



CONFEDERAZIONE SVIZZERA

UFFICIO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 499/68**Brevetto d'invenzione rilasciato per la Svizzera ed il Liechtenstein**

Trattato sui brevetti, del 22 dicembre 1978, fra la Svizzera ed il Liechtenstein

⑫ **FASCICOLO DEL BREVETTO** A5

⑪

645 377

②① Numero della domanda: 4179/80

⑦③ Titolare/Titolari:
DOB-FAR S.p.A., Vimercate/Milano (IT)

②② Data di deposito: 29.05.1980

③③ Priorità: 02.11.1979 IT 27013/79

⑦② Inventore/Inventori:
Falciani, Marco, Milano (IT)
Broggi, Renato, Milano (IT)

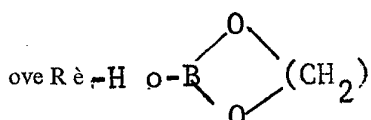
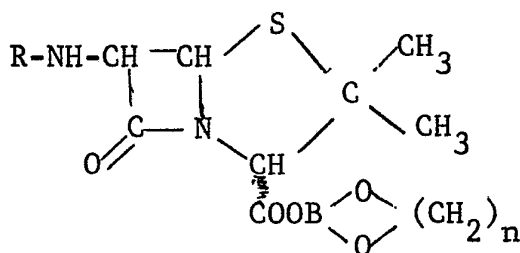
②④ Brevetto rilasciato il: 28.09.1984

④⑤ Fascicolo del
brevetto pubblicato il: 28.09.1984⑦④ Mandatario:
Scheidegger, Zwicky & Co., Zürich⑤④ **Procedimento per la produzione di acido 6-D- α -amino-p-idrossifenilacetamido penicillanico.**

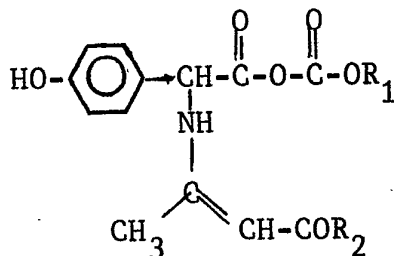
⑤⑦ Procedimento per la produzione di acido 6-D- α -amino-p-idrossifenilacetamido penicillanico che è un potente antibiotico noto col nome di amoxicillina. Secondo il procedimento si fa reagire un derivato boronato del 6-APA con un agente acilante derivato dalla D(-)-p-idrossifenilglicina, in dimetilformamide o in dimetilsolfossido in miscela con metilene cloruro o cloroformio, idrolizzando e quindi rimuovendo il gruppo enamminico.

RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la produzione di acido 6-D- α -amino-p-idrossifenilacetamido penicillanico, caratterizzato dal fatto che, in condizioni di anidrità e ad una temperatura compresa tra -20°C e -60°C , si fa reagire un composto di formula



ed n è 2 o 3 con un composto di formula



ove R_1 è un radicale alchilico ed R_2 è un radicale alcossilico, in un solvente scelto dal gruppo costituito da dimetilformamide da sola e da dimetilsolfossido in miscela con metilene cloruro e cloroformio, si idrolizza quindi con acqua ottenendosi due fasi, si rimuove il gruppo enaminico abbassando il pH della miscela di reazione a 0,8-1,8 mediante l'aggiunta di una soluzione acquosa di un acido, dalla fase acquosa contenente amoxicillina cloridrato essendo isolata amoxicillina triidrata.

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che detta soluzione acquosa acida è una soluzione di acido cloridrico concentrato al 37% circa.

3. Procedimento secondo le rivendicazioni 1 e 2, caratterizzato dal fatto che la temperatura alla quale il composto di formula (I) è fatto reagire con il composto di formula (II) è di circa -35°C .

4. Procedimento secondo le rivendicazioni da 1 a 3, caratterizzato dal fatto che R_1 è un radicale scelto dal gruppo costituito da metile, etile, isobutile.

5. Procedimento secondo le rivendicazioni da 1 a 4, caratterizzato dal fatto che R_2 è scelto dal gruppo costituito dai radicali metossi ed etossi.

La presente invenzione si riferisce ad un procedimento per la preparazione di acido 6-D- α -amino-p-idrossifenilacetamido penicillanico, che è un antibiotico comunemente noto col nome di amoxicillina.

L'amoxicillina è un prodotto di per sé noto, descritto nel brevetto inglese n. 978 178. Secondo tale brevetto l'amoxicillina viene preparata per sintesi dell'acido 6-amino penicillanico (comunemente noto col nome di 6-APA) con l'anidride mista formata per reazione di etile cloroformiato con O,N-dibenzilossicarbonil-p-idrossi fenilglicina e succes-

siva rimozione dei gruppi protettivi mediante idrogenazione catalitica.

Sono noti numerosi altri procedimenti, aventi scarso interesse dal punto di vista economico, concernenti la produzione della amoxicillina.

Il brevetto belga 737 848 descrive la sintesi della amoxicillina da 6-APA e l'anidride mista ottenuta da un sale di Dane della p-idrossifenilglicina ed etile cloroformiato. I prodotti intermedi che si formano in questa reazione vengono isolati; non è possibile calcolare le rese totali in amoxicillina.

Un procedimento analogo è descritto nella domanda di brevetto tedesca DOS 2 520 647 ove, grazie all'impiego di un catalizzatore, quale la dimetilacetamide cloridrato, si ottengono rese fino al 78%, mentre non si fa alcun cenno alla purezza del prodotto finale.

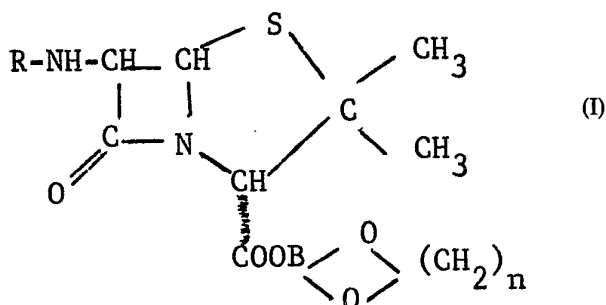
Il brevetto inglese 1 241 844 illustra un procedimento in cui il gruppo aminico della p-idrossifenilglicina viene protetto mediante il gruppo carbobenzilossi e l'impiego del cloruro cloridrato della p-idrossifenilglicina per reazione con 6-APA in fase acquosa: le rese non sono dichiarate.

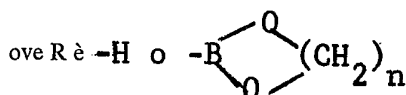
Secondo il brevetto statunitense 3 980 637 si impiega, invece, cloruro cloridrato della p-idrossifenilglicina con mono e disilil derivato del 6-APA O,N-disostituito con derivati ciclici del boro. Il brevetto europeo n. 1 133 descrive un metodo secondo il quale si fa reagire un sililderivato del 6-APA con una anidride mista di un sale di Dane della p-idrossifenilglicina con l'ausilio di solventi e cosolventi in miscela tra di loro. Quali cosolventi vengono indicati dimetilformamide, solfano, tetraidrofurano, N-metilpirrolidone, 1,4-diossano, acetonitrile, dimetilacetamide, tetrametilurea. Il prodotto finale (amoxicillina) ottenuto col metodo del brevetto europeo 1 133 presenta impurezze derivanti dall'uso del sililderivato dal 6-APA (come esametildisilossano) che sono molto difficili da eliminare, data la loro insolubilità in acqua.

I presenti richiedenti, al fine di superare l'inconveniente sopra menzionato, hanno tentato di sostituire il sililderivato del 6-APA con altri derivati del 6-APA, ma senza ottenere risultati apprezzabili. Tra questi derivati del 6-APA i richiedenti hanno usato i derivati boronati del 6-APA (descritto nel brevetto statunitense n. 4 127 571 e nella domanda di brevetto italiana n. 26 865 A/79), ma le rese ottenute sono state prive di interesse industriale.

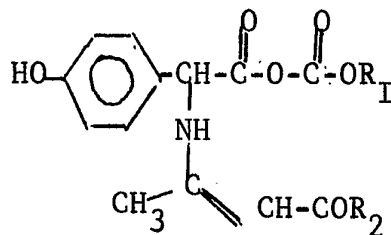
Sorprendentemente si è trovato che, se anziché usare la miscela di solventi e cosolventi descritti nel brevetto europeo, si fa reagire un derivato boronato del 6-APA con una anidride mista di un sale di Dane della p-idrossi fenilglicina preparata in un solvente scelto dal gruppo costituito da dimetilformamide da sola o dimetilsolfossido in miscela con metilene cloruro o cloroformio, si ottengono rese elevate del prodotto finale che è isolabile con elevata purezza.

La presente invenzione riguarda quindi un procedimento per la produzione di acido 6-D- α -amino-p-idrossifenilacetamido penicillanico, caratterizzato dal fatto che si fa reagire un derivato coronato del 6-APA di formula





ed n è 2 o 3, con un quantità almeno equimolare di un agente acilante derivato dalla D(-)-p-idrossifenilglicina di formula (II)



ove R_1 è un radicale alchilico come metile, etile e isobutile ed R_2 è un radicale alcossilico come metossilico e etossilico, in un solvente scelto dal gruppo costituito da dimetilformamide da sola e da dimetilsolfossido in miscela con metilene cloruro o cloroformio, si idrolizza con acqua ottenendosi due fasi, si rimuove il gruppo enamminico abbassando il pH delle miscele di reazione a 0,8-1,8 mediante l'aggiunta di una soluzione acquosa di un acido, dalla fase acquosa contenente amoxicillina cloridrato essendo isolata amoxicillina triidrato con tecniche note. I composti di formula (I) sono preparati secondo i procedimenti descritti nel brevetto U.S.A. 4 127 571 e nella domanda di brevetto italiana numero 26 865 A/79.

I derivati della p-idrossifenilglicina di formula (II) sono di per sé noti e sono descritti nel brevetto belga 737 848.

Preferibilmente essi vengono preparati secondo il metodo descritto nel brevetto europeo 1 133 secondo il quale essi sono preparati per reazione del corrispondente sale di Dane della D(-)-p-idrossifenilglicina (scelto tra quello formato per condensazione della p-idrossifenilglicina con metile acetoacetato o con etile acetoacetato) con un cloroformiato scelto dal gruppo costituito da etile cloroformiato, metile cloroformiato ed isobutile cloroformiato in presenza di N-metilmorfolina o N,N-dimetilbenzilamina come catalizzatori.

La rimozione del gruppo protettivo enamminico, al termine della reazione, è preferibilmente effettuata con acido cloridrico concentrato al 37% circa.

Si separano le fasi e la fase acquosa contenente l'amoxicillina cloridrato in soluzione viene purificata. Dalla fase acquosa purificata, l'amoxicillina triidrato viene isolata per precipitazione mediante l'aggiunta di una base inorganica, come l'ammoniaca diluita, la soda caustica diluita, la potassa caustica diluita, finché il pH della miscela raggiunge il valore 4,7-5,2. Il prodotto viene quindi filtrato, lavato ed essiccato all'aria.

Uno dei vantaggi permessi dal procedimento secondo la presente invenzione è costituito dalla elevata purezza del prodotto ottenuto: infatti i prodotti derivati dall'idrolisi degli esteri del boro sono solubilissimi in acqua.

Altro vantaggio è costituito dalle eccellenti rese conseguibili col procedimento qui rivendicato: infatti si ottiene una conversione in amoxicillina presente in soluzione del 97% circa ed una resa in amoxicillina isolata di circa l'84%, superiore, cioè, alle rese realizzate coi procedimenti noti.

Inoltre, rispetto ad altri brevetti impieganti p-idrossifenilglicina cloruro cloridrato che è molto costosa ed instabile (non consentendone un lungo stoccaggio) il procedimento secondo l'invenzione ha il pregio di utilizzare la p-idrossifenilglicina sali di Dane che sono stabili e ne consentono un lungo stoccaggio.

Al fine di rendere più chiara la comprensione del proce-

dimento, ne verranno ora descritti alcuni esempi di attuazione non limitativi.

Esempio 1

a) Preparazione di un etossi carbonil D- α -(1-carbome-

5 tossi propenil)-amino-p-idrossi fenil acetato (di formula II). In un pallone da 2 l si caricano g 37,4 (0,123 moli) di p-idrossifenilglicina sale di Dane metil potassico in 220 ml di CH_2Cl_2 (K.F. 0,0015); si aggiungono quindi 26 ml di di-

10 metilsolfossido (DMSO) e sotto agitazione si raffredda a $-40^\circ C$. Si aggiungono quindi 13,9 g di etile cloroformiato

(II) e 0,35 ml N-metil morfolina.

L'esotermia della reazione viene contenuta entro i

15 $-35^\circ C$ e si lascia reagire a $-35^\circ C$ per 2h.

La miscela di reazione si raffredda a $-50^\circ C$.

b) Preparazione di una sospensione di 6-APA boron

estere in solvente:

In un pallone si introducono 266 ml CH_2Cl_2 anidro (K.F. 0,0015%). Si raffredda a $-50^\circ C$ e si aggiungono a questa temperatura g 80 di prodotto ottenuto secondo il metodo descritto nella domanda di brevetto italiana n. 26 865 A/79, contenenti intermedio 6-APA pari a g 26,6 di 6-APA base titolato mediante HPLC; si nota all'I.R. la scomparsa della

25 banda carbossilato a 1600 nm.

c) Preparazione amoxicillina.

La miscela (b) raffreddata a $-50^\circ C$ viene aggiunta il più rapidamente possibile alla sospensione dell'anidride mi-

sta ottenuta in (a); l'esotermia viene contenuta entro i $-35^\circ C$ e si mantiene a questa temperatura per 1 h. Si preleva 1 ml di miscela di reazione, si idrolizza con 5 ml di (H_2O 4 ml: acetone 1 ml) e si pongono 30-50-100 μl della soluzione acquosa su piastra silica gel GF 254 con confron-

35 to di amoxicillina e 6-APA. Si fa eluire in CH_3CN 20 ml: H_2O 3,5 ml: $HCOOH$ 2 ml. Si sviluppa la piastra con ninidrina e si nota la comparsa di una macchia di amoxicillina e l'assenza di 6-APA non reagito.

Finita la condensazione si aggiunge una miscela di 133 ml

40 H_2O e 40 ml acetone; quindi a $0^\circ C$ si inizia a gocciolare HCl sol. 37% per idrolizzare l'enamina fino a pH costante nell'intervallo 1-1,3; dopo 1h a pH costante si separano le fasi. La fase organica si estrae ancora a pH 1-1,3 con una miscela di 133 ml H_2O e 40 ml acetone.

Le fasi acquose riunite contenenti amoxicillina si filtra-

45 no, si determina all'HPLC e microbiologicamente il contenuto di amoxicillina che risulta pari al 95% del teorico. Per cristallizzazione mediante tecniche note si ottengono g 42,3 di amoxicillina triidrato avente una purezza micro-

50 biologica di 847 mcg/mg, con una resa dell'82%.

Esempio 2

a) Preparazione di etossi carbonil D- α -(1-carbo metossi propenil) amino p-idrossi fenil acetato (di formula II).

55 In un pallone da 2 l si caricano g 42,2 (0,1388 moli) di p-idrossifenilglicina sale di Dane metil potassico in 250 ml di CH_2Cl_2 anidro (K.F. 0,0015); si aggiungono quindi 30 ml di DMSO e sotto agitazione si raffredda a $-40^\circ C$. Si aggiungono quindi 30 ml di DMSO e sotto agitazione si raffredda a $-40^\circ C$. Si aggiungono g 15,7 (0,1444 moli) di etile cloroformiato e 0,4 ml N-metil morfolina.

L'esotermia è contenuta entro i $-35^\circ C$ e si lascia reagire a $-35^\circ C$ per 2h. La miscela di reazione si raffredda a $-50^\circ C$.

65 b) Preparazione boron estere del 6-APA (di formula 1).

In un pallone si introducono 300 ml di CH_2Cl_2 anidro (K.F. 0,0015); si aggiungono 30 g (0,1388 moli) di 6-APA

a temperatura ambiente, indi g 28,05 (0,277 moli) di TEA e si lascia in agitazione a temperatura ambiente per 1h. Si raffredda quindi a -50°C e in 30' si cola una soluzione di metilene contenente g 29,49 di etilene cloroborato (ml 256 contenenti 11,52 g/100 ml). Finito il gocciolamento si lascia 2h a -50°C . Si esegue su una piccola aliquota il controllo I.R. che rivela la sparizione della banda del carbossile a 1600 nm.

c) Preparazione amoxicillina.

La miscela di reazione ottenuta in (b), raffreddata a -50°C , viene aggiunta il più rapidamente possibile alla sospensione dell'anidride mista preparata in (a), si contiene l'esotermia entro i -35°C e si mantiene a questa temperatura per 1h. Si esegue TLC seguendo la tecnica descritta in esempio 1(c) constatando la presenza di amoxicillina e l'assenza di 6-APA non reagito. Finita la condensazione si aggiunge una miscela preraffreddata a 0°C di 150 ml di H_2O e 45 ml di acetone e a 0° si idrolizza l'enamina con aggiunta di HCl 37% fino a pH costante 1-1,3. Si lascia agitare 1h a pH costante. Si separano le fasi e la fase organica, si estrae ancora a pH 1-1,3 con una miscela di 150 ml H_2O e 45 ml acetone. Si riuniscono le fasi acquose e si filtrano. Si misura il volume esatto e su una piccola aliquota si esegue titolazione HPLC; si hanno presenti in soluzione g 56,7 pari a una resa teorica del 97,5% valore confermato anche microbiologicamente. Alle acque ricche raffreddate a 0°C si aggiunge una soluzione al 10% di NaOH per aggiustare il pH a 5-5,2, si innesca la cristallizzazione e a cristallizzazione avvenuta si lascia 5h in agitazione. Si filtra, si lava con 100 ml H_2O ; acetone = 1:1 poi con acetone, quindi si secca in vuoto e si ottengono g 48,3 pari a una resa teorica dell'83%, con una purezza microbiologica di 845 mcg/mg.

$[\alpha]_D = +303^{\circ}$ su base secca.

Preparando l'anidride mista del sale di Dane (formula II) descritta nella parte a) in solo CH_2Cl_2 non si ha formazione dell'anidride mista.

Non è possibile fare tale reazione in solo DMSO poiché esso a temperatura di 18°C circa solidifica e non si possono quindi praticare le basse temperature necessarie per la sintesi. Per la sintesi è necessario avere una temperatura di -50°C ; per ottenere ciò bisogna miscelare il DMSO con un solvente che ne impedisca il congelamento.

Si sono trovati utili a tale scopo il metilene cloruro e il cloroformio.

Esempio 3

Si usa lo stesso procedimento indicato nell'esempio 2, tranne che nella fase (a) si usano 20 ml DMSO invece di 30 ml. Si cristallizza il prodotto finito dalla soluzione acquosa finale raffreddando a 0°C , portando a pH 5-5,2 con una soluzione 10% di K.OH. Si innesca la cristallizzazione con 0,1 g di prodotto, quindi si lascia cristallizzare a 0°C per 5 h. Il solido ottenuto si filtra, si lava con 100 ml di acqua-acetone 1:1 poi con 50 ml di acetone, quindi si secca a 40°C in stufa ad aria ottenendo g 48,8 pari all'84% del teorico di amoxicillina, avente una purezza del 98,8% titolata mercuriometricamente, $[\alpha]_D +302^{\circ}\text{C}$ su base secca, K.F. 13,8%.

Esempio 4

Si usa lo stesso procedimento indicato nell'esempio 2, tranne che nella fase (a) si usano 36 ml di DMSO invece di 30 ml. Si isola il prodotto per cristallizzazione ottenendo g 46,2 di amoxicillina, pari ad una resa sul teorico del 79,5% con una purezza misurata microbiologicamente di 846 mcg/mg, K.F. = 14,1%.

$[\alpha]_D = +300^{\circ}$ su base secca.

Esempio 5

a) Preparazione: etossi-carbonil- α -(1-carbometossi propenil)amino p-idrossi fenil acetato (di formula II).

In un pallone da 2 l si caricano g 44,31 (0,145 moli) di p-idrossi fenilglicina sale di Dane metil potassico in 250 ml di metilene cloruro anidro (K.F. 0,0015), si aggiungono quindi 30 ml di DMSO e sotto agitazione a -25°C si aggiungono g 16,5 (0,152 moli) di etile cloroformiato e 0,4 di N- metil morfolina.

L'esotermia viene contenuta entro i -20°C , si mantiene a -20°C per 1 h, quindi si raffredda a -50°C .

b) Preparazione: 6-APA boron estere (di formula 1).

Si usa lo stesso procedimento e quantitativi stechiometrici usati nell'esempio 2, part (b).

c) Preparazione amoxicillina triidrato.

Si usa lo stesso procedimento indicato nell'esempio 2, parte (c). Le acque ricche si titolano mediante HPLC e microbiologicamente e si ottengono in soluzione g 56,1 pari al 96,5% del teorico. Si cristallizza e si ottengono g 47,7 di amoxicillina pari all'82% della teoria con una purezza del 98,8% determinata per HPLC e microbiologicamente 851 mcg/mg, K.F. = 13,8%.

$[\alpha]_D = +302^{\circ}\text{C}$ su base secca.

Esempio 6

a) Preparazione del etossi carbonil D- α -(1-carbometossi propenil)-amino-p-idrossi fenilacetato (formula II).

In un pallone da 2 l si caricano g 46,4 (0,152 moli) di p-idrossi fenilglicina sale Dane metil potassico in 250 ml di metilene cloruro anidro (K.F. 0,0015); si aggiungono quindi 30 ml di DMSO e sotto agitazione si raffredda a -30°C . Si aggiungono g 17,26 (0,159 moli) di etile cloroformiato e 0,4 ml di N-metil morfolina. L'esotermia si contiene entro i -25°C ; si mantiene a -25°C per 1 h. La miscela di reazione si raffredda a -50°C .

b) Preparazione: 6-APA boron estere (di formula 1).

Si usa lo stesso procedimento e la stessa stechiometria descritte nell'esempio 2, parte (b).

c) Preparazione di amoxicillina triidrato.

Si usa lo stesso procedimento indicato nell'esempio 2, parte (c).

Le acque ricche titolate in HPLC risultano contenere g 56,4 di amoxicillina, pari al 97% della teoria. Si isola amoxicillina triidrato g 47,2, pari all'81,5% della teoria con una purezza misurata con tecniche note del 98,7%.

Esempio 7

a) Preparazione del etossi carbonil D- α -(1-carbometossi propenil) amino-p-idrossi fenil acetato (di formula II).

In un pallone si caricano g 42,2 (0,1388 moli) di p-idrossi sifenilglicina sale di Dane metil potassico in 90 ml di dimetilformamide, (DMF) anidra, si raffredda a -40°C e si aggiungono g 15,7 di etile cloroformiato e 0,4 ml di N-metil-morfolina. L'esotermia si contiene entro i -35°C e si lascia reagire a -35°C per 2 h. La miscela di reazione si raffredda a -50°C .

b) Preparazione del 6-APA boron estere (di formula I): si usa lo stesso procedimento e quantitativi descritti nell'esempio 2 parte (b).

c) Preparazione di amoxicillina triidrato.

Alla sospensione preparata in (a), raffreddata a -50°C si aggiunge nel più breve tempo possibile la miscela di rea-

zione preparata in (b). L'esotermia si contiene entro i -25°C . Si mantiene a -25°C per 1 h. Si preleva 1 ml di sospensione e si idrolizza con 5 ml di H_2O : acetone: 4:1. Si esegue TLC seguendo la tecnica descritta nell'esempio 1. Si rivela con ninidrina la presenza di amoxicillina e si constata l'assenza di 6-APA non reagito. La miscela di reazione viene trattata seguendo la stessa tecnica e quantitativi descritti nell'esempio 2(c). La soluzione delle acque ricche contenenti il prodotto titolato mediante HPLC risulta contenere g 56,4 di amoxicillina, pari al 97% della teoria.

Da queste acque ricche si ottengono per cristallizzazione g 48,8, pari all'83% della teoria, aventi le seguenti caratteristiche analitiche:

K.F. = 13,8%.

$[\alpha]_D = +302^{\circ}$ su base secca.

Titolo spettrofotometrico = 98,8% su base secca.

Titolo microbiologico = 851 mcg/mg.

Esempio 8

Si usa lo stesso procedimento indicato nell'esempio 2 tranne che nella fase (a) si usano 220 ml di cloroformio invece di 250 ml di CH_2Cl_2 .

Le acque ricche si raffreddano a 0°C . Si cristallizzano g 46,8 di amoxicillina triidrato pari ad una resa dell'80,5% del teorico.

Esempio 9

a) Preparazione del etossi carbonil D- α -(1-carbometossi propenil)amino p-idrossi fenilacetato (di formula II).

In un pallone da 2 l si caricano 250 ml CH_2Cl_2 anidro (K.F. 0,0015) e g 44,3 (0,145 moli) di p-idrossi fenilglicina sale di Dane metil potassico; sotto agitazione si aggiungono quindi g 16,5 (0,151 moli) di etile cloroformiato e 0,4 ml di N-metilmorfolina. L'esotermia si contiene entro i -35°C ; si lascia reagire a -35°C per 2h. La miscela di reazione si raffredda a -50°C .

b) Preparazione: 6-APA boroestere (di formula I).

In un pallone di reazione si introducono 300 ml di CH_2Cl_2 anidro (K.F. 0,0015); si aggiungono g 30 (0,1388 moli) di 6-APA a temperatura ambiente, si aggiungono g 25,15 (0,249 moli) di TEA e si lascia a temperatura ambiente per 1h. Si raffredda a -45°C e in 30' si cola una soluzione di g 26,5 (0,249 moli) di etilene cloroborato in metilene cloruro (ml 230 contenenti 11,52 g/100 ml). Finito il gocciolamento si lascia 2 h a -45°C . Si esegue su una piccola aliquota un controllo I.R. che rivela la sparizione della banda del carbossile a 1600 nm.

c) Preparazione di amoxicillina triidrato.

Si segue la stessa tecnica e gli stessi quantitativi descritti nell'esempio 2, parte (c). Le acque ricche titolate per HPLC contengono g 55,3 di amoxicillina triidrato, pari al 95% della teoria. Per cristallizzazione si ottengono g 47,3 pari all'81,3% del teorico, con una purezza del 99,2% misurata spettrofotometricamente, K.F. 14,2%.

Esempio 10

a) Preparazione di un etossi carbonil D- α -(1-carbometossi propenil)amino p-idrossi fenilacetato (di formula II).

Si prepara usando la stessa tecnica e quantitativi descritti nell'esempio 9 parte (a).

b) Preparazione del 6-APA boronestere (di formula I).

In pallone di reazione si introducono 300 ml CH_2Cl_2 anidro (K.F. 0,0015) si aggiungono 30 g (0,1388 moli) di

6-APA e a temperatura ambiente g 21 (0,207 moli) di TEA mantenendo a temperatura ambiente per 1 h. Si raffredda a -50°C e in 30' si cola una soluzione di g 22,12 (0,208 moli) di etilene cloroborato in metile cloruro (ml 192 contenenti 11,52 g/100 ml). Finito il gocciolamento si lascia 2 h a -50°C . Il controllo I.R. rivela la scomparsa della banda del carbossile a 1600 nm.

c) Preparazione di amoxicillina triidrato.

Seguendo la tecnica e i quantitativi descritti nell'esempio 2 parte (c) si cristallizza amoxicillina triidrato ottenendo g 44,2 pari al 76% della teoria, con una purezza microbiologica di 851 mcg/mg e K.F. 13,8%.

Esempio 11

a) Preparazione di etossi carbonil D- α -(1-carbometossi propenil) amino-p-idrossi fenil acetato (di formula II).

La preparazione è condotta usando la stessa tecnica e 20 quantitativi descritti nell'esempio 9 parte (a).

b) Preparazione di 6-APA boron estere (di formula I).

Usando la stessa tecnica descritta nell'esempio 2 (b) si ottiene 6-APA boronestere utilizzando 30 g (0,1388 moli) di 6-APA; g 30,84 (0,304 moli) di TEA e g 32,45 di cloroborolano in metilene cloruro (281 ml contenenti 11,52 g/100 ml).

c) Preparazione di amoxicillina triidrato.

Seguendo la stessa tecnica e utilizzando gli stessi quantitativi descritti nell'esempio 2(c) si ottengono g 46,5 di amoxicillina triidrato con rese dell'80% della teoria e una purezza misurata microbiologicamente di 852 mcg/mg, K.F. 13,3%.

$[\alpha]_D = +300^{\circ}$ su base secca.

Esempio 12

a) Preparazione di etossi carbonil D- α -(1-carbometossi propenil amino p-idrossi fenil acetato (di formula II).

Si prepara usando la stessa tecnica e gli stessi quantitativi descritti nell'esempio 9(a).

b) Preparazione 6-APA boronestere (di formula I).

Nella stessa maniera descritta nell'esempio 2 (b) si ottiene 6-APA boronestere utilizzando 6-APA g 30 (0,1388 moli), g 26,6 (0,263 moli) di TEA e g 26,5 (0,249 moli) di etilene cloroborato in metilene cloruro (ml 230 contenenti 11,52 g/100 ml).

c) Preparazione di amoxicillina triidrato.

Seguendo la stessa tecnica e utilizzando gli stessi quantitativi descritti nell'esempio 2 (c) si ottengono g 46,8 di amoxicillina triidrato con resa dell'80,4% della teoria, con una purezza misurata spettrofotometricamente del 98,7% e K.F. 14%. Ripetendo gli stessi procedimenti sopra descritti ma usando per la preparazione del prodotto di formula (II) descritti nella parte (a) quali solventi anziché $\text{DMSO} + \text{CH}_2\text{Cl}_2$ miscele di solventi e cosolventi descritti nel brevetto europeo n. 1133 si ottengono rese molto basse dell'ordine del 40% circa, con l'unica eccezione della miscela dimetilformamide e metilene cloruro in questo caso è la dimetilformamide che promuove la reazione (vedi esempio 7), poiché il metilene cloruro è un solvente inerte. Secondo gli esempi che precedono si ottiene un'amoxicillina triidrato le cui caratteristiche analitiche sono le seguenti:

Caratteri: polvere bianca cristallina; I.R.: identificazione positiva contro standard; Umidità K.F.: 13,3%; pH 100

mg/ml: 4,9; Titolo HPLC: 99,5% b.w. (sul secco); Titolo amino: 99% b.w.; Titolo iodometrico: 98,8% b.w.; Titolo acidimetrico: 101%; Titolo spettrofotometrico: 99,1% b.w.; Rotazione specifica $[\alpha]_D^{20}$: +303° b.w.; Trasmittanza 1% HCl 1N 400 mμ: 85% b.w. Solventi determinati per GLC:

Dimetilanilina (non rilevabile); metilene cloruro (0,08%); acetone (0,1%); trietilamina (0,03%); titolo microbiologico (855 mcg/mg); stabilità 65° × 7 gg (845 mcg/mg); Tossicità (non tossico).

5