



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	A3
		21	<b>455812</b>		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			10-2-77		

PATENTE DE INTRODUCCION

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL
			C07D // A61M

54	TITULO DE LA INVENCIÓN
	UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMOXICILINA

56	PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION
	Fuente de Origen: La patente belga nº 827,858 publicada en julio 1.975

71	SOLICITANTE (S)
	BRISTOL-MYERS COMPANY

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	345 Park Avenue, New York 10022, Estados Unidos.

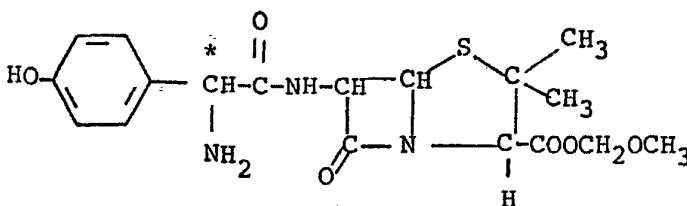
72	INVENTOR (ES)
	Paul D. Sleezer y David A. Johnson, ambos de nacionalidad estadounidense, los cuales han cedido sus derechos a la Cía solicitante.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 Esta invención se refiere en parte a la preparación del éster metoximetílico de la amoxicilina. Además, esta invención también incluye el uso de dicho éster como intermedio en la síntesis de amoxicilina.

5 Este compuesto puede ser descrito por la siguiente estructura:



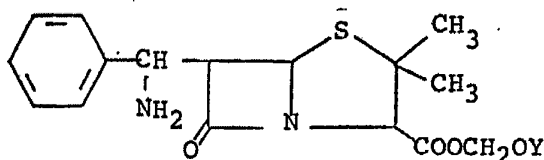
15 con la configuración D en el átomo de carbono marcado con un asterisco. Este compuesto forma sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables que están incluidas dentro de esta invención; estas sales de adición de ácido no tóxicas comprenden las sales de adición de ácidos minerales como el hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, sulfamato y fosfato y las sales de adición de ácidos orgánicos como maleato, acetato, citrato, oxalato, succinato, benzoato, tartrato, fumarato, malato, mandelato, ascorbato y similares.

20 Los ésteres de la bencilpenicilina están descritos en la patente británica n° 1.003.479 y en la patente estadounidense n° 2.650.218 y los ésteres aciloximetílicos de la ampicilina han sido discutidos por W.V. Daehne y colaboradores en J.Med.Chem., 13 (4), 607-612 (1970). Esta publicación también se refiere a publicaciones anteriores sobre la hidrólisis de los ésteres. El éster pivaloiloximetílico de la ampicilina también está descrito en las patentes estadounidenses 3.660.575 y 3.697.507. Diversos ésteres de la penicilina están descritos también, por ejemplo, en la patente estado-

25

30

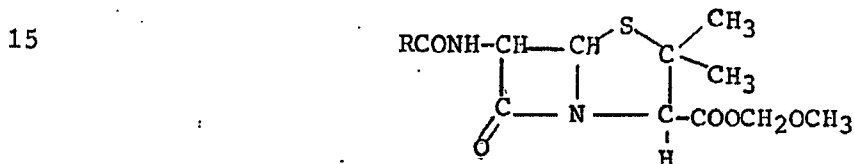
1 unidense 3.528.965 y en la patente británica



donde Y es, entre otros, alquilo inferior y también contiene ejemplos de trabajo donde Y es etilo y algunos homólogos superiores y en la página 4 contiene una referencia al uso del éter clorometilmetílico (Y es metilo).

10 Mediante esta invención se proporciona un procedimiento para la preparación de amoxicilina que comprende las etapas consecutivas de:

a) formar un éster de penicilina de fórmula:



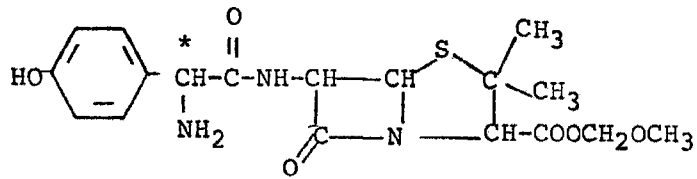
donde R es un radical orgánico,

20 b) desacilar dicho éster de penicilina para formar 6-aminopenicilinato de metoximetilo,

c) reacilar dicho 6-aminopenicilinato de metoximetilo con el radical acilo de la D-(-)-2-p-hidroxifenilglicina para producir el éster metoximetílico de amoxicilina y

25 d) separar dicho grupo éster metoximetílico para producir amoxicilina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y especialmente el procedimiento donde R es fenoximetilo.

30 Esta invención proporciona especialmente un procedimiento para la preparación de amoxicilina que comprende la desesterificación del compuesto de fórmula:



5 con la configuración D en el átomo de carbono marcado con un asterisco y especialmente el procedimiento donde el grupo éster es separado por hidrólisis en una solución acuosa ácida, a una temperatura de 0° a 40°C aproximadamente. También están incluidas dentro de esta invención la amoxicilina o  
10 una sal, hidrato o sal hidratada de la misma, siempre que se hayan preparado por ese procedimiento y especialmente el trihidrato de amoxicilina, siempre que se haya preparado por ese procedimiento.

15 En general, el éster metoximetílico de la amoxicilina puede ser preparado haciendo reaccionar un derivado esterificante adecuado del éter dimetílico, tal como éter halometilmetílico, con una penicilina producida por fermentación, como la fenoximetilpenicilina, después de lo cual el éster de fenoximetilpenicilina así producido es desacilado  
20 por procedimientos conocidos para obtener el correspondiente éster metoximetílico del ácido 6-aminopenicilánico. Este éster 6-APA y un agente acilante adecuado pueden reaccionar después en la forma aquí indicada.

25 El éster 6-APA puede ser acilado por procedimientos conocidos para formar diversos ésteres de penicilina de acuerdo con la elección de los agentes acilantes. La elección del agente acilante y las condiciones para la acilación no son estrechamente críticas. Para acilar el grupo amino libre del éster 6-APA puede utilizarse el ácido libre, es decir la D-  
30 (-)-2-p-hidroxifenilglicina o su equivalente. Estos agentes

1 acilantes pueden ser el ácido libre y los correspondientes  
haluros de ácido carboxílico, v.g. los cloruros y bromuros;  
los anhídridos, entre los que se incluyen los anhídridos mix-  
tos y especialmente los anhídridos mixtos preparados a partir  
5 de ácidos como los monoésteres alifáticos inferiores del áci-  
do carbónico, de los ácidos alquil- y arilsulfónicos y de  
ácidos con mayor impedimento estérico, tales como el ácido  
difenilacético. Además, puede utilizarse una azida de áci-  
do o un éster activo del tioéster (v.g. con p-nitrofenol,  
10 2,4-dinitrofenol, tiofenol o ácido tioacético) o el ácido  
libre propiamente dicho puede copularse con el éster 6-ami-  
nopenicilánico después de hacer reaccionar primero dicho  
ácido libre con cloruro de N,N'-dimetilcloroformiminio  
{véase la patente británica 1.008.170 y Novak y Weichet,  
15 Experientia XXI/6, 360 (1965)}; o mediante el uso de enzi-  
mas, de un N,N'-carbonildiimidazol, de un N,N'-carbonildi-  
triazol (véase la memoria de la patente sudafricana  
63/2684), de un reactivo de carbodiimida {especialmente  
N,N'-díciclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida  
20 o N-ciclohexil-N'-(2-morfolinoetil)carbodiimida; véase  
Sheehan y Hess, J.Amer.Chem.Soc., 77, 1067 (1955)}, de un  
reactivo de alquilamina {véase R. Buijle y H.G. Viehe,  
Angew.Chem.International Edition, 3, 582 (1964)}, de un reac-  
tivo de cetenimina {(véase C.L. Stevens y M.E. Monk, J.Amer.  
25 Chem.Soc., 80, 4065 (1958)}, de un reactivo de sal de isoxa-  
zolio {véase R.B. Woodward, R.A. Olofson y H. Mayer, J.Amer.  
Chem.Soc., 83, 1010 (1961)}, de hexaclorociclotrifosfatria-  
zina o hexabromociclotrifosfatriazina (patente estadouniden-  
se 3.651.050), de difenilfosforilazida {DPPA; J.Amer.Chem.Soc.,  
30 94, 6203-6205 (1972)}, de cianuro de dietilfosforilo {DEPC;

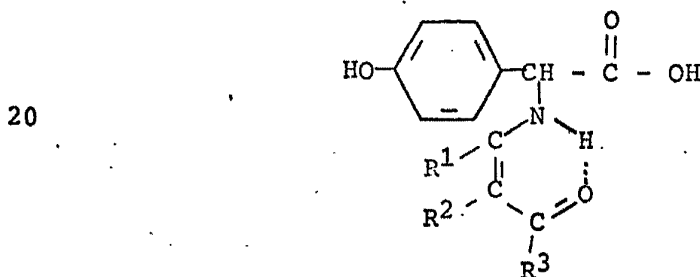
1 Tetrahedron Letters n° 18, págs. 1595-1598 (1973)}, de fos-  
fito de difenilo {Tetrahedron Letters n° 49, págs. 5047-  
5050 (1972)} y también es conveniente y eficiente utilizar  
5 como agente copulante el trímero del cloruro fosfonitrílico  
(J.Org.Chem., 33 (7), 2979-81, 1968) o N-etoxi-1,2-dihidro-  
quinolina (EEDQ) como se describe en J.Amer.Chem.Soc., 90,  
823-824 y 1652-1653 (1968). Otro equivalente del ácido es  
la correspondiente azolida, es decir, una amida del ácido  
10 cuyo nitrógeno amídico es un miembro de un anillo de 5 miem-  
bros casi aromático, que contiene como mínimo 2 átomos de  
nitrógeno, es decir, imidazol, pirazol, los triazoles, ben-  
cimidazol, benzotriazol y sus derivados sustituidos. Como  
ejemplo del método general para la preparación de una azoli-  
da, se hace reaccionar N,N'-carbonildiimidazol con un ácido  
15 carboxílico en proporciones equimoleculares, a la temperatura  
ambiente, en tetrahidrofurano, cloroformo, dimetilformamida  
o un disolvente inerte similar, para formar la imidazolida  
del ácido carboxílico con rendimiento prácticamente cuantita-  
tivo y liberación de dióxido de carbono y un mol de imidazol.  
20 Los ácidos dicarboxílicos forman diimidazolidas. El subproduc-  
to, imidazol, precipita y puede ser separado y la imidazolida  
aislada pero esto no es esencial. Los métodos para llevar a  
cabo estas reacciones para producir una penicilina y los mé-  
todos utilizados para aislar la penicilina así producida son  
25 muy conocidos en este campo (véanse las patentes estadouniden-  
ses 3.079.314, 3.117.126 y 3.129.224 y las patentes británi-  
cas 932.644, 957.570 y 959.054).

30 Anteriormente se ha mencionado el uso de enzimas pa-  
ra copular el ácido libre con el 6-aminopenicilinato de meto-  
ximetilo. Dentro de estos procedimientos está incluido el uso

1 de un éster, v.g. el éster metílico, de ese ácido libre con  
enzimas proporcionadas por diversos microorganismos, v.g.  
a las descritas por T. Takahashi y colaboradores, J.Amer.  
Chem.Soc., 94 (11), 4035-4037 (1972) y por T. Nara y colabo-  
5 radores, J.Antibiotics (Japón), 24(5), 321-323 (1971) y en la  
patente estadounidense 3.682.777.

En un caso como éste donde el agente acilante con-  
tiene un grupo amino libre, puede ser conveniente protegerlo  
con un agente bloqueante adecuado. Estos grupos protectores  
10 son los de fórmula general ROCO-, donde R es un grupo alilo,  
bencilo, bencilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido o  
tritulo. Sin embargo, habitualmente se prefiere utilizar el  
hidrocloruro de cloruro de D-(-)-2-p-hidroxifenilglicilo co-  
mo agente acilante.

15 Otro procedimiento preferido consiste en: a) aci-  
lar el éster metoximetílico del ácido 6-aminopenicilánico con  
un ácido en configuración D de fórmula

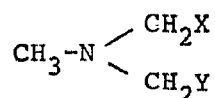


25 donde R<sup>1</sup> es alquilo, aralquilo o arilo, R<sup>2</sup> es hidrógeno,  
alquilo, aralquilo o arilo y R<sup>3</sup> es alquilo, aralquilo,  
arilo, alcoxi, aralcoxi, ariloxi o  $-N \begin{matrix} R^4 \\ \diagdown \\ R^5 \end{matrix}$ , donde R<sup>4</sup> y  
R<sup>5</sup> son cada uno de ellos hidrógeno, alquilo, aralquilo o  
30 arilo o, cuando se toman unidos al átomo de nitrógeno, re-

1        presentan piperidino o morfolino, o un derivado acilante  
del mismo, en un disolvente inerte, a una temperatura infe-  
rior a 0°C y

b) separar el grupo protector del α-amino.

5        En este procedimiento, se prefiere que, durante la  
etapa (a), también haya presente un compuesto de fórmula:



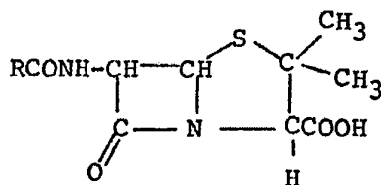
10        donde X es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o feni-  
lo, Y es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior  
o X e Y unidos representan uno cualquiera de los radicales  
divalentes etileno, etileno sustituido, trimetileno,  
-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-. Son ejemplos de estos catalizado-  
res la N-metilmorfolina y la N,N-dimetilbencilamina. Se pre-  
15        fiere que el disolvente inerte sea acetona, acetona acuosa  
o tetrahidrofurano y que el derivado acilante sea un anhí-  
drido mixto formado a partir de un clorocarbonato de alquilo.

Además se prefiere que, en el grupo enamino protec-  
tor del amino, R<sup>1</sup> sea metilo, R<sup>2</sup> sea hidrógeno y R<sup>3</sup> sea meto-  
20        xi, etoxi o metilo; esto requiere el uso de acetoacetato de  
metilo, acetonacetato de etilo o acetilacetona.

En la separación del grupo protector del α-amino se  
prefiere utilizar un ácido mineral fuerte como el ácido clor-  
hídrico o el ácido fórmico.

25        En términos amplios, este procedimiento implica la  
esterificación de una penicilina natural de la siguiente es-  
tructura:

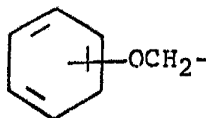
1



5

donde R es un radical orgánico de los muchos conocidos en el campo de las penicilinas. Puede emplearse el grupo acilo de cualquiera de las conocidas penicilinas naturales. Una cadena lateral especialmente adecuada es el grupo fenoximetilo:

10



15

Entre los radicales orgánicos ilustrativos se encuentran los grupos bencilo, furilmetilo, tienilmetilo y similares. Como es sabido, los diversos radicales orgánicos pueden estar sustituidos.

20

Más especialmente, en el procedimiento de esta invención, se hace reaccionar una sal de fenoximetilpenicilina en un medio de reacción adecuado con éter clorometilmetílico o éter bromometilmetílico, a una temperatura comprendida aproximadamente entre 0 y 50°C y preferiblemente entre 0 y unos 30°C. Un medio de reacción preferido es el cloruro de metileno al que puede agregarse algo de dimetilformamida, generalmente en una relación de 1 a 2 ml por cada 150 ml de cloruro de metileno, aproximadamente. También puede utilizarse la dimetilformamida como medio de reacción. El producto de reacción puede ser recuperado por métodos convencionales.

25

30

El éster recuperado de la fenoximetilpenicilina es después desacilado, ya sea enzimática o químicamente. La pro

1 ducción enzimática de 6-APA por desacilación de una penicili-  
na está descrita en la patente estadounidense 3.014.846. El  
método preferido de escisión química se lleva a cabo formando  
un iminohaluro por reacción con un agente halogenante, como  
5 pentacloruro de fósforo. El éster se disuelve en un disolven-  
te no acuoso, como cloruro de metileno, benceno o cloroformo,  
al que se ha agregado una cantidad adecuada de un agente acep-  
tor de ácido, tal como dimetilanilina, piridina, quinolina o  
lutidina. La cantidad de agente aceptor de ácido debe ser  
10 suficiente para combinarse con el ácido formado en la reac-  
ción de escisión. La temperatura de la reacción de cloración  
debe mantenerse aproximadamente entre -50°C y 0°C para produ-  
cir la cloración completa del éster. Después el iminocloruro  
se trata con un alcohol en condiciones ácidas, con lo que  
15 se forma un iminoéter en condiciones anhidras. A continuación  
se agrega agua a la mezcla de reacción para hidrolizar el  
éter. El iminoéter puede ser formado convenientemente a tem-  
peraturas comprendidas entre -70 y -30°C aproximadamente.

El procedimiento general para esta serie de reaccio-  
20 nes está descrito en la patente estadounidense 3.499.909,  
junto con diversos agentes halogenantes, agentes aceptores  
de ácido, alcoholes y disolventes, todos los cuales son apli-  
cables en general a los ésteres metoximetílicos aquí descri-  
tos. Así, el éster de 6-APA puede ser aislado de la mezcla de  
25 reacción como base libre o como sal de adición de ácido, tal  
como el p-toluensulfonato.

La acilación del éster de 6-APA para obtener el  
éster metoximetílico de amoxicilina puede ser realizada si-  
guiendo procedimientos conocidos, como los descritos en las  
30 patentes estadounidenses 2.985.648 y 3.140.282.

1 El p-toluensulfonato antes mencionado del éster me-  
toximetílico del 6-APA se pone después en contacto con un  
agente acilante, tal como hidrocioruro de cloruro de D-(-)-2-  
p-hidroxifenilglicilo, en cloruro de metileno anhidro o en  
5 un medio acuoso ácido, a temperatura baja. En general, el  
agente acilante se emplea en proporciones de 1 a 3 moles apro-  
ximadamente por mol de éter del 6-APA y la temperatura debe  
estar comprendida entre -10 y +20°C aproximadamente. El pH  
de los medios de reacción debe ser inferior a 4 y preferible-  
10 mente alrededor de 1,5 a 3,0, habitualmente entre 2,0 y 2,8.  
Frecuentemente el medio de reacción es una mezcla de agua y  
disolventes orgánicos como acetona, cloruro de metileno o  
tetrahidrofurano.

Cualquier sólido se separa por filtración para obte-  
15 ner una solución del éster de amoxicilina. El éster acilado  
se recupera elevando el pH del medio de reacción hasta 4 apro-  
ximadamente o más, v.g. entre 4 y 7.

En un procedimiento preferido, el éster se disuelve  
en una mezcla de cloruro de metileno y acetona, a las tempe-  
20 raturas del baño de hielo, generalmente entre 0 y 5°C apro-  
ximadamente. Después se añade una pequeña cantidad de agua,  
alrededor del 2,5 % calculado sobre el volumen del disolven-  
te orgánico, preferiblemente en cantidades aproximadamente  
estequiométricas. La mezcla resultante se mantiene a unos  
25 0°C hasta que se ha disuelto el cloruro de ácido. El produc-  
to de reacción puede ser recuperado después por los métodos  
habituales. Esta reacción puede ser efectuada en condiciones  
anhídras.

El éster de amoxicilina es convertido convenientemente  
30 mente en amoxicilina por hidrólisis del grupo éster en con-

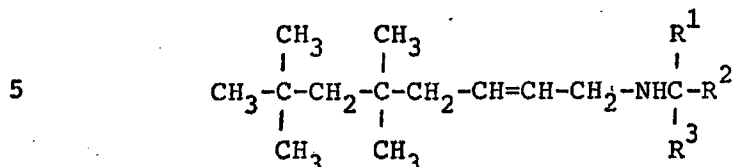
1       diciones ácidas o suavemente alcalinas. El éster puede ser  
hidrolizado con ácido clorhídrico de una concentración de  
1 a 6N, a temperaturas comprendidas entre 0 y 40°C aproxi-  
madamente. En ácido clorhídrico concentrado, el producto se  
5 recupera como sal hidrocioruro que puede ser redisuelta fá-  
cilmente en un disolvente adecuado, como agua o una mezcla  
de agua y un líquido orgánico, como acetona o metilisobutil-  
cetona y después reprecipitado llevando el pH al punto iso-  
elétrico de la amoxicilina. La precipitación del hidroclo-  
10 ruro puede ser favorecida mediante el uso de un soluto ade-  
cuado, como el cloruro amónico.

Una realización útil del procedimiento de esta in-  
vención es una serie continua de reacciones efectuadas sin  
aislamiento o recuperación de los productos intermedios. Por  
15 ejemplo, la sal potásica de la fenoximetilpenicilina se es-  
terifica con éter bromo- o cloro-metilmético en cloruro  
de metileno, a una temperatura entre 0 y 30°C. La solución  
del éster en cloruro de metileno se trata después sucesiva-  
mente con pentacloruro de fósforo, alcohol metílico y agua  
20 para completar la separación de la cadena lateral fenoxime-  
tílica y formar una solución en cloruro de metileno que con-  
tiene el éster metoximético del 6-APA. Esta solución se  
sigue utilizando en la reacción de acilación en la que se  
añade hidrocioruro de cloruro de D-(-)-2-p-hidroxifenilgli-  
25 cilo a la solución para formar una solución del éster de  
amoxicilina en cloruro de metileno. En la etapa final, se  
hidroliza la solución de éster de amoxicilina a amoxicilina.

Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar pero  
no limitar esta invención. Todas las temperaturas se dan en  
30 grados centígrados. La metilisobutilcetona se representa por

1 MIBC.

La resina LA-1 es una mezcla comercial de aminas secundarias donde cada amina secundaria responde a la fórmula:



10 donde cada uno de los radicales  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  es un radical hidrocarburo alifático monovalente y  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  contienen en total de 11 a 14 átomos de carbono. Esta mezcla particular de aminas secundarias, que algunas veces es denominada "Mezcla amínica líquida n°I", es un líquido ambarino transparente con las siguientes características físicas: peso molecular, 351-393; punto de congelación inferior a  $-80^\circ\text{C}$ ; equivalente de neutralización, 380-410; capacidad de combinación de ácido, 15 2,5-2,7 miliequivalentes/g; viscosidad a  $25^\circ\text{C}$ , 72 cps; peso específico a  $25^\circ\text{C}$ , 0,84; % (volumen) destilado a 10 mm por debajo de  $160^\circ\text{C}$  = 5 % como máximo; punto de destilación del 50 % (en volumen) a 10 mm =  $210^\circ\text{C}$ .

EJEMPLO 1

20 Ester metoximetílico de penicilina V

Se suspenden 38,8 g de fenoximetilpenicilinato potásico en 150 ml de cloruro de metileno, se enfría la mezcla a unos  $5^\circ\text{C}$  mediante un baño refrigerante y se añaden 9,5 g (0,118 moles) de éter clorometilmetílico y 0,5 ml de dimetilformamida. Se retira el baño refrigerante y la mezcla se agita durante hora y media aproximadamente mientras se deja que alcance la temperatura ambiente. La solución en cloruro de metileno se lava cuatro veces con 200 ml cada vez de agua y después se seca y se destila el disolvente a vacío para dar 25 33,5 g del éster metoximetílico de penicilina V en forma de 30

1 aceite amarillento. El rendimiento es alrededor del 84 %.

EJEMPLO 2

Preparación de éster metoximetílico de penicilina V

5 A 100 g (0,257 moles) de sal potásica de penicilina V (fenoximetilpenicilina potásica) suspendidos en 300 ml de diclorometano seco y enfriados a 0-5°C, se añaden a lo largo de unos 10 minutos 32,12 g (0,257 moles) de éter bromometilmetílico en 60 ml de diclorometano. Después de la adición, se agrega 1 ml de dimetilformamida y se deja que la  
10 reacción transcurra durante 3 horas a 0-5°C. Por cromatografía en capa fina (CCF) (acetona/benceno 50:50) se observa una zona principal del producto, Rf alrededor de 0,7.

15 La mezcla de reacción se lava tres veces con 100 ml cada vez de agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra a presión reducida a unos 40° hasta formar un aceite. El aceite se recoge en 300 ml de 2-propanol a unos 25°, se siembra y se cristaliza durante 12 horas a 0-5°. Los cristales blancos se recogen por filtración y se lavan con 2-propanol, seguido de heptano y después de secar a unos 25° en  
20 una estufa de vacío durante unas 4 horas, se obtienen 68 g (rendimiento alrededor del 67 %) del éster metoximetílico de penicilina V, homogéneo por cromatografía en capa fina y presentando espectros IR y RMN concordantes y netos.

EJEMPLO 3

25 Ester metoximetílico del 6-APA en forma de p-toluensulfonato

A 57 g (0,145 moles) del éster metoximetílico de penicilina V disueltos en 500 ml de cloruro de metileno y enfriados a -30°C se añaden 37 ml de N,N-dimetilanilina, seguidos de 33,1 g de pentacloruro de fósforo. La mezcla se  
30 agita a -30°C durante 90 minutos. La cromatografía en capa

1 fina muestra casi nada de éster metoximetílico residual de  
penicilina V. La mezcla se enfría a unos  $-60^{\circ}\text{C}$  y se añaden  
de una sola vez 150 ml de metanol previamente enfriado  
5  $(-50^{\circ}\text{C})$ . Después la temperatura se mantiene alrededor de  
 $-40^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas. A continuación la solución se agrega  
rápidamente sobre 150 ml de agua a  $0-5^{\circ}$  y se mantiene duran-  
te 10 minutos a  $0-5^{\circ}\text{C}$ . El pH es alrededor de 0,8.

Manteniendo este intervalo de temperatura, se uti-  
liza una solución de NaOH al 10 % para ajustar a pH 6,9. Se  
10 separan las capas y la capa de diclorometano se lava tres  
veces con 100 ml cada vez de agua fría. Después de secar so-  
bre sulfato magnésico, la capa de cloruro de metileno se  
concentra a vacío hasta aproximadamente la mitad de su vo-  
lumen y se añaden 54 g (0,284 moles) de ácido p-toluensulfó-  
15 nico disueltos en 120 ml de acetona. Se agregan cristales  
de siembra del producto y la mezcla se cristaliza a  $0-5^{\circ}\text{C}$   
durante 2 horas. Después de recoger por filtración, lavar  
con 100 ml de una mezcla 50:50 de cloruro de metileno y  
heptano y secar en una estufa con circulación de aire a  
20 unos  $30^{\circ}\text{C}$  durante 4-6 horas, se obtienen 23,7 g (rendimien-  
to 37,8 %) de la sal del ácido p-toluensulfónico del éster  
metoximetílico del 6-APA.

#### EJEMPLO 4

##### Ester metoximetílico del ácido 6-aminopenicilánico

25 A una solución de 12 g (0,0304 moles) del éster  
metoximetílico de penicilina V en 100 ml de cloruro de me-  
tileno, enfriada a  $-55^{\circ}\text{C}$ , se añaden 4,8 ml (4,6 g, 0,038 mo-  
les) de dimetilanilina, seguido directamente por 7,0 g  
(0,0337 moles) de pentacloruro de fósforo disueltos en  
30 100 ml de cloruro de metileno.

1 La mezcla se mantiene entre  $-40$  y  $-50^{\circ}\text{C}$  durante unas  
2 horas. La cromatografía en capa fina indica la cloración  
completa del éster de penicilina V. Después la mezcla se  
enfriá a  $-70^{\circ}\text{C}$  y se añaden rápidamente 47 ml de metanol pre-  
5 viamente enfriados a  $-50^{\circ}\text{C}$ . Después la mezcla se mantiene  
durante 2 horas entre  $-50$  y  $-40^{\circ}\text{C}$ . A la solución amarilla  
resultante se añaden 100 ml de agua con intensa agitación.  
La temperatura de la mezcla de reacción asciende hasta unos  
 $0^{\circ}\text{C}$  y el pH de la mezcla es alrededor de 0,6-1,0. Después  
10 de mantener la mezcla durante unos 10 a 15 minutos dentro  
de estos límites de temperatura y pH, este último se lleva  
a 6,5-6,8 con hidróxido sódico diluido. Se separan las ca-  
pas y la capa de cloruro de metileno se lava con agua, se  
trata con carbón y se seca para dar el 6-aminopenicilanato  
15 de metoximetilo deseado. La cromatografía en capa fina indi-  
ca que esta solución contiene dimetilanilina, fenoxiacetato  
de metilo y éster metoximetílico del 6-APA.

EJEMPLO 5

Ester metoximetílico de amoxicilina

20 A 30 ml de cloruro de metileno seco, a  $0-5^{\circ}\text{C}$ , se  
añaden 2,16 g (0,005 moles) de la sal del ácido p-toluensul-  
fónico de 6-aminopenicilanato de metoximetilo, seguidos de  
0,7 ml (0,005 moles) de trietilamina. A la solución transpa-  
rente resultante se añaden 0,64 ml (0,005 moles) de dimetil-  
25 anilina, seguidos de 1,33 g (0,005 moles) del solvato de  
hemidioxano de hidrocioruro de cloruro de D-(-)-p-hidroxife-  
nilglicilo, agregado a lo largo de unos 5 minutos. Transcu-  
rridas alrededor de una a una y media horas, cuando casi todo el  
cloruro de ácido sólido se ha disuelto, la mezcla de reac-  
30 ción se apaga con 30 ml de agua fría. El pH se lleva a 3,0

1 empleando solución de bicarbonato sódico y se separan las  
capas. Manteniendo el pH a 3,0 y la temperatura a 0-5°C, la  
capa acuosa se lava de nuevo cuatro veces con 30 ml cada  
vez de cloruro de metileno. Así se elimina la mayor parte  
5 de la dimetilanilina y queda el producto en el agua. Emplean-  
do bicarbonato sódico, se ajusta después la capa acuosa a  
pH 7,5 y se extrae dos veces con 30 ml cada vez de cloruro  
de metileno. Las capas combinadas de cloruro de metileno se  
lavan dos veces con 20 ml cada vez de agua, se secan sobre  
10 sulfato magnésico y se concentran a presión reducida a me-  
nos de 40° para dar el éster metoximetílico de amoxicilina  
en forma de un sólido espumoso y friable que pesa 1,82 g  
(rendimiento alrededor del 88 %), homogéneo por cromatogra-  
fía en capa fina y con espectros infrarrojos y de RMN a  
15 100 MHz concordantes con el éster metoximetílico de amoxi-  
cilina.

RMN (disolvente  $CD_2Cl + CD_3OD$ )  $\delta$ : 1,58 (6H, d,  
20  $\begin{matrix} < CH_3 \\ < CH_3 \end{matrix}$ ), 3,5 (3H, s,  $OCH_3$ ), 4,5 (2H, singletes solapados,  
C-3 y H fenilglicílico), 5,35 ("3H" cuartete AB  $O-CH_2-O$   
más algo de cloruro de metileno en el disolvente), 5,6 (2H,  
cuartete AB,  $H_2$  de  $\beta$ -lactama), 6,9 (4H, cuartete AB, H aro-  
mático).

25 Una muestra de 20. mg del éster se disuelve en  
10 ml de acetona/tampón a pH 7,0 50:50 y da un bioanálisis  
de 1968 mcg/ml de amoxicilina (alrededor del 110 % del  
teórico).

1

EJEMPLO 6

A. Hidrólisis del éster metoximetílico de amoxicilina a hidrocloreuro de amoxicilina

5

10

15

Se agregan 0,5 g del éster metoximetílico de amoxicilina, obtenido como se ha descrito en el Ejemplo 5 anterior, sobre 4 ml de HCl 3N a 25°C. La disolución se produce casi inmediatamente. Al cabo de 1 minuto aproximadamente, se agregan cristales de siembra recién preparados de sal HCl de amoxicilina y la mezcla se mantiene a 25°C durante 10 minutos. Se inicia la cristalización y la mezcla se enfría a 0-5°C y se mantiene a esa temperatura durante 5 minutos. Se recoge el sólido por filtración y se lava con 2 ml de solución saturada de NaCl, seguidos de 10 ml de éter dietílico. Después de secar durante 18 horas a unos 35°C, se obtienen 0,25 g de hidrocloreuro de amoxicilina como cristales blancos con espectros IR y de RMN concordantes con la amoxicilina.HCl, posiblemente con algo de éster no hidrolizado residual.

20

B. Conversión del hidrocloreuro de amoxicilina en trihidrato de amoxicilina

25

30

Se agregan 0,15 g de amoxicilina.HCl a 1,5 ml de MILA (resina LA-1 al 35 % en MIBC) y 0,15 ml de agua. Se produce una disolución total. Se añaden cristales de siembra de trihidrato de amoxicilina y se inicia la cristalización. Después de agitar durante una hora a unos 25°C, el sólido se recoge por filtración y se lava con 10 ml de MIBC (metilisobutilcetona), 1 ml de agua y 5 ml de acetona. Después de secar durante 6 horas a 40°C, el producto pesa 0,11 g. Es blanco, homogéneo por cromatografía en capa fina y comparable a la amoxicilina.3H<sub>2</sub>O auténtica en R<sub>f</sub> y presen-

1 ta espectros IR y de RMN bien definidos, concordantes y comparables con la amoxicilina.3H<sub>2</sub>O.

5 RMN(DMSOd<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O) ppm: δ 1,45 (d, 6,  $\begin{matrix} < \text{CH}_3 \\ < \text{CH}_3 \end{matrix}$ ), 3,97 (s, 1, C<sub>3</sub>-H), 4,90 (s, 1,  $> \text{-CHN}$ ), 5,35-5,75 (m, 2, C<sub>6</sub>-H y C<sub>7</sub>-H), 6,65-7,50 (m, 4, H aromático).

Se disuelve una muestra de 0,025 g en 10,0 ml de tampón a pH 7,0 y su bioanálisis da 1990 mcg/ml o 91,4 % de la actividad teórica para el trihidrato de amoxicilina.

10 La Tabla I dada a continuación presenta las concentraciones mínimas de inhibición, en microgramos por mililitro, para el éster metoximetílico de amoxicilina (columna B) frente a diversos organismos en comparación con la concentración mínima de inhibición de la ampicilina (columna A).

TABLA I

<u>Organismo</u>	<u>Compues to A</u>	<u>Compues to B</u>
<u>D. pneumoniae</u> + 5 % de suero	0,004	0,004
<u>Str. pyogenes</u> + 5 % de suero	0,004	0,004
20 <u>S. aureus</u> Smith	0,03	0,13
<u>S. aureus</u> Smith + 50 % de suero	0,06	0,13
<u>S. aureus</u> BX1633	125	125
<u>S. aureus</u> BX1633	>125	>125
<u>S. aureus</u>	125	125
25 <u>S. aureus</u>	125	>125
<u>S. aureus</u>	>125	>125
<u>Sal. enteritidis</u>	0,13	0,25
<u>E. coli</u> Juhl	1	2
<u>E. coli</u>	32	63

30

1

TABLA I (continuación)

<u>Organismo</u>	<u>Compues</u> <u>to A</u>	<u>Compues</u> <u>to B</u>
<u>K. pneumoniae</u>	0,3	0,3
<u>K. pneumoniae</u>	125	> >125
<u>Pr. mirabilis</u>	0,16	0,3
<u>Pr. morgani</u>	>>125	32
<u>Ps. aeruginosa</u>	>>125	> >125
<u>Ser. marcescens</u>	32	63

5

10

La Tabla II dada a continuación muestra algunos datos ilustrativos de los niveles en sangre del éster metoximetílico de la amoxicilina (1) en comparación con la ampici-  
lina (2).

15

TABLA II

Niveles en sangre después de la administración oral a ra-  
tones

<u>Compuesto</u>	<u>Dosis</u> <u>(mg/kg)</u>	<u>Niveles en sangre (µg/ml)</u>			
		<u>Horas después de la administración</u>			
		<u>0,5</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3,5</u>
1	20	1,0	0,9	0,3	0,3
2	20	1,1	0,7	0,3	0,3

20

25

30

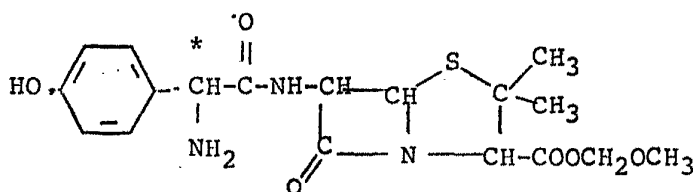
En el tratamiento de las infecciones bacterianas en el hombre, el compuesto de esta invención se administra por vía oral o parenteral, siguiendo los procedimientos convencionales para la administración de antibióticos, en una cantidad de aproximadamente 5 a 200 mg/kg/día y preferiblemente alrededor de 5 a 20 mg/kg/día en dosis fraccionadas, v.g. 3 a 4 veces al día. Se administra en dosis unitarias que contienen, por ejemplo, 125, 250 o 500 mg de ingrediente activo con vehículos o excipientes adecuados, fisiológicamente aceptables. Las dosis unitarias están en forma de preparados líquidos co-

1 mo soluciones o suspensiones o en forma sólida como tabletas  
o cápsulas.

En resumen, la Patente de Introducción que se so-  
licita deberá recaer sobre las siguientes:

5 REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de amoxici-  
lina que comprende la desesterificación del compuesto de  
fórmula:



15 que se encuentra en configuración D en el átomo de carbono  
marcado con un asterisco, por hidrólisis en solución acuosa  
ácida a una temperatura comprendida aproximadamente entre  
0°C y 40°C.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el  
que ha de recaer la Patente de Introducción que se solicita:  
20 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMOXICILINA.

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

25 Madrid, 10 febrero 1.977  
BERNARDO UNGRIA  
P.P.

