



ESPAÑA

⑩ ES	⑪ NUMERO	⑬ A 1
	455.025	
	⑫ FECHA DE PRESENTACION	
	14-1-1977	

PATENTE DE INVENCION

P.- 64.863
3.120-839

⑭ PRIORIDADES:	⑯ FECHA	⑰ PAIS
⑮ NUMERO		
47642A/76	15-1-76	Italia

⑱ FECHA DE PUBLICIDAD	⑲ CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑳ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	G01D49/12 A61K31/43	

⑳ TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE UN PRODUCTO ANTIBIOTICO DE ACIDO 6-ACILAMINOPENICILANICO"

㉑ SOLICITANTE(S)

GLAXO LABORATORIES LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Greenford, Middlesex, Inglaterra

㉒ INVENTOR (ES)

Marco Croci y Gino Cotti

㉓ TITULAR (ES)

㉔ REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

1 Esta invención se refiere a mejoras en o relativas a la fabricación de antibióticos de penicilina semisintéticos.

5 Han sido propuestos numerosos procedimientos para preparar la gama semisintética de antibióticos de penicilina, y particularmente la ampicilina. Estas propuestas han implicado generalmente la acilación del ácido 6-aminopenicilánico (6-APA) o un derivado protegido del mismo utilizando, por ejemplo, un haluro de ácido que sirve para introducir el grupo acilo deseado. Derivados protegidos particularmente favorecidos han sido aquéllos que pueden desdoblarse fácilmente in situ una vez que se ha efectuado la acilación.

15 Uno de los tipos más favorecidos de derivado protegido de 6-APA ha sido el compuesto intermedio mono- o bis-sililado. Los compuestos intermedios sililados han sido utilizados ampliamente durante muchos años, dado que los mismos tienen las ventajas no sólo de que los grupos sililo contribuyen a solubilizar los compuestos de penicilina de tal modo que la reacción puede efectuarse en disolventes apróticos, evitando así una cierta cantidad de hidrólisis de β -lactama, sino también de que aquéllos pueden desdoblarse fácilmente in situ después de la acilación. Las Patentes Británicas Nos. 959853; 964449 y 1008468, por ejemplo, describen tanto la preparación como el uso subsiguiente de compuestos intermedios de 6-APA sililados en la producción de antibióticos de penicilina.

25 La etapa de acilación propiamente dicha en que se utiliza el compuesto intermedio sililado se lleva a cabo frecuentemente utilizando un haluro de ácido del ácido carboxílico cuyo grupo carboxílico se desea introducir en presencia

1 de una base orgánica como aceptor de haluro de hidrógeno.

La gran mayoría de las bases previamente empleadas o que han
sido propuestas para su empleo con esta finalidad han sido
aminas, particularmente aminas secundarias o terciarias ta-
5 les como trialcoholaminas, dialcoholanilinas, piperidinas o
piridinas. Además, ocasionalmente se ha propuesto que tales
acilaciones se lleven a cabo en disolventes de amida tercia
ria, como por ejemplo en la Patente Británica No. 959853.

Ha sido una desventaja de tales procedimientos co
10 nocidos el que los productos antibióticos acilados obteni-
dos tienden a estar contaminados, incluso después de la pu-
rificación, con cantidades relativamente pequeñas de la ba-
se o del disolvente empleados en su preparación, las cuales
son extremadamente difíciles de separar del antibiótico y
15 que frecuentemente presentan una toxicidad importante. Es
deseable, por supuesto, que cualquier producto farmacéutico
se prepare y se venda en el grado más alto de pureza posi-
ble, y es un hecho que incluso las cantidades muy pequeñas
de base con las cuales está contaminado el producto antibió-
20 tico pueden producir efectos secundarios desagradables cuan-
do se administran los antibióticos. Estos efectos incluyen
dolores de cabeza, náuseas o somnolencia, y de acuerdo con
ello es sumamente importante bien sea que las cantidades de
tales contaminantes en el antibiótico se minimicen, o bien
25 que los contaminantes posean menor toxicidad.

Las desventajas arriba indicadas se han aplicado
particularmente a las dialcoholanilinas cuando se han utili-
zado éstas como bases. Las dialcoholanilinas, y especialmen-
te la dimetilanilina, han sido utilizadas en gran escala co-
30 mercialmente como aceptores de haluro de hidrógeno en la

1 reacción de acilación dado que sus valores pK_b caen dentro
del intervalo estrecho crítico para la maximización del ren-
dimiento del producto antibiótico y la evitación de reaccio-
nes secundarias. Desafortunadamente, se ha encontrado que
5 aquéllas se ocluyen en pequeña proporción en el producto an-
tibiótico y poseen también una acusada toxicidad. Las peque-
ñas cantidades de, por ejemplo, dimetilaniлина que se oclu-
yen en el producto antibiótico son suficientes para producir
efectos secundarios desagradables, con inclusión de los arri-
10 ba indicados.

Se ha encontrado ahora que, si la acilación del
compuesto intermedio de 6-APA sililado utilizando un haluro
de ácido se lleva a cabo en presencia de una base de carbo-
xamida primaria o secundaria como aceptor de haluro de hi-
15 drógeno, pueden mantenerse los rendimientos satisfactorios
de producto que se han obtenido previamente por este tipo
de acilación, incluso en escala comercial, y también, que
el producto antibiótico obtenido está notablemente menos con-
taminado con base que lo que ha sido el caso anteriormente,
20 en especial cuando se ha empleado dimetilaniлина. El presen-
te procedimiento tiene la ventaja adicional de que los con-
taminantes básicos que pueden estar presentes en el produc-
to antibiótico son apreciablemente menos tóxicos que lo que
ha sido el caso previamente, y por consiguiente la inciden-
cia de efectos secundarios en la administración del antibió-
25 tico puede reducirse, si no eliminarse sustancialmente.

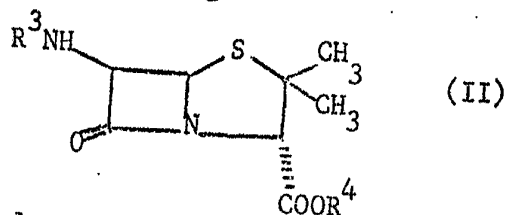
De acuerdo con una realización de la invención,
por esta razón, se proporciona un procedimiento para la fa-
bricación de un producto antibiótico de ácido 6-acilaminope-
nicilánico por acilación de un derivado mono- o bis-sililado
30

1 del ácido 6-aminopenicilánico con un cloruro de ácido o clo-
 2 ruro de ácido protegido correspondiente al grupo 6-acilamino
 3 deseado en un disolvente orgánico inerte en presencia de un
 4 aceptor de haluro de hidrógeno, desdoblamiento de los gru-
 5 pos sililo y cualesquiera otros grupos protectores existen-
 6 tes en el producto resultante y recuperación del antibióti-
 7 co de penicilina deseado, en el cual el aceptor de haluro
 8 de hidrógeno es un compuesto de la fórmula (I)



10 donde R^1 es un grupo alcoholo o aralcoholo C_{1-6} o un grupo
 11 amino sustituido por uno o dos grupos alcoholo C_{1-6} y R^2 es
 12 un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo C_{1-6} ó aralcoholo.

13 El derivado mono- o bis-sililado de 6-APA puede
 14 tener la fórmula (II)



20 donde R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo sililo
 21 $-SiR^5R^6R^7$ y R^4 representa un grupo sililo $-SiR^5R^6R^7$, siendo
 22 los grupos R^5 , R^6 y R^7 iguales o diferentes en cada caso y
 23 seleccionándose entre grupos alcoholo (p. ej. C_{1-6}), arilo
 24 (p. ej. C_{6-12}) y aralcoholo (p. ej. C_{7-20}).

25 El cloruro de ácido empleado en la acilación se se-
 26 lecciona de acuerdo con la naturaleza del grupo 6-acilamino
 27 deseado. Cuando éste último contiene grupos sensibles puede
 28 ser necesario proteger éstos durante el procedimiento de la
 29 invención. Así, en la fabricación de la ampicilina por ejem-
 30 plo, el grupo α -amino del cloruro de D(-)- α -fenilglicilo

1 puede protegerse convenientemente como su clorhidrato. El
procedimiento de acuerdo con la invención es generalmente
aplicable a la fabricación de antibióticos conocidos de pen-
nicilina semisintética, por ejemplo, ampicilina; cloxacili-
5 na y dicloxacilina, la naturaleza de los cuales está perfec-
tamente definida en la bibliografía existente.

Los compuestos preferidos de la fórmula (I) para
uso en la reacción incluyen aquéllos en los que R^1 represen-
te un grupo alcohilo C_{1-4} , p. ej. un grupo metilo, etilo,
10 propilo o butilo, por ejemplo N-metilacetamida. Se prefiere
también, sin embargo, que R^2 represente un átomo de hidróge-
no. Es particularmente preferido el compuesto en el que R^1
representa un grupo metilo y R^2 representa un átomo de hi-
drógeno, esto es, la acetamida, debido a que dicho producto
15 es no tóxico.

El compuesto de la fórmula (I) está deseablemente
presente en una cantidad que va desde 1,0 a 4,0 veces la
cantidad estequiométrica de 6-APA, es decir, de 1 a 4 moles
del compuesto por mol de 6-APA. La cantidad preferida es de
20 1,5 a 2,5 veces y, lo más preferiblemente, es aproximadamen-
te el doble de la cantidad estequiométrica.

El compuesto de la fórmula (I) se añade deseable-
mente en la cantidad apropiada a la solución en la que se
ha preparado el derivado mono- o bis-sililado del 6-APA. En
25 los casos en que se utilice un agente sililante que por reac-
ción genere una base de la fórmula (I), la cantidad de base
añadida para la reacción de acilación puede reducirse apro-
piadamente. La solución puede enfriarse a una temperatura
comprendida entre $+10^{\circ}$ y -30° C, por ejemplo entre $+5^{\circ}$ y -25° C,
30 verbigracia de $+5^{\circ}$ a -5° C, antes de la adición del compuesto

1 de la fórmula (I) y, una vez que se ha añadido el compuesto,
se puede añadir el agente de acilación. El agente de acila-
ción puede añadirse también antes de la adición del compues-
to de la fórmula (I). El agente de acilación se puede añadir
5 en un solo paso o a lo largo de un período de tiempo.

El disolvente inerte en el que se lleva a cabo la
reacción de acilación puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo
halogenado o un hidrocarburo aromático, por ejemplo clo-
ruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo, benceno o
10 tolueno. Se prefiere emplear cloruro de metileno.

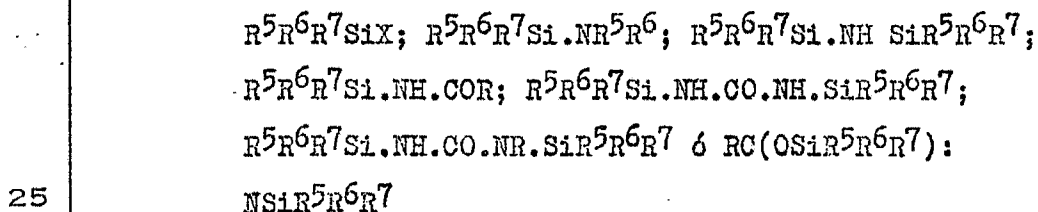
Se mantiene deseablemente un control de temperatu-
ra a todo lo largo de la reacción de acilación, la cual trans-
curre comparativamente con rapidez y generalmente se comple-
tará dentro de 30 minutos a 3 horas, por ejemplo en aproxi-
15 madamente una hora y media. La extensión de la acilación puede
de comprobarse mediante, por ejemplo, la determinación de
la proporción de material de partida residual por cromatogra-
fía de capa delgada. Los autores de la invención prefieren
generalmente en la etapa de acilación emplear una cantidad
20 estequiométrica del cloruro de acilo, p.ej. hasta 1 equiva-
lente, ventajosamente 1,0 equivalentes, con relación a la
cantidad de 6-APA sililado.

Una vez completada la reacción de acilación, lo
que se evidencia por ejemplo por el consumo de la totalidad
del material de partida, la mezcla o suspensión resultante
25 puede enfriarse y tratarse con un compuesto que contiene hi-
drógeno activo, p.ej. agua, agua acidificada o basificada,
un alcohol o un fenol, para separar cualesquiera grupos silil-
lo presentes en el producto de reacción de penicilina. El
agente de desililación preferido para este fin es el agua.
30

1 Las materias insolubles presentes en la mezcla de reacción,
 p.ej. las sales insolubles derivadas de un fijador de cloru
 ro de hidrógeno empleado durante la sililación, pueden sepa
 rarse también convenientemente antes de la desililación,
 5 por ejemplo por filtración o centrifugación.

El antibiótico de penicilina puede precipitarse
 después, p.ej. en el caso de la ampicilina, por ajuste del
 pH de la solución de reacción diluída al punto isoelectrico
 con una base, o en el caso de cloxacilina y dicloxacilina
 10 por formación de una sal de las mismas en un disolvente or-
 gánico, y el precipitado puede recuperarse y secarse por me
 dios convencionales. Si se desea formar una sal del antibió
 tico de penicilina, esto puede lograrse por adición de una
 base adecuada, por ejemplo un alcanato de metal alcalino,
 15 p.ej. 2-etilhexanoato de sodio.

En la etapa de acilación puede utilizarse una am-
 plia gama de derivados sililados de fórmula (II), y éstos
 se pueden preparar a partir de 6-APA por cualquier método
 conveniente de sililación. Ventajosamente, el agente de si-
 20 lilación es un halosilano o un silazano, p.ej. un compuesto
 que tiene una de las fórmulas



donde X es un átomo de halógeno, p.ej. un átomo de cloro, y
 los diversos grupos R, R⁵, R⁶ y R⁷, que pueden ser iguales o
 diferentes, representan grupos alcohol (p.ej. C₁₋₆), por
 ejemplo, metilo, etilo, n-propilo o isopropilo; arilo, (p.
 30

1 ej. C₆₋₁₂), por ejemplo fenilo; o aralcoholo (p.ej. C₇₋₂₀),
por ejemplo bencilo. Grupos preferidos para R, R⁵, R⁶ y R⁷
son metilo y fenilo, como por ejemplo en el hexametildisila
zano $[(Me_3Si)_2NH]$. Se apreciará que pueden utilizarse mez
5 clas de agentes de sililación para sililar el 6-APA, p.ej.
hexametildisilazano y trimetilclorosilano.

Ejemplos de agentes de sililación adecuados son
trimetilclorosilano, hexametildisilazano, trietilclorosila
no, trietilbromosilano, tri-n-propilclorosilano, bromometil
10 dimetilclorosilano, tri-n-butilclorosilano, metildietilclo
rosilano, dimetiletilclorosilano, fenildimetilbromosilano,
bencilmetiletilclorosilano, feniletilmetilclorosilano, tri
fenilclorosilano, tri-o-tolilclorosilano, tri-p-dimetilami
nofenilclorosilano, N-etiltriethylsililamina, hexaetildisila
15 zano, trifenilsililamina, tri-n-propilsililamina, tetraetil
dimetildisilazano, tetrametildietildisilazano, tetrametildi
fenildisilazano, hexafenildisilazano, hexa-p-tolildisilaza
no, N,O-bis-trimetilsililacetamida, N-trimetilsililacetami
da, N-(trifenilsilil)etilcarbamato, N-(triethylsilil)urea,
20 N,N'-bis(trimetilsilil)urea, y N-metil-N-trimetilsililaceta
mida.

Si se emplea un haluro de sililo como agente de
sililación, la sililación se llevará a cabo generalmente en
un disolvente orgánico inerte. Son muy adecuados los hidro
25 carburos halogenados y los hidrocarburos aromáticos. Ejemplos
de tales disolventes incluyen benceno, tolueno, cloruro de
metileno, cloruro de etileno o cloroformo. La sililación se
efectúa en presencia de una base nitrogenada tal como, por
ejemplo, trietilamina, dimetilamina o trimetilamina, sirvien
30 do la base como aceptor de haluro de hidrógeno; la cantidad

1 de base nitrogenada empleada es preferiblemente sustancial-
mente equivalente a la cantidad de haluro de sililo utiliza-
da. Si se emplea un silazano como agente de sililación, la
sililación se efectúa convenientemente por calentamiento
5 del silazano y 6-APA con o sin un disolvente inerte de tal
modo que el amoníaco o los derivados de aminas formados como
subproductos de la reacción se separen por destilación. Si
se emplea una sililamida o una sililurea como agente de si-
lilación, la sililación puede efectuarse simplemente por ca-
10 lentamiento del 6-APA y el agente de sililación en un disol-
vente orgánico inerte hasta que se produce la disolución del
6-APA. Después de ello el derivado sililado resultante pue-
de, si se desea, aislarse, por ejemplo por evaporación del
disolvente.

15 De acuerdo con una realización preferida del pro-
cedimiento de esta invención, una suspensión de 6-APA es mo-
no- o bis-sililada por reacción con un agente de sililación,
y el derivado de 6-APA sililado resultante se acila directa-
mente en la misma solución, sin ninguna separación interme-
20 dia. La sililación y acilación de acuerdo con esta realiza-
ción hacen el procedimiento global particularmente sencillo
y conveniente dado que, por ejemplo, la evitación de la ne-
cesidad de cambiar el disolvente después de la sililación
reduce de modo importante los requerimientos de la instala-
ción y los costes de operación. Así, en un tal procedimiento
25 es simplemente necesario después de la sililación ajustar
la temperatura y añadir el compuesto $R^1.CONHR^2$ (donde R^1 y
 R^2 son como se ha definido arriba) a la solución, ajustar de
nuevo la temperatura y añadir el cloruro de acilo. Se prefiere
30 re agitar el sistema de reacción durante esta última adición.

1 al menos, y puede emplearse la adición por porciones del cloruro de acilo.

Si se emplea un exceso de una base fuerte tal como trietilamina como agente de fijación del haluro de hidrógeno en la reacción de sililación, es posible neutralizar cualquier base fuerte residual antes de la acilación del derivado de 6-APA sililado, dado que tal base fuerte residual podría ser perjudicial en caso contrario. Cualquier base fuerte residual puede neutralizarse por adición de una sal de ácido mineral de una base débil (p.ej. que tenga un pKa que no exceda de 7,0) al sistema de reacción antes de la adición de cualquier cloruro de acilo, por ejemplo clorhidrato de acetamida.

El procedimiento de acuerdo con la invención es particularmente aplicable a la fabricación de ampicilina, ácido 6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico, bien sea como un hidrato, p.ej. el trihidrato, o en forma anhidra, o como una sal. Otros antibióticos de penicilina semisintética que pueden fabricarse por el procedimiento de esta invención incluyen amoxicilina, cloxacilina, dicloxacilina, ésteres de α -carboxibencilpenicilina, oxacilina, fluorcloxacilina y metacilina.

La invención se describirá ahora más particularmente en los Ejemplos que siguen, los cuales no deben interpretarse como limitantes de la invención.

En los Ejemplos, la naturaleza y la pureza de los productos finales se determinaron por técnicas normalizadas, con inclusión de polarimetría, espectrofotometría, yodometría, acidimetría, y ensayos biológicos.

Una descripción del método espectrofotométrico uti

1 lizado para ensayar la ampicilina puede encontrarse en la
Farmacopea Británica (1973, H.M.S.O.) en la pág. 30; una des-
cripción del método yodométrico utilizado se da en "Cephalos-
porins and Penicillins - Chemistry and Biology". Ed. Flynn
5 (Academic Press, 1972), en las págs. 613-614; una descrip-
ción de la técnica de ensayos biológicos utilizada se da en
la Farmacopea Británica (1973, H.M.S.O.) en las págs. 102-
104 del Apéndice; y una explicación del ensayo acidimétrico
empleado para ensayar la cloxacilina y la dicloxacilina se
10 da en la Farmacopea Británica (1973, H.M.S.O.) en la pág.
81. El contenido de agua se determinó por un análisis Karl
Fischer para cloxacilina y dicloxacilina, y por el mismo mé-
todo o determinando la pérdida de peso durante el calenta-
miento para formar el compuesto anhidro en el caso del tri-
15 hidrato de ampicilina.

La pureza de los productos de ampicilina se da
después de haber hecho la corrección por el contenido de
agua de hidratación del producto de ampicilina obtenido.

En los Ejemplos, la rotación específica del trihi-
20 drato de ampicilina se determina para soluciones de $c = 0,25\%$
en agua, y las rotaciones específicas de dicloxacilina y clo-
xacilina se determinan para $c = 1,0\%$ en agua, realizándose
las determinaciones a 20°C .

La rotación específica de la ampicilina anhidra se
25 da como $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +280^{\circ}$ a $+300^{\circ}$ ($c = 0,25$ en agua) y la de
la cloxacilina en forma de sal de sodio monohidratada se da
como $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +156^{\circ}$ a $+164^{\circ}$ ($c = 1$ en agua) en la Farmacopea
Británica (1973, H.M.S.O.). La de la dicloxacilina en forma
de sal de sodio monohidratada se da como $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +134^{\circ}$ ($c =$
30 $0,4$ en agua) en el Merck Index (8ª edición).

Ejemplo 1

Preparación del ácido 6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico utilizando acetamida como base

5 Se añadieron 52,9 ml (0,380 moles) de trietilamina con agitación a una suspensión de 43,2 g (0,200 moles) de ácido 6-aminopenicilánico en 350 ml de cloruro de metileno. La temperatura de la suspensión se ajustó a +15°C y en el transcurso de cinco minutos se efectuó la adición de 53,0
10 ml (0,420 moles) de trimetilclorosilano; una vez completada la adición, se encontró que la temperatura estaba comprendida entre +35°C y +40°C. Se continuó la agitación durante otros 60 minutos a +40°C. Se enfrió la suspensión a -25°C, y se añadieron 23,6 g (0,400 moles) de acetamida y después
15 de ello 43,3 g (0,200 moles; pureza 95,0%) de clorhidrato de cloruro de D(-)- α -fenilglicilo. Se dejó que la temperatura se elevase a -5°C y se mantuvo en este valor durante un tiempo total de 90 minutos a partir de la adición del clorhidrato del cloruro de ácido. Se agregaron 450 ml de
20 agua. Se precipitó el trihidrato de ampicilina por ajuste del pH a 4,5 con NH₄OH diluido. Después de agitar durante 60 minutos a +10°C/+15°C, se filtró el producto y se lavó luego con 2 x 75 ml de agua y 3 x 125 ml de acetona, y se secó después a +35°C/+40°C para dar un polvo inodoro cristalino blanco. Rendimiento: 83,5% \pm 1%. Rotación específica:
25 +296° \pm 1° (obtenida a partir de un valor de +256° \pm 1° para el compuesto hidratado). Ensayo yodométrico: 98,6% \pm 0,5% de pureza (obtenida a partir de una pureza de ampicilina de 85,4 \pm 0,5% para el compuesto hidratado). Ensayo espectrofotométrico:
30 98,5 \pm 0,5% (obtenido a partir de una pureza de

1 ampicilina de $85,3 \pm 0,5\%$ para el compuesto hidratado). Ensayo biológico: $98,8 \pm 1,0\%$ de pureza (obtenida a partir de una pureza de $85,6 \pm 1,0\%$ para el compuesto hidratado). Contenido de agua: 13,4%.

5 Ejemplo 2

Preparación del ácido 6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico trihidratado utilizando acetamida como base

10 Se añadieron 48,9 ml (0,200 moles) de N,O-bis-trimetilsililacetamida a una suspensión de 43,2 g (0,200 moles) de ácido 6-aminopenicilánico en 350 ml de cloruro de metileno, con agitación. La mezcla se calentó a $+40^{\circ}\text{C}$ durante 120 minutos y se enfrió después a -25°C , y se añadieron 11,8 g (0,200 moles) de acetamida. Después de ello, el procedimiento seguido fué como se describe en el Ejemplo 1 para dar
15 ampicilina trihidratada con un rendimiento de 80,8%.

Rotación específica: $+298^{\circ}$.

Ensayo espectrofotométrico: 99,1%.

Contenido de agua: 13,9%.

20 Ejemplo 3

Preparación del ácido 6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico trihidratado utilizando N-metilacetamida como base

25 Se añadieron 52,9 ml (0,380 moles) de trietilamina a una suspensión de 43,2 g (0,200 moles) de ácido 6-aminopenicilánico en 350 ml de cloruro de metileno con agitación. La temperatura de la suspensión se ajustó a $+15^{\circ}\text{C}$ y, a lo largo de un período de 5 minutos, se añadieron 53,0 ml (0,420 moles) de trimetilclorosilano. Después de la adición, la
30 temperatura estaba comprendida entre $+35^{\circ}\text{C}$ y $+40^{\circ}\text{C}$. Se conti

1 nuó la agitación durante 60 minutos más a +40°C. Se enfrió
la suspensión a -25°C, se efectuó la adición de 36,6 g
(0,500 moles) de N-metilacetamida, y el procedimiento segui-
do después de ello fué como el descrito en el Ejemplo 1. Se
5 obtuvo un rendimiento de 84,4%.

Rotación específica: +295°.

Ensayo espectrofotométrico: 98,6%.

Contenido de agua: 14,0%.

Ejemplo 4

10 Preparación del ácido 6-(D-2-amino-2-fenilacetamida-
do)-2,2-dimetilpiperon-3-carboxílico trihidratado utilizando
N-etil-acetamida como base

Se añadieron 52,9 ml (0,380 moles) de trietilami-
na a una suspensión de 43,2 g (0,200 moles) de ácido 6-ami-
15 nopenicilánico en 350 ml de cloruro de metileno con agita-
ción. La temperatura de la suspensión se ajustó a +15°C y
se añadieron 53,0 ml (0,420 moles) de trimetilclorosilano
en el transcurso de 5 minutos. Al final de la adición, la
temperatura de la mezcla estaba comprendida entre +35°C y
20 +40°C. Se mantuvo la agitación durante 60 minutos más a +40°C.
Se enfrió la suspensión a -5°C, y se añadieron 34,8 g (0,400
moles) de N-etil-acetamida, y el procedimiento seguido des-
pués fué como el descrito en el Ejemplo 1 excepto que el
clorhidrato del cloruro de ácido se añadió a -5°C y la tem-
25 peratura de reacción fué de 0°C durante 90 minutos. Rendi-
miento: 74,7%.

Ensayo espectrofotométrico: 96,4%.

Rotación específica: +293°.

Contenido de agua: 13,4%.

30 Ejemplo 5

1 Preparación del 6- $\sqrt{3}$ -(2,6-diclorofenil)-5-metil-
-4-isoxazolcarboxemido $\sqrt{2,2}$ -dimetilpenam-3-carboxilato (Di-
cloxacilina) de sodio monohidratado utilizando acetamida co-
mo base

5 Se añadieron 52,9 ml (0,380 moles) de trietilami-
na a una suspensión de 43,2 g (0,200 moles) de ácido 6-amii-
nopenicilánico en 350 ml de cloruro de metileno con agita-
ción. La temperatura de la suspensión se ajustó a +15°C y,
en el transcurso de 5 minutos, se añadieron 53,0 ml (0,420
10 moles) de trimetilclorosilano. Al final de la adición, la
temperatura estaba comprendida entre +35°C y +40°C. Se man-
tuvo la agitación durante 60 minutos más a +40°C. Se enfrió
la suspensión a -25°C, y se añadieron 23,6 g (0,400 moles)
de acetamida y luego 58,1 g (0,200 moles) de cloruro de 3-
15 -(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazolil-4-carbonilo. Se dejó
que la temperatura se elevase a 0°C, y se mantuvo en dicho
valor durante un tiempo total de 60 minutos a partir de la
adición del cloruro de ácido. Se añadieron después 175 ml
de metilisobutilcetona y 300 ml de agua; se separaron las
20 fases y se desechó la fase acuosa; la fase orgánica se lavó
de nuevo con 300 ml de agua, y se desechó la fase acuosa.
Se trató la fase orgánica durante 30 minutos con sulfato de
sodio anhidro; se filtró luego el agente desecante, y se la-
vó con 175 ml de metilisobutilcetona, la cual, después de
25 la separación, se combinó con la fase orgánica principal. La
sal de sodio monohidratada de la dicloxacilina se precipitó
después por adición a las fases orgánicas combinadas de 200
ml de una solución 1N de 2-etil-hexanoato de sodio en meti-
lisobutilcetona. Después de 60 minutos de agitación, se fil-
30 tró el sólido blanco cristalino, y se lavó luego con 3 x 150

1 ml de acetona; el secado se efectuó en una estufa de vacío a +35°C/+40°C. Rendimiento: 87,2%.

Ensayo acidimétrico: 98,6% como sal de sodio monohidratada.

5 Rotación específica: +139°.

Contenido de agua: 3,8%.

Ejemplo 6.

Preparación del 6- β -3-(2-clorofenil)-5-metil-4-isoxazolcarboxamido γ -2,2-dimetilpenam-3-carboxilato (cloxacilina) de sodio monohidratado utilizando acetamida como base

10 Se añadieron 52,9 ml (0,380 moles) de trietilamina a una suspensión de 43,2 g (0,200 moles) de ácido 6-aminopenicilánico en 350 ml de cloruro de metileno con agitación. La temperatura de la suspensión se ajustó a +15°C y

15 en el transcurso de 5 minutos se añadieron 53,0 ml (0,420 moles) de trimetilclorosilano. Al final de la adición, la temperatura estaba comprendida entre +35°C y +40°C. Se continuó la agitación durante otros 60 minutos a +40°C. Se enfrió la suspensión a -25°C, y se añadieron luego 23,6 g

20 (0,400 moles) de acetamida y luego 51,2 g (0,200 moles) de cloruro de 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazolil-4-carbonilo. Se dejó que la temperatura se elevase a 0°C y se mantuvo en dicho valor durante un período total de 60 minutos a partir de la adición del cloruro de ácido. Se añadieron luego 175

25 ml de metilisobutilcetona y 300 ml de agua, se separaron las fases, y se desechó la fase acuosa. La fase orgánica se lavó de nuevo con 300 ml de agua, y se desechó la fase acuosa. La fase orgánica se secó durante 30 minutos con sulfato de sodio anhidro. Se filtró después éste último y se lavó con

30 175 ml de metilisobutilcetona, la cual, después de la separación

1 ción, se combinó con la fase orgánica principal. La cloxacilina sódica monohidratada se precipitó después por adición a las fases orgánicas combinadas de 200 ml de una solución 1N de 2-etil-hexanoato de sodio en metilisobutilcetona. Al
5 cabo de 60 minutos de agitación, el sólido blanco cristalino se filtró, se lavó con 3 x 150 ml de acetona y se secó en una estufa de vacío a +35°C/+40°C.

Rendimiento: 86,2%.

10 Ensayo acidimétrico: 98,8% como sal de sodio monohidratada.

Rotación específica: +163°.

Contenido de agua: 3,9%.

Ejemplo 7

15 Preparación del ácido 6-[3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-4-isoxazolcarboxamido 7-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico (Dicloxacilina) utilizando acetamida como base

Se añadieron lentamente 53 ml (0,42 moles) de trimetilclorosilano, en un período de 10 minutos a +10°C, a una mezcla de 43,2 g (0,20 moles) de ácido 6-aminopenicilánico,
20 350 ml de cloruro de metileno y 53 ml (0,38 moles) de trietilamina. Se calentó la mezcla a aproximadamente 35°/40°C durante una hora y se enfrió luego a -5°C, añadiéndose entonces 23,6 g (0,40 moles) de acetamida. Al cabo de 15 minutos, se enfrió la mezcla a -25°C y se añadieron 58,0 g (0,20 moles)
25 de cloruro de 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazolil-4-carbonilo, manteniéndose la temperatura por debajo de -10°C. Después de agitar durante una hora a 0°C, se añadieron 250 ml de agua, se separó la mezcla y se lavó de nuevo con 250 ml de agua. La capa orgánica se trató con un agente desecante y se recuperó la dicloxacilina en forma de la sal de
30

1 sodio monohidratada por adición de una cantidad estequiométrica de 2-etilhexanoato de sodio.

Rendimiento: 80,6%.

5 Ensayo acidimétrico: 96% en forma de sal de sodio monohidratada.

Rotación específica: +134°.

Ejemplo 8.

10 Preparación del ácido 6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico trihidratado utilizando acetamida como base

15 Se añadieron lentamente 53 ml (0,42 moles) de trimetilclorosilano, durante un período de 10 minutos a +10°C, a una mezcla de 43,2 g (0,20 moles) de ácido 6-aminopenicilánico, 350 ml de cloruro de metileno y 53 ml (0,38 moles) de trietilamina. La mezcla se calentó a aproximadamente +35°C/
40°C durante 1 hora, y se enfrió luego a -5°C, añadiéndose entonces 23,6 g (0,40 moles) de acetamida. Al cabo de 15 minutos, se añadieron 43,2 g (pureza: 95%; 0,20 moles) de clorhidrato de cloruro de D-(-)- α -fenilglicilo, manteniendo la
20 temperatura por debajo de 0°C. Después de agitar durante 1,5 horas, entre 0°C y +10°C, se bajó la temperatura a 0°C y se añadieron 450 ml de agua. Se precipitó la ampicilina trihidratada ajustando el pH a 4,5 con NH₄OH diluido; se filtró el producto cristalino, se lavó con agua y acetona, y se se-
25 có después.

Rendimiento: 80,3%.

Ensayo espectrofotométrico: 98,9%.

Rotación específica: +293°.

Contenido de agua: 13,4%.

30 Ejemplo 9

1 Preparación del ácido 6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico trihidratado utilizando acetamida como base

5 Una mezcla de 43,2 g (0,20 moles) de ácido 6-aminopenicilánico, 350 ml de cloruro de metileno y 25,0 g (0,155 moles) de hexametildisilazano se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla turbia se enfrió a -5°C , después de lo cual se añadieron 23,6 g (0,40 moles) de acetamida. Se siguió luego el procedimiento del Ejemplo 8 para obtener la
10 ampicilina trihidratada.

Rendimiento: 77,2%.

Ensayo espectrofotométrico: 98,3%.

Rotación específica: $+292^{\circ}$.

Contenido de agua: 13,5%.

15 Ejemplo 10

Preparación del ácido 6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico trihidratado utilizando acetamida como base

20 Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se utilizó cloroformo como disolvente en lugar de cloruro de metileno.

Rendimiento: 76,0%

Ensayo espectrofotométrico: 98,0%.

Rotación específica: $+291^{\circ}$.

25 Contenido de agua: 13,2%.

Ejemplo 11

Preparación del ácido 6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico trihidratado utilizando N-metilurea como base

30 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto

1 que se utilizaron 22,2 g (0,300 moles) de N-metilurea en lugar de acetamida. Se obtuvo un rendimiento de 81,9%.

Rotación específica: 296°.

Ensayo espectrofotométrico: 98,7%.

5 Contenido de agua: 13,4%.

Ejemplo 12

Preparación del ácido 6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico trihidratado utilizando 1,3-dimetilurea como base

10 Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se utilizaron 52,9 g (0,600 moles) de 1,3-dimetilurea en lugar de acetamida.

Se obtuvo un rendimiento de 84,1%.

Rotación específica: 296°.

15 Ensayo espectrofotométrico: 98,3%.

Contenido de agua: 13,4%.

Ejemplo 13

Preparación del ácido 6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico trihidratado utilizando 1,1-dimetilurea como base

20 Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se utilizaron 35,2 g (0,40 moles) de 1,1-dimetilurea en lugar de acetamida y que, una vez que se había efectuado la siliación, se bajó la temperatura a sólo -5°C y el clorhidrato del cloruro de ácido se añadió a -5°C en lugar de -25°C.
25 La acilación se efectuó a 0°C durante 90 minutos. Se obtuvo un rendimiento de 80,2%. Rotación específica: 291°.

Ensayo espectrofotométrico: 97,3%.

Contenido de agua: 13,4%.

30 Ejemplo 14

1 Preparación del ácido 6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico trihidratado utilizando acetamida como base

5 Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se utilizó ácido 6-aminopenicilánico recientemente cristalizado (pureza 98,1%).

 Se obtuvo un rendimiento de 86,2%.

 Rotación específica: 296°.

 Ensayo espectrofotométrico: 98,3%.

10 Contenido de agua: 13,3%.

Ejemplo 15

Preparación del ácido 6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico trihidratado utilizando acetamida como base

15 Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se utilizó ácido 6-aminopenicilánico obtenido por desdoblamiento enzimático de penicilina G y que tenía una pureza de 99,4%.

 Rotación específica: 295°.

20 Ensayo espectrofotométrico: 98,3%.

 Contenido de agua: 13,3%.

25

- REIVINDICACIONES -

30 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se reco-

1 gen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para la fabricación de un
 producto antibiótico de ácido 6-acilaminopenicilánico por
 acilación de un derivado mono- o bis-sililado del ácido 6-
 5 aminopenicilánico con un cloruro de ácido o cloruro de áci-
 do protegido correspondiente al grupo 6-acilamido deseado
 en un disolvente orgánico inerte en presencia de un aceptor
 de haluro de hidrógeno, desdoblamiento de los grupos sililo
 y otros grupos protectores en el producto resultante y recu-
 10 peración del antibiótico de penicilina deseado, en el que
 el aceptor de haluro de hidrógeno es un compuesto de fórmula
 la (I)



15 donde R¹ es un grupo alcoholo o aralcoholo C₁₋₆ o un grupo
 amino sustituido por uno o dos grupos alcoholo C₁₋₆ y R² es
 un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo C₁₋₆ o aralcoholo.

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
 cación 1ª en el que R¹ representa un grupo alcoholo C₁₋₄.

20 3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
 cación 1ª o la reivindicación 2ª en el que R² representa un
 átomo de hidrógeno.

4ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera
 de las reivindicaciones 1ª a 3ª en el que el compuesto de
 25 la fórmula (I) es acetamida.

5ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
 cación 1ª o la reivindicación 2ª en el que el compuesto de
 la fórmula (I) es N-metilacetamida.

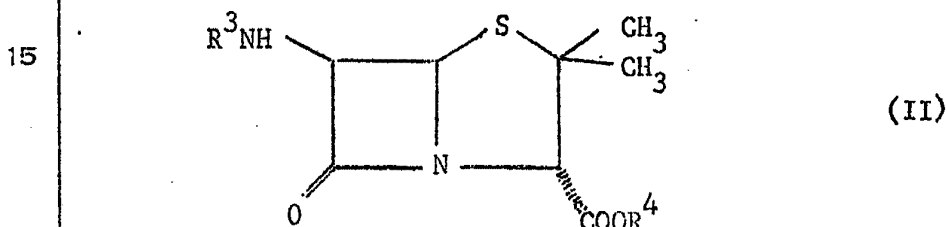
30 6ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera
 de las reivindicaciones 1ª-5ª en el que el compuesto de la

1 fórmula (I) se utiliza en una cantidad comprendida entre
1,0 y 4,0 veces la cantidad estequiométrica de 6-APA.

7ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera
de las reivindicaciones 1ª-6ª en el que el compuesto de la
5 fórmula (I) se utiliza en una cantidad comprendida entre
1,5 y 2,5 veces la cantidad estequiométrica de 6-APA.

8ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de
las reivindicaciones 1ª-7ª en el que el compuesto de fórmu-
la (I) se utiliza en una cantidad que es aproximadamente el
10 doble de la cantidad estequiométrica de 6-APA.

9ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera
de las reivindicaciones 1ª-8ª en el que el derivado sililado
de 6-APA utilizado tiene la fórmula (II)



20 donde R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo sililo
-SiR⁵R⁶R⁷ y R⁴ representa un grupo sililo -SiR⁵R⁶R⁷, siendo
los grupos R⁵, R⁶ y R⁷ iguales o diferentes en cada caso y
estando seleccionados de entre grupos alcoholo, arilo o aral-
coholo.

25 10ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-
cación 9ª en el que el 6-APA sililado utilizado es un deriva-
do de tri-(alcoholo C₁₋₆) sililo de 6-APA.

11ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera
de las reivindicaciones 1ª-10ª en el que dicho disolvente
30 inerte es cloruro de metileno.

1 12ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª-11ª en el que la reacción se efectúa a una temperatura comprendida entre +10º y -30ºC.

5 13ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª-12ª en el que el cloruro de ácido protegido es el clorhidrato de cloruro de D-(-)- α -fenilglicilo y el antibiótico de penicilina recuperado es ampicilina o un hidrato del mismo.

10 14ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª-12ª en el que el cloruro de ácido es cloruro de 3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-isoxazolil-4-carbonilo y el antibiótico de penicilina recuperado es dicloxacilina o una sal o hidrato del mismo.

15 15ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª-12ª en el que el cloruro de ácido es cloruro de 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazolil-4-carbonilo y el antibiótico de penicilina recuperado es cloxacilina o una sal o hidrato del mismo.

20 16ª.- Un procedimiento para la fabricación de un producto antibiótico de ácido 6-acilaminopenicilánico.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veinticinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 27.ENE.1977

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder.

25

DNM 30