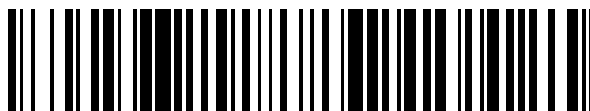


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 403 033**

51 Int. Cl.:

**C07C 227/18** (2006.01)

**C07C 229/36** (2006.01)

**C07C 229/32** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2008 E 08717561 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2013 EP 2132166**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de ésteres metílicos de aminoácidos**

30 Prioridad:

**09.03.2007 EP 07103851**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**13.05.2013**

73 Titular/es:

**DSM SINOCHEM PHARMACEUTICALS  
NETHERLANDS B.V. (100.0%)  
Alexander Fleminglaan 1  
2613 AX Delft , NL**

72 Inventor/es:

**MOODY, HAROLD, MONRO**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 403 033 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

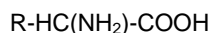
Procedimiento para la preparación de ésteres metílicos de aminoácidos

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ésteres metílicos de aminoácidos.

Desde el documento US 4.680.403 se conoce un método para esterificar aminoácidos con ácido sulfúrico como catalizador. El procedimiento implica calentar un aminoácido en un alcohol, en presencia de ácido sulfúrico. Un serio inconveniente de este procedimiento es que los rendimientos son más bien bajos. En el documento EP-A-0544205, el procedimiento se ha modificado a fin de obtener rendimientos más elevados. En este procedimiento modificado, la mayor parte del alcohol se añade como líquido o gas a la mezcla de reacción compuesta del aminoácido, una parte minoritaria del alcohol y ácido sulfúrico, mientras que, al mismo tiempo, se separa por destilación la misma cantidad de alcohol desde la mezcla de reacción. Los inventores dan rendimientos elevados en comparación con el procedimiento según el documento US 4.680.403. Un inconveniente principal del procedimiento descrito en EP-A-0544205 es el consumo elevado de alcohol (hasta 8 veces) en comparación con el procedimiento del documento US 4.680.403. Este consumo elevado de alcohol hace al procedimiento económicamente muy poco atractivo.

Es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento eficaz desde el punto de vista del coste para la síntesis de ésteres metílicos de aminoácidos, en el que la síntesis tiene un rendimiento elevado así como un bajo consumo de alcohol.

“Aminoácido” se define aquí como una molécula orgánica que tiene al menos un grupo ácido carboxílico COOH y un grupo amino (NH<sub>2</sub>). Estos grupos pueden estar unidos al mismo átomo de carbono de la molécula orgánica, como en alfa-aminoácidos, o a diferentes átomos de carbono, tal como en beta-aminoácidos, gamma-aminoácidos, etcétera. El aminoácido puede ser cualquier isómero óptico, es decir, la forma dextrorrotatoria (D), levorrotatoria (L) o racémica (D,L). Los alfa-aminoácidos tienen un átomo de carbono central con los siguientes constituyentes unidos a él: un grupo ácido carboxílico COOH, un grupo amino (NH<sub>2</sub>), hidrógeno (H) y un grupo R según la siguiente fórmula:



Los ejemplos de tales alfa-aminoácidos son los veinte L-alfa-aminoácidos que se encuentran en la naturaleza y que constituyen las proteínas: glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, treonina, prolina, histidina, serina, cisteína, metionina, fenilalanina, tirosina, triptófano, arginina, lisina, glutamina, ácido glutámico, asparagina, ácido aspártico. Otros ejemplos son aminoácidos usados para la síntesis de antibióticos beta-lactámicos semisintéticos tales como D-fenilglicina, D-dihidro-fenilglicina, D-4-hidroxi-fenilglicina, y otros.

“Aminoácido libre” se define aquí como la forma no esterificada del aminoácido, es decir, con un grupo carboxilo libre.

“Éster metílico de aminoácido” se define aquí como la forma de éster metílico del aminoácido mediante la cual el grupo carboxilo del aminoácido se esterifica a un alcohol, por ejemplo éster metílico de D-fenilglicina, éster metílico de D-dihidro-fenilglicina o éster metílico de D-4-hidroxi-fenilglicina.

“Relación” se define aquí como:

$$\frac{[\text{Cantidad de éster metílico de aminoácido}]}{[\text{Cantidad de éster metílico de aminoácido}] + [\text{Cantidad de aminoácido libre}]}$$

en la que las cantidades se expresan en moles.

En un aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la síntesis de un éster metílico de aminoácido, que comprende las siguientes etapas:

- a. poner a reflujo una mezcla de reacción que comprende un aminoácido libre, metanol y un ácido fuerte;
- b. concentrar la mezcla obtenida en la etapa (a);
- c. añadir metanol;
- d. repetir las etapas (a)-(c) una o más veces.

Una mezcla de reacción inicial se obtiene mezclando cantidades adecuadas de aminoácido libre, metanol y un ácido fuerte. El volumen de esta mezcla inicial se denomina aquí como el volumen de reacción inicial.

El aminoácido en el procedimiento de la invención puede ser cualquier aminoácido como se define aquí. Se prefieren los alfa-aminoácidos, en particular aquellos alfa-aminoácidos de los cuales los ésteres metílicos se pueden usar para la síntesis de antibióticos beta-lactámicos semisintéticos tales como D-fenilglicina, D-dihidro-fenilglicina, D-4-hidroxi-fenilglicina y otros.

- Preferiblemente, en la mezcla de reacción inicial se usa la siguiente relación molar de metanol con respecto al aminoácido libre: entre 3 y 25, más preferiblemente entre 5 y 25, y lo más preferible entre 6 y 10. El ácido fuerte puede ser cualquier ácido fuerte tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido alquil- o arilsulfónico; se prefieren ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico y ácido para-toluenosulfónico, y el más preferible es ácido sulfúrico.
- 5 Preferiblemente, se usa la siguiente relación molar de ácido fuerte (en equivalentes, por ejemplo un mol de ácido clorhídrico es un equivalente, y un mol de ácido sulfúrico es dos equivalentes) con respecto a la cadena de aminoácido libre: entre 0,9 y 10, más preferiblemente entre 1 y 5, y lo más preferible entre 2 y 3. La persona experta será capaz de optimizar las condiciones de reacción dependiendo del aminoácido seleccionado sin experimentación innecesaria.
- 10 La etapa de reflujo se puede llevar a cabo durante cierto tiempo, por ejemplo entre 0,5 y 5 horas, preferiblemente entre 1 hora y 3 horas, más preferiblemente entre 1,5 y 2,5 horas, a una temperatura entre 20 y 100°C, más preferiblemente entre 40 y 100°C, más preferiblemente entre 60 y 100°C, lo más preferible entre 60 y 80°C.
- Durante la etapa (b) de concentración, el metanol y el agua se eliminan mediante evaporación. La presión durante esta etapa puede ser inicialmente la atmosférica, y durante la etapa de concentración se puede reducir, por ejemplo mediante una bomba de vacío, hasta preferiblemente 50 mbares o menos, más preferiblemente hasta 40 mbares o menos, más preferiblemente hasta 30 mbares o menos, y lo más preferible hasta 20 mbares o menos. Como resultado de la evaporación de metanol y agua, la temperatura puede caer inicialmente, por ejemplo, hasta 40°C, y puede aumentar nuevamente durante la etapa (b) de concentración. En general, la etapa (b) de concentración se puede llevar a cabo a una temperatura entre 40 y 100°C, preferiblemente entre 60 y 90°C, más preferiblemente entre 70 y 80°C. La etapa de concentración se continúa hasta que se elimina más del 30% del agua presente antes de la etapa de concentración, preferiblemente se elimina más del 40% del agua, preferiblemente se elimina más del 50% del agua, preferiblemente se elimina más del 70% del agua, preferiblemente se elimina más del 80% del agua, y lo más preferible se elimina más del 90% del agua.
- 15 Durante la etapa de concentración, el metanol y el agua se eliminan mediante evaporación. La presión durante esta etapa puede ser inicialmente la atmosférica, y durante la etapa de concentración se puede reducir, por ejemplo mediante una bomba de vacío, hasta preferiblemente 50 mbares o menos, más preferiblemente hasta 40 mbares o menos, más preferiblemente hasta 30 mbares o menos, y lo más preferible hasta 20 mbares o menos. Como resultado de la evaporación de metanol y agua, la temperatura puede caer inicialmente, por ejemplo, hasta 40°C, y puede aumentar nuevamente durante la etapa (b) de concentración. En general, la etapa (b) de concentración se puede llevar a cabo a una temperatura entre 40 y 100°C, preferiblemente entre 60 y 90°C, más preferiblemente entre 70 y 80°C. La etapa de concentración se continúa hasta que se elimina más del 30% del agua presente antes de la etapa de concentración, preferiblemente se elimina más del 40% del agua, preferiblemente se elimina más del 50% del agua, preferiblemente se elimina más del 70% del agua, preferiblemente se elimina más del 80% del agua, y lo más preferible se elimina más del 90% del agua.
- 20 Después de la etapa de concentración, se añade una cantidad adecuada de metanol (etapa (c)), preferiblemente una cantidad para obtener el volumen inicial de la mezcla de reacción, o una cantidad que es menor que el volumen inicial de la mezcla de reacción, por ejemplo  $\leq 90\%$  o  $\leq 80\%$  o  $\leq 70\%$  o  $\leq 60\%$  o  $\leq 50\%$  o  $\leq 40\%$  o  $\leq 30\%$  o  $\leq 20\%$  del volumen inicial de la mezcla de reacción. La cantidad de metanol añadida también puede ser mayor que el volumen inicial de la mezcla de reacción. Las etapas (a), (b) y (c) se repiten una o más veces, al menos una vez, preferiblemente 2 veces, más preferiblemente 3 veces, más preferiblemente 4 veces, más preferiblemente 5 veces, más preferiblemente 6 veces, más preferiblemente 7 veces, más preferiblemente 8 veces, más preferiblemente 9 veces, más preferiblemente 10 veces. Se encontró que, repitiendo estas etapas, la "relación" como se define aquí anteriormente, de la formación del éster metílico del aminoácido aumentó significativamente. Por ejemplo, tras llevar a cabo las etapas (a)-(c) sólo una vez, se puede obtener una "relación" entre 75-85%, tras repetir las etapas (a)-(c) una vez, se puede obtener una "relación" entre 85-95%, y tras repetir las etapas (a)-(c) 2 veces, se puede obtener una "relación" entre 95-97%, y tras repetir las etapas (a)-(c) 3 veces, se puede obtener una "relación" entre 97-98%, y tras repetir las etapas (a)-(c) 4 veces, se puede obtener una "relación" entre 98-99%, y tras repetir las etapas (a)-(c) 5 veces, se puede obtener una "relación" entre 99-99,5%, y tras repetir las etapas (a)-(c) más de 5 veces, se puede obtener una "relación" de más de 99,5%.
- 25 Después de la etapa de concentración, se añade una cantidad adecuada de metanol (etapa (c)), preferiblemente una cantidad para obtener el volumen inicial de la mezcla de reacción, o una cantidad que es menor que el volumen inicial de la mezcla de reacción, por ejemplo  $\leq 90\%$  o  $\leq 80\%$  o  $\leq 70\%$  o  $\leq 60\%$  o  $\leq 50\%$  o  $\leq 40\%$  o  $\leq 30\%$  o  $\leq 20\%$  del volumen inicial de la mezcla de reacción. La cantidad de metanol añadida también puede ser mayor que el volumen inicial de la mezcla de reacción. Las etapas (a), (b) y (c) se repiten una o más veces, al menos una vez, preferiblemente 2 veces, más preferiblemente 3 veces, más preferiblemente 4 veces, más preferiblemente 5 veces, más preferiblemente 6 veces, más preferiblemente 7 veces, más preferiblemente 8 veces, más preferiblemente 9 veces, más preferiblemente 10 veces. Se encontró que, repitiendo estas etapas, la "relación" como se define aquí anteriormente, de la formación del éster metílico del aminoácido aumentó significativamente. Por ejemplo, tras llevar a cabo las etapas (a)-(c) sólo una vez, se puede obtener una "relación" entre 75-85%, tras repetir las etapas (a)-(c) una vez, se puede obtener una "relación" entre 85-95%, y tras repetir las etapas (a)-(c) 2 veces, se puede obtener una "relación" entre 95-97%, y tras repetir las etapas (a)-(c) 3 veces, se puede obtener una "relación" entre 97-98%, y tras repetir las etapas (a)-(c) 4 veces, se puede obtener una "relación" entre 98-99%, y tras repetir las etapas (a)-(c) 5 veces, se puede obtener una "relación" entre 99-99,5%, y tras repetir las etapas (a)-(c) más de 5 veces, se puede obtener una "relación" de más de 99,5%.
- 30 Opcionalmente, la mezcla obtenida tras la etapa (b) o etapa (c) se puede purificar adicionalmente para obtener una mezcla con una "relación" elevada como se define aquí anteriormente. La relación de la mezcla es preferiblemente  $\geq 85\%$ , más preferiblemente  $\geq 90\%$ , más preferiblemente  $\geq 95\%$ , más preferiblemente  $\geq 96\%$ , más preferiblemente  $\geq 97\%$ , más preferiblemente  $\geq 98\%$ , más preferiblemente  $\geq 99\%$  más preferiblemente  $\geq 99,5\%$ , lo más preferible  $\geq 99,8\%$ .
- 35 Una realización de la etapa de purificación implica la precipitación y eliminación del aminoácido libre del éster del aminoácido. Esto se puede lograr ajustando el pH de una mezcla obtenida en la etapa (a) hasta un valor entre 2 y 6,5, preferiblemente entre 2,5 y 5, lo más preferido entre 3 y 4, añadiendo una base adecuada, tal como NaOH, amoniaco, KOH. En otra realización, la mezcla de reacción obtenida en la etapa (a) se puede añadir a una cantidad adecuada de agua o a un alcohol o a una mezcla de agua y alcohol, seguido del ajuste del pH hasta un valor entre 2 y 6,5, preferiblemente entre 2,5 y 5, lo más preferido entre 3 y 4, añadiendo una base adecuada, tal como NaOH, amoniaco, KOH. Tras ajustar el pH hasta el valor deseado, el pH se puede mantener al valor deseado añadiendo la base adecuada. En estas condiciones, se puede formar un precipitado que comprende el aminoácido libre. Después de un tiempo adecuado, el precipitado se puede separar por filtración usando técnicas conocidas. El filtrado comprende el éster metílico del aminoácido. El pH del filtrado se puede llevar hasta un pH entre 1 y 6, preferiblemente entre 1 y 4, lo más preferible entre 1,5 y 3, después de lo cual se puede eliminar el alcohol mediante evaporación usando técnicas conocidas.
- 40 Opcionalmente, la mezcla obtenida tras la etapa (b) o etapa (c) se puede purificar adicionalmente para obtener una mezcla con una "relación" elevada como se define aquí anteriormente. La relación de la mezcla es preferiblemente  $\geq 85\%$ , más preferiblemente  $\geq 90\%$ , más preferiblemente  $\geq 95\%$ , más preferiblemente  $\geq 96\%$ , más preferiblemente  $\geq 97\%$ , más preferiblemente  $\geq 98\%$ , más preferiblemente  $\geq 99\%$  más preferiblemente  $\geq 99,5\%$ , lo más preferible  $\geq 99,8\%$ .
- 45 Una realización de la etapa de purificación implica la precipitación y eliminación del aminoácido libre del éster del aminoácido. Esto se puede lograr ajustando el pH de una mezcla obtenida en la etapa (a) hasta un valor entre 2 y 6,5, preferiblemente entre 2,5 y 5, lo más preferido entre 3 y 4, añadiendo una base adecuada, tal como NaOH, amoniaco, KOH. En otra realización, la mezcla de reacción obtenida en la etapa (a) se puede añadir a una cantidad adecuada de agua o a un alcohol o a una mezcla de agua y alcohol, seguido del ajuste del pH hasta un valor entre 2 y 6,5, preferiblemente entre 2,5 y 5, lo más preferido entre 3 y 4, añadiendo una base adecuada, tal como NaOH, amoniaco, KOH. Tras ajustar el pH hasta el valor deseado, el pH se puede mantener al valor deseado añadiendo la base adecuada. En estas condiciones, se puede formar un precipitado que comprende el aminoácido libre. Después de un tiempo adecuado, el precipitado se puede separar por filtración usando técnicas conocidas. El filtrado comprende el éster metílico del aminoácido. El pH del filtrado se puede llevar hasta un pH entre 1 y 6, preferiblemente entre 1 y 4, lo más preferible entre 1,5 y 3, después de lo cual se puede eliminar el alcohol mediante evaporación usando técnicas conocidas.
- 50 Otra realización de la etapa de purificación implica la formación de un sistema de dos fases o de múltiples fases, que comprende una fase orgánica que contiene el derivado de éster metílico del aminoácido y una cantidad minoritaria de aminoácido libre, y una fase acuosa que contiene el aminoácido libre y, opcionalmente, sal. Esto se puede lograr ajustando el pH de la mezcla obtenida en la etapa (a) a un valor entre 7,5 y 10, preferiblemente entre 8,5 y 9,5, lo más preferido entre 8,8 y 9,2, añadiendo una base adecuada, tal como NaOH, amoniaco, KOH. En otra realización, la mezcla de reacción obtenida en la etapa (a) se puede añadir a una cantidad adecuada de agua, un alcohol o a
- 55 Otra realización de la etapa de purificación implica la formación de un sistema de dos fases o de múltiples fases, que comprende una fase orgánica que contiene el derivado de éster metílico del aminoácido y una cantidad minoritaria de aminoácido libre, y una fase acuosa que contiene el aminoácido libre y, opcionalmente, sal. Esto se puede lograr ajustando el pH de la mezcla obtenida en la etapa (a) a un valor entre 7,5 y 10, preferiblemente entre 8,5 y 9,5, lo más preferido entre 8,8 y 9,2, añadiendo una base adecuada, tal como NaOH, amoniaco, KOH. En otra realización, la mezcla de reacción obtenida en la etapa (a) se puede añadir a una cantidad adecuada de agua, un alcohol o a
- 60 Otra realización de la etapa de purificación implica la formación de un sistema de dos fases o de múltiples fases, que comprende una fase orgánica que contiene el derivado de éster metílico del aminoácido y una cantidad minoritaria de aminoácido libre, y una fase acuosa que contiene el aminoácido libre y, opcionalmente, sal. Esto se puede lograr ajustando el pH de la mezcla obtenida en la etapa (a) a un valor entre 7,5 y 10, preferiblemente entre 8,5 y 9,5, lo más preferido entre 8,8 y 9,2, añadiendo una base adecuada, tal como NaOH, amoniaco, KOH. En otra realización, la mezcla de reacción obtenida en la etapa (a) se puede añadir a una cantidad adecuada de agua, un alcohol o a

- 5 una mezcla de agua y alcohol, seguido del ajuste del pH a un valor entre 7,5 y 10, preferiblemente entre 8,5 y 9,5, lo más preferido entre 8,8 y 9,2, añadiendo una base adecuada, tal como NaOH, amoníaco, KOH. Tras ajustar el pH hasta el valor deseado, el pH se puede mantener al valor deseado añadiendo la base adecuada. Opcionalmente, el agua puede estar en forma de una disolución acuosa de sal (por ejemplo NaCl). El aminoácido libre también puede formar un precipitado. Las diversas fases en el sistema de múltiples fases se pueden separar usando técnicas conocidas. Opcionalmente, la fase orgánica se puede lavar con agua o una disolución acuosa de sal. La fase acuosa del lavado se puede reciclar a una corriente del proceso adecuada, a fin de evitar pérdida de rendimiento. Esta corriente del proceso puede ser la mezcla de reacción según se obtiene tras la etapa (a) o tras el ajuste del pH como se describió.
- 10 Una realización muy preferida de etapa de purificación combina las 2 realizaciones previas, es decir, ajusta primero el pH de la mezcla obtenida en la etapa (a) entre 2 y 6,5, preferiblemente entre 2,5 y 5, lo más preferido entre 3 y 4, y separa por filtración el precipitado formado, y subsiguientemente ajusta el pH del filtrado obtenido a un pH entre 7,5 y 10, preferiblemente entre 8,5 y 9,5, lo más preferido entre 8,8 y 9,2, y separa las diversas fases en el sistema de múltiples fases obtenido usando técnicas conocidas.

15 **EJEMPLOS**

**EJEMPLO COMPARATIVO**

Síntesis de una disolución de éster metílico de D-fenilglicina (PGM) con adición continua y destilación de metanol

- 20 Este experimento se llevó a cabo esencialmente como se describe en el documento EP-A-0544205, con las siguientes modificaciones: se usó D-fenilglicina en lugar de L-fenilalanina o ácido L-aspártico o L-valina como en el documento EP-A-0544205, y la temperatura fue menor (73°C en lugar de 85-90°C en el documento EP-A-0544205).

- 25 Se suspendieron 135 g de D-fenilglicina en 252 ml (200 g) de metanol, y se añadieron 107 g de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 2 horas a aproximadamente 73°C. El reactor se equipó con una unidad de reflujo/destilación con tapa. En condiciones de reflujo, la tapa está cerrada, mientras que, durante la destilación, la tapa está abierta. Se dosificó metanol seco al reactor a una velocidad de dosificación de 110 g/h. El nivel dentro del reactor se mantuvo constante separando por destilación a la misma velocidad (tapa abierta). Los resultados se muestran en la Tabla 1. Tras añadir 708 g de metanol, la relación (como se define aquí anteriormente) fue 91,0%. Incluso después de añadir 2400 g de metanol, la relación aumentó hasta sólo 94,7%.

Tabla 1

Ejemplo comparativo		Ejemplo 1	
Cantidad total de metanol añadido (g)	Relación (%)	Cantidad total de metanol añadido (g)	Relación (%)
200	79,7	200	82,2
236	80,6		
292	82,6	300	93,3
358	85,3		
421	87,3	400	96,4
529	89,3	500	97,7
544	90,2		
596	91,0	600	98,7
650	91,3		
708	91,0	700	99,2
901	92,2		
1398	93,5		
1908	94,3		
2400	94,7		

**Ejemplo 1**

Síntesis de disolución de éster metílico de D-fenilglicina (PGM)

5 Se suspendieron 135 g de D-fenilglicina en 252 ml (200 g) de metanol, y se añadieron 107 g de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 2 horas a aproximadamente 73°C y se concentró a presión reducida usando una bomba de vacío. La presión cayó desde la atmosférica hasta 20 mbares, mientras que, al mismo tiempo, la temperatura de la mezcla de reacción aumentó desde 40 hasta 80°C.

10 Se añadió una segunda porción de 126 ml (100 g) de metanol; la mezcla se mantuvo a reflujo durante 1 hora a aproximadamente 81°C, y nuevamente se concentró a presión reducida como se describe anteriormente. El procedimiento se repitió durante otras tres veces (adición de metanol, reflujo y concentración). Finalmente, se añadieron 126 ml (100 g) de metanol, y la disolución se puso a reflujo durante otra hora y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los resultados se muestran en la Tabla 1. La relación final fue 99,2%, y se habían consumido 700 g de metanol.

15 Subsiguientemente, se añadieron 15 ml de amoníaco a una velocidad constante en 35 min. hasta que el pH fue 2,3-2,4. Después, se añadieron 75 ml de agua, y el metanol se separó por destilación a presión reducida y mientras se mantenía la temperatura por debajo de 50°C. El pH de la disolución final de PGM fue 2,0.

20 Cuando se comparan los resultados del Ejemplo 1 con el Ejemplo Comparativo, se puede concluir que el método de la técnica anterior del Ejemplo Comparativo (adición continua y destilación de metanol) da una "relación" mucho menor (94,7%) en comparación con el método usado en el Ejemplo 1 (99,2%). Además, el método de la técnica anterior consume mucho más metanol para la misma "relación". Por ejemplo, para obtener una "relación" (baja) de 93%, en el Ejemplo Comparativo se usan aproximadamente 1400 g de metanol, mientras que en el Ejemplo 1 sólo se usan 300 g, lo que es sólo 21%.

**Ejemplo 2**

Síntesis de disolución de éster metílico de D-fenilglicina (PGM)

25 Se suspendieron 90 g de D-fenilglicina en 170 ml de metanol, y se añadieron 73,2 g de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 2 horas a aproximadamente 73°C y se concentró a presión reducida usando una bomba de vacío. La presión cayó desde la atmosférica hasta 20 mbares mientras que, al mismo tiempo, la temperatura de la mezcla de reacción aumentó desde 40 hasta 80°C.

30 Se añadieron 170 ml de metanol, y la mezcla se mantuvo nuevamente a reflujo durante 2 horas y se concentró a presión reducida. Nuevamente, se añadieron 170 ml de metanol, y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 2 horas y se concentró a presión reducida. Finalmente, se añadieron 125 ml de metanol. En esta etapa, la "relación", como se define anteriormente, fue 95%.

35 La disolución se dosificó en un segundo reactor, que se había cargado previamente con 20 ml de metanol, en 1 hora a 20°C. El pH se mantuvo a 3,5 con amoníaco. Se formó un sólido, que se eliminó por filtración. El licor madre resultante se diluyó con 25 ml de agua y se concentró a presión reducida ( $p = 20$  mm Hg,  $T = 40-45^\circ\text{C}$ ). Finalmente, se obtuvieron 207,5 g de disolución de éster metílico de fenilglicina (PGM). La "relación" de la disolución resultante fue 99%.

**Ejemplo 3**

Síntesis de disolución de éster metílico de D-dihidrofénilglicina (DHPGM)

40 Se suspendieron 90 g de D-dihidrofénilglicina (DHPG) en 200 ml de metanol, y se añadieron 73,2 g de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 2 horas a 73°C y se concentró a presión reducida usando una bomba de vacío. La presión cayó desde la atmosférica hasta 20 mbares mientras que, al mismo tiempo, la temperatura de la mezcla de reacción aumentó desde 40 hasta 80°C.

45 Se añadieron 170 ml de metanol, y la mezcla se mantuvo nuevamente a reflujo durante 2 horas y se concentró a presión reducida. Nuevamente, se añadieron 170 ml de metanol, y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 2 horas y se concentró a presión reducida. Finalmente, se añadieron 125 ml de metanol. En esta etapa, la "relación", como se define anteriormente, fue 94,8%.

50 La disolución se dosificó en un segundo reactor, que se había cargado previamente con 20 ml de metanol, en 1 hora a 20°C. El pH se mantuvo a 3,5 con amoníaco. Se formó un sólido, que se eliminó por filtración. El licor madre resultante se diluyó con 25 ml de agua, se decoloró con 3 g de carbón (carbón activado), y se concentró a presión reducida ( $p = 20$  mm Hg,  $T = 40-45^\circ\text{C}$ ). Finalmente, se obtuvieron 217,6 g de disolución de DHPGM. La "relación" de la disolución resultante fue 99,2%.

**REIVINDICACIONES**

1. Procedimiento para la síntesis de un éster metílico de aminoácido, que comprende las siguientes etapas:
  - a. poner a reflujo una mezcla de reacción que comprende un aminoácido libre, metanol y un ácido fuerte;
  - b. concentrar la mezcla obtenida en la etapa (a);
  - 5 c. añadir metanol;
  - d. repetir las etapas (a)-(c) una o más veces.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que las etapas (a)-(c) se repiten al menos 2 veces.
3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el aminoácido es un alfa-aminoácido, preferiblemente un alfa-aminoácido cuyos ésteres metílicos se usan para la síntesis de antibióticos beta-lactámicos semisintéticos tales como D-fenilglicina, D-dihidro-fenilglicina o D-4-hidroxi-fenilglicina.
- 10 4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el ácido fuerte es ácido sulfúrico.