

345306



345306

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INVENCIÓN

SOLICITANTE: BEECHAM GROUP LIMITED.

RESIDENCIA: Beecham House, Great West Road,

BRENTFORD, Middlesex, INGLATERRA.

ENUNCIADO: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE

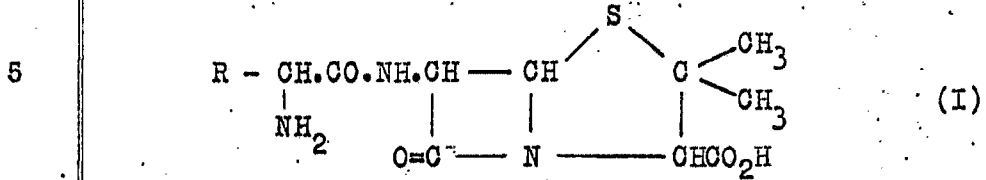
AMINOPENICILINAS".

Prioridad: Patente británica n.º 42291 del 22-9-66.

345306



1 Este invento se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de aminopenicilinas conocidas de fórmula general (I) :



donde R es un grupo fenilo, fenilo sustituido o tienilo y sales de las mismas.

10 Estas penicilinas se preparan generalmente haciendo reaccionar el ácido 6-aminopenicilánico (el núcleo penicilínico) con un compuesto acilante cuyo grupo amino se encuentre en forma "protegida" o posea un grupo nitrogenado diferente, tal como un grupo azido -N<sub>3</sub>, que más tarde pueda convertirse en un grupo amino. Es necesario emplear este procedimiento para impedir la auto-condensación entre la

15 función acilante reactiva y cualquier grupo -NH<sub>2</sub> libre contenido en el reactivo acilante. Después de la reacción de acilación tiene que ser eliminado el grupo protector del nitrógeno de la cadena lateral de la penicilina en condiciones

20 suaves que no afecten al resto de la molécula y en particular que no destruyan el núcleo de penicilina o la unión peptídica entre el núcleo y la cadena lateral en posición 6. La elección de los grupos protectores del nitrógeno está limitada, por lo tanto, a los grupos que se separan con mucha

25 facilidad, por ejemplo por hidrogenación o hidrólisis suaves. Esto excluye el uso de ciertos reactivos de laboratorio comunes que pueden bloquear o proteger los grupos amino pero que no pueden ser separados fácilmente en condiciones

30 muy suaves.



345306



1 el procedimiento de este invento (que se discuten con más  
detalle más adelante) son al parecer menos críticas cuando  
Y es un grupo azido y debido a esta versatilidad y también  
a que los rendimientos del producto final son altos, se pre-  
5 fiere en particular un grupo azido. De los restantes valo-  
res de Y, un grupo arilsulfonamido particularmente preferi-  
do es el toluen-p-sulfonamido (llamado también tosilamino),  
un grupo arilsulfenamido particularmente preferido es el  
o-nitrofenilsulfenamido y los grupos arilcarbonilamino par-  
10 ticularmente preferidos son el benzamido y el benzamido sus-  
tituido. M es normalmente un átomo de hidrógeno, aunque pue-  
de ser con ventaja un catión, especialmente un ión de metal  
alcalino como el sodio, que da penicilinas más solubles en  
ciertos casos cuando se emplea un disolvente del electroli-  
15 to esencialmente acuoso.

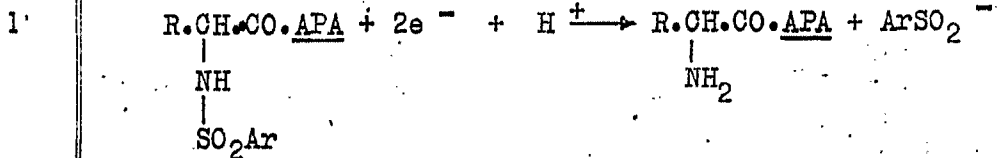
Por lo tanto el presente invento proporciona un nue-  
vo método para la preparación de una penicilina de fórmula  
(I) que comprende la reducción electrolítica de una penici-  
lina de fórmula (II).

20 En términos muy simplificados, la reacción catódica  
de este procedimiento puede ser considerada como una reduc-  
ción por el hidrógeno activo liberado durante la electrolisis  
en la reacción  $H^+ + e^- \rightarrow [H]$ ; esta desaparición de iones  
hidrógeno producirá un aumento del pH en el compartimiento  
25 catódico.

Así, como ilustración del proceso cuando Y es un gru-  
po arilsulfonamido, la escisión reductora da lugar a un gru-  
po  $-NH_2$  y un ácido arilsulfínico y la reacción catódica sim-  
30 plificada puede ser representada del modo siguiente:

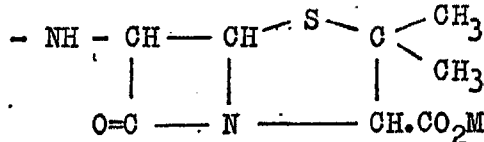


345306



donde APA representa el núcleo penicilínico

5



10

Un tipo adecuado de aparato para realizar la reducción electrolítica en pequeña escala es una vasija de vidrio dentro de la cual se encuentra una pequeña vasija de plato poroso. La parte externa principal de la vasija de vidrio actúa como compartimiento catódico, consistiendo el cátodo en un electrodo metálico, preferiblemente con un elevado valor de la sobretensión de hidrógeno, como mercurio, cinc o plomo o metales amalgamados sólidos como amalgama de plomo o de cinc, aunque también se ha utilizado con éxito la plata.

15

20

Puede utilizarse cualquier ánodo adecuado, pero como se liberan productos oxidantes (incluso algo de cloro si se emplea un cloruro como electrolito) que pueden quemar o corroer el ánodo, es preferible un ánodo barato y fácilmente asequible como el carbón. El plato poroso que contiene el ánodo sirve para separar los productos anódicos de los productos catódicos, aunque probablemente no es esencial. Si se desea enfriar la reacción puede emplearse un serpentín de refrigeración o se puede sumergir la vasija completa en un baño de refrigeración.

25

30

La penicilina (II) que se va a reducir, junto con un electrolito para conducir la corriente, se disuelve en un disolvente que no reaccione con la penicilina de partida ni con la penicilina final. Naturalmente, debe elegirse

345306

27 SEP.



1 un electrolito o conductor de la corriente tal que su ca-  
tión no se electrodeposite con preferencia sobre la reduc-  
ción de la penicilina: también debe ser completamente solu-  
5 ble en el sistema disolvente deseado, al igual que la peni-  
cilina (II). Por lo tanto la elección de M en la penicilina  
(II) (que influye sobre su solubilidad), la elección del  
electrolito y la elección del disolvente no son factores in-  
dependientes y tienen que ser considerados en conjunto.  
Cuando se emplea un disolvente esencialmente no acuoso, la  
10 elección del electrolito queda limitada por consideracio-  
nes de solubilidad y son particularmente adecuadas las sa-  
les de amonio cuaternario o el cloruro de litio, aunque es  
un procedimiento sencillo la determinación de las solubili-  
dades para cualquier disolvente dado. Como el proceso de  
15 reducción de este invento es una reacción electrolítica ca-  
tódica y en la electrolisis hay que tener en consideración  
diversos factores como los potenciales de descarga de los  
cationes sobre diversas superficies metálicas, los fenómenos  
de sobretensión, las reacciones en la superficie del eléc-  
20 trodo y las interacciones con los disolventes, es posible  
que la elección precisa del electrodo, del disolvente y del  
electrolito sean más críticas de lo que implican las con-  
diciones anteriores. De hecho, cuando se reducen los grupos  
toluen-p-sulfonamido con un disolvente metanólico acuoso,  
25 con cátodo de mercurio y cloruro de tetrametilamonio como  
electrolito, se ha encontrado que los rendimientos en los  
compuestos amínicos deseados comienzan a bajar a medida que  
la cantidad de agua pasa de 30 - 50 %. Por lo tanto se ad-  
vierte al lector que todos los diferentes factores implica-  
30 dos en el proceso de este invento están estrechamente rela-



345306

1 cionados entre sí.

5 El disolvente para la reacción puede ser cualquier líquido normal que disuelva a la penicilina de partida (II) y no reaccione químicamente con la misma o con la penicilina producida (I). Se ha encontrado que los alcoholes, alcoholes acuosos, acetona acuosa y la propia agua son adecuados en los casos apropiados. Se ha encontrado que el metanol que contiene hasta el 30 % en volumen de agua es particularmente adecuado cuando Y es un grupo arilsulfonamido. 10 La elección de disolvente no es, al parecer, tan crítica cuando Y es un grupo azido; por ejemplo, en este caso es satisfactoria el agua sola.

15 Como se ha mencionado antes, cuando el disolvente es esencialmente no acuoso, son electrolitos adecuados el cloruro de litio y las sales de amonio cuaternario, siendo especialmente adecuado el cloruro de tetrametilamonio. Cuando el disolvente contiene más agua aumenta la gama de electrolitos y han resultado adecuadas las sales amónicas como sulfato amónico y las sales de metales alcalinos como cloruro 20 sódico y sulfato sódico.

25 Cuando se emplea un sistema disolvente esencialmente no acuoso puede ser necesario que la penicilina (II) se encuentre en la forma en que M es hidrógeno para disolverla, mientras que cuando se emplea un disolvente esencialmente acuoso puede ser necesario que M sea un catión, por ejemplo sodio, para conseguir la solubilidad. La solubilidad de la penicilina final de fórmula (I) en la que Y se ha reducido a grupo amino libre puede ser bastante diferente de la de la penicilina de partida (II) y a medida que la reducción 30 progresa puede precipitar la penicilina final.



345306

1           La concentración óptima del electrolito puede deter-  
minarse mediante experimentación, pero debe recordarse que  
en los disolventes esencialmente no acuosos la corriente  
que puede pasar será limitada si se encuentra presente una  
5           cantidad insuficiente de electrolito. La concentración ade-  
cuada para que la reacción se produzca a una velocidad ra-  
zónable y operando con una corriente y un potencial aplica-  
do conveniente puede ser decidida teniendo en cuenta en es-  
tos experimentos las consideraciones habituales en electro-  
10          lisis. En la práctica, cuando se emplea un potencial aplica-  
do de unos 20 voltios, unas concentraciones de electrolito  
comprendidas entre 4 y 30 milimoles por cada 35 ml de disol-  
vente permiten que pase con bastante facilidad una corrien-  
te de hasta 1 amperio.

15           A medida que progresa la reducción el pH en el com-  
partimiento catódico aumenta, como se ha mencionado antes.  
Como las penicilinas son inestables en solución fuertemente  
alcalina, este aumento de alcalinidad debe ser corregido  
mediante tampones o por adición de cantidades apropiadas  
20          de ácido al compartimiento catódico, de vez en cuando. En  
la práctica, los límites son amplios y puede emplearse un  
intervalo de pH de 1 a 9, preferiblemente entre 2 y 7. Lo  
más conveniente es colocar en la célula, durante la elec-  
trolisis, un electrodo de pH combinado y cuando sea neces-  
25          ario añadir ácido para ajustar el pH; para no interferir de-  
masiado con las consideraciones de solubilidad y los facto-  
res de dilución puede emplearse ácido clorhídrico concen-  
trado mezclado a partes iguales con el disolvente orgánico  
apropiado, por ejemplo metanol.

30           El compartimiento anódico puede contener agua o una

345306



1 mezcla del mismo disolvente y electrolito utilizados en el compartimento catódico.

La electrolisis puede realizarse en un amplio intervalo de temperaturas.

5 La penicilina de partida de fórmula (II) que contiene el grupo protector del grupo nitrogenado y la aminopenicilina libre de fórmula (I) se distinguen fácilmente por cromatografía de papel. Por lo tanto el progreso de la reducción se sigue adecuadamente sacando de vez en cuando pequeñas muestras de la solución y sometiéndolas a cromatografía de papel. En ciertos casos, cuando la penicilina de partida no interfiere, puede emplearse el método descrito por Smith, DeGrey y Patel (Analyst, 1967, 92, 247) para valorar el producto final por degradación ácida en presencia de una sal de cobre.

15 En general, especialmente cuando se reduce el grupo toluen-p-sulfonamido, no es conveniente que la electrolisis prosiga durante más tiempo del necesario para producir el rendimiento máximo de aminopenicilina. Naturalmente el tiempo necesario para un rendimiento óptimo depende de la naturaleza y de la cantidad de la penicilina N-protegida que se desea reducir y de la corriente que pasa.

20 Al final de la reacción puede aislarse la aminopenicilina por cualquiera de los medios normalmente empleados para la recuperación y purificación de las aminopenicilinas. Según el método seleccionado, el producto puede obtenerse como zwitterion, anhidro o hidratado, como sal de adición con ácido, por ejemplo el  $\beta$ -naftalensulfonato, o como una sal del grupo carboxílico, por ejemplo la sal sódica o potásica.

345306

22 SEP 1962



1 El invento es ilustrado por los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1

5 Una solución de 5,04 g (10 milimoles) de ácido 6 [D-  
α-(p-toluensulfonamido)fenilacetamido] penicilánico y 3,29 g  
de cloruro de tetrametilamonio en 35 ml de metanol se elec-  
troliza en el compartimiento catódico de una célula dividi-  
da por un plato poroso y utilizando un cátodo de mercurio y  
un ánodo de grafito. El compartimiento anódico contiene 2 ml  
de agua. La electrolisis se prosigue durante 2 horas, a una  
10 corriente de 1 amperio con un potencial aplicado de unos 20  
voltios. La célula está sumergida en un baño de refrigera-  
ción para mantener la temperatura de la solución en el com-  
partimiento catódico entre 0° y 5°C. La solución en el com-  
partimiento catódico se mantiene a pH ácido mediante la adi-  
15 ción ocasional de gotas de ácido clorhídrico concentrado.

A medida que la electrolisis progresa se forma un  
precipitado en el compartimiento catódico. Al final de la  
electrolisis se separa el precipitado por filtración, se  
lava y se seca, dando 0,13 g de ampicilina (rendimiento,  
20 4 %). El material resulta ser la forma amorfa de la ampici-  
lina cuando se establece la identidad de su espectro infra-  
rojo con el de una muestra patrón. El filtrado contiene  
más ampicilina que no se aísla. Se demuestra la presencia  
de ampicilina en el filtrado comparando con la ampicilina  
25 auténtica por cromatografía de papel. Un cálculo aproxima-  
do de la cantidad de ampicilina formada, partiendo del ta-  
maño de las manchas del cromatograma, corresponde a una con-  
versión del 30 % del material de partida en ampicilina.

EJEMPLO 2

30 Una solución de 4,08 g de ácido 6 [D-α-(p-toluensulfo-



345306

22

1 namido)fenilacetamido] penicilánico y 3,29 g de cloruro de  
tetrametilamonio en una mezcla de 24,5 ml de metanol y 10,5  
ml de agua se electroliza durante 2 horas en el comparti-  
5 miento catódico de una célula, en las condiciones descritas  
en el Ejemplo 1. Por filtración al final de la electrolisis  
se obtienen 0,44 g de ampicilina (rendimiento, 15,5 %). Los  
cromatogramas en papel indican la presencia de más ampici-  
lina en el filtrado.

EJEMPLO 3

10 Se disuelven 2,88 g de ácido 6(D- $\alpha$ -benzamidofenil-  
acetamido)penicilánico y 3,39 g (7,48 milimoles) de cloruro  
de tetrametilamonio en 35 ml de metanol y se electroliza en  
las condiciones del Ejemplo 1. No se produce precipitación  
de ampicilina pero los cromatogramas en papel indican la  
15 presencia de cantidades considerables de la misma.

EJEMPLO 4

20 Se disuelven 2,06 g de sal potásica de  $\alpha$ -azidoben-  
cilpenicilina en 7 ml de agua y se sacuden durante 2 minu-  
tos con 2 g de la resina cambiadora de ión Amberlite IR  
120(H) (marca registrada). La resina se separa por filtra-  
ción y se lava con 28 ml de metanol. Se disuelven 3,29 g  
de cloruro de tetrametilamonio en el filtrado combinado de  
agua y metanol y la solución se electroliza en el comparti-  
25 miento catódico de una célula de vidrio provista de doble  
pared con un cátodo de mercurio de 12,3 cm<sup>2</sup> de superficie  
y un ánodo de carbón. El compartimiento anódico formado por  
una vasija porosa contiene 2 ml de agua. La electrolisis se  
prosigue durante 30 minutos a una corriente de 1 amperio.  
La temperatura de la solución en el compartimiento catódico  
30 se mantiene a 0-10°C haciendo circular un refrigerante en-



345306

22

1

tre la doble pared de la célula. El pH inicial de la solución es de 4,0. Después de los primeros 5 minutos de electrolisis el pH asciende a 6,8 y más tarde se mantiene alrededor de 7 por adición de solución de HCl (50 % de HCl concentrado y 50 % de metanol) a intervalos de 5 minutos.

5

Al cabo de 20 minutos de electrolisis se forma un precipitado gelatinoso denso en el compartimiento catódico. Esto impide la agitación de la solución durante los 10 minutos finales de la electrolisis. Durante los primeros 20 minutos de electrolisis la solución se agita suavemente con un agitador magnético.

10

Al final de la electrolisis el gel se separa de la solución restante y se seca a vacío sobre  $P_2O_5$ . El análisis de la solución residual indica que contiene 0,55 g de ampicilina. Se analiza el sólido (2,2 g) obtenido secando el gel y se halla que contiene el 30 % de ampicilina. La cantidad total de ampicilina formada representa un rendimiento del 70 % aproximadamente sobre la azidobencilpenicilina.

15

#### EJEMPLO 5

20

Se prepara una solución de azidobencilpenicilina y se electroliza como en el Ejemplo 4, a excepción de que solamente se emplean 0,5 g de cloruro de tetrametilamonio. La electrolisis se prolonga durante 30 minutos. La corriente inicial es de 0,2 amperios y aumenta hasta 1 amperio al cabo de 15 minutos, manteniéndose después en este valor. La temperatura inicial es de 13°C y aumenta hasta 20°C al cabo de 10 minutos, manteniéndose después entre 20° y 25°C. El pH inicial es de 4,0 y aumenta hasta 6,0 al cabo de 15 minutos, manteniéndose después entre 6,0 y 7,0 mediante la adición de HCl. El análisis de la solución electrolítica

25

30

345306



1 indica la presencia de 1,33 g de ampicilina, con un rendimiento del 80 % aproximadamente.

EJEMPLO 6

5 Se realiza la electrolisis como en el Ejemplo 5, con ligeras diferencias en la temperatura, la corriente y el pH. La electrolisis se prosigue durante 45 minutos. La solución electrolizada se ajusta a pH 5,5 con HCl y se conserva a 5°C con lo que toda la solución se transforma en un gel. Este último se seca por congelación y se obtienen  
10 2,15 g de sólido. El análisis indica un 58 % de ampicilina, lo que representa un rendimiento del 72 % aproximadamente. Se hierven 2 g del sólido con 5 ml de agua, se enfría, se filtra y el producto se seca sobre CaCl<sub>2</sub> a vacío. El rendimiento es de 0,65 g que contiene el 91 % de ampicilina, lo  
15 que representa un rendimiento del 33 % aproximadamente sobre la azidobencilpenicilina. El espectro infrarrojo indica que el material está constituido principalmente por ampicilina cristalina anhidra.

EJEMPLO 7

20 Se disuelven 0,5 g (pureza 50 %) de sal sódica de D-α-(o-nitrofenilsulfenamido)bencilpenicilina en 7 ml de agua y se sacuden durante 2 minutos con 0,5 g de la resina cambiadora de ión Amberlite IR 120(H) (marca registrada). La resina se separa por filtración y se lava con 28 ml de  
25 metanol. Se disuelven 0,5 g de cloruro de tetrametilamonio en el filtrado combinado de agua y metanol y la solución se electroliza durante 1 hora como en el Ejemplo 4 con una corriente que asciende de 0,1 amperios hasta 1 amperio en los primeros 10 minutos y después se mantiene constante. El pH  
30 asciende de 3 a 6 en los 5 primeros minutos y después se

345306

24



1 mantiene entre 6 y 7. La temperatura asciende de 18° has-  
ta 22°C en los 5 primeros minutos y después se mantiene en-  
tre 22° y 28°C. Los cromatogramas en papel de las muestras  
5 tomadas después de media hora y una hora de electrolisis  
indican la presencia de ampicilina y la ausencia de la pe-  
nicilina de partida. El análisis de la solución electroli-  
zada demuestra que se han formado alrededor de 40 mg de am-  
picilina, lo que representa un rendimiento del 24 % aproxi-  
madamente.

10

EJEMPLO 8

15

20

Se disuelven 2,06 g de sal potásica de  $\alpha$ -azidoben-  
cilpenicilina y 0,52 g de sulfato sódico en 35 ml de agua.  
Esta solución se electroliza con cátodo de mercurio en la  
célula descrita en los ejemplos anteriores. La electrolisis  
se prosigue durante 40 minutos con una corriente de  
1 amperio y una temperatura de 23-28°C. El pH se controla  
alrededor de 7 mediante adiciones periódicas de HCl. Des-  
pués de la electrolisis se ajusta el pH de la solución  
aproximadamente a 5, se evapora la solución hasta pequeño  
volumen y se mantiene a 5°C para que se produzca la preci-  
pitación. Filtrando y secando al aire se obtienen 483 mg  
de material que por espectrometría infrarroja y por análi-  
sis resulta ser trihidrato de ampicilina. Esto representa  
un rendimiento total de ampicilina del 21 %.

25

EJEMPLO 9

30

Se disuelven 2,07 g de sal potásica de  $\alpha$ -azidoben-  
cilpenicilina y 0,50 g de cloruro sódico en 35 ml de agua.  
La solución se electroliza con cátodo de lámina de plata  
de 4,15 cm<sup>2</sup> de superficie. La célula utilizada es la misma  
que en los otros ejemplos, a excepción de que el electrodo

345306



1 de mercurio se ha sustituido por el disco de plata. La elec-  
trolisis se prosigue durante 40 minutos a una corriente de  
2  
3  
4 1 amperio, una temperatura de unos 25°C y un pH de 7,5  
aproximadamente. Los cromatogramas en papel de la solución  
5 después de la electrolisis indican la presencia de ampici-  
lina y el análisis de la solución da una cantidad de ampici-  
lina correspondiente al 33 % de rendimiento sobre el mate-  
rial de partida.

EJEMPLO 10

10 Se disuelven 2,55 g de sal sódica de  $\alpha$ -(p-toluensul-  
fonilamino)-2-tienilmetilpenicilina en 7 ml de agua y se  
sacude durante 2 minutos con 2 g de la resina Amberlite IR  
120(H). La resina se separa por filtración y se lava con  
28 ml de metanol. Se disuelven 0,50 g de cloruro de tetra-  
15 metilamonio en el filtrado combinado de agua y metanol y  
la solución se electroliza con cátodo de mercurio en la  
forma normal. La electrolisis se prosigue durante 1 hora  
a una corriente de 1 amperio, una temperatura de unos 26°C  
y un pH de 7 aproximadamente. Los cromatogramas en papel  
20 de la solución final indican la presencia de  $\alpha$ -amino-2-  
tienilmetilpenicilina y el análisis da un rendimiento del  
37 % aproximadamente sobre el material de partida.

EJEMPLO 11

25 Se prepara una solución de  $\Delta$ -azidobencilpenicilina  
(a partir de 2,06 g. de la sal potásica) en agua al 20%  
en metanol como en los ejemplos anteriores. Se disuelven  
0,5 g de cloruro de litio en la solución que se electroli-  
za como se ha descrito previamente, con cátodo de mercurio  
y ánodo de carbón. Se continúa la electrolisis duran-  
30 te 40 minutos a una corriente de 1 amperio manteniendo el

345306



1 pH mantenido alrededor de 7 y la temperatura a 25°C apro-  
ximadamente. El análisis de la solución, después de la elec-  
trolisis, indica la presencia de aproximadamente 0,23 g de  
ampicilina, que corresponde a un rendimiento del 16% apro-  
5 ximadamente.

EJEMPLO 12

Se disuelven 2,06 g de  $\alpha$ -azidobencilpenicilina potá-  
sica en 35 ml de agua junta con 0,5 g de sulfato amónico.  
La solución se electroliza durante 40 minutos a una corrien-  
10 te de 1 amperio, con cátodo de mercurio y ánodo de carbón.  
La temperatura se mantiene alrededor de 25°C y el pH a -  
aproximadamente 8. El análisis de la solución indica la pre-  
sencia de 0,84 g aproximadamente de ampicilina, que corres-  
ponde a un rendimiento del 51% aproximadamente.

EJEMPLO 13

15 Se prepara una solución de  $\alpha$ -azidobencilpenicilina  
(a partir de 2,06 g de sal potásica) en agua al 20% en ace-  
tona como se describe previamente para soluciones en meta-  
nol acuoso. Se disuelven en la solución 0,5 g de cloruro -  
20 de tetrametilamonio y luego se electroliza durante 40 minu-  
tos a una corriente de 0,6 a 0,8 amperios con cátodo de -  
mercurio y ánodo de carbón. La temperatura se mantiene a -  
aproximadamente 25°C y el pH a aproximadamente 5. El análi-  
sis de la solución indica la presencia de 1,0 g de ampici-  
25 lina aproximadamente, que corresponde a un rendimiento del  
60% aproximadamente.

En resumen, la Patente de Invención que se solici-  
ta, recaerá sobre las siguientes:

---

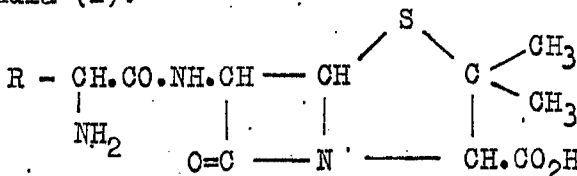
345306

221

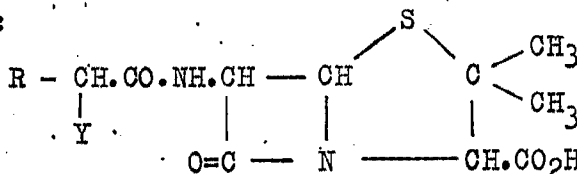


REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de aminopenicilinas de fórmula (I):



y sales no tóxicas de las mismas, donde R es un grupo fenilo, fenilo sustituido o tienilo, cuyo procedimiento consiste en reducir electrolíticamente una penicilina de fórmula (II):



donde R es el definido antes e Y es un grupo azido, aril-sulfonamido, arilsulfenamido o arilcarbonilamino y M es un átomo de hidrógeno o un ión metálico no tóxico o amónico, o amónico sustituido.

2. Un método según la Reivindicación 1, donde Y es un grupo azido, toluen-p-sulfonamido, benzamido o o-nitrofenilsulfenamido.

3. Un método según la Reivindicación 1, en el que Y es un grupo azido.

4. Un método según cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en el que R es un grupo fenilo.

5. Un método según cualquiera de las Reivindicaciones precedentes en el que la penicilina de fórmula (II) y un electrolito se disuelven en un disolvente líquido que no reacciona químicamente con la penicilina de fórmula (I) ni con la de fórmula (II), la solución electrolítica se mantiene a un pH comprendido entre 1 y 9 durante la elec-

345306

21



1

trolisis y se emplea un cátodo metálico.

6. Un método según la Reivindicación 5, en el que el pH se mantiene entre 2 y 7.

5

7. Un método según la Reivindicación 5, en el que el electrolito está seleccionado entre sales de amonio cuaternario, sales amónicas y sales de metales alcalinos.

8. Un método según la Reivindicación 7, en el que el electrolito está seleccionado entre sales de tetrametilamonio y cloruro de litio.

10

9. Un método según la Reivindicación 5, en el que el disolvente líquido está seleccionado entre los alcoholes, los alcoholes acuosos, acetona acuosa y agua.

15

10. Un método según la Reivindicación 5, en el que el cátodo metálico está seleccionado entre mercurio, cinc, plomo, amalgama de plomo, amalgama de cinc y plata.

20

11. Un método según la Reivindicación 5, en el que Y es un grupo toluen-p-sulfonamido, el disolvente es metanol o metanol acuoso que contiene hasta el 30 % en volumen de agua, el electrolito es una sal de amonio cuaternario y el cátodo es mercurio.

12. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE AMINOPENICILINAS".

25

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

30

Madrid, 21 de Septiembre 1967

BERNARDO UNGRIA

P.P.