

13203
Ing. Gr/L
EX-YU



431320

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

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

KRKA

tovarna farmacevtskih in kemičnih izdelkov

entidad yugoslava, domiciliada en Komandanta
Staneta 19, Novo Mesto, Yugoslavia, rela-
tiva a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DEL ACI
DO 6- \overline{D} (-)-ALFA-AMINOFENILACETAMIDO $\overline{7}$ -PENI-
CILANICO"

=====

Inventor: Miha Japelj

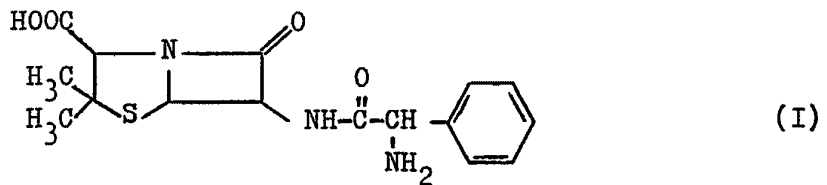
Prioridad: Solicitud de patente en Yugoslavia nº
P 2804/73 de fecha 26 Octubre 1973.



Int. Cl. CO7D/A61K

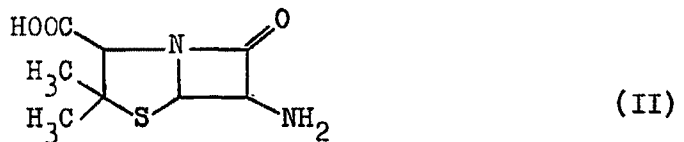
MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para la fabricación de ácido 6- \sqrt{D} (-)-alfa-aminofenilacetamido-7-penicilánico de la fórmula I - - - - -

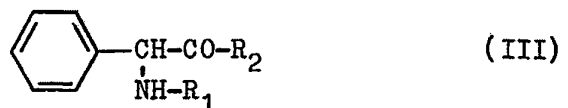


5. El compuesto de la fórmula I se prepara, según el procedimiento de la invención, por - - - - -

a) condensación del ácido 6-aminopenicilánico de la fórmula II - - - - -



con una D-fenilglicina substituida de la fórmula general III





en la cual - - - - -

- R₁ significa un grupo 2-(1-carbalcoxi)-propenilo, un grupo 2-(1-alquilcarbonil)-propenilo o un átomo de hidrógeno,
- R₂ significa un grupo oxicarbetoxi, un grupo oxiacilo, un grupo cianometileno, un grupo p-nitrofenilo, un grupo 2,4,5-triclorofenilo o un átomo de halógeno, - - - - -

R₁ y R₂, tomados conjuntamente, forman un grupo oxicarbonilo; - - - - -

- b) extracción con un hidrocarburo clorado inerte de 1 a 2 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos de cloro, y - - - - -

c) tratamiento con alcoholes alifáticos primarios o secundarios de 1 a 4 átomos de carbono. - - - - -

- 15. La reacción de la condensación se realiza en disoluciones acuosas de cetonas alifáticas con C₃₋₆, preferentemente en acetona o metilisobutilcetona, dentro de la gama de temperaturas de -60 a -30°C. La reacción de condensación se realiza convenientemente en presencia de un catalizador orgánico azoheterocíclico, preferentemente N-metilmorfolina o N-etilpiperidina. - - - - -

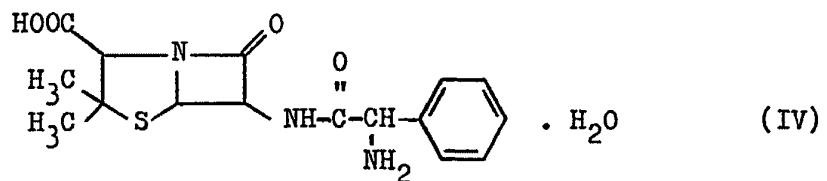
- 20. Debido a que las necesidades de la farmacología no permiten una cantidad alta de D-fenilglicina en el producto final, debe eliminarse en la medida de lo posible. Esto se logra separando la D-fenilglicina no reaccionada por



5. medio de la extracción con disolventes orgánicos clorados que contienen de 1 a 2 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos de cloro, preferentemente con cloruro de metileno o cloroformo. La extracción se realiza mejor en un medio más bien ácido y dentro de los límites de temperatura de -10 a +10°C. La disolución extraída se purifica adicionalmente por tratamiento con alcoholes alifáticos primarios o secundarios, que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente con isopropanol, dentro de la gama de temperatura de 50 a 100°C, en un medio ligeramente ácido. - - - - -

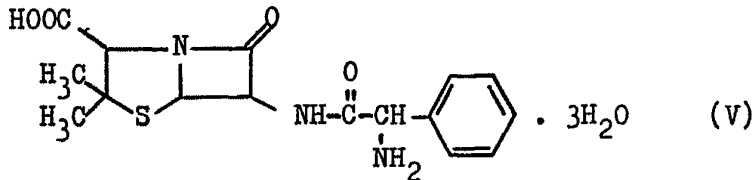
15. El compuesto de la fórmula I es una penicilina se misintética que tiene una amplia gama de actividad antibiótica y que es resistente a los ácidos y a la enzima penicilasa. Se utiliza en medicina, principalmente en el tratamiento de infecciones gastrointestinales, pulmonares o urinarias. El compuesto es conocido y se describe en la literatura técnica (K.E. Price, A. Guorevitch, L.C. Cheney; Antimicrob. Agents Chemother., 1966, 670, etc.). - - - - -

20. De manera general se obtiene el ácido 6- \sqrt{D} (-)-al-fa-aminofenilacetamido $\sqrt{7}$ -penicilánico en forma de un monohidrato de la fórmula IV - - - - -





y en forma de un trihidrato de la fórmula V - - - - -



5. La forma anhidra del ácido 6- \overline{D} (-)-alfa-aminofenilacetamido- $\overline{7}$ -penicilánico ha sido preparada hasta ahora sintetizando las formas hidratadas, definidas por las fórmulas IV y V, que se deshidrataban a una temperatura de 50 a 80°C en disolventes orgánicos o en mezclas de disolventes orgánicos con agua. - - - - -

10. Recientemente se ha descubierto que el ácido 6- \overline{D} (-)-alfa-aminofenilacetamido- $\overline{7}$ -penicilánico anhidro, caracterizado por la fórmula I, es más estable y proporciona niveles sanguíneos más altos en la terapia humana, en comparación con las formas hidratadas definidas por las fórmulas IV y V. Por ello, la forma anhidra es cada vez más importante en terapia humana. - - - - -

15. El procedimiento según la invención conduce directamente al ácido 6- \overline{D} (-)-alfa-aminofenilacetamido- $\overline{7}$ -penicilánico puro y anhidro. Es más económico y más simple que los procedimientos de la técnica anterior debido a que evita el largo aislamiento de las formas hidratadas. El procedimiento según la invención da mayores rendimientos que los procedi-

20.



mientos de la técnica anterior; el producto final, en forma pura, contiene menos de 1% en peso de la mezcla indeseable de D-fenilglicina. - - - - -

5. El procedimiento se ilustra pero no está limitado por los siguientes Ejemplos: - - - - -

Ejemplo 1

10. Se suspenden 120 g (0,55 moles) de ácido 6-aminopenicilánico en 200 ml de agua destilada y se disuelven en 85 ml de trietilamina a una temperatura de 0 a 10°C con un pH de 8,4. - - - - -

Se añaden 200 ml de acetona a la disolución y se enfría a una temperatura de -15°C. - - - - -

15. Se suspenden 185,2 g (0,65 moles) de la sal potásica de N-[2-(1-carboxietil-1-propenil)]-D-fenilglicina en 1620 ml de acetona, se enfrían a -57°C y se añaden 56,4 ml (0,55 moles) de etilclorocarbonato. La mezcla se agita durante 15 minutos a -57°C y subsiguientemente se añaden 0,42 ml de N-metilmorfolina, se prosigue la agitación durante 40 minutos y luego se añade la disolución de ácido 6-aminopenicilánico en una porción. - - - - -

20. La mezcla se mantiene a -45°C con agitación durante una hora, se filtra sobre Celite y se lava dos veces con 200 ml de acetona. El filtrado se diluye con 385 ml de agua destilada, después de lo cual, durante una hora, la tempera



- tura del filtrado se mantiene a 0°C y se baja el pH a 1,35 con HCl concentrado. La disolución acuosa se extrae con 1,5 l de cloruro de metileno a 0°C, se separa la fase acuosa, a lo que sigue la adición de amoníaco diluido (27% en peso)
5. hasta que se alcanza un pH de 5,1 y luego se añaden 650 ml de isopropanol. La disolución se calienta hasta el punto de ebullición, se refluye durante 30 minutos a 73°C, se enfría a 0°C, el producto separado se filtra y se lava dos veces con porciones de 20 ml de agua destilada, se seca al vacío
10. (50 mm. Hg) a 45°C y se obtienen 103 g (53,2%) del ácido 6-
 -D(-)-alfa-aminofenilacetamido-7-penicilánico puro y anhidro, p.f. 202 a 204°C. - - - - -

Otras características:

- | | | |
|-----|---------------------------------|-------|
| | Humedad (K. Fischer) | 0,3% |
| 15. | Contenido de D-fenilglicina | 0,5% |
| | Titulación microbiológica (FDA) | 99,5% |

Ejemplo 2

- Se suspenden 120 g (0,55 moles) de ácido 6-amino-
 penicilánico en 20 ml de agua destilada y se disuelven en
 20. 85 ml de trietilamina a una temperatura de 0 a +10°C con un pH de 8,4. Se añaden a la mezcla 200 ml de acetona y se enfría a una temperatura de -15°C. - - - - -

Se suspenden 185,2 g (0,65 moles) de la sal potásica de N-2-(1-carboxietil-1-propenil)-7-D-fenilglicina en



1620 ml de acetona y se enfrían a una temperatura de -57°C , a lo que sigue la adición de 56,4 ml (0,55 moles) de etilclorocarbonato. La mezcla se agita durante 15 minutos a -57°C , luego se añaden 0,42 ml de N-metilmorfolina, se prosigue la agitación durante otros 40 minutos y después de ello se añade la disolución de ácido 6-aminopenicilánico en una porción. - - - - -

La mezcla se agita durante una hora a -45°C , se filtra sobre Celite y se lava dos veces con 200 ml de acetona. El filtrado se diluye con 385 ml de agua destilada, después de lo cual y durante una hora la temperatura del filtrado se mantiene a 0°C y se baja el pH a 1,35 con HCl concentrado. La disolución acuosa se extrae con 1,5 l de cloruro de metileno a 0°C , se separa la fase acuosa a lo que sigue la adición de amoníaco diluido (27% en peso) hasta que se alcanza el pH de 5,1 y después se añaden 650 ml de n-propanol. La disolución se calienta hasta el punto de ebullición, se refluje durante 30 minutos a 73°C , se enfría a 0°C , el producto separado se filtra y se lava dos veces con porciones de 20 ml de agua destilada, se seca al vacío (50 mm. Hg) a 45°C y se obtienen 85 g (43,8%) del ácido 6- α -(-)-alfa-aminofenilacetamido-penicilánico puro y anhidro, p.f. 202 a 204°C . - - - - -

Otras características:

25.	Humedad (K. Fischer)	0,8%
	Contenido de D-fenilglicina	0,7%
	Titulación microbiológica (FDA)	99,9%



Ejemplo 3

5. Se suspenden 120 g (0,55 moles) de ácido 6-amino-
penicilánico en 200 ml de agua destilada y se disuelven en
85 ml de trietilamina a una temperatura de 0 a +10°C y con
un pH de 8,4. Se añaden a la disolución 200 ml de acetona y
se enfría a una temperatura de -15°C. - - - - -

10. Se suspenden 185,2 g (0,65 moles) de la sal potásica de N- α -(1-carboxietil-1-propenil)-D-fenilglicina en
1620 ml de acetona y se enfría a -57°C, a lo que sigue la
adición de 56,4 ml (0,55 moles) de etilclorocarbonato. La
mezcla se agita durante 15 minutos a -57°C, y luego se añaden
0,42 ml de N-metilmorfolina, continuándose la agitación
durante otros 40 minutos, después de lo cual se añade la disolución
de ácido 6-aminopenicilánico en una porción. - - -

15. La mezcla se agita durante una hora a -45°C, se
filtra sobre Celite y se lava dos veces con 200 ml de acetona.
El filtrado se diluye con 385 ml de agua destilada, después de lo cual
y durante una hora se mantiene la temperatura del filtrado a 0°C
y se baja el pH a 1,35 con HCl concentrado. La disolución acuosa se
extrae con 1,5 l de cloruro de metileno a 0°C, la fase acuosa se
separa y se añade amoníaco diluido (27% en peso) hasta que se alcanza
el pH de 5,1, después de lo cual se añaden 700 ml de etanol. La
disolución se calienta hasta el punto de ebullición, se refluje
durante 30 minutos a 73°C, se enfría a 0°C, el producto precipitado
se filtra y se lava dos veces con porciones de 20



ml de agua destilada, se seca al vacio (50 mm. Hg) a 45°C y se obtienen 98 g (50,5%) del ácido 6- β (-)-alfa-aminofenilacetamido- γ -penicilánico puro y anhidro, p.f. 202 a 204°C. -

Otras características:

- | | | |
|----|---------------------------------|-------|
| 5. | Humedad (K. Fischer) | 1,0% |
| | Contenido de D-fenilglicina | 0,5% |
| | Titulación microbiológica (FDA) | 99,7% |

Ejemplo 4

10. Se suspenden 120 g (0,55 moles) de ácido 6-aminopenicilánico en 200 ml de agua destilada y se disuelven en 85 ml de trietilamina a una temperatura de 0 a +10°C y con un pH de 8,4. Se añaden a la disolución 200 ml de acetona y se enfría a una temperatura de -15°C. - - - - -

15. Se suspenden 185,2 g (0,65 moles) de la sal potásica de N- β -(1-carboxietil-1-propenil)- γ -D-fenilglicina en 1620 ml de acetona y se enfría a -57°C, a lo que sigue la adición de 56,4 ml (0,55 moles) de etilclorocarbonato. La mezcla se agita durante 15 minutos a -57°C y luego se añaden 0,42 ml de N-metilmorfolina, continuándose la agitación durante otros 40 minutos, después de lo cual se añade la di-

20. solución de ácido 6-aminopenicilánico en una porción. - - -

La mezcla se agita durante una hora a -45°C, se filtra sobre Celite y se lava dos veces con 200 ml de acetona. El filtrado se diluye con 385 ml de agua destilada, des



24

- pués de lo cual y durante una hora se mantiene la temperatura del filtrado a 0°C y se baja el pH a 1,35 con HCl concentrado. La disolución acuosa se extrae con 1,5 l de cloruro de metileno a 0°C, la fase acuosa se separa a lo que sigue
5. la adición de amoníaco diluido (27% en peso) hasta que se alcanza el pH de 5,1, después de lo cual se añaden 600 ml de metanol. La disolución se calienta hasta el punto de ebullición, se refluje durante 30 minutos a 73°C, se enfría a 0°C, el producto separado se filtra, se lava dos veces con
10. porciones de 20 ml de agua destilada, se seca al vacío (50 mm. Hg) a 45°C y se obtienen 80 g (41,3%) del ácido 6-D(-)-alfa-aminofenilacetamido-penicilánico puro y anhidro, p.f. 202 a 204°C. - - - - -

Otras características:

15. Humedad (K. Fischer) 0,8%
 Contenido de D-fenilglicina 0,9%
 Titulación microbiológica (FDA) 98,3%

Ejemplo 5

20. Se suspenden 120 g (0,55 moles) de ácido 6-aminopenicilánico en 200 ml de agua destilada y se disuelven en 85 ml de trietilamina a una temperatura de 0 a +10°C y con un pH de 8,4. Se añaden a la disolución 200 ml de acetona y se enfría a una temperatura de -15°C. - - - - -

Se suspenden 185,2 g (0,65 moles) de la sal potá-



5. sica de N- $\sqrt{2}$ -(1-carboxietil-1-propenil)-D-fenilglicina en 1620 ml de acetona, se enfría a -57°C y se añaden 56,4 ml (0,55 moles) de etilclorocarbonato. La mezcla se agita durante 15 minutos a -57°C , y luego se añaden 0,42 ml de N-metilmorfolina, continuándose la agitación durante otros 40 minutos, después de lo cual se añade la disolución de ácido 6-aminopenicilánico en una porción. - - - - -

10. La mezcla se agita durante una hora a -45°C , se filtra sobre Celite y se lava dos veces con 200 ml de acetona. El filtrado se diluye con 385 ml de agua destilada, después de lo cual y durante una hora se mantiene la temperatura del filtrado a 0°C y se baja el pH a 1,35 con HCl concentrado. La disolución acuosa se extrae con 1,5 l de cloroformo a 0°C , la fase acuosa se separa y se añade amoníaco diluido (27% en peso) hasta que se alcanza el pH de 5,1, después de lo cual se añaden 650 ml de isopropanol. La disolución se calienta hasta el punto de ebullición, se refluxa durante 30 minutos a 73°C , se enfría a 0°C , el producto precipitado se filtra y se lava dos veces con porciones de 20 ml de agua destilada, se seca al vacío (50 mm. Hg) a 45°C y se obtienen 105 g (54,5%) del ácido 6- \sqrt{D} (-)-alfa-aminofenilacetamido-penicilánico puro y anhidro, p.f. 202 a 204°C . -

Otras características:

25.	Humedad (K. Fischer)	1,2%
	Contenido de D-fenilglicina	0,5%
	Titulación microbiológica (FDA)	98,7%



Ejemplo 6

5. Se suspenden 120 g (0,55 moles) de ácido 6-amino-
penicilánico en 200 ml de agua destilada y se disuelven en
85 ml de trietilamina a una temperatura de 0 a +10°C y con
un pH de 8,4. Se añaden a la disolución 200 ml de acetona y
se enfría a una temperatura de -15°C. - - - - -

10. Se suspenden 185,2 g (0,65 moles) de la sal potásica de N- $\sqrt{2}$ -(1-carboxietil-1-propenil)-D-fenilglicina en 1620 ml de acetona, se enfría a -57°C y se añaden 56,4 ml (0,55 moles) de etilclorocarbonato. La mezcla se agita durante 15 minutos a -57°C y luego se añaden 0,42 ml de N-metilmorfolina, continuándose la agitación durante 40 minutos, después de lo cual se añade la disolución de ácido 6-aminopenicilánico en una porción. - - - - -

15. La mezcla se agita durante una hora a -45°C, se filtra sobre Celite y se lava dos veces con 200 ml de acetona. El filtrado se diluye con 385 ml de agua destilada, después de lo cual y durante una hora se mantiene la temperatura del filtrado a 0°C y se baja el pH a 1,35 con HCl concentrado. La disolución acuosa se extrae con 1,5 l de cloruro de metileno a 0°C, la fase acuosa se separa y se añade amoníaco diluido (27% en peso) hasta que se alcanza el pH de 5,1, después de lo cual se añaden 650 ml de isopropanol. La disolución se calienta a la temperatura de reflujo, se destila el isopropanol, se enfría a 0°C, el producto precipitado se filtra y se lava dos veces con porciones de

20.

25.



20 ml de agua destilada, se seca al vacío (50 mm. Hg) a 45°C y se obtienen 105 g (54,2%) del ácido 6- α -(-)-alfa-aminofenilacetamido- γ -penicilánico puro y anhidro, p.f. 202 a 204°C.

Otras características:

5.	Humedad (K. Fischer)	1,5%
	Contenido de D-fenilglicina	0,6%
	Titulación microbiológica	97,9%

Ejemplo 7

10. Se suspenden 120 g (0,55 moles) de ácido 6-aminopenicilánico en 200 ml de agua destilada y se disuelven en 85 ml de trietilamina a una temperatura de 0 a +10°C y con un pH de 8,4. Se añaden a la disolución 200 ml de acetona y se enfría a una temperatura de -15°C. - - - - -

15. Se suspenden 185,2 g (0,65 moles) de la sal potásica de N- α -(1-carboxietil-1-propenil)-D-fenilglicina en 1620 ml de acetona, se enfría a -57°C y se añaden 56,4 ml (0,55 moles) de etilclorocarbonato. La mezcla se agita durante 15 minutos a -57°C y luego se añaden 0,8 ml de N-etilpiperidina, continuándose la agitación durante otros 40 minutos, después de lo cual se añade la disolución de ácido 6-aminopenicilánico en una porción. - - - - -

20. La mezcla se agita durante una hora a -45°C, se filtra sobre Celite y se lava dos veces con 200 ml de acetona. El filtrado se diluye con 385 ml de agua destilada, des



- pués de lo cual y durante una hora se mantiene la temperatura del filtrado a 0°C y se baja el pH a 1,35 con HCl concentrado. La disolución acuosa se extrae con 1,5 l de cloruro de metileno a 0°C, la fase acuosa se separa y se añade amoníaco diluido (27% en peso) hasta que se alcanza el pH de 5,1, después de lo cual se añaden 650 ml de isopropanol. La disolución se calienta hasta la temperatura de reflujo, se destila el isopropanol, se enfría a 0°C, el producto precipitado se filtra y se lava dos veces con porciones de 20 ml de agua destilada, se seca al vacío (50 mm. Hg) a 45°C y se obtienen 83 g (42,8%) del ácido 6- $\sqrt{D(-)}$ -alfa-aminofenilacetamido $\sqrt{-}$ -penicilánico puro y anhidro, p.f. 202 a 204°C. - -

Otras características:

	Humedad (K. Fischer)	0,5%
15.	Contenido de D-fenilglicina	0,5%
	Titulación microbiológica	98,3%

Ejemplo 8

Se suspenden 120 g (0,55 moles) de ácido 6-amino-penicilánico en 200 ml de agua destilada y se disuelven en 85 ml de trietilamina a una temperatura de 0 a +10°C y con un pH de 8,4. Se añaden a la disolución 200 ml de acetona y se enfría a una temperatura de -15°C. - - - - -

Se suspenden 176,2 g (0,65 moles) de la sal potásica de N- $\sqrt{2-(1-acetil-1-propenil)}$ -D-fenilglicina en 1620 ml de acetona, se enfría a -57°C, y se añaden 56,4 ml



(0,55 moles) de etilclorocarbonato. La mezcla se agita durante 15 minutos a -57°C y luego se añaden 0,42 ml de N-metilmorfolina, continuándose la agitación durante otros 40 minutos, después de lo cual se añade la disolución de ácido 6-aminopenicilánico en una porción. - - - - -

5.

La mezcla se agita durante una hora a -45°C , se filtra sobre Celite y se lava dos veces con porciones de 200 ml de acetona. El filtrado se diluye con 385 ml de agua destilada, después de lo cual y durante una hora se mantiene la temperatura del filtrado a 0°C y se baja el pH a 1,35 con HCl concentrado. La disolución acuosa se extrae con 1,5 l de cloruro de metileno a 0°C , la fase acuosa se separa y se añade amoníaco diluido (27% en peso) hasta que se alcanza el pH de 5,1, después de lo cual se añaden 650 ml de isopropanol. La disolución se calienta hasta la temperatura de reflujo, el isopropanol se destila, se enfría a 0°C , el producto precipitado se filtra y se lava dos veces con porciones de 20 ml de agua destilada, se seca al vacío (50 mm. Hg) a 45°C y se obtienen 88 g (45,4%) del ácido 6- α -aminofenilacetamido- β -penicilánico puro y anhidro, p.f. 202 a 204°C . - - - - -

10.

15.

20.

Otras características:

Humedad (K. Fischer)	1,15%
Contenido de D-fenilglicina	0,8%
25. Titulación microbiológica	98,5%



Ejemplo 9

5. Se suspenden 120 g (0,55 moles) de ácido 6-amino-
penicilánico en 200 ml de agua destilada y se disuelven en
85 ml de trietilamina a una temperatura de 0 a +10°C y con
un pH de 8,4. Se añaden a la disolución 200 ml de acetona y
se enfría a una temperatura de -15°C. - - - - -

10. Se suspenden 185,2 g (0,65 moles) de la sal potásica de N-[2-(1-carboxietil-1-propenil)]-D-fenilglicina en 1620 ml de acetona, se enfría a -57°C y se añaden 78,3 ml (0,55 moles) de cloruro de ácido trimetilacético. La mezcla se agita durante 15 minutos a -57°C, y luego se añaden 0,42 ml de N-metilmorfolina, continuándose la agitación durante otros 40 minutos, después de lo cual se añade la disolución de ácido 6-aminopenicilánico en una porción. - - - - -

15. La mezcla se agita durante una hora a -45°C, se filtra sobre Celite y se lava dos veces con 200 ml de acetona. El filtrado se diluye con 385 ml de agua destilada, después de lo cual y durante una hora se mantiene la temperatura del filtrado a 0°C y se baja el pH a 1,35 con HCl concentrado. La disolución acuosa se extrae con 1,5 l de cloruro de metileno a 0°C, la fase acuosa se separa y se añade amoníaco diluido (27% en peso) hasta que se alcanza el pH de 5,1, después de lo cual se añaden 650 ml de isopropanol. La disolución se calienta hasta la temperatura de reflujo, se destila el isopropanol, se enfría a 0°C, el producto separado se filtra y se lava dos veces con porciones de 20 ml de

20.

25.



agua destilada, se seca al vacío (50 mm. Hg) a 45°C y se obtienen 80 g (41,2%) del ácido 6- β (-)-alfa-aminofenilacetamido- γ -penicilánico puro y anhidro, p.f. 202 a 204°C. - - -

Otras características:

5.	Humedad (K. Fischer)	0,95%
	Contenido de D-fenilglicina	0,5%
	Titulación microbiológica	99,3%

Ejemplo 10

10. Se suspenden 120 g (0,55 moles) de ácido 6-aminopenicilánico en 200 ml de agua destilada y se disuelven en 85 ml de trietilamina a una temperatura de 0 a +10°C y con un pH de 8,4. Se añaden a la disolución 200 ml de acetona y se enfría a una temperatura de -15°C. - - - - -

15. Se suspenden 115,0 g (0,65 moles) de 4-feniloxazolidina-2,5-diona en 1620 ml de acetona, se enfría a -57°C y se añaden 56,4 ml (0,55 moles) de etilclorocarbonato. La mezcla se agita durante 15 minutos a -57°C y luego se añaden 0,42 ml de N-metilmorfolina, continuándose la agitación durante otros 40 minutos, después de lo cual se añade la di-

20. solución de ácido 6-aminopenicilánico en una porción. - - -

La mezcla se agita durante una hora a -45°C, se filtra sobre Celite y se lava dos veces con porciones de 200 ml de acetona. El filtrado se diluye con 385 ml de agua destilada, después de lo cual y durante una hora se mantie-



- ne la temperatura del filtrado a 0°C y se baja el pH a 1,35 con HCl concentrado. La disolución acuosa se extrae con 1,5 l de cloruro de metileno a 0°C, la fase acuosa se separa y se añade amoníaco diluido (27% en peso) hasta que se alcanza el pH de 5,1, después de lo cual se añaden 650 ml de isopropanol. La disolución se calienta hasta la temperatura de reflujo, se destila el isopropanol, se enfría a 0°C, el producto separado se filtra y se lava dos veces con porciones de 20 ml de agua destilada, se seca al vacío (50 mm. Hg) a 45°C y se obtienen 93 g (48,0%) del ácido 6- \overline{D} (-)-alfa-aminofenilacetamido- $\overline{7}$ -penicilánico puro y anhidro, p.f. 202 a 204°C. - - - - -

Otras características:

	Humedad (K. Fischer)	0,43%
15.	Contenido de D-fenilglicina	0,5%
	Titulación microbiológica	98,3%

Ejemplo 11

- Se disuelven, a 20°C, 100 g (0,46 moles) de ácido 6-aminopenicilánico en una mezcla de 120 ml de agua destilada, 120 ml de acetona y 90 ml de una disolución acuosa al 15% de HCl. La disolución se diluye con 1100 ml de acetona y se enfría a -30°C. A la disolución así preparada se le añaden en 30 minutos, a una temperatura de -30°C, 110 g (0,53 moles) de hidrocloreuro de D-fenilglicilcloruro y una disolución acuosa de amoníaco (27% en peso) para mantener el



pH de la mezcla de reacción dentro de los límites de 1,8 a 2. La mezcla se agita durante 30 minutos a -25°C y luego se filtra, se diluye con 200 ml de agua destilada y se extrae con 1500 ml de cloruro de metileno a 0°C. La fase acuosa se separa, a lo que sigue la adición de amoníaco (27% en peso) a una temperatura de 0°C hasta que se alcanza un pH de 5,1, después de lo cual se añaden 500 ml de isopropanol y se agita durante 30 minutos a temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se enfría a 0°C, el producto separado se filtra, se lava dos veces con porciones de 20 ml de agua destilada, se seca al vacío (50 mm. Hg) a 45°C y se obtienen 140 g (86,7%) del ácido 6-D(-)-alfa-aminofenilacetamido-7-penicilánico puro y anhidro, p.f. 202 a 204°C. - - - - -

Otras características:

15.	Humedad (K. Fischer)	0,8%
	Contenido de D-fenilglicina	0,5%
	Titulación microbiológica	98,5%

Ejemplo 12

Se suspenden, a 0°C, 60 g (0,28 moles) de ácido 6-aminopenicilánico en 100 ml de agua destilada y se disuelven en 43 ml de trietilamina. La disolución se diluye con 100 ml de acetona y se enfría a -15°C. - - - - -

La disolución así preparada de ácido 6-aminopenicilánico se añade en una porción a la suspensión de 92,6 g



- (0,34 moles) de la sal potásica de N- $\sqrt{2}$ -(1-acetil-1-propenil) $\sqrt{7}$ -D-fenilglicina, 10 ml de acetona, 28,2 ml de metilcarbonato y 0,4 ml de N-metilpiperidina. Toda la mezcla se agita durante una hora a una temperatura de -47°C. Se filtra sobre 18 g de Celite y el residuo del filtro se lava dos veces con porciones de 100 ml de acetona. El filtrado se diluye con 192 ml de agua destilada y, a 0°C, el pH se mantiene a 1,2 por medio de HCl concentrado. La disolución se extrae con 750 ml de cloruro de metileno, la fase acuosa se separa y su pH se mantiene a 5,5 con la disolución de amoníaco (27% en peso). La disolución se evapora al vacío (50 mm. Hg) durante 2 horas a 40-50°C, el residuo se enfría a 0°C, el producto separado se filtra, se lava dos veces con porciones de 10 ml de agua destilada y subsiguientemente se seca al vacío (50 mm. Hg) a 50°C. Se obtienen así 80 g (78,5%) del trihidrato de ácido 6- \sqrt{D} (-)-alfa-aminofenilacetamido $\sqrt{7}$ -penicilánico, p.f. 200 a 202°C. - - - - -

Otras características:

	Humedad (K. Fischer)	12,8%
20.	Contenido de D-fenilglicina	prácticamente ninguno
	Ensayo microbiológico	99,3%

Ejemplo 13

- Se suspenden, a 0°C, 120 g (0,55 moles) de ácido 6-aminopenicilánico en 200 ml de agua destilada y se disuelven en 85 ml de trietilamina. La disolución se diluye con



200 ml de acetona y se enfría a -15°C. - - - - -

- La disolución así preparada de ácido 6-aminopenicilánico se añade en una porción a la suspensión de 190 g (0,67 moles) del éster de cianometilo de N- $\sqrt{2}$ -(1-carboxietil-
5. -1-propenil)-D-fenilglicina, 1620 ml de acetona, 56,4 ml (0,55 moles) de etilclorocarbonato y 0,4 ml de N-metilmorfolina. Toda la mezcla se agita durante una hora a -45°C, se filtra sobre 36 g de Celite y el residuo del filtro se lava dos veces con porciones de 200 ml de acetona. El filtrado
10. se diluye con 385 ml de agua destilada y, a 0°C, se mantiene el pH a 1,35 por medio de HCl concentrado. La disolución se extrae con 1500 ml de cloruro de metileno, se separa la fase acuosa y se mantiene el pH a 5,1 con una disolución de amoníaco (27% en peso) y luego se añaden 650 ml de isopropanol. La disolución se refluxa bajo agitación durante 30 minutos, después de lo cual se enfría a 0°C, el producto separado se filtra y se lava dos veces con porciones de 20 ml de agua destilada y subsiguientemente se seca al vacío (50 mm. Hg) a 45°C. Se obtienen 98,5 g (51,0%) del ácido
15. 6- \sqrt{D} (-)-alfa-aminofenilacetamido)-penicilánico puro y anhidro, p.f. 202 a 204°C. - - - - -

Otras características:

	Humedad (K. Fischer)	0,9%
	Contenido de D-fenilglicina	0,5%
25.	Ensayo microbiológico	99,4%

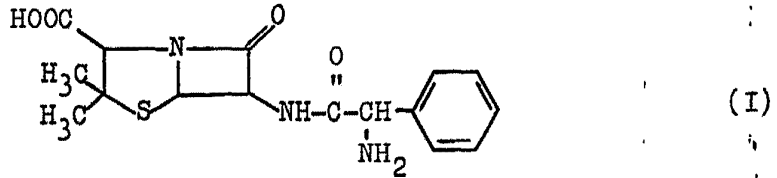


N O T A

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

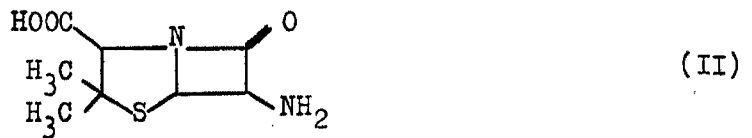
REIVINDICACIONES

5. 1.- Procedimiento para la fabricación del ácido 6-D(-)-alfa-aminofenilacetamido7-penicilánico, de la fórmula I - - - - -

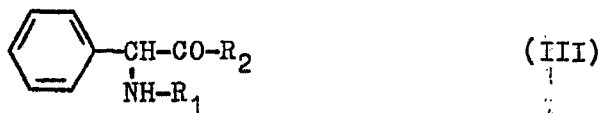


caracterizado porque comprende: - - - - -

10. a) la condensación del ácido 6-aminopenicilánico de la fórmula II - - - - -



con una D-fenilglicina substituida de la fórmula general III





en la cual -----

R₁ significa un grupo 2-(1-carbalcoxi)-propenilo, un grupo 2-(1-alquilcarbonil)-propenilo o un átomo de hidrógeno,

5. R₂ significa un grupo oxicarbetoxi, un grupo oxiacilo, un grupo cianometileno, un grupo p-nitrofenilo, un grupo 2,4,5-triclorofenilo o un átomo de halógeno, -----

R₁ y R₂, tomados conjuntamente, forman un grupo oxicarboni-
lo, -----

10. b) la extracción con hidrocarburos clorados de 1 a 2 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos de cloro, y -----

c) el tratamiento con alcoholes alifáticos primarios o secundarios de 1 a 4 átomos de carbono. -----

15. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1-a, ca-
racterizado porque la temperatura de condensación es de
-60 a -30°C. -----

3.- Procedimiento según la reivindicación 1-a, ca-
racterizado porque la condensación se realiza en disolucio-
nes acuosas de cetonas alifáticas de 3 a 6 átomos de carbo-
no. -----

20. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1-b, ca-
racterizado porque la temperatura de extracción es de -10 a
+10°C. -----

Rey



5.- Procedimiento según la reivindicación 1-b, ca
racterizado porque el pH de la extracción es de 0,5 a 3. -

5. 6.- Procedimiento según la reivindicación 1-c, ca
racterizado porque el tratamiento se realiza a una tempera-
tura de 50 a 100°C. - - - - -

7.- Procedimiento según la reivindicación 1-c, ca
racterizado porque el tratamiento se realiza en un medio li-
geramente ácido. - - - - -

10. 8.- Procedimiento según cualquiera de las reivin-
dicaciones anteriores, caracterizado porque se obtiene el
ácido 6- \overline{D} (-)-alfa-aminofenilacetamido- $\overline{7}$ -penicilánico puro y
anhidro. - - - - -

9.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DEL ACIDO
6- \overline{D} (-)-ALFA-AMINOFENILACETAMIDO- $\overline{7}$ -PENICILANICO". - - - - -

15. Todo ello conforme se describe y reivindica en la
presente memoria que consta de veinticinco hojas, foliadas
y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, 24 OCT. 1974

P. A. M. CURELL SUÑOL

maf.