

371232



MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BRISTOL-MYERS COMPANY.

RESIDENCIA: Thompson Road, East Syracuse, New York,

EE. UU.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE

ACIDO 6-AMINOPENICILANICO".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 357.818 del 6-4-64.

311232



1 Se refiere esta invención a la conversión por medios puramente químicos de ciertas penicilinas en ácido 6-aminopenicilánico y particularmente a la conversión en ácido 6-aminopenicilánico de ciertas orto-nitropenicilinas por reducción del grupo nitro.

5 El ácido 6-aminopenicilánico es útil para la producción de penicilinas sintéticas que no pueden fabricarse por fermentación directa empleando precursores apropiados.

10 Se ha realizado la producción de ácido 6-aminopenicilánico por fermentación de Penicillium chrysogenum en ausencia de precursores adicionales pero resulta difícil a causa de los problemas inherentes a la extracción del ácido 6-aminopenicilánico de tales cervezas de fermentación y por la ausencia de un estímulo para la producción como se observa cuando se añade ácido fenilacético como precursor para producir bencilpenicilina. La hidrólisis o división de las
15 penicilinas en ácido 6-aminopenicilánico, penicilinas tales como la bencilpenicilina y la fenoximetilpenicilina se ha realizado enzimáticamente pero este proceso requiere el uso de técnicas y facilidades para la manipulación de los microorganismos de los que han de obtenerse tales enzimas.

20 La síntesis puramente química del ácido 6-aminopenicilánico exige numerosas fases en el esquema de reacción y no se considera comercialmente factible. Las únicas degradaciones químicas, de las que existe referencia, a partir de una penicilina para llegar a un ácido 6-aminopenicilánico son aquéllas en las que la propia penicilina fué sinterizada químicamente a partir del ácido 6-aminopenicilánico, esto es, a partir de benciloxipenicilina o a partir del ácido
25 tritolaminopenicilánico, como sucede en la Patente británica n^o. 894.368 y en la Patente de EE. UU. n^o 3.028.379.

30 El objeto del presente invento es el de proporcionar un método puramente químico para la degradación de una penicilina en -

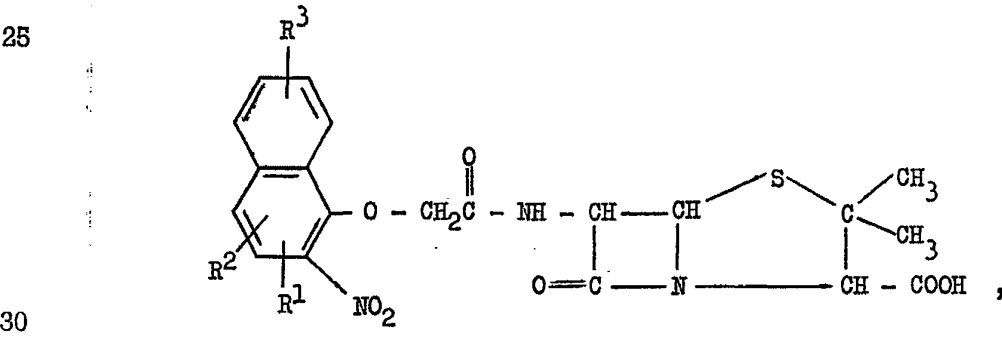
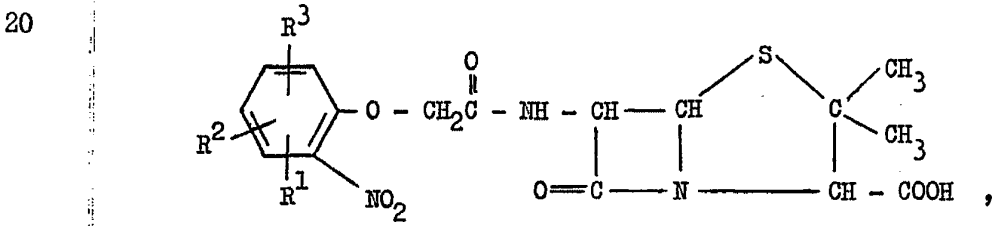


311232

1 ácido 6-aminopenicilánico, que puede ser producida con alto rendi-
miento por fermentación de Penicillium chrysogenum microorganismos
equivalentes en presencia de un precursor adecuado.

5 El objeto del presente invento se ha conseguido median-
te el procedimiento, conforme al presente invento igualmente, de re-
ducir a hidroxilamino o a un grupo amino un grupo nitro en el ani-
llo de benceno o naftaleno de una penicilina que lleve un grupo ni-
trofenil o nitronaftil ligado en la posición orto al grupo nitro -
por un enlace directo o a través de un átomo de oxígeno o de azufre
10 a la metilpenicilina y manteniendo a continuación la penicilina re-
ducida en solución en un medio líquido para producir ácido 6-aminope-
nicilánico, y, si se desea, recuperando dicho ácido 6-aminopenicilá-
nico del referido medio líquido.

15 Una forma preferente de la presente invención es el pro-
cedimiento para la producción de ácido 6-aminopenicilánico que com-
prende la reducción a un grupo hidroxilamino o amino, de preferencia
por hidrogenación catalítica, del grupo orto-nitro de una nitropeni-
cilina perteneciente al grupo consistente en los ácidos de las fórmu-
20 las

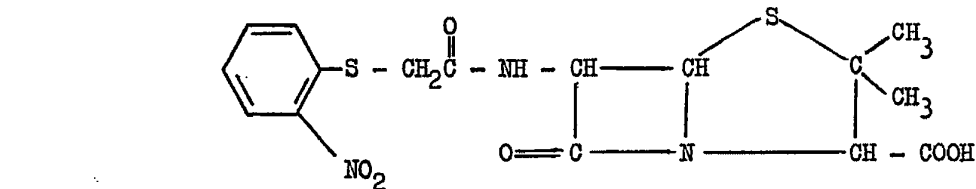
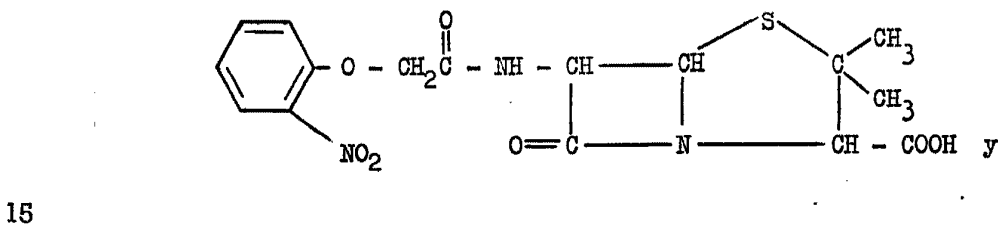
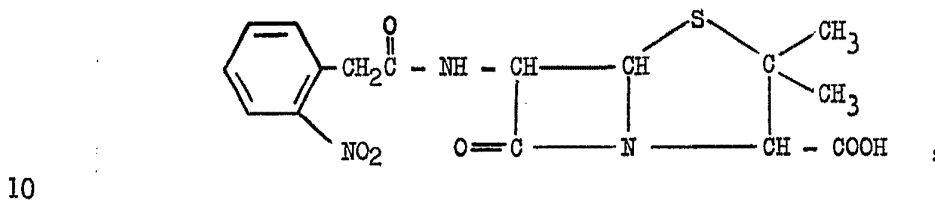


30



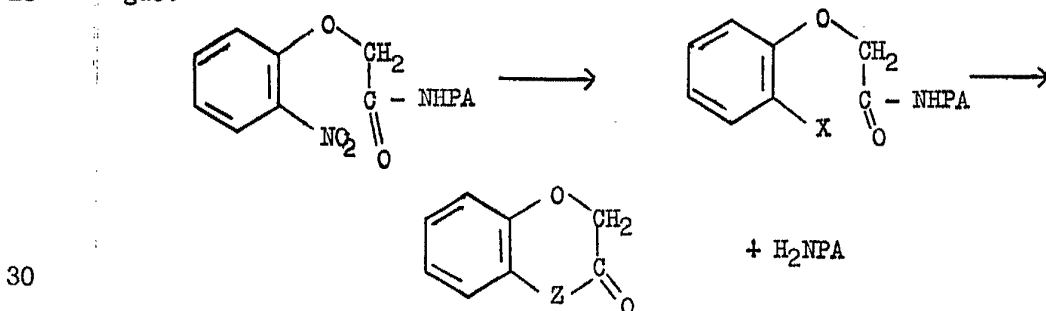
1 por lo menos un breve período de tiempo.

Son especies preferidas del presente invento los procedimientos para la producción de ácido 6-aminopenicilánico que comprende la reducción a un grupo hidroxilamino o amino, preferentemente por hidrogenación catalítica del grupo nitro de una "nitropenicilina" de las fórmulas



y el posterior mantenimiento del producto de reacción de dicha reducción en solución en medio líquido, preferentemente a un valor pH de 1 a 6, durante por lo menos un breve período de tiempo.

25 La conversión de una nitropenicilina en ácido 6-aminopenicilánico con arreglo al presente invento puede ilustrarse como sigue:



811232

- 7 -



1 por 100 g. de solvente a 20°C.; RL significa "reacciona lentamente";
LS significa "ligeramente soluble". El borohidruro sódico es general-
mente insoluble en los éteres, los hidrocarburos y los cloruros de -
alquilo.

5 Queda particularmente incluida dentro del alcance del -
presente invento la utilización de las penicilinas denominadas aquí
"ortonitropenicilinas" que son ortonitronaftilmetilpenicilinas, orto-
nitronaftiloximetilpenicilinas, ortonitronaftiltiometilpenicilinas y
particularmente, las preferidas: ortonitrobencilpenicilinas, ortoni-
10 trofenoximetilpenicilinas y ortonitrofeniltiometilpenicilinas, cada
una de las cuales o bien es insustituída tanto en los anillos de ben-
ceno como en los de naftilo, o es sustituida en los anillos de bence-
no o de naftilo con uno o dos sustituyentes pertenecientes al grupo
consistente en alquilo (inferior), alcoxi (inferior), cloro, bromo,
15 yodo, trifluorometilo, ciano, nitro, di-alquilo (inferior) amino, me-
tilsulfonilo, Alcanoil (inferior), alquiltio (inferior), fenoxi, ben-
ciloxi, aliloxi y carbaloxi tal como carbetoxi.

Las "ortonitropenicilinas" usadas como materiales de par-
tida en el procedimiento objeto del presente invento se preparan con
20 arreglo a procedimientos ya conocidos, por ejemplo según expuesto en
las Patentes de EE. UU. 2.479.295, 2.479.296, 2.562.410 y 2.623.876.

El medio líquido preferente en el que se mantiene la hi-
droxilamino o aminopenicilina para permitir su división espontánea -
es benzoxazina o un compuesto análogo y ácido 6-aminopenicilánico es
25 un ácido acuoso diluido, de preferencia de un valor pH entre 1 y 6.-
La temperatura puede ser de hasta 50°C. o inferior, por ejemplo la -
de un baño de hielo. El tiempo de duración no es factor importante y
puede ser muy corto; de hecho, algunas de estas hidroxilamino y ami-
nopenicilinas se ha comprobado se dividen para formar el ácido 6-ami-
30 nopenicilánico prácticamente tan deprisa como se forman durante la -
reducción, en especial si se lleva a cabo^a un pH ácido o su equiva-

3 1 1 2 3 2



1 lente.

Las "nitropenicilinas" utilizadas como material inicial pueden hallarse en forma de ácido libre o de una de muchas sales conocidas. Resulta con frecuencia más conveniente utilizar la sal sódica o potásica.

Se dan los siguientes ejemplos para ilustrar la presente invención, si bien no ha de ser considerada la misma como limitada a ellos.

EJEMPLO 1

10 Preparación de ácido 6-aminopenicilánico a partir de penicilanato de potasio 6-(o-Nitrofenoxiacetamida), (potasio o-nitropenicilina V).

Se tomó penicilanato de potasio 6-(o-nitrofenoxiacetamida (potasio o-nitropenicilina V), 3,0 g. (6,9 m. mol), y se disolvió en 70 ml. de agua (el pH era de 6,2), tratándose esta solución con 15 3,0 g. de diatomita Pd. prehidrogenada al 30%, y 30 ml. de agua bajo 51 lb. por pulg.² (3,58 Kgs./cm²) de hidrógeno a la temperatura ambiente, durante una hora. Se añadió cetona de isobutilo metílico, 100 ml. Se colocó la mezcla en un baño de hielo y ajustó el valor pH de 9,0 a 2,0 con ácido hidrociónico acuoso al 20%. Se filtró la mezcla 20 a través de un embudo previamente revestido con un dispositivo filtrante (Sil-Flo). La capa acuosa contenía un nuevo compuesto [6-amino penicilina V, ácido penicilánico de 6-(o-aminofenoxiacetamida)] conforme a la cromatografía en capa delgada. Se ajustó la fase acuosa a un valor pH de 3,0 y se destiló bajo una presión reducida hasta reducirlo a aproximadamente una cuarta parte de su volumen original. 25

Después de quedar en depósito en un refrigerador, se separaron 0,53 g. de un sólido cristalino rosado de la solución acuosa - concentrada. Un cromatograma en capa fina (utilizando 95% de acetona, 5% de ácido acético como sistema solvente) de este sólido mostró dos 30 zonas mayores, Rf 0,76 y 0,57 y una zona menor, Rf 0,12 (el Rf del -

311232



1 ácido 6-aminopenicilánico era de 0,47).

Se mezcló el filtrado del cristalino rosado antes citado con 3,1 g. de sulfosuccinato de di(2-etilhexil)sodio (Aerosol OT) disuelto en 30 ml. de cetona de metil-isobutilo a un valor pH de 2,0 y
5 5-10°C. durante algunos minutos. Se separó la capa orgánica, se secó con sulfato sódico anhidroso (frío), se filtró y se ajustó el filtrado a un valor pH de 5,2 con trietilamina. Después de agitar en frío durante un breve periodo, se separó el ácido 6-aminopenicilánico en
10 crudo en forma de sólido amorfo y se recogió; peso: 0,10 g. Se obtuvo una segunda fracción de este producto sólido mediante adición de alcanos inferiores (Skellysolve B) al filtrado; peso: 0,15 g.

Estos productos mostraron idénticos cromatogramas en capa delgada con dos zonas mayores, Rf 0,57 y 0,47 (siendo este último factor la posición correspondiente al auténtico ácido 6-aminopenicilánico). La primera fracción poseía una potencia química versus el
15 ácido 6-aminopenicilánico de 210 mcg./mg. Su espectro infrarrojo presentaba una banda correspondiente al grupo carbonil β -lactama. La segunda fracción tenía una potencia química versus el ácido 6-aminopenicilánico de 253 mcg./mg.

20 EJEMPLO 2

Preparación de ácido 6-aminopenicilánico a partir de penicilinato de potasio 6-(o-nitrofenoxiacetamida), (potasio o-nitropenicilina V).

Se tomó penicilinato de potasio 6-(o-nitrofenoxiacetamida), (potasio o-nitropenicilina V, 10,0 g., 0,023 mol), se disolvió
25 en 100 ml. de agua y se trató con 10,0 g. de diatomita Pd. prehidrogenada al 30% y 90 ml. de agua bajo 54,5 lb. pulg.² (3,83 Kgs./cm²) de hidrógeno, durante una hora, a la temperatura ambiente. La presión descendió 5,5 lb. pulg.² (0,39 Kgs./cm²) durante este periodo. Se añadió cetona de metil-isobutilo (200 ml.), se colocó la mezcla
30 en un baño de hielo y se ajustó el valor pH de 9,0 a 2,0 con 50% de



1 ácido hidroclicóric. Se filtró la mezcla a través de un embudo reves-
tido (Sil-Flo) y la capa acuosa (que presentaba una zona de o-amino-
penicilina V sobre una placa de gel de sílice) se trató con una solu-
ción de 10,2 g. (0,023 mol) de sulfosuccinato de di(2-etilhexil)so-
5 dio (aerosol OT) en 100 ml de cetona de metil-isobutilo a un valor
pH 2,0 en un baño de hielo durante algunos minutos. Se enfrió la ca-
pa orgánica, se secó con sulfato sódico anhidroso y se filtró. Se -
ajustó el filtrado a un valor pH de 5,2 con trietilamina y la solu-
ción turbida resultante se almacenó a 36°C. durante 3,0 horas. Se se-
10 paró el ácido 6-aminopenicilánico como un sólido amorfo de color tos-
tado, que se recogió en un embudo filtrante, se lavó con cetona de -
metil-isobutilo y alcanos inferiores (Skellysolve B) y se secó en un
horno al vacío a 45°C; peso: 1,97 g. Un cromatograma de capa fina -
de este ácido 6-aminopenicilánico sólido presentó una zona mayor en
15 la misma posición donde se halló el ácido 6-aminopenicilánico, y una
zona menor más estable que era muy probablemente o-amino-penicilina
V. Su potencia química versus el ácido 6-aminopenicilánico era de 440
mcg./mg.

Preparación de Feneticilina

20 Se diluyeron los citados 440 mcg./mg. de ácido 6-aminope-
nicilánico (1,95 g.; 9 milimoles) en 260 ml. de agua y 104 ml. de ce-
tona de metilisobutilo a un valor pH de 3,0 y a 10-20°C., añadiendo-
se 2,1 ml. (2,4 g.; 13,0 milimoles) de cloruro de α -fenoxipropioni-
lo en una sola porción. Se mantuvo el valor pH en 3,0 por adición de
25 una solución de hidróxido sódico acuosa al 10%. Se agitó la mezcla en
frío durante 25 minutos y se extrajo a continuación el baño de hielo,
agitándose durante otros 15 minutos. Se ajustó el valor pH a 7,0 y se
filtró la mezcla a través de un embudo previamente revestido (Sil-Flo).
Se extrajo la capa acuosa a un valor pH de 2,0 con 100 ml. de cetona
30 de metil-isobutilo. Se pasó la capa orgánica a través de un embudo re

011232

- 11 -



1 vestido (Sil-Flo) y se trató después con 10 ml. de solución acuosa -
saturada de acetato potásico. Se agitó la mezcla resultante a 30°C.
durante 2 1/2 horas. La feneticilina potásica [penicilinato de pota-
sio 6-(α -fenoxipropionamida)] separada en forma de sólido blanco -
5 cristalino se recogió en un embudo-filtro, se lavó con cetona de me-
til-isobutilo, butanol y acetona, y se secó en un horno de vacío a
40°C.; peso: 0,37 g. Era homogénea, según la cromatografía efectuada
en una capa delgada y la zona presentaba el mismo valor Rf que la fe-
neticilina auténtica. Su espectro infrarrojo era idéntico al de la -
10 feneticilina. Se obtuvo una segunda fracción de sólido cristalino me-
diante adición de 10 ml. de una solución acuosa saturada de acetato
de potasio al filtrado de la primera fracción. Se agitó durante cua-
tro horas a 30°C. El sólido separado pesaba 0,035 g. y era idéntico a
la primera fracción según su cromatograma practicado en capa fina.

15 Se combinaron las indicadas fracciones de feneticilina y
disolvieron en 7 ml. de butanol y 1 ml. de agua. Se trató la solución
con una traza de carbón vegetal (Darco KB) y se filtró. Se destiló el
filtrado bajo una presión reducida hasta que empezaron a separarse -
agujas blancas de feneticilina. Se recogieron éstas, se lavaron con -
20 butanol y se secaron; su peso era de 0,14 g., su potencia química era
de 660 mcg./mg. y su potencia biológica era de 860 mcg./mg. Se obtuvo
una segunda fracción de agujas blancas (0,10 g.) por ulterior destila-
ción del filtrado. Se comprobó que se trataba de feneticilina analíti-
camente pura; versus la feneticilina, la potencia química era de 840
25 mcg./mg. y la potencia biológica era de 860 mcg./mg.

Anal. Calcul. para $C_{17}H_{19}O_5N_2SK$: C, 50,8; H, 4,76; N, 6,97

Hallado: C, 50,82; H, 4,74; N, 7,04.

EJEMPLO 3

30 Preparación del ácido 6-aminopenicilánico a partir del penicilinato -
de potasio 6-(o-nitrofenoxiacetamida), (Potasio o-nitropenicilina V)



1 y aislamiento de fragmento de 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona.

Se tomó penicilinato de potasio 6-(o-nitrofenoxiacetamida), (potasio o-nitropenicilina V; 10,0 g., 0,023 mol), se disolvió en solamente 50 ml. de agua y se hidrogenó como en el Ejemplo 2, excepto que se acortó el tiempo a 20 minutos. Se aisló el ácido 6-aminopenicilánico amorfo (1,94 g.) que mostró una potencia química versus el ácido 6-aminopenicilánico de 320 mcg./mg. El filtrado (de la solución de Aerosol OT de la que fué extraído el ácido 6-aminopenicilánico después de la precipitación) se extrajo con 30 ml. de la solución acuosa de hidróxido de sodio al 5%. Se acidificó la capa acuosa hasta el tornasol rojo con ácido hidrocórico al 50%. Se separó un sólido blanco que se recogió en éter. Se secó la solución etérica con sulfato sódico y se destiló a la presión atmosférica hasta que quedó un sólido amarillo; peso: 0,4 g. Se recrystalizó este una vez a partir de agua caliente y una vez a partir de agua caliente utilizando carbón vegetal (Darco KB). Se obtuvieron agujas blancas, 0,08 g., que se fundían a 171,0-174,8°C. y mostraban un cromatograma en capa fina y un espectro de absorción infrarroja idéntico a los de la auténtica 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona preparada mediante reducción por cinc y ácido del ácido o-nitrofenoxiacético.

EJEMPLO 4

Preparación del ácido 6-aminopenicilánico a partir del penicilinato de potasio 6-(o-nitrofenilacetamida), (potasio o-nitropenicilina G).

Se tomó penicilinato de potasio 6-(o-nitrofenilacetamida) (potasio o-nitropenicilina G) y se hidrogenó en la forma en que anteriormente se hizo con el penicilinato de potasio 6-(o-nitrofenoxiacetamida), (potasio o-nitropenicilina V) en el ejemplo 1, excepto que el periodo de hidrogenación se limitó a 30 minutos. La solución acuosa de valor pH 2,0 contenía o-aminobencilpenicilina, conforme a la cromatografía de capa delgada, mostrando un Rf de 0,68 en el sistema sol-



1 vente de 95% acetona - 5% ácido acético. El Rf del ácido 6-aminopeni-
cilánico en dicho sistema es de aproximadamente 0,47. En otro siste-
ma solvente la solución acuosa poseía un valor Rf menor que el mate-
rial de partida. Se trató la solución acuosa de valor pH 2,0 con una
5 cantidad equimolar de Aerosol OT disuelto en cetona de metil-isobuti-
lo, seguido de trietilamina, como en el producto de hidrogenación -
procedente del penicilinato de potasio 6-(o-nitrofenoxiacetamida)
(potasio o-nitropenicilina V) del Ejemplo 2. Se almacenó la solución
orgánica resultante en un refrigerador durante cuatro días, durante -
10 cuyo tiempo se separó una goma oscura. Se lavó la misma con cetona -
de metil-isobutilo y acetona y se secó dando un sólido amorfo oscuro.
Este último contenía ácido 6-aminopenicilánico, como se demostró por
su cromatograma en capa fina, junto con el material de partida (o-ami-
nopenicilina G).

15

EJEMPLO 5

Preparación del ácido 6-aminopenicilánico a partir de penicilinato -
de potasio 6-(o-Nitrofeniltioacetamida), (o-nitropenicilina S).

Se tomó penicilinato de potasio 6-(o-nitrofeniltioaceta-
mida) (o-nitropenicilina S), se hidrogenó del mismo modo que en el -
20 Ejemplo 2, excepto que la mezcla era aproximadamente de doble concen-
tración y el periodo de reacción fué tan solo de 40 minutos. La solu-
ción acuosa de valor pH 2,0 contenía o-aminopenicilina S [6-(o-amino-
feniltioacetamido)ácido penicilánico] con arreglo a su cromatograma
en capa delgada (Rf 0,75 en el sistema solvente de 95% de acetona -
25 5% de ácido acético). El hecho de ser soluble en agua a pH 2,0 indi-
caba que el material de partida se había reducido. Se dividió la so-
lución en dos porciones iguales.

25

30

Se ajustó la primera porción a un valor pH de 4,0 y se -
almacenó durante un día en un refrigerador y posteriormente otro día
a 25°C. Después de este tiempo un cromatograma en capa fina de la so

1232



1 lución mostró una zona en la posición ácido 6-aminopenicilánico (Rf 0,53) así como la zona original (Rf 0,74).

Se trató la segunda porción de la solución acuosa a pH 2,0 con Aerosol OT disuelto en cetona de metil-isobutilo, seguido de neutralización con trietilamina como en el Ejemplo 2. Se observó una zona en la posición de ácido 6-aminopenicilánico, en el cromatograma de capa fina de la solución, después de permanecer durante un día en un refrigerador y durante otro día a 25°C.

Si bien se han descrito varias estructuras del presente invento con algún detalle, debe entenderse que pueden introducirse modificaciones en los procedimientos descritos sin salir del alcance de esta invención. Pueden emplearse ciertos reactivos, compuestos, catalizadores, agentes reductores, solventes y otros detalles descritos o equivalentes a los que se han descrito en relación con cualquiera de los procedimientos que aquí se han expuesto como ejemplos, en la práctica del presente invento, como resultará evidente a los expertos del ramo a la vista de la presente memoria.

EJEMPLO 6

Preparación del ácido 6-aminopenicilánico a partir del penicilinato de potasio 6-(o-nitrofenoxiacetamida), (potasio o-nitropenicilina V), KBH₄ y Pd-carbono 5%.

A 0,75 g. (14 milimoles) de KBH₄, disueltos en 70 ml. de agua, se añadieron 0,05 g. de Pd-C 5%. Se insufló gas nitrógeno en la suspensión resultante y se agitó ésta y se enfrió a 5°C. Se ajustó el pH entre 8,0 y 8,6 por adición de 6N HCl y se mantuvo en este punto, al tiempo que se añadía rápidamente (durante 1-3 minutos) una solución de 3,0 g. (6,9 milimoles) de penicilinato de potasio 6-(o-nitrofenoxiacetamida) (potasio o-nitropenicilina V) en 30 ml. de agua. Se produjo mucha evolución de gas y subió la temperatura espontáneamente a 12°C. Se agitó después la mezcla en frío durante 15 minutos.



1 Se añadieron 100 ml. de cetona de metil-isobutilo (MIBC), y se bajó
el pH a 2,0 por adición de 6N HCl. Se extrajo el catalizador por fil-
tración a través de un papel filtro endurecido y se extrajo la capa
acuosa dos veces más con un total de 150 ml. de MIBC. Se combinaron
5 las soluciones húmedas de MIBC y se dejaron reposar a la temperatura
ambiente durante dos horas aproximadamente. Empezó a separarse un sólido
cristalino. Se enfrió la mezcla pastosa en un baño de hielo y -
se filtró. Se lavó la torta cristalina perfectamente con MIBC y alca-
nos inferiores (Skellysolve B; en posteriores experimentos se utili-
10 zaron MIBC y acetona) y se secó en un horno al vacío a 40°C; peso:
0,43 g.; p.f. 195,9-198,5°C. d. (corr.); potencia química (versus -
ácido 6-aminopenicilánico) 980 mcg./mg. El cromatograma de capa fina
y el espectro infrarrojo de este sólido color tostado claro eran -
idénticos a los del ácido 6-aminopenicilánico auténtico. El producto
15 fué de 29%.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita, re-
caerá sobre las siguientes:

- REIVINDICACIONES -

1. Un procedimiento para la preparación de ácido 6-amino-
20 penicilánico, caracterizado por el hecho de que el grupo nitro de -
una "nitropenicilina", o una sal de la misma, se reduce a un grupo -
hidroxilamino o amino, a una temperatura inferior a unos 50°C., man-
teniendo a continuación el producto de reacción de dicha reducción -
en solución en un medio líquido a una temperatura inferior a aproxi-
25 madamente 50°C durante por lo menos un breve período de tiempo.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracteri-
zado por el hecho de que el medio líquido se mantiene a un valor pH
de aproximadamente 1 a aproximadamente 6.

3. Un procedimiento según la reivindicación 2, caracteri-
30 zado por el hecho de que el grupo nitro se reduce por hidrogenación

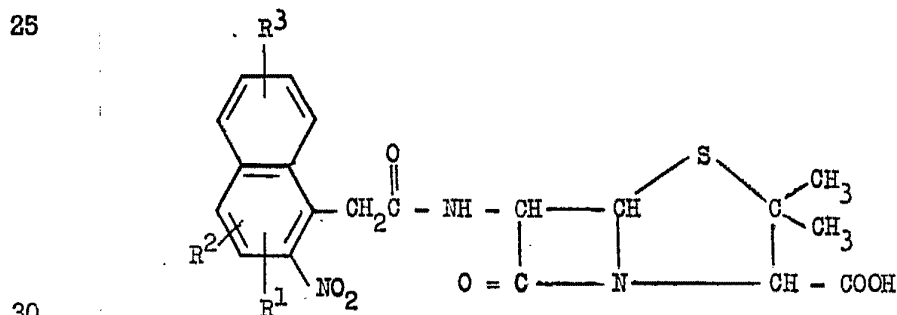
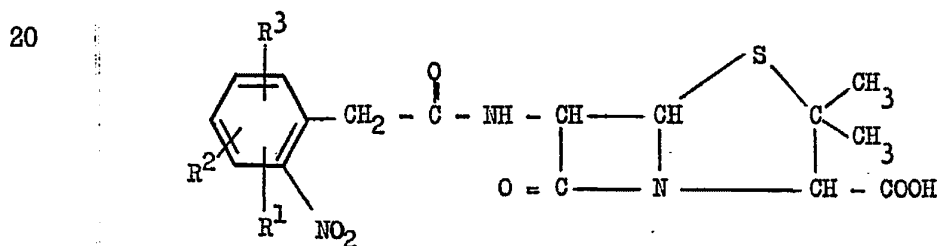
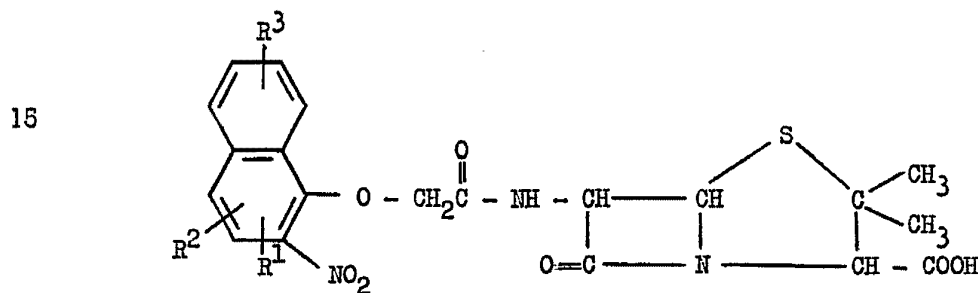
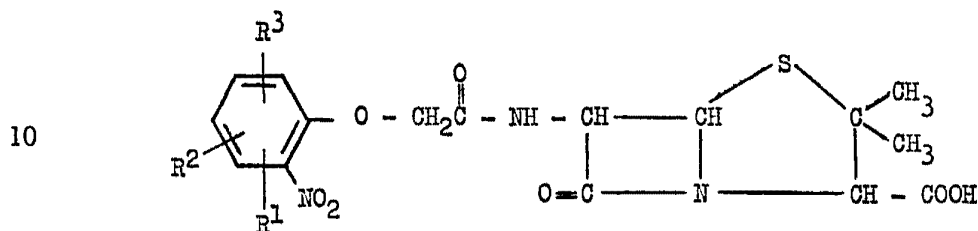


30

1 catalítica.

4. Un procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que el grupo nitro se reduce con un borohidruro en presencia de paladio.

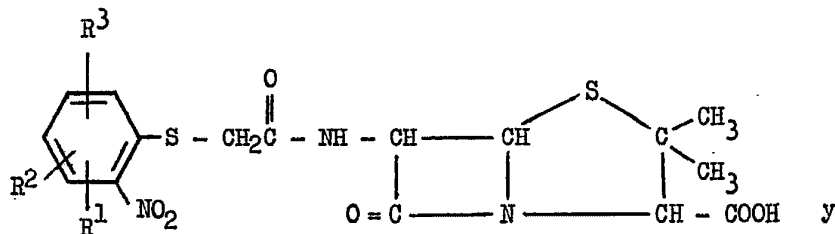
5. Un procedimiento según las reivindicaciones 3 ó 4, caracterizado por el hecho de que la "nitropenicilina" pertenece al grupo consistente en compuestos de las fórmulas



1232

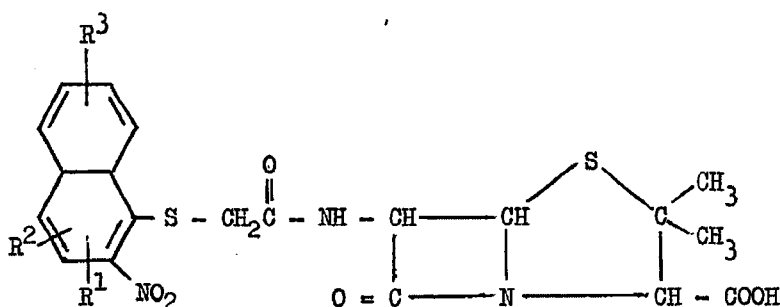


1



5

10

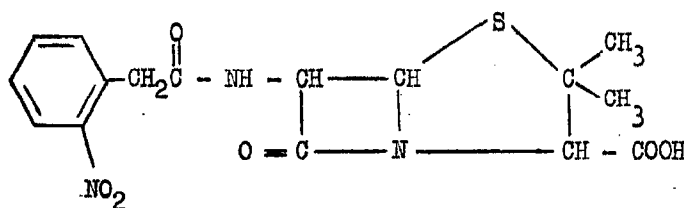


15

donde R¹, R² y R³ son cada uno un miembro perteneciente al grupo consistente en hidrógeno, alquilo (inferior), alcoxi (inferior), halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, di-alquilo (inferior) amino, metilsulfonilo, alcanoil (inferior), alquiltio (inferior), fenoxi, benciloxi, aliloxi y carbalcoxi, y sus sales.

6. Un procedimiento según las reivindicaciones 3 ó 4, caracterizado en que la "nitropenicilina" tiene la fórmula

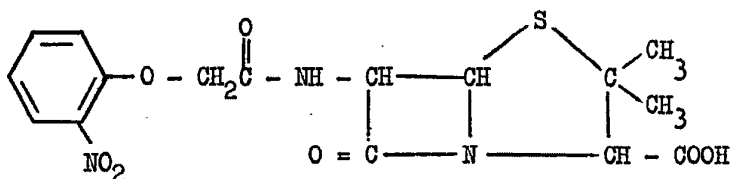
20



25

7. Un procedimiento según las reivindicaciones 3 ó 4, caracterizado por el hecho de que la "nitropenicilina" posee la fórmula

30



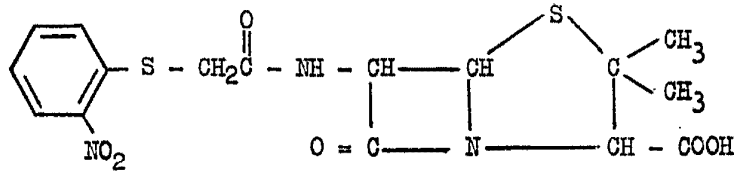


3 1 1 2 3 2

1

8. Un procedimiento según las reivindicaciones 3 ó 4, ca
racterizado por el hecho de que la "nitropenicilina" posee la fórmu-
la

5



10

9. 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 ACIDO 6-AMINOPENICILANICO".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presen
te Memoria descriptiva que consta de dieciocho páginas mecanografía-
das.

15

Madrid, 30 Marzo 1.965

ALFONSO UNGRIA

p.p.

20

25

30