

PATENTE DE INVENCION



Ref. SC. 4215.

Int. Cl.:	C04D 05/347
-----------	-------------

Memoria Descriptiva

sobre:

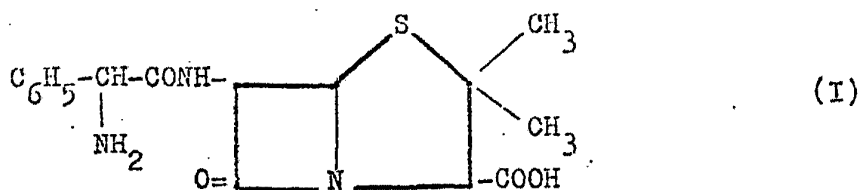
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR AMPICILINA

=====

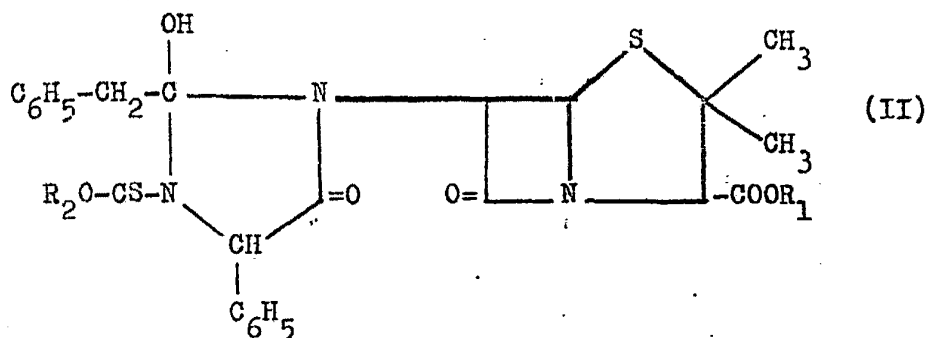
Solicitante: RHONE-POULENC S.A., entidad francesa, residente en
22 Avenue Montaigne, Paris 8ème, Francia.

=====

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de la ampicilina que responde a la fórmula general:



a partir de un derivado de la penicilina G de fórmula general:



5. en la que R_1 representa un grupo protector de la función ácida carboxílica y R_2 representa un grupo fuertemente electro-atractivo.

10. La ampicilina presenta notables propiedades anti-bióticas, debido esencialmente a su amplio espectro de actividad.

15. Existen numerosos procedimientos de preparación de la ampicilina a partir del ácido amino-6 penicilánico por acilación química ó enzimática. En general, los métodos por vía química consisten en acilar el ácido amino-6 penicilánico con ayuda de un derivado de la fenilglicina, cuya función amina puede ser bloqueada con un grupo protector, ó con ayuda de un derivado del ácido fenilacético que contiene un grupo que puede ser transformado en radical amino. Una vez ter-



minada la acilación, debe eliminarse el grupo protector de la cadena lateral de la penicilina intermedia en condiciones suficientemente suaves para no afectar al resto de la molécula. Un ejemplo de estos métodos se tiene en las patentes americanas Nos. 2.985.648 y 3.079.307.

5.

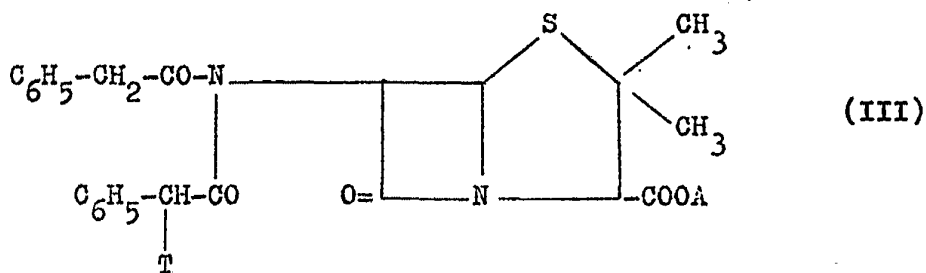
El ácido amino-6 penicilánico puede obtenerse a partir de la penicilina V según el procedimiento de la patente americana No. 3.070.511 ó a partir del éster bencílico de la penicilina G según el procedimiento de la patente americana No. 3.107.250.

10.

Es igualmente conocido, en particular por la patente belga No. 763.589, que la amplicilina puede prepararse a partir de la penicilina G, que es una materia prima poco costosa y fácilmente accesible.

15.

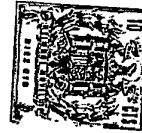
El procedimiento consiste esencialmente en preparar un derivado diacilado de la penicilina G con la fórmula general:



20.

en la que A representa un grupo protector de un grupo carboxílico y T representa un grupo amino protegido, que inmediatamente se defenilacetila, se desesterifica, y cuya función amina se desbloquea.

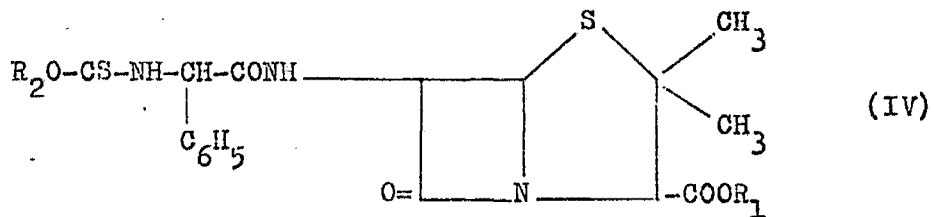
Dada la semejanza de comportamiento de las funcio-



nes carbonilos de la agrupación imida, es difícil obtener - una eliminación selectiva de la agrupación fenilacetida, por lo que este procedimiento lleva a mezclas cuya separación de los constituyentes es delicada.

5. Se ha encontrado ya, y éste es el objeto de la presente invención, que se podría obtener ampicilina a partir - de un derivado de la penicilina G de fórmula general (II).

10. El procedimiento según la invención consiste en hacer reaccionar una base mineral u orgánica sobre un producto de fórmula general (II) para obtener un producto de fórmula general:



15. en la que R_1 y R_2 se definen como anteriormente, que, después de la eliminación de los grupos protectores $-R_1$ y R_2O- $-CS-$ de las funciones ácido carboxílico y amina, suministran ampicilina.

Los productos de fórmula general (II) utilizados - como materias primas en este procedimiento constituyen otro objeto de la invención.

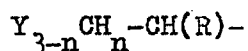
20. Según la invención, los productos con la fórmula - general (II) pueden ser obtenidos por acción de un derivado de la fenilglicina, mas particularmente de la D-fenilglicina, de fórmula general:



5. lo, metoxifosfinilo, dimetilfosfinilo, dimetoxifosfinilo, -
 cloroetoxifosfinilo, dicloroetoxifosfinilo, fenilfosfinilo,
 fenoxifosfinilo, difenilfosfinilo, difenoxifosfinilo, metil-
 -4 dioxafosforano-1,3,2-ilo, dioxafosfirano-1,3,2-ilo y ben-
 zodioxafosfol-1,3,2-ilo que pueden eliminarse, según el caso,
 por hidrólisis, hidrogenólisis, acidólisis ó por acción de
 un tiofenato alcalino.

En las fórmulas generales (II), (IV) y (V), los ra-
 dicales electro-atractivos R_2 son de la forma:

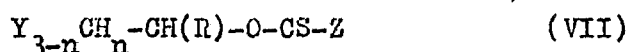
10.



en la que Y representa un átomo de halógeno y n es igual a -
 0, 1 ó 2 y R representa un átomo de hidrógeno ó un radical -
 fenilo.

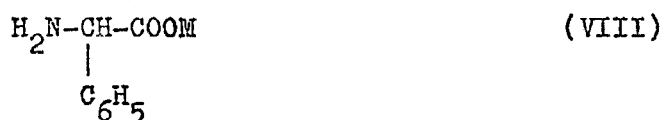
15.

Los productos de la fórmula general (V) pueden ob-
 tenerse por la acción de un producto de fórmula general:



en la que Y, n y R se definen como anteriormente y Z repre-
 senta un átomo de cloro ó un resto $-O-CH(R)-CH_nY_{3-n}$ en el -
 que Y, n y R se definen como anteriormente, sobre un deriva-
 do de la fenilglicina de fórmula general:

20.



en la que M se define como anteriormente.

Generalmente, la reacción se efectúa en un disol-



vente orgánico inerte a una temperatura comprendida entre - los -5°C y los +25°C.

Los productos de fórmula general (VII) pueden obtenerse, por ejemplo, por acción del tiofosgeno en un alcohol de fórmula general:

5.



en la que Y, n y R se definen como anteriormente.

Los productos de fórmula general (VI) pueden obtenerse según los procedimientos descritos en la patente belga No. 763.589.

10.

El tratamiento del producto de fórmula general (II) con una base, se efectúa en un medio acuoso, hidro-orgánico u orgánico. Por ejemplo, se puede utilizar una mezcla piridina-agua. No obstante, los mejores resultados se obtienen utilizando una amina primaria, una amina secundaria ó una dialquilaminoalquilamina que debe elegirse de manera que no haya corte del enlace β -lactama del ciclo penicilánico durante la reacción. Es particularmente conveniente utilizar una amina primaria alifática como la pentilamina ó la exilamina, - una amina primaria cicloalifática como la ciclopentilamina ó la cicloexilamina ó la fenetilamina. Entre las dialquiloaminoalquilaminas que convienen particularmente bien, pueden citarse la dimetilamino-2 etilamina, la dimetilamino-3 propilamina ó la dietilamino-3 propilamina.

15.

20.

25.

La reacción se efectúa en un disolvente orgánico - inerte tal como un hidrocarburo aromático como el benceno, el tolueno ó los xilenos, una éter tal como el éter dietílico,



ó el tetrahidrofurano, un éster tal como el acetato de etilo ó un hidrocarburo halogenado tal como el cloroformo.

La temperatura de reacción está comprendida por lo general entre 0 y 25°C.

5. La eliminación del grupo protector de la función - amina del producto de fórmula general (IV) puede efectuarse en condiciones suaves que no afecten al resto de la molécula. Preferentemente, se utiliza zinc ó una aleación de zinc en un ácido tal como el ácido acético.

10. La eliminación del grupo protector R_1 de la función ácida carboxílica del producto de fórmula general (IV) puede efectuarse siguiendo los métodos habituales, según las significaciones de R_1 .

15. La eliminación de los radicales protectores de las funciones aminas y ácido carboxílico de los productos de fórmula general (IV) pueden efectuarse en cualquier orden, y puede ser incluso simultánea, en particular cuando los símbolos R_1 y R_2 tienen el mismo significado.

20. En todo caso, la ampicilina obtenida se separa del medio reaccional por aplicación de los métodos conocidos.

Los ejemplos siguientes, que se dan a título no limitativo, muestran como puede llevarse a la práctica la invención.

EJEMPLO 1.

25. A una solución de 58 g. de éster tricloroetílico - de la penicilina G en 2.250 cm³. de benceno anhidro, manteniendo la temperatura a 5°C, se añaden 40 cm³. de piridina y después, gota a gota, durante dos horas y a una temperatura cercana a los -5°C, una solución de 27,5 g. de pentacloruro



de fósforo en 600 cm³. de tolueno anhidro. Se prosigue la agitación de la mezcla de la reacción durante 1 hora a una temperatura cercana a los -5°C y se filtra rápidamente la mezcla de la reacción y se vierte el filtrado en 600 cm³. de agua helada. La fase orgánica separada se lava después dos veces con 250 cm³. de una solución helada y saturada de cloruro de sodio, 250 cm³. de una solución acuosa helada al 5 % de bicarbonato de sodio y 250 cm³. de una solución helada y saturada de cloruro de sodio y después se seca en sulfato de magnesio a 0°C. Después de la filtración, se añaden en algunos minutos una solución de 44 g. de tricloroetiloxitiocarbonylo D α -fenilglicinato de potasio en 450 cm³. de acetonitrilo. Se continúa la agitación de la mezcla de la reacción durante 16 horas a 20°C y después se concentra la misma en seco a presión reducida (12 mm. de mercurio) y a 30°C. El residuo obtenido se recupera en 100 cm³. de benceno. Se separa el insoluble por filtración y se cromatografía el filtrado en una columna de 500 g. de Kieselgel Merck (0,05 - 0,20 mm., pH neutro) (diámetro de la columna: 6 cm., altura: 47 cm.) eluyendo con benceno. Se recogen fracciones de 125 cm³. Las fracciones 8 a 75 se reúnen y concentran en seco y a presión reducida (12 mm. de mercurio) a 30°C. Se obtienen así 38 g. de (bencil-2 hidróxi-2 oxo-5 fenil-4 tricloroetiloxitiocarbonyl-3 imidazolidinil-1)-6 penicilinato de tricloroetilo.

Rf. = 0,76 (gel de sílice, cloroformo-acetato de etilo (85 - 15 en volumen)).

<u>Análisis:</u>	Calculado %	C 44,07	H 3,44	N 5,31	Cl 26,91
	Hallado:	44,2	3,5	5,3	26,85



Calculado: δ 8,11

Hallado: 7,95

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3).

5 1,4 (s, 3H)- CH_3 ; 1,45 (s, 3H)- CH_3 ; 3,25 y 4,55 (AB, $J=14$, 2H)- CH_2 - en 2'; 4,1 (s, 1H)-CH- en 4'; 4,4 y 5,1 (AB, $J = 12$, 2H) $\text{Cl}_3\text{CCH}_2\text{OCS-}$; 4,55 (s, 1H) H- en 3; 4,7 (AB, $J = 11$, 2H)- CH_2 en 3; 5,1 (d, $J = 4$, 1H) H- en 5; 5,5 (d, $J = 4$, 1H) H- en 6; 6,5 (s, 1H)-OH; 7,0 a 7,4 (mt, 10H)- C_6H_5 .

10 Espectro infrarrojo (determinación en solución en bromoformo) sus bandas características son las siguientes (expresadas en cm^{-1}): 1795, 1760, 1745, 1460 y 815.

15 Por otra parte, las fracciones 111 a 160 de la cromatografía precedente se reunen y concentran en seco a presión reducida (12 mm. de mercurio) a 30°C; se recuperan así 25,5 g. de éster tricloroetílico de la penicilina G.

La tricloroetiloxitiocarbonil D α -fenilglicina - puede prepararse según los procedimientos siguientes:

20 1) a 31 g. de D α -fenilglicina en una mezcla de 206 cm^3 . de sosa N y 200 cm^3 . de éter enfriado a -2°C se añade separadamente, gota a gota en 30 minutos y manteniendo el medio de reacción a 0°C aproximadamente, una solución de 47 g. de clorotioformiato de tricloroetilo en 200 cm^3 . de dioxan y 206 cm^3 . de sosa N. Se continúa la agitación a 20°C durante 5 ho-
25 ras y después se añaden 250 cm^3 . de agua destilada y se lava la mezcla obtenida 4 veces con 250 cm^3 . de éter. La fase acuosa se lleva a un pH de 2 con la adición de una solución -
al 10 % de ácido fosfórico y se extrae 4 veces con 200 cm^3 . de acetato de etilo. Los extractos se secan con sulfato de -
30 sodio en presencia de negro decolorante y después se concentran en seco a presión reducida (12 mm. de mercurio) a 50°C. Se



obtienen así 53 g. de aceite amarillo. Este aceite se recupera 2 veces con 500 cm³. de ciclohexano hirviendo. Se separa el insoluble por filtración. Por enfriamiento, el filtrado -
 5. deja cristalizarse un producto que se separa por filtración y se seca a presión reducida (0,3 mm. de mercurio) a 20°C. Se obtienen así 10,35 g. de tricloroetiloxitiocarbonil D α -fenilglicina. Las aguas madres de este producto se concentran en seco a presión reducida (12 mm. de mercurio) a 50°C; el
 10. residuo se recupera con 100 cm³. de cloruro de metileno y se añaden lentamente 400 cm³. de éter de petróleo (P.E. = 70 - 100°C); después de separación de los cristales por filtración se obtiene una segunda porción de 10,13 g. de tricloroetiloxitiocarbonil D α -fenilglicina con 135 - 138°C de temperatura de fusión.

15. Análisis:

Calculado %	C 38,56	H 2,94	N 4,09	S 9,36	Cl 31,04
Hallado	38,7	3,25	4,1	8,85	30,3

Poder giratorio:

$$\left[\alpha \right]_D^{20} = -1372,4 \text{ (c = 1, dimetilformamida)}$$

20. El cloroformiato de tricloroetilo puede prepararse de la forma siguiente:

1) A una solución de 95 cm³. de tiofosgeno en 2 litros de benceno, se añaden gota a gota durante 2 horas y manteniendo la temperatura a 20°C, una solución de 92 g. de tricloroetanol en una mezcla de 100 cm³. de piridina y 1 litro de benceno.
 25. Se continúa la agitación de la mezcla reaccional durante 16 horas a 20°C y después se añaden 15 g. de negro decolorante. La mezcla es agitada durante 15 minutos y después el insoluble se separa por filtración y se lava 4 veces con 100 -



5. cm^3 . de benceno. El filtrado se enfría a 0°C y después se lava 2 veces con 750 cm^3 . de agua helada. La fase orgánica se separa y después se seca en sulfato de sodio, concentrándose a presión reducida (12 mm. de mercurio) y a 40°C . El residuo se destila a presión reducida (12 mm. de mercurio). Se obtienen así 47 g. de clorotioformiato de tricloroetilo (P.E. $12 = 85^\circ\text{C}$).
10. 2) A una solución de 70,36 g. de D α -fenilglicina en 466 cm^3 . de sosa N, se añade en 5 minutos una solución de 159 g. de tiocarbonato de tricloroetilo en 800 cm^3 . de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agita a 20°C durante 16 horas y después se lleva a un pH cercano a 10 con la adición de 50 cm^3 . de sosa N y 400 cm^3 . de agua y se lava 4 veces con 600 cm^3 . de éter. Se acidifica la fase acuosa por adición de 510 cm^3 . de ácido clorhídrico N. Un aceite se decanta habiéndose extraído con 800 cm^3 . de éter. Los extractos orgánicos reunidos se lavan 3 veces con 400 cm^3 . de agua, se secan en sulfato de sodio y después se concentran en seco a presión reducida (12 mm. de mercurio) a una temperatura inferior a 30°C . -
15. Se obtienen así 154 g. de un aceite amarillo que se disuelve en 290 cm^3 . de cloruro de metileno. Se añade muy lentamente hasta empezar la cristalización, 1.100 cm^3 . de éter de petróleo (P.E. = $70 - 100^\circ\text{C}$) y después 1.180 cm^3 . de éter de petróleo (P.E. = $70 - 100^\circ\text{C}$). Después de media hora de agitación, los cristales que aparecen se separan por filtración, se lavan dos veces con 100 cm^3 . de éter de petróleo (P.E. = $70 - 100^\circ\text{C}$) y se secan a presión reducida (0,3 mm. de mercurio) a 20°C . Se obtienen así 76 g. de tricloroetiloxitiocarbonil D α -fenilglicina con temperatura de fusión de 140°C .
20. Concentrando los licores madres del producto precedente, se
- 25.
- 30.



obtiene una segunda porción de 30 g.

El tiocarbonato de tricloroetilo puede ser preparado de la manera siguiente:

5 A una solución de 95 cm³. de tiosfosgeno en 2 litros de benceno, se añade gota a gota en 2 horas y a 20°C una solución de 184 g. de tricloroetanol en una mezcla de 200 cm³. de piridina y 1 litro de benceno. Se continúa la agitación de la mezcla de la reacción durante 16 horas a 20°C, y después se añaden 15 g. de negro decolorante. La mezcla se agita durante 15 minutos y después se separa el insoluble por 10 filtración y se lava 4 veces con 100 cm³. de benceno. El filtrado se enfría a 0°C y después se lava 4 veces con 750 cm³. de agua helada. La solución orgánica se seca en sulfato de sodio y después se concentra a presión reducida (12 mm. de 15 mercurio) y a 40°C. El residuo se destila en vacío (12 mm. de mercurio). Se obtienen 164 g. de tiocarbonato de tricloroetilo (P.E.₁₂ = 150°C).

EJEMPLO 2.

20 A una solución de 2,37 g. de (bencil-2 hidroxil-2 oxo-5 fenil-4 tricloroetiloxitiocarbonil-3 imidazolidinil-1)-
-6 penicilinato de tricloroetilo en 15 cm³. de benceno, mantenido a unos 5°C, se añade una solución de 0,297 g. de ciclohexilamina en 3 cm³. de benceno. Se continúa la agitación 25 de la mezcla reaccional durante 1 hora a 5°C y después 2 horas a 20°C. La solución obtenida se cromatografía en una columna de Kieselgel Merck (0,05 - 0,20 mm., pH neutro) (diámetro de la columna 2 cm., altura 53 cm.). En primer lugar se eluye con 600 cm³. de benceno; el eluado correspondiente se 30 rechaza. A continuación se eluye con una mezcla benceno-aceta



to de etilo (98 - 2 en volumen) recogiendo fracciones de 20 cm³. Las fracciones 33 a 90 se reunen y concentran en seco a presión reducida (12 mm. de mercurio) a 30°C. Se obtiene así 1,94 g. de N-(tricloroetiloxitiocarbonil D α -fenilglicil) amino-6 penicilinato de tricloroetilo. Rf = 0,85 (gel de sílice; cloroformo - acetato de etilo (95 - 5 en volumen)).

5.

Poder rotatorio:

$$\left[\alpha \right]_D^{20} = -102^{\circ},3 \text{ (c = 1, dimetilformamida)}$$

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) =

10.

1,5 (s, 3H)-CH₃; 1,55 (s, 3H)-CH₃; 4,45 (s, 1H) H- en 3; 4,7 (s, 2H)-CH₂- en 3; 4,98 (AB, J = 12, 0,6H) Cl₃CCH₂OCS- forma B; 5,0 (s, 1,4H)Cl₃CCH₂OCS- forma A; 5,3 a 5,8 (mt, 3H)-CHCO-, H- en 5 y H- en 6; 6,4 (mt, 1H)-CSNH-; 7,35 (s, 5H)C₆H₅-; 7,7 (d, 1H)-CONH-.

15.

Espectro infrarrojo (determinación en solución en el bromoformo):

Las bandas características son las siguientes (expresadas en cm⁻¹):

1.785, 1.765, 1.695, 1.500, 830, 805.

20.

A una solución de 1,35 g. de N-(tricloroetiloxitiocarbonil D α -fenilglicil) amino-6 penicilinato de tricloroetilo en una mezcla de 50 cm³. de dioxano, 10 cm³. de ácido acético y 5 cm³. de agua refrigerada a -5°C, se añaden 3 g. de zinc activado (5 g. de zinc activado se preparan añadiendo 5 g. de zinc en polvo a una mezcla de 25 cm³. de ácido acético puro y 5 cm³. de agua; la mezcla se agita durante unos

25.

minutos y después se separa el zinc por filtración y se lava 5 veces con 25 cm³. de agua, cuidando que no se seque). Se



5. prosigue la agitación de la mezcla reaccional mantenida en unos -5°C durante una media hora y después se añaden otros 2 g. de zinc activado, continuando la agitación del medio reaccional mantenido a -5°C durante 1 hora. Se filtra la mezcla reaccional; el filtrado se acidifica hasta un pH de 1,5 por adición de ácido clorhídrico N helado, se lava 3 veces con 100 cm^3 de éter y después se satura en cloruro de sodio extrayéndose por último 10 veces con 50 cm^3 de metilisobutilcetona. Los extractos orgánicos se secan en sulfato de sodio y después se concentran en seco a presión reducida (12 mm. de mercurio) a 20°C . Se obtienen así 470 mg. de clorhidrato de ampicilina.

Rf = 0,15 (gel de sílice; acetona-ácido acético (95 - 5 en volumen)).

15. Espectro de resonancia magnética nuclear (D_2O).
1,35 (s, 6H)- CH_3 ; 4,32 (s, 1H)H- en 3; 5,1 (s, 1H)- CHCO- ; 5,4 (s, 2H)H- en 5 y H- en 6; 7,4 (s, 5H) C_6H_5 -.

20. Espectro infrarrojo (determinación a partir de comprimidos en mezcla con KBr): las bandas características son las siguientes (expresadas en cm^{-1}):

1.775 1.692 1.605 1.540 y 1.495

EJEMPLO 3.

25. A una solución de 1,34 g. de N-(tricloroetiloxitio carbonil D α -fenilglicil) amino-6 penicilinato de tricloroetilo en una mezcla de 40 cm^3 de tetrahidrofurano, 10 cm^3 de ácido acético y 1 cm^3 de agua enfriada a 0°C , se añaden 5 g. de zinc activado (preparado como se describe en el ejemplo 2). La mezcla reaccional mantenida a unos 0°C se agita durante un cuarto de hora y después se filtra; al filtrado -



- se le añaden 50 cm³. de agua y se extrae 3 veces con 50 cm³. de acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan dos veces con 20 cm³. de una solución saturada de cloruro sódico, se secan en sulfato sódico y se concentran en seco a presión reducida (12 mm. de mercurio) a 20°C. Se obtiene así el ácido N-(tricloroetiloxitiocarbonil D α -fenilglicil) amino-6 penicilánico.
- Rf = 0,74 (gel de sílice; acetona - ácido acético (95 - 5 en volumen)).
10. Espectro infrarrojo: (determinación en solución en bromoformo). las bandas características son las siguientes (expresadas en cm⁻¹):
- 1.775, 1.720, 1.685, 1.490, 830.
- A una solución de 1,16 g. de ácido N-(tricloroetiloxitiocarbonil D α -fenilglicil) amino-6 penicilánico en una mezcla de 50 cm³. de dioxano, 20 cm³. de ácido acético y 10 cm³. de agua enfriada a -5°C, se añaden 3,3 g. de zinc activado (preparado como se describe en el ejemplo 2). La mezcla reaccional se agita durante media hora, manteniéndola a -5°C, acto seguido se añaden 1,7 g. de zinc activado y se prosigue la agitación durante 1 hora manteniendo la temperatura a -5°C. Se filtra la mezcla reaccional, se acidifica el filtrado a un pH de 1,5 por adición de ácido clorhídrico N-helado, se lava 4 veces con 50 cm³. de éter, se satura en cloruro sódico y se extrae 10 veces con 50 cm³. de metilisobutilcetona. Los extractos orgánicos reunidos se secan en sulfato de sodio y se concentran en seco a presión reducida (12 mm. de mercurio) a 20°C. Se obtienen así 260 mg. de clorhidrato de ampicilina.
- 25.
30. Rf = 0,15 (gel de sílice; acetona-ácido acético (95 - 5 en -



volumen)).

EJEMPLO 4.

5 A una solución de 56,5 g. de éster fenacílico de -
la penicilina G en 1 litro de benceno anhidro mantenida a 5º
C, se añaden 40 cm³. de piridina y después, gota a gota, du-
rante 1 hora y media y a una temperatura de cerca de -5º C -
una solución de 27,5 g. de pentacloruro de fósforo en 300 -
cm³. de tolueno anhidro. La mezcla reaccional se agita duran-
10 te 1 hora a una temperatura de -5º C, y después se filtra rá-
pidamente, vertiéndose el filtrado en 600 cm³. de agua helada.
La fase orgánica separada se lava con 250 cm³. de una so-
lución helada y saturada de cloruro sódico, 250 cm³. de una
solución acuosa helada al 5 % de bicarbonato sódico y 250 -
15 cm³. de una solución helada y saturada de cloruro sódico, y
después se seca en sulfato de magnesio a 0º C. Después de fil-
tración, se añade durante unos minutos una solución de 38,05
g. de tricloroetiloxitiocarbonil D α -fenilglicinato de pota-
sio en 350 cm³. de acetonitrilo. Se continúa la agitación de
20 la mezcla reaccional a 20º C y después se la concentra en se-
co a presión reducida (12 mm. de mercurio) y a 30º C. El re-
siduo obtenido se recupera con 100 cm³. de benceno. Se sepa-
ra el insoluble por filtración y se cromatografía el filtra-
do en una columna de Kieselgel Merck (0,05 - 0,20 mm., pH neu-
25 tro) (diámetro de la columna: 6 cm.; altura 37 cm.). En pri-
mer lugar se eluye con 500 cm³. de benceno; se rechaza el -
correspondiente eluado. A continuación se eluye con una mez-
cla de benceno - acetato de etilo (96 - 4 en volumen) reco-
giéndose fracciones de 125 cm³.; las fracciones 10 a 60 son
30 reunidas y concentradas en seco a presión reducida (12 mm.



de mercurio) a 30°C. Se obtienen así 35 g. de (bencil-2 hidroxi-2 oxo-5 fenil-4 tricloroetiloxitiocarbonil-3 imidazolidinil-1)-6 penicilinato de fenacilo.

Rf = 0,61 (gel de sílice; cloroformo - acetato de etilo (80 - 20 en volumen)).

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃).

1,45 (s, 3H)-CH₃; 1,6 (s, 3H)-CH₃; 3,3 y 4,5 (AB, J = 14, 2H) -CH₂- en 2'; 4,1 (s, 1H)-CH- en 4'; 4,35 y 5,05 (AB, J = 12, 2H)Cl₃CCH₂OCS-; 4,55 (s, 1H) H- en 3; 5,1 (d, J = 4, 1H) H- en 5; 5,2 a 5,7 (mt, 3H) H- en 6 y -CH₂- en 3; 6,45 (s, 1H)-OH; 7,0 y 7,6 (mt, 13H) C₆H₅ y aromático en (3 del CO-; 7,6 a 8,0 (mt, 2H) aromáticos en α del -CO-.

Espectro infrarrojo (determinación en solución de bromoformo).

Las bandas características son las siguientes (expresadas en cm⁻¹):

1.790, 1.745, 1.700, 1.460 y 815.

Por otra parte, las fracciones 6l y siguientes de la cromatografía precedente, se reúnen, concentradas en seco a presión reducida (12 mm. de mercurio) a 30°C; se recuperan así 16 g. de éster fenacílico de la penicilina G.

EJEMPLO 5.

A una solución de 7,76 g. de (bencil-2 hidroxi-2 oxo-5 fenil-4 tricloroetiloxitiocarbonil-3 imidazolidinil-1)-6 penicilinato de fenacilo en 150 cm³. de benceno, se añaden gota a gota en 30 minutos una solución de 0,99 g. de ciclohexilamina en 10 cm³. de benceno. Se continúa la agitación de la mezcla reaccional durante 2 horas y media a 20°C y acto seguido se lava la mezcla de la reacción con 50 cm³. de ácido fosfórico helado al 10 % y 5 veces con 50 cm³. de agua helada.



La fase orgánica se seca en sulfato sódico y se concentra en seco a presión reducida (12 mm. de mercurio) a 30°C. Se recupera el residuo con 100 cm³. de éter, se separa el insoluble por filtración y se concentra el filtrado en seco a presión reducida (12 mm. de mercurio) a 30°C. Se recupera el residuo con 50 cm³. de benceno y se cromatografía la solución así obtenida con una columna de 60 g. de Kieselgel Merck (0,05 - 0,20 mm., pH neutro) (diámetro de la columna: 2,5 cm., altura: 30 cm.). Se eluye en primer lugar con 2 litros de benceno; se rechaza el eluado correspondiente; a continuación se eluye sucesivamente con 2 litros de benceno que contiene 1 % de acetato de etilo, dos litros de benceno que contienen 1,5 % de acetato de etilo y 2 litros de benceno que contienen 2 % de acetato de etilo, recogiendo fracciones de 50 cm³. Las fracciones 32 a 87 se reúnen y concentran en seco a presión reducida (12 mm. de mercurio) a 30°C. Se obtienen así 4,4 g. de N-(tricloroetiloxitiocarbonil- D α -fenilglicil) amino-6 penicilinato de fenacilo.

Rf = 0,61 (gel de sílice; cloroformo - acetato de etilo (80-20 en volumen)).

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃).

1,62 (s, 6H)-CH₃; 4,45 (s, 1H) H- en 3; 4,98 (AB, J = 12, 0,6 H) Cl₃CCH₂OCS- forma B; 5,0 (s, 1,4H) Cl₃CCH₂OCS- forma A; 5,3 a 5,8 (mt, 5H)-CHCO-, H- en 5, H- en 6 y -CH₂- en 3; 6,4 (masivo, 1H)-NHCS-; 7,1 a 7,6 (mt, 9H) aromáticos en β - del CO, C₆H₅- y -CONH-; de 7,6 a 7,9 (mt, 2H) aromáticos en α - del -CO-.

Espectro infrarrojo (determinación en solución de bromoformo)

las bandas características son las siguientes (expresadas en cm⁻¹):



1.785, 1.755, 1.700, 1.495 y 830.

5. A una solución de 0,66 g. de N-(tricloroetiloxitio carbonil D α -fenilglicil) amino-6 penicilinato de fenacilo en 5 cm³. de dimetilformamida enfriada a 10°C, se añaden 0,14 g. de trifenolato sódico. La mezcla reaccional, mantenida entre 15 y 20°C, se agita durante 4 horas, a continuación se vierte en una mezcla de 500 cm³. de agua, 0,2 cm³. de ácido fosfórico a 80 % y 100 cm³. de acetato de etilo enfriado a 0°C. La fase orgánica se separa y se lava 5 veces por 25 cm³.
10. de una solución saturada de cloruro de sodio secado sobre sulfato sódico y después se vierte en 600 cm³. de éter de petróleo (P.E. = 45 - 60°C). El precipitado aparecido se separa por filtración y se seca a presión reducida (0,3 mm. de mercurio) a 20°C. Se obtienen así 124 mg de ácido N-(tricroetiloxitio carbonil D α -fenilglicil) amino-6 penicilánico. Rf = 0,75 (gel de sílice; acetona - ácido acético (95 - 5 en volumen)).
- 15.

20. El producto obtenido, tratado en las condiciones descritas en el ejemplo 3, suministra el clorhidrato de ampicilina.

EJEMPLO 6.

25. A una solución de 51,2 g. de éster bencílico de la penicilina G en una mezcla de 400 cm³. de benceno anhidro y 200 cm³. de tolueno anhidro, mantenido a -10°C, se añaden - 38,9 cm³. de piridina, y después se añaden gota a gota durante 40 minutos y a una temperatura comprendida entre -10°C y -2°C una solución de 26,2 g. de pentacloruro de fósforo en 350 cm³. de tolueno anhidro. La mezcla reaccional se agita durante 1 hora a una temperatura cercana a los -5°C, y des-



pués se vierte en 1.500 cm³. de agua helada. La fase orgánica separada se lava sucesivamente con 250 cm³. de una solución helada y saturada de cloruro sódico, 500 cm³. de una solución acuosa helada al 5 % de bicarbonato sódico y 250 cm³. de una solución helada saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se seca en sulfato de magnesio a 0°C. Después de la filtración añadimos en algunos minutos una solución de 41 g. de tricloroetiloxitiocarbonil D α -fenilglicinato potásico - en 550 cm³. de acetonitrilo. Se prosigue la agitación de la mezcla reaccional durante 16 horas a 20°C. El precipitado aparecido se separa por filtración y el filtrado se concentra en seco a presión reducida (12 mm. de mercurio) a 30°C. El residuo obtenido se disuelve en 500 cm³. de benceno y se cromatografía en una columna de 500 g. de Kieselgel Woelm (0,05 - 0,20 mm. pH neutro) (diámetro de la columna: 6 cm.; altura 35 cm.). En primer lugar se eluye con 500 cm³. de benceno; se rechaza el eluado correspondiente. A continuación se eluye con una mezcla de benceno - acetato de etilo (96 - 4 en volumen) recogiéndose fracciones de 100 cm³. Las fracciones de 10 a 43 se reúnen y concentran en seco a presión reducida (12 mm. de mercurio) a 30°C. Se obtienen así 53,2 g. de (benzil-2 hidroxil-2 oxo-5 fenil-4 tricloroetiloxitiocarbonil-3 imidazolidinil-1)-6 penicilinato de bencilo.

Rf = 0,80 (gel de sílice; cloroformo - acetato de etilo (85-15 en volumen)).

Análisis:

Calculado %: C 54,52 H 4,28 N 5,61 S 8,57 Cl 14,20

Hallado: 54,6 4,55 5,65 8,75 14,10

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃).

1,42 (s, 6H)-CH₃; 3,3 y 4,5 (AB, J = 14, 2H)-CH₂- en 2'; 4,1



(s, 1H)-CH- en 4'; 4,45 (s, 1H) H- en 3; 4,38 y 5,05 (AB, J = 12, 2H) Cl₃CCH₂OCS-; 5,1 (s, 2H)-CH₂- en 3; 5,1 (d, J = 4, 1H) H- en 5; 5,5 (d, J = 4, 1H) H- en 6; 6,45 (s, 1H)-OH; 7,0 a 7,4 (mt, 15H)-C₆H₅.

5. Espectro infrarrojo: (determinación en solución de bromoformo). Las bandas características son las siguientes (expresadas en cm⁻¹):

1.790, 1.740, 1.455 y 815.

EJEMPLO 7.

10. A una solución de 7,48 g. de (bencil-2 hidroxí-2 oxo-5 fenil-4 tricloroetiloxitiocarbonil-3 imidazolidinil-1)-6 penicilinato de bencilo en 150 cm³. de benceno mantenido a 20°C, se añade una solución de 0,99 g. de ciclohexilamina de 10 cm³. de benceno. Se continúa la agitación de la mezcla reaccional durante 2 horas y media a 20°C, y después se cromatografía la solución obtenida en una columna de Kieselgel Merck (0;05 - 0,20 mm.; pH neutro) (diámetro de la columna 5 cm.; altura 25 cm.) eluyendo con una mezcla de benceno - acetato de etilo (98 - 2 en volumen) y recogándose fracciones de 120 cm³. Las fracciones 13 a 64 se reúnen y concentran en seco a presión reducida (12 mm. de mercurio) a 30°C. Se obtienen así 5,7 g. de N-(tricloroetiloxitiocarbonil Dα -fenil glicil) amino-6 penicilinato de bencilo.
20. Rf = 0,77 (gel de sílice; cloroformo - acetato de etilo (85-15 en volumen)).
- 25.

Análisis:

Calculado %:	C 49,49	H 4,15	N 6,66	S 10,16	Cl 16,85
Hallado:	49,85	4,15	6,25	9,5	15,9



Poder rotatorio:

$$\left[\alpha \right]_D^{20} = + 1319,3 \text{ (c = 1,4, dimetilformamida)}$$

5 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃).

1,35 (s, 3H)-CH₃; 1,45 (s, 3H)-CH₃; 4,28 (s, 1H) H- en 3; -
4,98 (AB, J = 12, 0,6H) Cl₃CCH₂OCS- forma B; 5,0 (s, 1,4H)
Cl₃CCH₂OCS- forma A; 5,2 a 5,8 (mt, 3H)-CHCO-, H- en 5 y H-
en 6; 6,3 (masivo, 1H)-CSNH-; 7,1 a 7,4 (mt, 10H)C₆H₅-; 7,65
10 (d, 1H)-CONH-.

Espectro infrarrojo (determinación en solución de bromoformo) las bandas características son las siguientes (expresadas en cm⁻¹):

1.775, 1.740, 1.690, y 825.

15 A una solución de 2,53 g. de N-(tricloroetiloxitio carbonil D α-fenilglicil) amino-6 penicilinato de bencilo - en 40 cm³. de dioxano, se añade una mezcla de 15 cm³. de - agua destilada, 4 g. de acetato de sodio y 10 cm³ de ácido - acético puro. Se enfría a 0°C la mezcla reaccional y en 2 mi
20 nutos se añaden 12 g. de zinc activado (preparado como en el ejemplo 2) y se continúa la agitación de la mezcla reaccional durante una media hora manteniendo la temperatura de la mezcla reaccional a 0°C aproximadamente. Al filtrado obtenido - después de filtración se le añaden 250 cm³ de agua helada; la
25 fase acuosa se lava 4 veces con 100 cm³ de acetato de etilo. Los extractos así obtenidos reunidos se lavan sucesivamente 2 veces con 50 cm³ de una solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico mas dos veces con 50 cm³ de cloruro sódico y se secan con sulfato de magnesio concentrándose en seco a presión reducida (12 mm. de mercurio) a 30°C. Se recupera el residuo obte
30



nido con 100 cm³ de ácido acético al 1 %, se agita la mezcla durante 1 hora y media, se separa el insoluble por filtración y después se añaden el filtrado 25 cm³ de una solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico y se extrae 4 veces con 100 cm³ de éter. Los extractos así obtenidos se secan en sulfato de magnesio. Se concentra en seco a presión reducida (12 mm. de mercurio) a 30°C. De esta forma se obtienen 875 mg. de N-(D α -fenilglicil) amino-6 penicilinato de bencilo.

Análisis:

10 Calculado %: C 62,85 H 5,73 N 9,56 S 7,30
Hallado: 62,95 6,05 9,55 7,0

Poder rotatorio:

15
$$\left[\alpha \right]_D^{20} = + 122^{\circ},6 \text{ (c = 1, dimetilformamida)}$$

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃).

1,4 (s, 3H)-CH₃; 1,6 (s, 3H)-CH₃; 1,74 (s ancho, 2H)-NH₂; -
4,4 (s, 1H) H- en 3; 4,5 (s, 1H)-CH-CO-; 5,1 (s, 2H)-CH₂- en
3; 5,45 (s, 1H) H- en 5; 5,5 (dd, J = 4, 1H) H- en 6; 7,3 (s,
20 10H) C₆H₅-; 7,8 (masivo, 1H)-CONH-.

Espectro infrarrojo (determinación en solución de bromoformo): las bandas características son las siguientes (expresadas en cm⁻¹):

1.780, 1.740, 1.680 y 1.495.

25 EJEMPLO 8.

A una solución de 3,4 cm³ de dimetilformamida en 230 cm³ de benceno a 30°C, se añaden 4,4 g. de fosgeno en un período de 50 minutos. Al terminar la adición del fosgeno se mantiene con una buena agitación durante 15 minutos, después se hace pasar una rápida corriente de nitrógeno con el

30



- fin de eliminar el fosgeno no transformado. Se añade a continuación a la suspensión blanca así obtenida y mantenida a 30°C, 1,6 cm³. de piridina y después 4,65 g. de éster tricloroetílico de la penicilina G en solución de 10 cm³. de cloruro de metileno. Se deja en agitación durante 5 horas; después de agitación rápida en "clarcel" el filtrado se lava 2 veces con un total de 4 cm³. de una solución saturada de cloruro de sodio frío y después una vez con 25 cm³. de una solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico helado y por último otras 2 veces con un total de 50 cm³. de la solución total de cloruro sódico. El filtrado se seca en sulfato sódico y después se vierte en una solución de 3,42 g. de tricloroetiloxitio-carbonil D fenilglicina en 20 cm³. de acetonitrilo, tratada previamente con 1,4 cm³. de trietilamina anhidra. Se deja reaccionar durante 15 horas, se filtra el cloruro de trietilamonio y se cromatografía el filtrado en 75 g. de sílice Merck (0,05 - 0,20 mm., pH neutro). Se obtienen así 5,4 g. de (bencil-2 hidroxil-2 oxo-5 fenil-4 tricloroetiloxitio-carbonil-3 imidazolidinil-1)-6 penicilinato de tricloroetilo.

20.

EJEMPLO 9.

- Una solución de 1,87 g. de éster tricloroetílico de la penicilina G, 0,7 cm³. de piridina anhidra en 72 cm³. de tolueno y 4 cm³. de benceno se vierte, bajo agitación y durante 50 minutos a 24°C, en una suspensión de 2,05 g. de complejo dimetilformamida - cloruro de tionilo en 15 cm³. de benceno. La mezcla se agita durante 24 horas. Se obtiene una suspensión marrón. La mezcla se enfría a unos 3°C y se lava después de decantación sucesivamente con unas soluciones heladas de cloruro sódico saturado (2 veces con un total de 20

25.



- cm³.) y después de bicarbonato sódico al 5 % (1 vez con 10 cm³.) y por último con cloruro sódico saturado (2 veces con un total de 20 cm³.). La fase orgánica se seca en sulfato sódico. Después de filtración se le añade rápidamente a unos -
5. 20°C una solución de 1,52 g. de tricloroetiloxitiocarbonil D fenilglicinato potásico en 12 cm³. de acetonitrilo. Se mantiene la mezcla en agitación a 20°C durante 15 horas y después se concentra en seco a presión reducida, a 30°C. El residuo obtenido se recupera con 5 cm³. de benceno. Se cromatografía la solución obtenida en una columna de 48 g. de -
10. Kieselgel Merck (0,05 - 0,20 mm., pH neutro) (diámetro de la columna 2 cm.; altura: 31 cm.), eluyendo con la mezcla benceno - acetato de etilo (99 - 1 en volumen). Después de concentración de los eluidos se obtienen 2,35 g. de (bencil-2
15. hidroxil-2 oxo-5 fenil-4 tricloroetiloxitiocarbonil-3 imidazolidil-1)-6 penicilinato de tricloroetilo.

El complejo dimetilformamida - cloruro de tionilo puede prepararse de la manera siguiente:

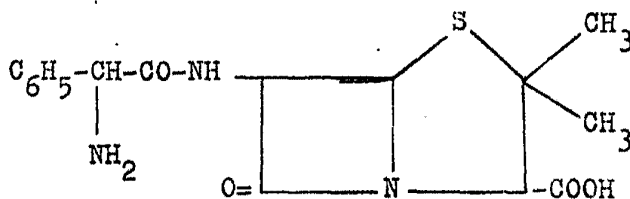
- Al abrigo de la humedad y a unos 20°C se añade durante unos 15 minutos una solución de 1,9 cm³. de cloruro de tionilo (recién destilado) en 5 cm³. de benceno anhidro a -
20. una mezcla de 1,8 cm³. de dimetilformamida y 20 cm³. de benceno. Después de 30 minutos de agitación a unos 20°C se concentra la mezcla en seco a presión reducida (3 mm. de mercurio); el residuo obtenido se recupera con 20 cm³. de benceno y la mezcla se concentra de nuevo en seco a presión reducida; esta operación se repite a continuación otras dos veces. El residuo finalmente obtenido se lava por decantación
25. 5 veces con un total de 100 cm³. de benceno y el precipitado
30. obtenido finalmente se seca a presión reducida.



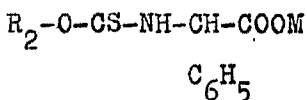
N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Francia con el nº 73 05667 de 16 de febrero de 1973; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR AMPICILINA; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para preparar ampicilina, de fórmula:

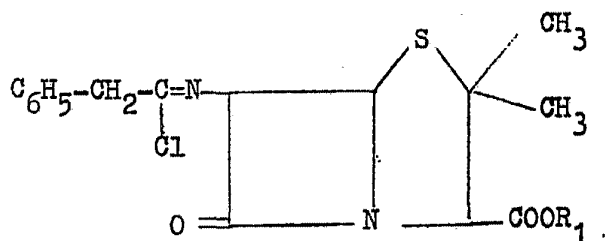


caracterizado porque en una primera etapa, se hace reaccionar un derivado de la fenilglicina, de fórmula general:

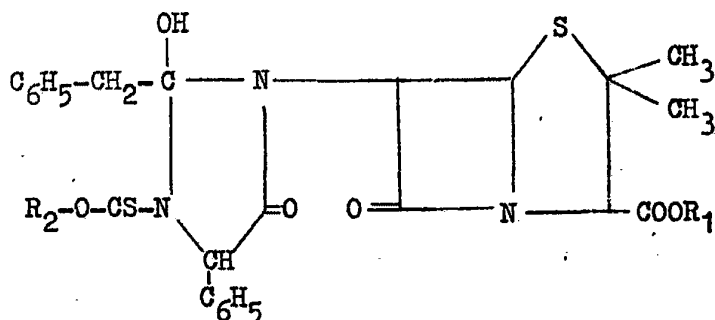


en la que R_2 representa un radical fuertemente electroatractivo y M representa un átomo de metal alcalino ó un radical amonio terciario alifático ó cíclico, cuyas porciones alquilo contienen de 1 a 4 átomos de carbono, con un derivado de la penicilina G de fórmula general:

kg



en la que R_1 representa un radical protector de la función ácida, para obtener un derivado de penicilina G, de fórmula general:



en la que R_1 y R_2 se definen como anteriormente; y en una segunda etapa, el derivado de penicilina G resultante se trata en medio básico y a continuación se eliminan las agrupaciones protectoras R_1- y $R_2-O-CS-$, para obtener la ampicilina.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en los productos de partida, el radical R_1 se escoge entre los radicales bencilo, paranitrobencilo, tricloroetilo, tritilo, dimetilsililo, trimetilsililo, fenacilo, parabromofenacilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoilo, succinilo, metansulfonilo, paratoluensulfonilo, metilfosfinilo, metoxifosfinilo, dimetilfosfinilo, dimetoxifosfinilo, cloroetoxifosfinilo, dicloroetoxifosfinilo, fenilfosfinilo, fenoxifosfinilo, difenilfosfinilo, difenoxifosfinilo,

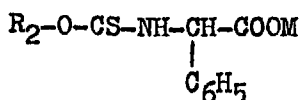
kg



metil-4 dioxafosforano-1,3,2-ilo, dioxafosfirano, 2-ilo y benzodioxafosfol-1,3,2-ilo y el radical R_2 representa un radical $Y_{3-n}CH_n-CH(R)-$ en el que Y es un átomo de halógeno, n es igual a 0, 1 ó 2 y R representa un átomo de hidrógeno o el radical fenilo.

5.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado de la fenilglicina de fórmula general:



10.

en la que R_2 y M se definen como en la reivindicación 1, es un derivado de la D fenilglicina.

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque el derivado de la fenilglicina es una sal de metal alcalino o la sal de trietilamonio y R_2 se define como en la reivindicación 2.

15.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el tratamiento básico, de la segunda etapa, se efectúa en agua, en una mezcla hidroorgánica o en un disolvente orgánico.

20.

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la base utilizada, en la segunda etapa, se escoge entre las aminas primarias, secundarias y las dialquilaminoalquilaminas,

25.

7.- Procedimiento para preparar ampicilina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 29 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 FEB. 1974

RHONE-POULENC S.A.

L. GOMEZ ACEDO Y MODESTO

p. p. Firmado: L. Gasta Fernández