.g. dietilamina o trietilamina, aunque, si se desea, pueden utilizarse otras aminas orgánicas.

30



1 nicas como ciclohexilamina, piperidina, N-etilpiperidina o N-metilpirrolidina.

5 El líquido orgánico inerte puede ser, por ejemplo, cloroformo, nitroetano, acetonitrilo o tetracloroetano, aunque preferimos utilizar dicloruro de metileno.

El compuesto sódico o potásico empleado puede ser, por ejemplo, metóxido, yoduro, fenóxido o tiocianato, aunque se prefiere utilizar 2-etilhexanoato sódico o potásico.

10 Si se desea, puede añadirse a la mezcla inicial con la amina orgánica un agente deshidratante como sulfato sódico o cálcico anhidro, separándolo antes de la precipitación de la sal sódica o potásica. Esta etapa de deshidratación no es generalmente necesaria, ya que el tratamiento original del trihidrato con el alcohol inferior de acuerdo con esta invención produce generalmente el grado requerido de deshidratación.

15 El procedimiento de esta invención es especialmente aplicable a la preparación de 6-(D- α -amino-p-hidroxifenilacetamido)penicilano potásico, cuyo compuesto es útil como forma inyectable del ácido 6-(D- α -amino-p-hidroxifenilacetamido)penicilánico. Que nosotros sepamos, dicha sal potásica es un nuevo compuesto y es superior a la sal sódica conocida porque es más estable y por lo tanto tiene una duración en almacenamiento más prolongada y también porque es de aspecto más agradable, al tratarse de un material blanco cristalino. Por lo tanto, esta invención también comprende el compuesto 6-(D- α -amino-p-hidroxifenilacetamido)penicilano potásico.

25 Los siguientes ejemplos ilustran la invención:

30

- 6 -
389076

27



1

EJEMPLO 1

5

Se digieren 10 g de trihidrato de ácido 6-[D-(-)-α-amino-p-hidroxifenilacetamido]penicilánico en 100 ml de metanol absoluto durante 15 minutos, a la temperatura ambiente y el gel resultante se recoge por filtración. El producto gelatinoso se seca al aire durante 5 horas y después se seca de nuevo en una estufa a 60°C durante 15 minutos, con lo que se evapora prácticamente la totalidad del metanol. Después de secar, el producto final es una forma amorfa hidratada de ácido 6-(D-α-amino-p-hidroxifenilacetamido)penicilánico (8,4 g, ensayo con hidroxilamina 104 %), que contiene 4,7 % en peso de agua por el método de Karl Fischer (C₁₆H₁₉N₃O₅·S.H₂O requiere 4,7 % de agua).

10

EJEMPLO 2

15

(D-α-amino-p-hidroxifenilacetamido)penicilanato sódico

20

Se agitan 150 g (0,36 moles) de trihidrato de ácido 6-(D-α-amino-p-hidroxifenilacetamido)penicilánico con 750 ml de metanol, durante 30 minutos a la temperatura ambiente, se separa por filtración y se repite el proceso. El sólido gelatinoso así obtenido se agita después durante 5 minutos con 750 ml de cloruro de metileno, se recoge por filtración y se repite el proceso. Después el sólido se suspende en 450 ml de cloruro de metileno limpio, se enfría a -20° y se añaden 45 ml (0,44 moles) de dietilamina. La mezcla se agita a -20° durante 10 minutos, se diluye con 900 ml de cloroformo a -20° y se agita durante 5 minutos más. Las trazas de sólido no disuelto se separan por filtración en un matraz seco enfriado y al filtrado se añade rápidamente, a -20°, una solución de 2-etilhexanoato sódico en cloroformo seco (750 ml de solución 0,50 M, 0,38 moles).

25

30

389076



1 La suspensión resultante se deja calentar lentamente con
agitación durante 30 minutos y el precipitado se recoge por
filtración a -4° , protegiéndolo de la humedad atmosférica.
El precipitado se lava con tres porciones de 750 ml de clo-
5 ruro de metileno y se seca a vacío dando 120 g (rendimien-
to: 86 % en peso) de 6-(D-amino-p-hidroxifenilacetamido)-
penicilanato sódico, conteniendo 4,5 % de agua (método de
Karl Fischer). Bioensayo: 89 %.

EJEMPLO 3

10 6-(D- α -amino-p-hidroxifenilacetamido)penicilanato potásico

Se sigue el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2
pero empleando una solución de 2-etilhexanoato potásico pa-
ra obtener 120 g (rendimiento: 83 % en peso) de la sal po-
tásica con 0,5 % de agua (Karl Fischer). Bioensayo: 83 %.

EJEMPLO 4

15 Preparación de 6-(D- α -amino-p-hidroxifenilacetamido)penici-
lanato potásico

Se desecan parcialmente 58 g de trihidrato de ácido
6-(D- α -amino-p-hidroxifenilacetamido)penicilánico (pureza:
20 83,8 %), suspendiéndolo en 500 ml de metanol durante 30 mi-
nutos a la temperatura ambiente.

El sólido se recoge por filtración, se lava con 150
ml de dicloruro de metileno y se transfiere a una mezcla
de 560 ml de dicloruro de metileno y 50 ml de metanol.

25 A lo largo de 15 minutos se añade una solución de
dietilamina (21,6 ml, un exceso del 50 % sobre la cantidad
teórica), en 80 ml de dicloruro de metileno, manteniendo la
temperatura a 5° .

30 Se filtra la solución, se añaden 80 ml de metanol y
a lo largo de 1 hora se agrega etilhexanoato potásico en

-8-
389076



1 isopropanol (57,6 g de solución al 43,4 % en peso/peso),
a 15-20°.

5 El producto cristaliza en buena forma sin necesi-
dad de sembrar y se aísla al cabo de 30 minutos por filtra-
ción. El sólido se lava sobre el filtro con 300 ml de diclo-
ruro de metileno y se seca a 40°C en una estufa de vacío
durante la noche.

Rendimiento: 43,8 g

Ensayo químico: 87,1 %

10 Contenido en agua: 0,8 %

Rendimiento de actividad química: 76,5 %.

15 El procedimiento se repite en la misma escala pero
se obtiene una solución secadora por adición de un tamiz
molecular (80 g de perlas de 4-8 mallas, tipo 4A) inmedia-
tamente antes de la adición de dietilamina. Con esto se ob-
tiene un rendimiento similar de sal potásica de pureza se-
mejante:

Rendimiento: 43,8 g

Ensayo químico: 86,2 %

20 Contenido en agua: 0,7 %

Rendimiento de actividad química: 75,6 %

EJEMPLO 5

Preparación de 6-(D- α -amino-p-hidroxifenilacetamido)peni- lanato sódico

25 La preparación es similar a la descrita en el Ejem-
plo 4. Se deseca parcialmente mediante dos suspensiones
metanólicas un peso de 50 g de actividad de trihidrato de
ácido 6-(D- α -amino-p-hidroxifenilacetamido)penicilánico,
se lava con 150 ml de dicloruro de metileno y se transfie-
re a una mezcla de 560 ml de dicloruro de metileno y 50 ml

30

389076

27



1 de isopropanol más 80 g de tamiz molecular. La disolución
se realiza añadiendo 21,6 ml de dietilamina (50 % de exce-
so sobre la cantidad teórica) y 80 ml de dicloruro de me-
tileno a 5°. La solución filtrada se trata con 80 ml más
5 de isopropanol, se calienta a 15-20° y la sal sódica se
precipita por adición de etilhexanoato sódico en isopropa-
nol (63,6 g de una solución al 36,8 % en peso/peso), duran-
te 15 minutos.

10 Transcurrida 1 hora, se aísla el producto y se sus-
pende de nuevo en una mezcla de 200 ml de dicloruro de me-
tileno y 40 ml de isopropanol. Secando durante la noche en
una estufa de vacío a 40° se obtienen 33,3 g.

Ensayo químico: 81,2 % como ácido libre

Bioensayo: 82,5 % como ácido libre

15 Contenido en agua: 3,1 %

EJEMPLO 6

20 Se tratan 2,1 g (5 milimoles) de trihidrato de áci-
do 6-(D- α -amino-p-hidroxifenilacetamido)penicilánico con
dos porciones de 10,5 ml de etanol y el sólido gelatinoso
resultante se recoge por filtración. El sólido se seca al
aire durante 5 horas y después se seca de nuevo en una es-
tufa a 60°C durante 15 minutos, evaporándose sustancialmen-
te la totalidad del etanol. El producto final es una forma
amorfa hidratada de ácido 6-(D- α -amino-p-hidroxifenilaceta-
25 mido)penicilánico que contiene 4,9 % en peso de agua por el
método de Karl Fischer.

EJEMPLO 7

30 Se repite el procedimiento del Ejemplo 4, a excep-
ción de que se emplea etanol en lugar de metanol. Se obtie-
ne 6-(D- α -amino-p-hidroxifenilacetamido)penicilato potá-



389076

27

1 sico.

Rendimiento: 41,9 %

Contenido en agua: 0,8 %

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

REIVINDICACIONES

10 1. Un método para la preparación de 6-(D- α -amino-p-hidroxifenilacetamido)penicilinato sódico o potásico, cuyo procedimiento consiste en tratar ácido 6-(D- α -amino-p-hidroxifenilacetamido)penicilánico con un alcohol inferior, separar el material no disuelto resultante, tratar dicho material no disuelto en un líquido orgánico inerte con una amina orgánica para formar una solución de la correspondiente sal amínica del ácido penicilánico y después agregar un compuesto de sodio o potasio para precipitar la sal sódica o potásica requerida del ácido penicilánico.

15 2. Un método según la Reivindicación 1, en el que el alcohol inferior es metanol o etanol.

20 3. Un método según las Reivindicaciones 1 ó 2, en el que la amina orgánica es dietilamina o trietilamina.

4. Un método según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en el que el líquido orgánico inerte es dicloruro de metileno.

25 5. Un método según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 en el que el compuesto sódico o potásico es 2-etilhexanoato sódico o potásico.

6. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

30 UN METODO PARA LA PREPARACION DE 6-(D- α -AMINO-P-HIDROXIFENIL ACETAMIDO) PENICILANATO SODICO O POTASICO.



389076

1

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

5

Madrid, 10 de Marzo de 1.971

BERNARDO UNGRIA

P.D.

10

15

20

25

30