

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



PATENTE DE INVENCION

P.- 64.864
3.120-853

455,026

(10) ES	(11) NUMERO	(12) A.1
	455.026	
	(13) FECHA DE PRESENTACION	
	14-1-1977	

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
47643A/76	15-1-76	Italia

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 499/12 A61K 31/43	

(64) TITULO DE LA INVENCION

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

(71) SOLICITANTE(S)

GLAXO LABORATORIES LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Greenford, Middlesex, Inglaterra

(72) INVENTOR (ES)

Marco Croci y Gino Cotti

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

1 Esta invención se refiere a mejoras en o relativas
a la fabricación de antibióticos de penicilina semi-sintéti-
ca.

5 Se han propuesto numerosos procedimientos para
preparar la gama semi-sintética de antibióticos de penicili-
na, y particularmente la ampicilina. Estas propuestas han
implicado generalmente la acilación del ácido 6-aminopenici-
lánico (6-APA) o un derivado protegido del mismo utilizando
por ejemplo, un haluro de ácido que sirve para introducir el
10 grupo acilo deseado. Derivados protegidos particularmente
favorecidos han sido aquéllos que pueden desdoblarse fácil-
mente in situ una vez que se ha efectuado la acilación.

15 Uno de los tipos más favorecidos de derivado pro-
tegido de 6-APA ha sido el compuesto intermedio mono- o bis-
sililado. Los compuestos intermedios sililados se han uti-
lizado ampliamente durante muchos años debido a que los mis-
mos 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
20 apróticos, evitando así una cierta cantidad de hidrólisis de
 β -lactama, sino también de que aquéllos pueden fácilmente
desdoblarse in situ después de la acilación. Las Patentes
Británicas Nos. 959853, 964449 y 1008468 por ejemplo, des-
criben la preparación y el uso subsiguiente de compuestos in-
25 termedios de 6-APA sililados en la producción de antibióti-
cos de penicilina.

30 La etapa de acilación propiamente dicha en que se
utiliza el compuesto intermedio sililado se lleva a cabo fre-
cuentemente utilizando un haluro de ácido del ácido carboxí-
lico cuyo grupo acilo se desea introducir en presencia de

1 una base orgánica como aceptor de haluro de hidrógeno. La
gran mayoría de las bases previamente empleadas o propues-
tas para ser empleadas en este sentido han sido aminas, par-
ticularmente aminas secundarias o terciarias tales como
5 trialcoholaminas, dialcoholanilinas, piperidinas o piridi-
nas. Además, ocasionalmente se ha propuesto que tales acila-
ciones se lleven a cabo en disolventes de amida terciaria,
como por ejemplo en la Patente Británica No. 959853.

Ha sido una desventaja de tales procedimientos co-
10 nocidos que los productos antibióticos acilados obtenidos
tienden a estar contaminados, incluso después de su purifi-
cación, con pequeñas cantidades de la base o el disolvente
empleados en su preparación que son extremadamente difícil-
les de eliminar del antibiótico y que con frecuencia poseen
15 una toxicidad acusada. Es, por supuesto, deseable que cual-
quier producto farmacéutico sea preparado y vendido con el
más alto grado de pureza posible, y es un hecho que incluso
las cantidades muy pequeñas de base con las cuales está con-
taminado el producto antibiótico pueden producir efectos se-
20 cundarios desagradables cuando se administran los antibióti-
cos. Dichos efectos incluyen dolores de cabeza, náuseas o
somnia, y de acuerdo con ello es sumamente importante,
o bien que las cantidades de tales contaminantes en el anti-
biótico se minimicen, o que los contaminantes posean menor
25 toxicidad.

Las desventajas arriba indicadas han sido particu-
larmente aplicables a las dialcoholanilinas cuando éstas se
han utilizado como bases. Las dialcoholanilinas, y en espe-
cial la dimetilanolilina, han sido extensamente utilizadas co-
mercialmente como aceptores de haluro de hidrógeno en la
30

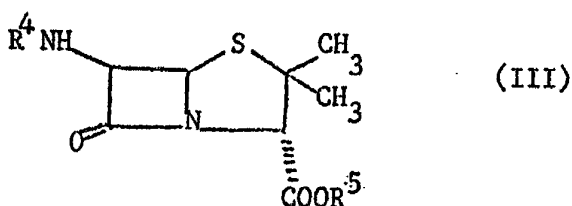
1 reacción de acilación dado que sus valores pK_b caen dentro
del estrecho intervalo crítico para la maximización del ren-
dimiento del producto antibiótico y la evitación de reaccio-
nes secundarias. Desafortunadamente, se ha encontrado que
5 aquéllas se ocluyen en pequeña proporción en el producto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

Se ha encontrado ahora que si la sililación del
ácido 6-aminopenicilánico se lleva a cabo utilizando agentes
de sililación que generan bases de carboxamidas primarias o
secundarias después de la transferencia del grupo o grupos
15 sililo a la molécula de 6-APA, la acilación del compuesto
intermedio sililado puede llevarse a cabo in situ en presen-
cia de las bases de carboxamida primarias o secundarias co-
mo aceptores de haluro de hidrógeno. Así, es una caracterís-
tica del presente descubrimiento que no es necesario añadir
20 base adicional alguna a la mezcla de reacción después de la
sililación, y el procedimiento global implica menos etapas
y es generalmente más conveniente.

Por este método, pueden mantenerse los buenos ren-
dimientos de producto que se han obtenido previamente por es-
te tipo de acilación incluso en escala comercial, y al mismo
25 tiempo el producto antibiótico obtenido está notablemente me-
nos contaminado con base que lo que ha sido el caso anterior-
mente, en especial cuando se ha empleado dimetilanilina. El
procedimiento de la presente invención tiene la ventaja adi-
cional de que los contaminantes básicos que pueden estar pre-
30

1 sentes en los productos antibióticos son apreciablemente me-
 nos tóxicos que los empleados previamente, y de este modo
 puede reducirse la incidencia de efectos secundarios en la
 administración del antibiótico, si no se elimina sustancial-
 5 mente.

De acuerdo con una realización de la invención,
 por consiguiente, se proporciona un procedimiento para la
 fabricación de un producto antibiótico de ácido 6-acilamino-
 penicilánico en el que el ácido 6-aminopenicilánico se hace
 10 reaccionar en un disolvente inerte con un agente de silila-
 ción para formar un compuesto sililado de fórmula (III)



15 en la que R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo
 tri(C_{1-6})alcohilsililo o triarilsililo y R^5 representa un
 grupo tri(C_{1-6}) alcohilsililo o grupo triarilsililo, y el
 20 compuesto de fórmula (III) se pone después de ello en con-
 tacto con un cloruro de ácido o cloruro de ácido protegido
 correspondiente al grupo 6-acilamino deseado, se desdoblan
 los grupos sililo y se recupera el producto antibiótico de-
 seado, en el que la sililación se efectúa utilizando un com-
 25 puesto de fórmula (I) o de fórmula (II)



donde R^1 es hidrógeno o un grupo C_{1-6} alcohol o aralcoholo
 en la fórmula (I), o un grupo C_{1-6} alcohol o aralcoholo o
 30 un grupo tri(C_{1-6})alcohilsililo o triarilsililo en la fórmu-

1 la (II), R^2 es un grupo tri(C_{1-6})alcohilsililo o triarilsililo y R^3 es un grupo alcoholo C_{1-6} o aralcoholo o un grupo amino sustituido por uno o dos grupos alcoholo C_{1-6} , y el
 5 compuesto de la fórmula (III) producido se hace reaccionar sin aislamiento intermedio con el cloruro de ácido o cloruro de ácido protegido.

El cloruro de ácido empleado se selecciona de acuerdo con la naturaleza del grupo 6-acilamino deseado. Cuando el último contiene grupos sensibles puede ser necesario proteger éstos durante el procedimiento de la invención.
 10 Así, en la fabricación de la ampicilina, el grupo α -amino del cloruro de D-(-)- α -fenilglicilo puede protegerse por medio de, por ejemplo, ácido clorhídrico. El procedimiento de acuerdo con la invención es generalmente aplicable a la
 15 fabricación de antibióticos de penicilina semisintéticos conocidos, p.ej. ampicilina, cloxacilina y dicloxacilina, la naturaleza de los cuales está bien definida en la bibliografía existente.

Se apreciará que una vez que el agente de sililación de fórmula (I) o fórmula (II) ha perdido su grupo o grupos sililo, se formará un compuesto de fórmula (IV)
 20



en el que R^3 es como se ha definido arriba para las fórmulas (I) y (II) y R^1 es un átomo de hidrógeno, o un grupo alcoholo C_{1-6} o aralcoholo. En la fórmula (IV), R^1 representará, por supuesto, un átomo de hidrógeno si se emplea un agente de sililación de fórmula (II) en la que R^1 representa un grupo sililo.
 25

30 Teniendo en cuenta la naturaleza del agente de si-

1 sililación empleado para preparar el compuesto de fórmula (III),
el compuesto de fórmula (IV) como se ha definido arriba, que
es el resto del agente de sililación una vez que se ha produ-
cido la sililación, se comporta como aceptor de cloruro de
5 hidrógeno en la etapa de acilación. Así pues, es una caracte-
rística ventajosa del procedimiento de la presente inven-
ción que no necesita añadirse base adicional alguna como
aceptor de haluro de hidrógeno a la solución de reacción an-
tes de la acilación. Se prefieren los agentes de sililación
10 que producen compuestos de fórmula (IV) en la que R^3 es un
grupo alcohilo inferior (p.ej. C_{1-4}), y son especialmente
preferidos aquéllos que producen compuestos en los que R^3
es un grupo metilo, por ejemplo N-trimetilsililacetamida,
N,O-bis-trimetilsililacetamida y N-metil-N-trimetilsililace-
15 tamida. Los agentes de sililación que producen un compuesto
de fórmula (IV) en la que R^3 es un grupo metilo y R^1 es un
átomo de hidrógeno, esto es, la acetamida, son particular-
mente preferidos, teniendo en cuenta la no toxicidad de la
acetamida. En los casos en que está presente un grupo arilo
20 en el agente de sililación, éste será deseablemente un gru-
po arilo monocíclico, por ejemplo que contenga 5 ó 6 átomos
de carbono, p.ej. un grupo fenilo.

La reacción de sililación se llevará a cabo deseaa-
blemente permitiendo que el 6-APA y el agente de sililación
reaccionen, deseablemente a temperatura elevada y en un di-
25 solvente inerte, durante un tiempo suficiente para permitir
que se consuma por completo el agente de sililación. Esto
habrá ocurrido generalmente al cabo de aproximadamente dos
horas.

30 La cantidad de agente de sililación empleada depen-

1 derá, por supuesto, del número de grupos sililantes que po-
sean los diversos agentes de sililación, pero generalmente
se prefiere utilizar desde aproximadamente 1 a 2 equivalen-
tes del agente de sililación con relación a la cantidad de
5 6-APA que haya de sililarse.

La sililación se conduce en un disolvente orgáni-
co inerte, p.ej. un hidrocarburo halogenado, un hidrocarburo
aromático o un éter, tal como benceno, tolueno, cloruro
de metileno, cloruro de etileno, cloroformo o tetrahidrofurano.
10 El cloruro de metileno es el disolvente de elección.

Una vez que se ha efectuado la sililación, la so-
lución se enfriará preferiblemente a desde +10°C a -30°C,
por ejemplo entre +5° y -25°C, verbigracia entre +5° y -5°C
antes de la adición del haluro de acilo. La adición del ha-
15 luro puede efectuarse por porciones, manteniéndose la tempe-
ratura a alrededor de 0°C o por debajo de este valor.

Una vez que se ha añadido la totalidad del haluro
de acilo, se mantiene deseablemente control de temperatura
a todo lo largo de la reacción de acilación, la cual trans-
20 curre comparativamente con rapidez y debe completarse normal-
mente entre 30 minutos y 3 horas, p.ej. en aproximadamente
dos horas. La extensión de la acilación puede comprobarse me-
diante, por ejemplo, determinación de la proporción de mate-
rial de partida residual por cromatografía en capa delgada.

25 Los autores de la invención prefieren generalmente
emplear en la etapa de acilación una cantidad estequiométri-
ca del haluro de acilo, p.ej. hasta 1 equivalente, ventajosa-
mente 1,0 equivalentes, con relación a la cantidad de 6-APA
sililado. El compuesto residual que queda de la reacción de
30 sililación está presente preferiblemente en cantidades de 1

1 a 2 equivalentes con relación a la cantidad molar de 6-APA
sililado.

Una vez que se ha completado la reacción de acila
ción, lo que se evidencia por ejemplo por el consumo de la
5 totalidad del material de partida presente, la solución re-
sultante puede tratarse con un compuesto que contiene hidró-
geno activo, p.ej. agua, agua acidificada o basificada, un
alcohol o un fenol, para separar cualesquiera grupos sililo
que puedan estar presentes en el producto de reacción de pe-
10 nicilina. El agua es el agente de desililación preferido pa-
ra este fin.

El antibiótico de penicilina puede precipitarse
luego, p.ej. en el caso de la ampicilina, por ajuste del pH
de la mezcla de reacción diluida al punto isoeléctrico con
15 una base, o bien, en el caso de la cloxacilina y la dicloxa-
cilina, por formación de una sal de las mismas en un disol-
vente orgánico, y el precipitado puede recuperarse y secar-
se por medios convencionales. Si se desea formar una sal del
antibiótico de penicilina, esto puede conseguirse por adi-
20 ción de una base adecuada, por ejemplo un alcanato de metal
alcalino, p.ej. 2-etilhexanoato de sodio.

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-car-
25 boxílico, bien sea como un hidrato (p.ej. el trihidrato) o
en forma anhidra. Otros antibióticos de penicilina semi-sin-
téticos que pueden fabricarse por el procedimiento de acuer-
do con la invención incluyen amoxicilina, cloxacilina, diclo-
xacilina, ésteres de α -carboxibencilpenicilina, oxacilina,
30 fluorcloxacilina y metacilina.

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

5 En los Ejemplos, la naturaleza y la pureza de los productos finales se determinaron por técnicas normalizadas con inclusión de polarimetría, espectrofotometría, acidimetría, y ensayo biológico. Una descripción del método espectrofotométrico utilizado para ensayar la ampicilina puede encontrarse en la British Pharmacopoeia (Farmacopea Británica), (1973, H.M.S.O.) en la página 30; una descripción de la técnica de ensayo biológico empleada se da en la British Pharmacopoeia (1973, H.M.S.O.) en las páginas 102-104 del Apéndice; y una explicación del ensayo acidimétrico utilizado para ensayar la cloxacilina y la dicloxacilina se da en la British Pharmacopoeia (1973, H.M.S.O.) en la página 81.

15 El contenido de agua se determinó por un análisis Karl Fischer para cloxacilina y dicloxacilina, y por este método o por determinación de la pérdida de peso durante el calentamiento para formar el compuesto anhidro en el caso del trihidrato de ampicilina.

20 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.

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

30 La rotación específica de la ampicilina anhidra se da como $[\alpha]_D^{20} = +280^{\circ}$ a $+300^{\circ}$ ($c = 0,25$ en agua) y la de la

1 cloxacilina en forma de sal de sodio monohidratada se da co-
mo $[\alpha]_D^{20} = +156^\circ$ a $+164^\circ$ (c = 1 en agua) en la British Phar-
macopoeia (1973, H.M.S.O.). La de la dicloxacilina se da co-
mo $[\alpha]_D^{24} = +134^\circ$ (c = 0,4 en agua) en el Merck Index (8^a
5 edición).

Ejemplo 1

Preparación del ácido 6-(D-2-amino-2-fenilacetami-
do)-2,2-dimetilpanam-3-carboxílico trihidratado utilizando
N-trimetilsililacetamida como agente de sililación

10 Se añadieron 52,5 g (0,400 moles) de N-trimetilsililacetamida a una suspensión de 43,2 g (0,200 moles) de
6-APA en 350 ml de cloruro de metileno con agitación. La
mezcla se calentó a $+40^\circ\text{C}$ durante 120 minutos, y se enfrió
luego a -25°C ; durante el enfriamiento se produjo una preci-
15 pitación abundante de acetamida. Se añadieron luego 43,3 g
(0,200 moles) (pureza 95,0%) de clorhidrato de cloruro de
D(-)- α -fenilglicilo a -25°C y se dejó que la temperatura se
elevase a -5°C en cuyo valor se mantuvo durante un período
total de 90 minutos a partir de la adición del clorhidrato
20 del cloruro de ácido. Se añadieron 450 ml de agua, y luego
se precipitó el trihidrato de ampicilina ajustando el pH a
4,5 con NH_4OH diluido. Después de sesenta minutos de agita-
ción a $+10^\circ\text{C}/+15^\circ\text{C}$, se filtró la mezcla y se lavó luego con
2 x 75 ml de agua y 3 x 125 ml de acetona; el sólido se se-
25 có a $+35^\circ\text{C}/+40^\circ\text{C}$.

Rendimiento: $84,0 \pm 1,0\%$.

Rotación específica: $+296^\circ \pm 1^\circ$ (obtenida a partir
de un valor de $+256^\circ \pm 1^\circ$ pa-
ra el compuesto hidratado).

30 Ensayo espectrofotométrico: $99,0 \pm 0,5\%$ (obtenido

1 a partir de una pureza de ampicilina de 85,7% \pm 0,5% para el compuesto hidratado).

Contenido de agua: entre 13,4 y 14,0%.

5 Ejemplo 2

Preparación del ácido 6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico trihidratado utilizando N,O-bis-trimetilsililacetamida como agente de sililación

Se añadieron 48,9 ml (0,200 moles) de N,O-bis-tri-
10 metil-sililacetamida a una suspensión de 43,2 g (0,200 moles) de ácido 6-aminopenicilánico en 350 ml de cloruro de metileno, con agitación. Se calentó la mezcla a +40°C durante 120 minutos, se enfrió luego a -25°C y se añadieron 43,3 g (0,200 moles) (pureza 95,0%) de clorhidrato de cloruro de D(-)- α -
15 -fenilglicilo, y después de ello el procedimiento seguido fué como el descrito en el Ejemplo 1.

Rendimiento: 80,0%.

Rotación específica: +296°.

Ensayo espectrofotométrico: 98,7%.

20 Contenido de agua: 13,9%.

Ejemplo 3

Preparación de 6-[3-(2-clorofenil)-5-metil-4-iso-
25 xazolcarboxamido]-2,2-dimetilpenam-3-carboxilato (cloxacilina)sodio monohidratado utilizando N-trimetilsililacetamida como agente de sililación

Se añadieron 52,5 g (0,400 moles) de N-trimetilace-
tamida a una suspensión de 43,2 g (0,200 moles) de ácido 6-
-aminopenicilánico en 350 ml de cloruro de metileno bajo
agitación. La mezcla se calentó a +40°C durante 120 minutos
30 y se enfrió luego a -25°C; durante el enfriamiento precipitó

1 acetamida. Se añadieron 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 mantuviese en dicho va-
lor durante un período total de 60 minutos a partir de la
5 adición del cloruro de ácido. Se añadieron después 175 ml
de metil-isobutil-cetona y 300 ml de agua; se separaron las
fases y se desechó la fase acuosa; se lavó de nuevo la fase
orgánica con 300 ml de agua, y se desechó la fase acuosa. La
fase orgánica se trató durante 30 minutos con sulfato de so-
10 dio anhidro; se separó luego por filtración el agente dese-
cante y se lavó con 175 ml de metil-isobutil-cetona que se
reunió con la fase orgánica principal. Se precipitó luego la
sal de sodio monohidratada de la cloxacilina por adición a
las fases orgánicas reunidas de 200 ml de una solución 1N de
15 2-etil hexanoato de sodio en metil-isobutil-cetona. Después
de 60 minutos de agitación, se filtró el sólido blanco cris-
talino y se lavó luego con 3 x 150 ml de acetona; el secado
se efectuó en estufa de vacío a +35°C/+40°C.

Rendimiento: 84,6%.

20 Ensayo acidimétrico: 98,8% como sal de sodio mono-
hidratada.

Rotación específica: +163°.

Contenido de agua: 3,9%.

Ejemplo 4

25 Preparación de 6- $\sqrt{3}$ -(2,6-diclorofenil)-5-metil-4-
-isoxazolcarboxamido $\sqrt{7}$ -2,2-dimetilpanam-3-carboxilato (diclo-
xaicilin) sodio monohidratado utilizando N-trimetilsililaceta-
mida como agente de sililación

30 Se añadieron 52,5 g (0,400 moles) de N-trimetilsil-
lilacetamida a una suspensión de 43,2 g (0,200 moles) de áci-

1 do 6-aminopenicilánico en 350 ml de cloruro de metileno, con
agitación. La mezcla se calentó a +40°C durante 120 minutos,
y se enfrió luego a -25°C; durante el enfriamiento, precipi-
tó acetamida. Se añadieron 58,1 g (0,200 moles) de cloruro
5 de 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazolil-4-carbonilo a
-25°C, y se dejó que la temperatura se elevase a 0°C, en cu-
yo valor se mantuvo durante un período total de 60 minutos
a partir de la adición del cloruro de ácido. Se añadieron
175 ml de metil-isobutil-cetona y 300 ml de agua, y se sepa-
10 raron las fases. Se desechó la fase acuosa, se lavó de nuevo
la fase orgánica con 300 ml de agua y se desechó de nuevo la
fase acuosa. La fase orgánica se trató durante 30 minutos
con sulfato de sodio anhidro; se filtró luego el agente de-
secante, y se lavó con 175 ml de metil-isobutil-cetona, que
15 se reunió con la fase orgánica principal. Se precipitó la
sal de sodio monohidratada por adición a las fases orgánicas
reunidas de 200 ml de una solución 1N de 2-etilhexanoato de
sodio en metil-isobutil-cetona. Después de 60 minutos de
agitación, se filtró el sólido blanco cristalino, se lavó
20 con 3 x 150 ml de acetona y se secó en estufa de vacío a
+35°C/+40°C.

Rendimiento: 81,8%.

Ensayo acidimétrico: 98,6% como sal de sodio mono-
hidratada.

Rotación específica: +139°.

Contenido de agua: 3,8%.

Ejemplo 5

Preparación del ácido 6-(D-2-amino-2-fenilacetani-
do)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico trihidratado utilizando
N-trimetilsilil acetamida como agente de sililación

30

1 Una mezcla de 43,2 g (0,20 moles) de ácido 6-aminopenicilánico, 350 ml de cloruro de metileno y 52,5 g (0,40 moles) de N-trimetilsililacetamida se calentó a reflujo durante dos horas. La temperatura de la mezcla se bajó luego a -5°C y se añadieron 43,2 g (0,2 moles, pureza 95%) de clorhidrato de cloruro de D(-)- α -fenilglicilo, manteniéndose la temperatura por debajo de 0°C. Después de agitar durante una hora y media, 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 por ajuste del pH a 4,5 con NH₄OH diluido y el producto cristalino se filtró, se lavó con agua y acetona, y se secó después.

Rendimiento: 82,7%.

Ensayo espectrofotométrico: 99,0%.

Ensayo biológico: 97,9%.

Rotación específica: +296°.

Contenido de agua: 13,4%.

Ejemplo 6

Preparación del ácido 6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3-carboxílico trihidratado utilizando N-metil-N-trimetilsililacetamida como agente de sililación

20 Se añadieron 58,1 g (0,40 moles) de N-metil-N-trimetilsililacetamida, con agitación, a una suspensión de 43,2 g (0,20 moles) de ácido 6-aminopenicilánico en 350 ml de cloruro de metileno. La mezcla se calentó a +40°C durante 120 minutos y se enfrió luego a -25°C. Después de ello, el procedimiento fué como se ha descrito en el Ejemplo 1.

Se obtuvo un rendimiento de 79,3%.

Rotación específica: +292°.

Ensayo espectrofotométrico: 97,6%.

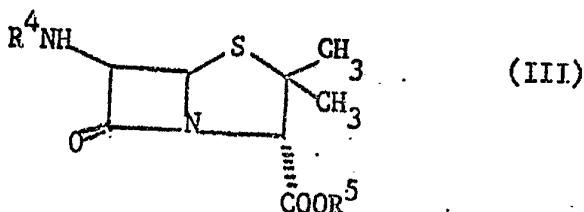
1 Contenido de agua: 13,7%.

5

- REIVINDICACIONES -

Los puntos de invención propia y nueva que se pre-
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de
10 Invención en España, por VEINTE años, son los que se reco-
gen en las reivindicaciones siguientes:

15 1ª.- Un procedimiento para la fabricación de un
producto antibiótico de ácido 6-acilaminopenicilánico en el
que se hace reaccionar el ácido 6-aminopenicilánico en un
disolvente inerte con un agente de sililación para formar
un compuesto sililado de fórmula (III)



20

donde R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo tri(C₁₋₆)
alcohilsililo o grupo triarilsililo y R⁵ representa un grupo
25 tri(C₁₋₆)alcohilsililo o grupo triarilsililo, y el compuesto
de fórmula (III) se pone en contacto después de ello con un
cloruro de ácido o cloruro de ácido protegido correspondien-
te al grupo 6-acilamino deseado, se desdoblan los grupos si-
lilo y se recupera el producto antibiótico deseado, en el
30 que la sililación se efectúa utilizando un compuesto de fór-

1 mula (I) o de fórmula (II)



5 donde R^1 es hidrógeno, o un grupo alcoholo C_{1-6} o aralcoholo en la fórmula (I) o un grupo alcoholo C_{1-6} o aralcoholo o un grupo tri(C_{1-6})alcohilsililo o triarilsililo en la fórmula (II), R^2 es un grupo tri(C_{1-6})alcohilsililo o triarilsililo y R^3 es un grupo alcoholo C_{1-6} o aralcoholo o un grupo amino sustituido por uno o dos grupos alcoholo C_{1-6} , y
 10 el compuesto de fórmula (III) producido se hace reaccionar sin aislamiento intermedio con el cloruro de ácido o el cloruro de ácido protegido.

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª en el que el agente de sililación proporciona, después de la sililación, un compuesto de fórmula (IV)



donde R^3 es como se ha definido en la reivindicación 1ª y R^1 es un átomo de hidrógeno, o un grupo alcoholo C_{1-6} .

20 3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª o la reivindicación 2ª en el que R^3 representa un grupo alcoholo C_{1-4} y R^1 representa un átomo de hidrógeno.

4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª o la reivindicación 2ª en el que R^3 es un grupo metilo y R^1 es un átomo de hidrógeno.

25 5ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª-4ª en el que el agente de sililación es N-trimetilsililacetamida o N,O-bis-trimetilsililacetamida.

30 6ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de

1 las reivindicaciones 1^a-5^a en el que se emplean de 1 a 2
equivalentes de agente de sililación con relación a la can-
tidad molar de ácido 6-aminopenicilánico que haya de sililar
se.

5 7^a.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera
de las reivindicaciones 1^a-6^a en el que el disolvente iner-
te es cloruro de metileno.

10 8^a.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera
de las reivindicaciones 1^a-7^a en el que el cloruro de ácido
o cloruro de ácido protegido se añade al ácido 6-aminopeni-
cilánico sililado a una temperatura comprendida entre -30°C
y +10°C y la acilación se efectúa a alrededor de 0°C o por
debajo de dicho valor.

15 9^a.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera
de las reivindicaciones 1^a-8^a en el que el cloruro de ácido
protegido es el clorhidrato de cloruro de D-fenilglicilo y
el producto antibiótico recuperado es ampicilina trihidrata
da.

20 10^a.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera
de las reivindicaciones 1^a-8^a en el que el cloruro de ácido
es cloruro de 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazolil-4-car-
bonilo y el producto antibiótico recuperado es dicloxacili-
na.

25 11^a.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera
de las reivindicaciones 1^a-8^a en el que el cloruro de ácido
es cloruro de 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazolil-4-carboni-
lo y el producto antibiótico recuperado es cloxacilina.

12^a.- Un procedimiento para la fabricación de un
producto antibiótico de ácido 6-acilaminopenicilánico.

30 Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-

cede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 27.ENE.1977

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder

1

5

10

15

20

25