

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

COMO DIVISIONAL DE LA
PATENTE DE INVENCION
Nº 421.707 del 21.12.73

19 ES	11	NUMERO	444927	10 A1
	21			
	29	FECHA DE PRESENTACION	5.2.76	

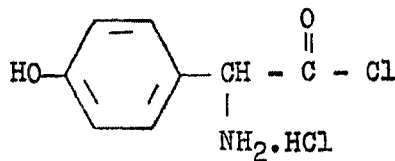
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
318.340	26.12.72	Estadounidense.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D // A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE HIDROCLORURO DE D-(--)-2-(P-HIDROXIFENIL)GLICILO.		
CONCEDIDA		
71 SOLICITANTE (S)	14 ENE. 1977	
BRISTOL-MYERS COMPANY.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
345 Park Avenue NEW YORK N.Y. ESTADOS UNIDOS.-		
72 INVENTOR (ES)	DAVID WILLNER Y LEONARD BRUCE CRAST, Jr, los dos de nacionalidad estadounidense.	
73 TITULAR (ES)	El mismo solicitante.	
74 REPRESENTANTE	D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.	

1

Esta invención proporciona un procedimiento para la preparación del útil agente acilante de fórmula:

5



10

El epímero D-(-) del hidrocioruro del cloruro de acilo es el agente acilante preferido para la preparación de los compuestos de fórmula I de la patente española nº 421.707 y también es útil como intermediario en la preparación de otras penicilinas y cefalosporinas activas, v.g. la p-hidroxiampicilina.

20

La preparación de los hidrocioruros de cloruro de acilo a partir de 2-fenilglicina y de 2-fenilglicinas sustituidas con fenilo mediante el uso de reactivos tales como pentacloruro de fósforo y cloruro de tionilo ha sido descrita en la bibliografía. Estos hidrocioruros de cloruro de 2-fenilglicilo son de gran valor como agentes acilantes del grupo 6-amino o 7-amino del ácido 6-aminopenicilánico o 7-aminopenicilánico o de sus derivados, para producir penicilinas y

25

30

1 cefalosporinas semisintéticas con una cadena lateral de 2-fe-
nilglicina. Sin embargo, cuando se ha intentado utilizar los
procedimientos de la técnica anterior antes mencionados con
5 las 2-fenilglicinas que contienen un sustituyente hidroxil en
el anillo fenílico, se ha encontrado que los hidroclo-
10 ruros de cloruro se producen con bajos rendimientos y con pequeña pureza. Los productos obtenidos, además, presentan unas propiedades físicas cristalinas tan malas que no son adecuados para uso en la producción comercial de penicilinas y cefalosporinas.

Un objeto de esta invención es proporcionar un procedimiento nuevo y mejorado para la preparación de hidroclo-
15 ruros de cloruro de 2-fenilglicilo conteniendo un sustituyente hidroxil en el anillo fenílico y en particular un procedimiento nuevo y mejorado para la preparación de hidroclo-
20 ruro de D-(-)-2-(p-hidroxifenil)glicilo.

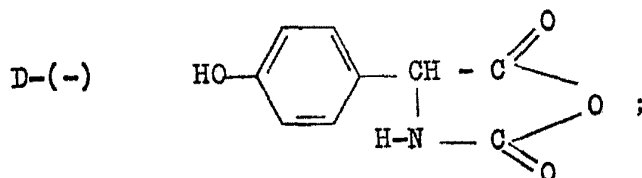
Esta invención proporciona un método práctico para la
25 preparación de los hidroclo-
ruros de cloruro deseados con un alto rendimiento y con gran pureza. Además, se ha encontrado que los productos cristalinos obtenidos por este método poseen las propiedades físicas necesarias para una recuperación eficiente a partir de la mezcla de reacción, para una buena estabilidad en almacenamiento y para uso en escala comercial en la preparación de penicilinas y cefalosporinas semisintéticas.

Más especialmente, esta invención proporciona un procedimiento para la preparación de hidroclo-
30 ruros de cloruro de D-(-)-2-(p-hidroxifenil)glicilo, procedimiento que comprende las etapas consecutivas de:

1

(1) hacer reaccionar D-(-)-2-(p-hidroxifenil)glicina con un exceso de fosgeno, calentando en un disolvente orgánico inerte adecuado, esencialmente anhidro, como el definido aquí, para formar en solución el anhídrido de fórmula

5



10

(2) separar el exceso de fosgeno de la mezcla de reacción;

(3) agregar un exceso de HCl gaseoso a la mezcla de reacción enfriada y

15

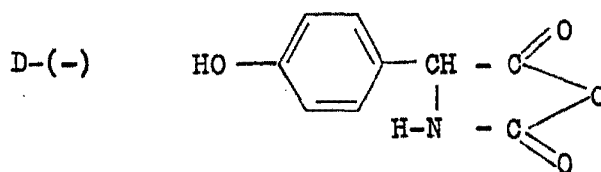
(4) recuperar el hidrocloruro de cloruro de D-(-)-2-(p-hidroxifenil)glicilo.

Una realización preferida de esta invención es el procedimiento para la preparación de hidrocloruro de cloruro de D-(-)-2-(p-hidroxifenil)glicilo, que comprende las etapas consecutivas de:

20

(1) hacer reaccionar D-(-)-2-(p-hidroxifenil)glicina, con un tamaño de partícula inferior a 200 mallas, con 1,6 moles como mínimo de fosgeno por mol de D-(-)-2-(p-hidroxifenil)glicina, en dioxano prácticamente anhidro, calentando durante el tiempo mínimo necesario para formar el anhídrido de fórmula:

25



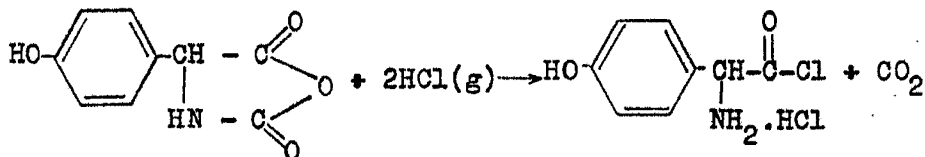
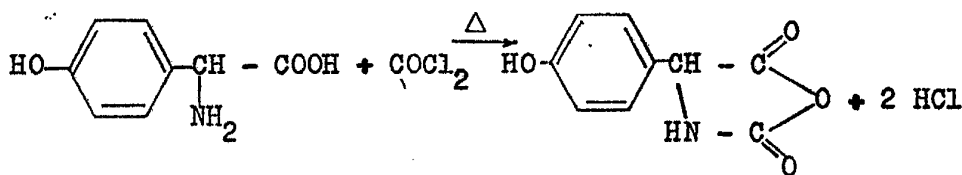
30

1 (2) separar el exceso de fosgeno de la mezcla de reac-
ción lo más rápidamente posible después de la formación del
anhídrido;

5 (3) agregar un gran exceso de HCl gaseoso a la mezcla
de reacción, a una temperatura comprendida entre unos 0 y 5°C,
durante un periodo de tiempo suficiente para formar hidroclo-
ruro de cloruro de D-(-)-2-(p-hidroxifenil)glicilo y

(4) recuperar el producto de la mezcla de reacción.

10 El procedimiento de la invención puede ser represen-
tado por el siguiente esquema de reacción:



25 En el esquema anterior puede observarse que el pro-
cedimiento implica la formación de un N-carboxianhídrido
(anhídrido de Leuch) por reacción de la p-hidroxifenilglici-
na con fosgeno y después conversión del anhídrido en el hidro-
cloruro de cloruro de ácido deseado por tratamiento con clo-
ruro de hidrógeno gaseoso.

30 Se ha hallado que el anhídrido de Leuch intermedio se
descompone gradualmente en presencia de fosgeno y, por ello,
es ventajoso para obtener rendimientos máximos que la reac-

1 ción entre el fosgeno y la p-hidroxifenilglicina transcurra lo más rápidamente posible y separar el exceso de fosgeno de la mezcla de reacción tan pronto como sea posible después de la formación del anhídrido intermedio.

5 El aminoácido, es decir la D-(-)-2-(p-hidroxifenil)-glicina, y el fosgeno se hacen reaccionar en un disolvente orgánico inerte anhidro. Los disolventes adecuados son los disolventes orgánicos anhidros que (1) son prácticamente inertes químicamente frente a la p-hidroxifenilglicina y al fos-
10 geno, (2) los disolventes del anhídrido de Leuch intermedio y (3) los que prácticamente no son disolventes del hidrocloruro de cloruro de ácido final. Como ejemplos de disolventes adecuados citaremos el dioxano, el acetonitrilo y el tetra-
hidrofurano. El disolvente preferido para obtener los máxi-
15 mos rendimientos es el dioxano, ya que además de las propiedades anteriores presenta un punto de ebullición suficiente para permitir calentar la mezcla de reacción a las temperatu-
ras preferidas indicadas más adelante. Se utiliza un disol-
vente prácticamente anhidro ya que el fosgeno es sensible a
20 la humedad. Preferimos emplear disolventes con un contenido en humedad igual o menor al 0,02 % de agua y todavía mejor aquéllos cuyo contenido en humedad es igual o inferior a 0,01 %.

25 Para obtener rendimientos máximos, la velocidad de reacción de la etapa de adición de fosgeno se lleva al valor máximo mediante el ajuste adecuado de factores tales como tamaño de partícula y concentración de la p-hidroxifenilglicina, temperatura de la mezcla de reacción y concentración y veloci-
dad de adición del fosgeno. La D-(-)-2-(p-hidroxifenil)glici-
30 na es preferiblemente molida y tamizada hasta un estado fina-

1 mente dividido con objeto de aumentar su superficie específi-
ca. Los mejores resultados se han conseguido cuando la p-hi-
droxifenilglicina tiene un tamaño de partícula inferior a
200 mallas, es decir, cuando el aminoácido se muele de manera
5 que menos del 3 % quede retenido en un tamiz de 200 mallas.
Para reducir el tiempo de reacción se emplea un exceso de
fosgeno. El fosgeno se utiliza preferiblemente en una propor-
ción de 1,6 a 2,0 moles como mínimo por mol de aminoácido. La
adición de fosgeno a la p-hidroxifenilglicina produce una
10 reacción exotérmica. Para aumentar la velocidad de reacción y
reducir al mínimo la descomposición, sin embargo, es preferi-
ble agitar la mezcla de reacción y calentar. Los resultados
más ventajosos se han obtenido cuando el fosgeno se agrega
lo más rápidamente posible calentando a unos 60-80°C durante
15 el tiempo mínimo necesario para formar el anhídrido. Se ha
encontrado que la rápida adición del fosgeno y el uso de tem-
peraturas más altas del orden de unos 60-80°C durante perio-
dos de tiempo cortos, v.g. 5 minutos, es especialmente venta-
joso para obtener buenos rendimientos cuando la reacción se
20 efectúa en gran escala. Los mejores resultados se han obteni-
do cuando se emplea una suspensión bastante concentrada del
aminoácido, en el mejor de los casos a una concentración del
orden de 10 g de aminoácido cada 80-100 ml de disolvente.

25 La solubilidad completa del aminoácido constituye una
indicación de que la reacción es completa en la etapa de adi-
ción de fosgeno. La reacción también puede ser controlada me-
diante técnicas apropiadas, es decir, cromatografía en capa
fina, para indicar el tiempo de reacción mínimo requerido pa-
ra la formación del anhídrido. Mediante el uso de las condi-
30 ciones de reacción preferidas antes descritas, pueden obte-

1 nerse rendimientos prácticamente cuantitativos del anhídrido.
Como se ha encontrado que el anhídrido de Leuch se descompone
gradualmente en presencia de fosgeno, como ya se ha indicado,
es preferible separar el exceso de fosgeno lo más rápidamente
5 posible una vez completada la etapa de adición de fosgeno.

Los métodos adecuados para la eliminación del fosgeno incluyen
la purga con nitrógeno gaseoso seco y el arrastre a vacío.

Antes de la adición del HCl gaseoso, se ha encontrado
ventajoso aunque no esencial separar una parte del disolvente
10 orgánico, preferiblemente por concentración a vacío. La solu-
ción puede ser concentrada con objeto de separar preferible-
mente hasta un máximo de alrededor del 50-60 % del volumen ori-
ginal de disolvente. Como el hidrocioruro de cloruro produci-
do generalmente es por lo menos parcialmente soluble en el di-
15 solvente de reacción, se ha encontrado conveniente agregar un
antidisolvente antes de la adición de HCl con objeto de que la
recuperación del producto cristalino sea máxima. Los antidisol-
ventes adecuados son los disolventes orgánicos inertes como
hidrocarburos clorados, v.g. cloruro de metileno, cloroformo
20 o dicloruro de etileno y los hidrocarburos aromáticos, v.g.
benceno, xileno o tolueno. Los antidisolventes más preferidos
son el tolueno y el cloruro de metileno. Se han obtenido los
resultados más ventajosos cuando la mezcla de reacción con
dioxano se concentra hasta un volumen de alrededor del 50-
25 60 % del volumen original y se agrega suficiente tolueno o
cloruro de metileno antidisolvente para producir una solución
con una relación en volumen de dioxano a antidisolvente de
7:3 aproximadamente.

30 Para convertir el anhídrido de Leuch intermedio en el
hidrocioruro de cloruro deseado, se agrega un exceso de clo-

1 ruro de hidrógeno gaseoso. Para aumentar la solubilidad del
HCl, se enfría la solución del anhídrido, preferiblemente a
una temperatura comprendida entre unos 0 y 5°C. Los mejores
5 resultados se han obtenido con el disolvente dioxano cuando
se emplea un gran exceso de HCl con objeto de protonar por
completo al dioxano. Si se utiliza HCl en cantidad insuficien-
te, puede formarse un solvato del hidrocioruro de cloruro de
ácido. Este solvato puede utilizarse para acilar in situ el
grupo 6-amino ó 7-amino de un núcleo de penicilina o de cefa-
10 losporina pero se ha encontrado que presenta mála estabili-
dad en almacenamiento. Por consiguiente, es preferible con-
vertir cualquier solvato que se forme en un hidrocioruro de
cloruro de ácido no solvatado por procedimientos tales como
(1) gasificar todavía más con HCl adicional o (2) separar el
15 solvato por filtración y volver a suspenderlo en cloruro de
metileno seco.

La recuperación del hidrocioruro de cloruro de (p-hi-
droxifenil)glicilo se lleva a cabo por procedimientos conven-
20 cionales. Durante o después de la adición de HCl, es preferi-
ble agregar cristales de siembra del producto deseado para
inducir la cristalización. El progreso de la etapa de adición
de HCl puede ser seguido por ensayos periódicos por cromato-
grafía en capa fina hasta que se indica la conversión al hi-
drocloruro de cloruro de ácido. Después de haber agregado HCl
25 suficiente, la solución se deja calentar gradualmente hasta
la temperatura ambiente con objeto de permitir la lenta cris-
talización y la formación del producto cristalino denso pesa-
do deseado. Debe evitarse el enfriar la suspensión cristalina
con objeto de impedir la formación de solvato.

30 El producto cristalino se filtra, se lava, v.g. con

1 tolueno, dioxano o cloruro de metileno y se seca para dar rendimientos de hasta alrededor del 95% de un producto excelente cuando se mantienen las condiciones de reacción preferidas.

5 El hidrocioruro de cloruro de D-(-)-2-(p-hidroxifenil)glicilo puede ser utilizado para acilar los grupos 6-amino o 7-amino del ácido 6-aminopenicilánico o del ácido 7-aminopenicilánico o de sus derivados, v.g. derivados del ácido 7-aminocefalosporánico en los que el grupo acetoxi es sustituido por otros nucleófilos por métodos conocidos en la bibliografía.

10

EJEMPLO 1

Preparación de hidrocioruro de cloruro de D-(-)-2-(p-hidroxifenil)glicilo

15

Se suspenden 10,0 g (aproximadamente 0,06 moles) de D-(-)-2-(p-hidroxifenil)glicilo en 100 ml de dioxano. Se agita la suspensión y se hace pasar COCl_2 (fosgeno) por la misma mientras la temperatura se mantiene a 50-58°C. El COCl_2 se pasa durante un tiempo total de 3,5 horas. Se obtiene una solución amarilla. La solución se purga con nitrógeno para expulsar el exceso de COCl_2 . Se hace burbujear HCl gaseoso a través de la solución durante 2,5 horas. Se agita la solución y una pequeña cantidad de la misma se diluye con algo de éter para obtener algunos cristales que se agregan al éter como siembra. La solución se agita a 20-25°C durante 16 horas. La suspensión resultante de hidrocioruro de cloruro de D-(-)-2-p-hidroxifenilglicilo cristalino se filtra para recoger el producto. La torta del filtro se lava con dioxano en cloruro de metileno y después se seca en un desecador de vacío sobre P_2O_5 . El rendimiento del producto del título es de 7,3 g. El espectro IR indica que se ha obtenido un producto excelente.

20

25

Análisis elemental para

30

	<u>Cl</u>	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Teórico	31,93	43,14	4,09	6,37
Encontrado	31,96	42,46	4,22	6,56

1 Determinación del cloruro de ácido

Cloruro de ácido	-	98,6 %
COOH libre	-	nada.
HCl libre	-	nada

5 EJEMPLO 2

Preparación del solvato de monodioxano del hidrocloreuro de cloruro de D-(-)-2-(p-hidroxifenil)glicilo

Se suspenden 20 g de D-(-)-2-(p-hidroxifenil)glicina en 200 ml de dioxano. Se hace pasar fosgeno gaseoso durante un periodo de 3,75 horas y la mezcla de reacción se calienta durante este periodo a una temperatura de unos 50°C. La solución amarilla y la presencia de una zona única por cromatografía en capa fina indican que la reacción ha llegado a ser completa. La solución se purga con nitrógeno y se enfría a unos 6°C. Se agrega HCl gaseoso durante unos 130 minutos y la temperatura se mantiene entre -3 y 6°C. Se agregan cristales de siembra a la solución, aproximadamente 90 minutos después de iniciar la adición de HCl. La solución se deja calentar hasta unos 15°C y se agita durante la noche. Se forma una densa suspensión de cristales. El sistema se sitúa lentamente bajo vacío con lo que se separa el HCl. La suspensión se agita a la temperatura ambiente durante varias horas, se filtra, se lava con dioxano y cloruro de metileno y se seca en un desecador de vacío sobre P₂O₅ para dar 26,4 g de producto blanco. Se encuentra que el producto es el solvato de monodioxano del hidrocloreuro de cloruro de D-(-)-2-(p-hidroxifenil)glicilo.

1 Análisis

Cloruro de ácido = 62 %

COOH = 4,5

HCl libre = 0,4

5 Dioxano = 29,5

EJEMPLO 3.

Preparación del solvato de acetonitrilo de hidrocioruro de cloruro de D-(-)-2-(p-hidroxifenil)glicilo

10 Se suspenden 10,0 g de D-(-)-2-(p-hidroxifenil)glicina en 100 ml de acetonitrilo. Se agita la suspensión y se agrega fosgeno durante un periodo de unos 25 minutos. Después la mezcla de reacción se calienta a unos 46°C con adición continua de COCl₂ durante otras 2 horas. Se enfría la solución a 1°C aproximadamente y se agita durante unos 15 minutos. Después la solución se deja calentar a la temperatura ambiente y se añade COCl₂ adicional calentando a 46°C hasta que se ha usado un total de 193 g de COCl₂. El exceso de COCl₂ se separa purgando con nitrógeno y se enfría la solución. Se añade HCl gaseoso y la solución se siembra con cristales de hidrocioruro de cloruro de p-hidroxifenilglicilo. Después de añadir HCl durante 5,75 horas a unos 4-6°C, se agregan 25 ml de acetonitrilo y los cristales que se han formado comienzan a disolverse. La mezcla de reacción se agita durante varias horas, se siembra y se forman cristales. Se agita la mezcla durante la noche, se filtra, se lava con acetonitrilo y cloruro de metileno y se seca para dar 4,2 g de producto. El espectro infrarrojo indica que el producto es el solvato de acetonitrilo del hidrocioruro de cloruro de D-(-)-2-(p-hidroxifenil)glicilo. El análisis por cromatografía de gas-líquido indica la presencia de 15,6 % de aceto-

15

20

25

30

1 nitrilo, lo que está en excelente acuerdo con el porcentaje
teórico de 15,6 para el solvato.

EJEMPLO 4 .

5 Preparación de hidrocioruro de cloruro de D-(-)-2-(p-hidro-
xifenil)glicilo empleando aminoácido finamente dividido

En 100 ml de dioxano se suspenden 10,0 g de D-(-)-
2-(p-hidroxifenil)glicina con un tamaño de partícula infe-
rior a 200 mallas. Se hace pasar fosgeno durante 10 minutos
y después la mezcla de reacción se calienta a 64°C prosiguien-
do la adición de fosgeno hasta que se ha utilizado un total
de 1,8 moles de COCl₂ por mol de aminoácido. Una vez comple-
tada la reacción y la expulsión del exceso de COCl₂, la solu-
ción se concentra a vacío. Se añaden 25 ml de tolueno y la
solución se lleva a un volumen de 80 ml con dioxano. Se en-
fría la solución y se gasifica lentamente con HCl durante
1 hora aproximadamente. Se agregan cristales de siembra y la
mezcla de reacción se agita y se deja calentar a la tempera-
tura ambiente. Después de continuar agitando durante varias
horas, los cristales se filtran, se lavan y se secan sobre
P₂O₅ para dar 11,65 g (87,5 %) del producto del título.

EJEMPLO 5 .

Preparación de hidrocioruro de cloruro de D-(-)-2-(p-hidroxif-
enil)glicilo empleando 2,0 moles de fosgeno por mol
de aminoácido

25 Se suspenden 100 g de D-(-)-2-(p-hidroxifenil)glici-
na tamizada hasta menos de 200 mallas en 1000 ml de dioxano.
Se agrega COCl₂ durante unos 15 minutos (123 g) y la mezcla
se calienta a unos 62°C hasta que la reacción resulta esen-
cialmente completa por cromatografía en capa fina. El exceso
de COCl₂ se separa con nitrógeno y la solución se concentra

1 a vacío hasta un volumen de unos 550 ml. A esta solución con-
centrada se agregan 250 ml de tolueno. La solución se enfría
a 5°C y se hace burbujear por la misma lentamente 190 g de
5 HCl gaseoso, a 0-5°C, durante 2 horas. Después de agitar a
3°C durante 20 minutos, la mezcla de reacción se siembra y
agita durante varias horas más para formar una suspensión
espesa. Se filtra la suspensión, se lava con dioxano-tolueno
y cloruro de metileno y se seca sobre P₂O₅ para formar 112 g
(84,2 %) del producto del título.

10

EJEMPLO 6.

Preparación de hidrocioruro de cloruro de D-(-)-2-(p-hidro-
fenil)glicilo

A. Preparación del anhídrido de Leuch de D-(-)-2-(p-hidroxif-
fenil)glicina

15

Se suspenden 100 g de D-(-)-2-(p-hidroxifenil)glici-
na (tamizada de manera que menos del 3 % sea retenido sobre
un tamiz de 200 mallas) en 1000 ml de dioxano. Se agrega fos-
geno durante 25 minutos calentando hasta unos 80°C, con lo
que se produce una solución de color naranja. El exceso de
20 fosgeno se separa en una vitrina de vacío y la mezcla de
reacción se concentra a vacío hasta un volumen de 420 ml
aproximadamente. Se agrega dioxano para dar un volumen de
500 ml. La cromatografía en capa fina indica la presencia del
anhídrido de Leuch solamente en la mezcla de reacción.

25

B. Preparación del hidrocioruro de cloruro empleando una mez-
cla disolvente de cloruro de metileno y dioxano

30

A 125 ml de la solución de anhídrido de Leuch de la
Etapa A se añaden 62 ml de cloruro de metileno y 13 ml de
dioxano. La solución se agita, se enfría a 5°C y se agregan
50 g de HCl gaseoso durante un periodo de 40 minutos a

1 0-6°C. Después de agitar y sembrar, se forma una suspensión
de cristales. La mezcla de reacción se calienta a la tempe-
ratura ambiente y se agita durante la noche. Los cristales
se lavan dos veces con 200 ml de una mezcla de dioxano y
5 cloruro de metileno y 300 ml de cloruro de metileno y se se-
can en un desecador de vacío sobre P₂O₅ para dar 28,4 g del
producto del título (rendimiento: 85,5 %).

Análisis

Cloruro de ácido = 92,9 %
10 COOH libre = 2,6 %
HCl libre = 0,6 %
Dioxano = 1,06 %

C. Preparación de hidrocioruro de cloruro empleando una mez-
cla disolvente de tolueno-dioxano

15 Se repite el procedimiento de la Parte B a excepción
de que se emplean 65 ml de tolueno en lugar de los 62 ml de
cloruro de metileno. Se obtienen 28,7 g (rendimiento: 86,7 %)
de producto seco que se caracteriza por un espectro infrarrojo
como el hidrocioruro de cloruro deseado.

20 Análisis

Cloruro de ácido = 93,9 %
COOH libre = 3,6 %
HCl libre = 0,5 %

25 D. Preparación del hidrocioruro de cloruro a través del sol-
vato de dioxano

30 A 125 ml de la solución de anhídrido de Leuch de la
Etapa A se añaden 12 ml de dioxano y 65 ml de tolueno. La so-
lución se enfría a 0°C y se añaden 26 g de HCl durante un pe-
riodo de 30 minutos a 2°C. Después de agitar y dejar que la
solución se caliente a la temperatura ambiente, se forma una

1 densa suspensión de cristales que por examen microscópico
resultan ser agujas del solvato de dioxano de hidrocioruro
de cloruro de D-(-)-2-(p-hidroxifenil)glicilo. Se agregan
5 60 g más de HCl gaseoso a medida que la temperatura desciende
gradualmente hasta 7°C y se observa que se rompen los crista-
les de solvato. Al sembrar, se forman los cristales deseados
de hidrocioruro de cloruro y, después de filtrar, lavar y
secar, se obtienen 29,7 g (rendimiento: 89,5 %) de producto.
El espectro IR señala muy poco o nada de COOH y un buen ren-
10 dimiento de CO - Cl.

Análisis

Cloruro de ácido = 90,4 %
COOH = 4,4 %
HCl = 1,4 %
15 Dioxano = 1,49 %

EJEMPLO 7

Preparación de hidrocioruro de cloruro de D-(-)-2-(p-hidroxifenil)glicilo empleando una adición más lenta de HCl y una
mezcla disolvente de dioxano y tolueno.

20 A 125 ml de la solución de anhídrido de Leuch prepara-
rada de acuerdo con el Ejemplo 21 A se agregan 13 ml de dio-
xano y 70 ml de tolueno. Se agita la solución, se enfría a
0°C y se gasifica a 0-3°C con 50 g de HCl durante un periodo
de 75 minutos. Después de agitar y sembrar la solución en-
25 friada, se forma una densa suspensión de cristales que, cuan-
do se filtran, se lavan y se secan, dan 31,3 g (rendimiento:
95,5 %) de un excelente producto hidrocioruro de cloruro.

Análisis

30 Cloruro de ácido = 92,3 %
COOH = 5,9 %

1 HCl = 1,6 %
Dioxano = 1,12 %

EJEMPLO 8.

5 Preparación de hidrocioruro de cloruro de D-(-)-2-(p-hidroxifenil)glicilo empleando dioxano como disolvente

10 Se repite el procedimiento del Ejemplo 22 a excepción de que (1) se añaden 10 ml. de dioxano en lugar de la mezcla de dioxano en tolueno, (2) se utilizan 70 g de HCl gaseoso en lugar de 50 g y (3) la solución se gasifica durante unas 3 horas en lugar de 75 minutos. Se producen 22,7 g (rendimiento: 68,5 %) de producto seco que se identifica por IR como el hidrocioruro de cloruro deseado.

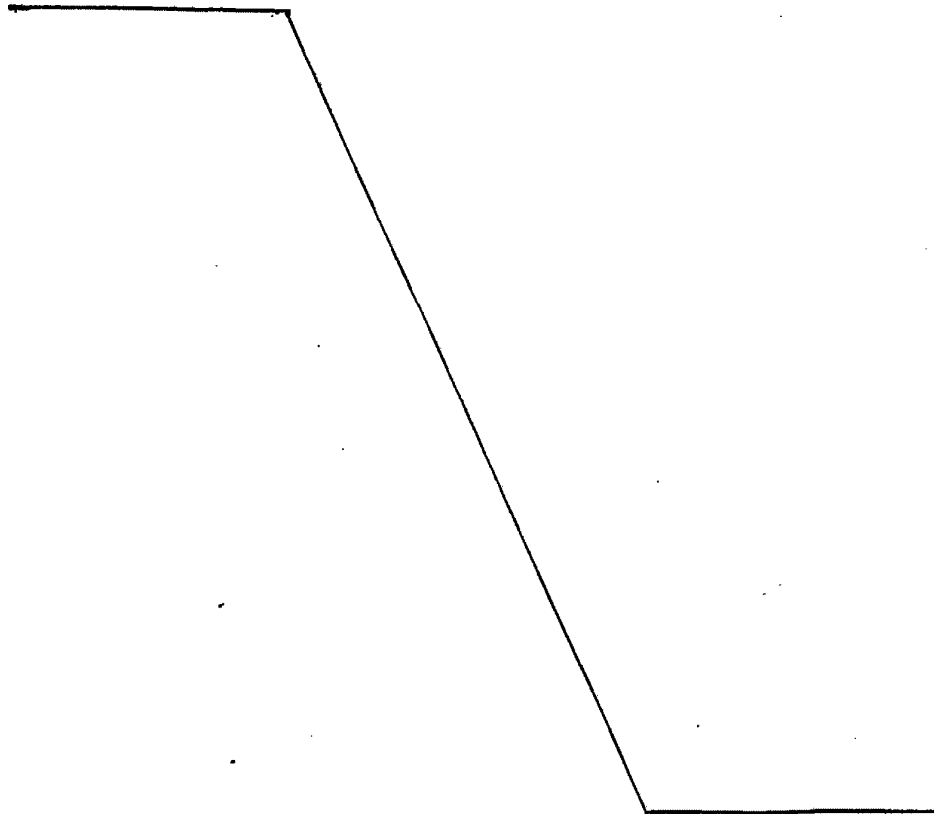
15 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

15

20

25

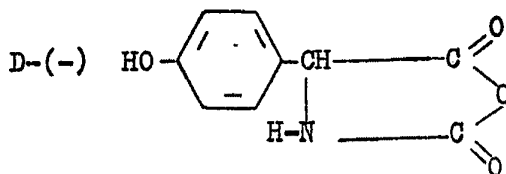
30



REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de hidroclo-
ruro de cloruro de D-(-)-2-(p-hidroxifenil)glicilo que compren-
de las etapas consecutivas de:

1) hacer reaccionar D-(-)-2-(p-hidroxifenil)glicina
con un exceso de fosgeno, calentando en un disolvente orgáni-
co inerte adecuado, esencialmente anhidro, para formar en so-
lución el anhídrido de fórmula:



2) separar el exceso de fosgeno de la mezcla de reac-
ción;

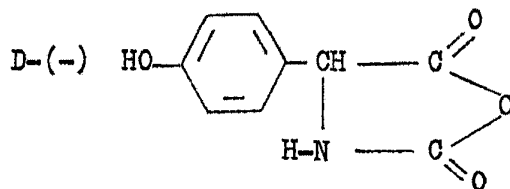
3) agregar un exceso de HCl gaseoso a la mezcla de
reacción enfriada;

4) recuperar el hidrocloruro de cloruro de D-(-)-2-(p-
hidroxifenil)glicilo. deseado.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, que
comprende las etapas consecutivas de:

1) hacer reaccionar D-(-)-2-(p-hidroxifenil)glicina,
con un tamaño de partícula inferior a 200 mallas, con 1,6 mo-
les como mínimo de fosgeno por mol de D-(-)-2-(p-hidroxifenil)
glicina, en dioxano esencialmente anhidro, calentando alrede-
dor de 60-80°C durante el tiempo mínimo necesario para for-
mar el anhídrido de fórmula:

1



5

2) separar el exceso de fosgeno de la mezcla de reacción lo más rápidamente posible después de la formación del anhídrido;

10

3) agregar un gran exceso de HCl gaseoso a la mezcla de reacción a una temperatura comprendida aproximadamente entre 0 y 5°C durante un periodo de tiempo suficiente para formar hidrocloruro de cloruro de D-(-)-2-(p-hidroxifenil)glicilo y

15

4) recuperar el producto de la mezcla de reacción.

3. 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 HIDROCLORURO DE D-(-)-2-(P-HIDROXIFENIL)GLICILO.

20

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

25

Madrid, 5 febrero 1.976

BERNARDO UNGRIA

p.p.

30