

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11	455813	10 A3
	21		
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		10-2-77	

PATENTE DE INTRODUCCION

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K
------------------------	--

64 TITULO DE LA INVENCIÓN UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA PENICILINA SINTETICA.
--

68 PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION La Patente Nº 3,912,719 de Estados Unidos.
--

71 SOLICITANTE (S) BRISTOL-MYERS COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE 345 Park Avenue New York 10022 - U.S.A.
--

72 INVENTOR (ES)

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU
--

1 Esta invención proporciona un procedimiento comercial
mejorado y más eficiente para la producción de penicilinas se-
misintéticas, directamente a partir de una penicilina natural.

5 El antiguo procedimiento de producción de una penici-
lina sintética, v.g. ampicilina o amoxicilina, que consistía
en convertir una penicilina natural sililada en un iminocloru-
ro, por ejemplo con PCl_5 , y de allí en un iminoéter, por ejem-
plo con metanol, y de allí en ácido 6-aminopenicilánico (6-APA)
por hidrólisis seguida de recuperación del 6-APA sólido, redi-
10 solución del 6-APA en un disolvente y acilación del 6-APA con
un cloruro de ácido (o hidrocioruro del cloruro) se ha hecho
más eficiente y susceptible de ser efectuado en una sola va-
sija manteniendo la solución del iminoéter en la etapa de hi-
drólisis a -50°C mientras se agrega un volumen de agua no su-
15 perior al 10 % del volumen de la solución de iminoéter, para
producir una sola fase que contiene 6-APA que después es aci-
lado con un cloruro de ácido (o hidrocioruro del cloruro) a
unos -40°C , después de la adición de una amina terciaria dé-
bil, para producir la penicilina sintética.

20 En la literatura científica y de patentes se han des-
crito muchas penicilinas semisintéticas y procedimientos para
su síntesis. A escala comercial, normalmente se fabrican ha-
ciendo reaccionar un cloruro de ácido (o un hidrocioruro de
cloruro de ácido si hay presente un grupo amino libre en la
25 cadena lateral prevista y requiere su bloqueo por protonación)
con una solución de 6-APA. Evidentemente, no pueden utilizar-
se soluciones acuosas normales cuando el cloruro de ácido es
demasiado reactivo y sería descompuesto en grado significati-
vo por el agua antes de que pudiera reaccionar con el 6-APA.
30 Esto ha conducido al divulgado uso del 6-APA sólido puro, que

1 se prepara y aísla en un procedimiento y después se disuel-
ve de alguna manera en un disolvente anhidro y se acila en
un segundo proceso para producir la penicilina. El 6-APA sólido
5 se prepara habitualmente a partir de la penicilina G o
penicilina V natural, fácilmente asequibles, por desacilación
ya sea mediante enzimas (v.g. según la patente estadounidense
se 3.260.653 de Bayer) o químicamente por tratamiento con
PCl₅ y metanol para formar un iminoéter que es fácilmente hi-
10 drolizado para dar 6-APA que después es recuperado como sólido
seco puro (v.g. según las patentes estadounidenses números
3.499.909 y 3.676.429 de Gist). Los ésteres silílicos se em-
plean como grupos protectores y solubilizantes en este último
proceso.

15 Así, se ha preparado ampicilina y/o amoxicilina a
partir de 6-APA sólido puro como se describe, por ejemplo,
en la patente estadounidense 3.140.282, patentes británicas
938.321, 959.853 y 1.339.605 y patentes estadounidenses
3.478.018, 3.479.338, 3.520.876, 3.595.855, 3.741.959,
3.654.266 y 3.678.037. Muchas de estas patentes utilizan los
20 ésteres silílicos de 6-APA aparentemente descritos por prime-
ra vez en la patente estadounidense 3.249.622 (véanse tam-
bién las patentes británicas 964.449 y 1.008.468) que se ha-
cen reaccionar con un cloruro de α -fenoxipropionilo o simi-
lares. Véase también la patente estadounidense 3.304.301.

25 En la patente británica 1.336.328 se afirma que:

a) Las siguientes referencias bibliográficas se refie-
ren a la producción de penicilinas o cefalosporinas sililadas
a partir de penicilinas o cefalosporinas: memoria de la pa-
tente belga n° 718.824; solicitudes de patentes holandesas
30 publicadas 66/06872, 67/13809 y 67/10835 y memoria de la pa-

1 tente estadounidense n° 2.746.956.

 b) Las siguientes referencias bibliográficas se refieren a la producción de ácido 6-aminopenicilánico sililado y a su conversión en penicilinas sililadas: memorias de
5 las patentes belgas 615.344, 615.401 y 653.862; memorias de las patentes británicas 959.853, 964.449 y 1.008.468; memoria de la patente alemana n° 1.159.449; publicaciones de las patentes alemanas números 1.800.698, 1.814.085, 1.912.904,
10 1.923.624, 1.931.097 y 1.932.351; solicitudes de patentes holandesas publicadas números 64/01841, 66/11888, 68/00768 y 68/18057; memoria de la patente sueca n° 310.179; memoria de la patente suiza n° 446.336 y memoria de la patente estadounidense n° 3.479.338.

 c) Las siguientes referencias bibliográficas se refieren a la producción de ácidos 7-aminocefalosporánicos sililados y a su conversión en cefalosporinas sililadas: memoria de la
15 patente belga n° 737.761, memoria de la patente británica n° 1.073.530 y memorias de las patentes holandesas publicadas números 67/17107 y 68/18868.

20 Evidentemente sería ventajoso combinar estos dos procedimientos en un solo proceso unitario, lo que ha constituido el objetivo de esta invención. El obstáculo básico encontrado en la combinación de las reacciones sin aislar y purificar los productos intermedios (en este caso el 6-APA sólido puro) es que también se están combinando todos los sub-
25 productos indeseables de las reacciones y otras impurezas, los productos de degradación, los reactivos no utilizados, los agentes solubilizantes y reguladores del pH y similares.

COMPENDIO DE LA INVENCION

30 En el procedimiento para la producción de una peni-

1 cilina sintética (v.g. amoxicilina o ampicilina) a partir
de una penicilina natural como penicilina G o penicilina
V, mediante las etapas consecutivas de:

5 a) formación de una solución en un disolvente orgánico anhi-
dro, no reactivo (preferiblemente cloruro de metileno) de un
éster silílico de dicha penicilina natural {preparado prefe-
riblemente por reacción de la penicilina natural con dicloro-
dimetilsilano (DDS) o hexametildisilazano (HMDS) o trimetil-
clorosilano (TMCS)}, en presencia de una amina terciaria
10 débil (preferiblemente dimetilanilina),

b) adición por debajo de 0°C (y preferiblemente por
debajo de -20°C y especialmente por debajo de -40°C) de un
agente halogenante (preferiblemente un haluro de ácido y
especialmente pentacloruro de fósforo) para formar una so-
lución del iminohaluro,
15

c) mezcla de dicha solución por debajo de -20°C (y
preferiblemente por debajo de -40°C) con alcohol (preferi-
blemente un alcohol inferior y especialmente metanol) para
formar una solución del iminoéter,

20 d) mezcla de dicha solución con agua para producir
ácido 6-aminopenicilánico en un sistema difásico,

e) aislamiento de dicho ácido 6-aminopenicilánico en
forma sólida,

f) redisolución de este último en un disolvente y

25 g) adición al mismo de un cloruro de ácido carboxí-
lico {v.g. hidrocioruro de cloruro de D-(-)-2-p-hidroxife-
nilglicilo o hidrocioruro de cloruro de D-(-)-2-fenilglici-
lo} como agente acilante para producir dicha penicilina sin-
tética,

30 esta invención proporciona la mejora que consiste en

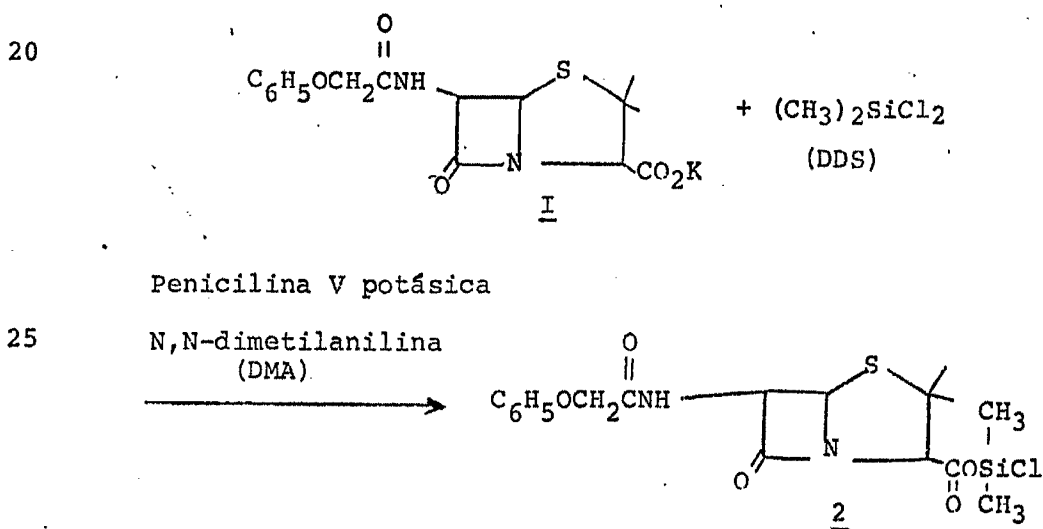
1 mantener la solución de iminoéter en la etapa de hidrólisis
a -50°C mientras se agrega un volumen de agua no superior
al 10 % (y preferiblemente no superior al 8 %) del volumen
de la solución de iminoéter, para producir una sola fase
5 que contiene el ácido 6-aminopenicilánico que después, sin
aislamiento intermedio del ácido 6-aminopenicilánico, es
acilado a unos -40°C después de la adición de una amina
terciaria débil (preferiblemente N,N-dimetilanilina) para
producir dicha penicilina sintética.

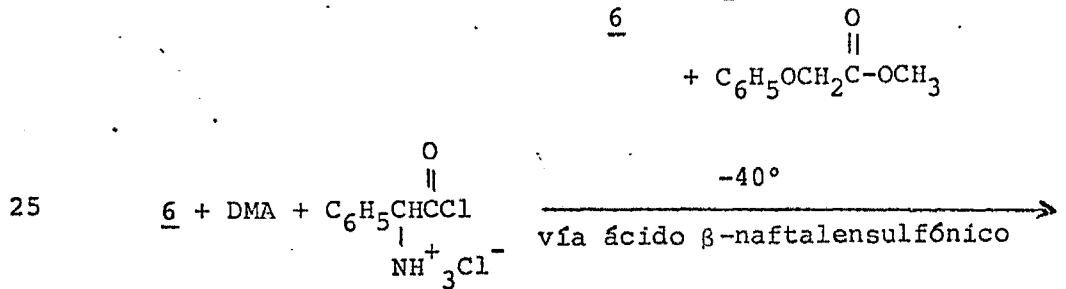
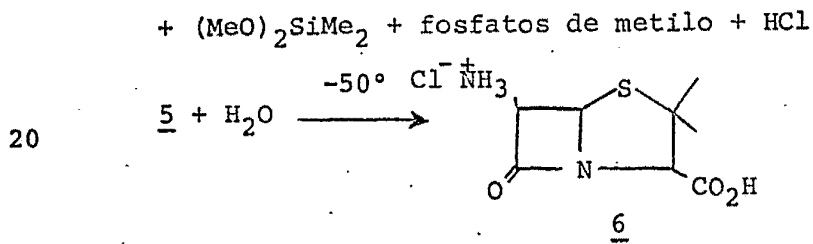
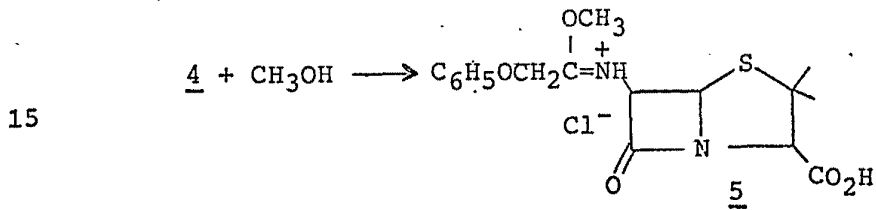
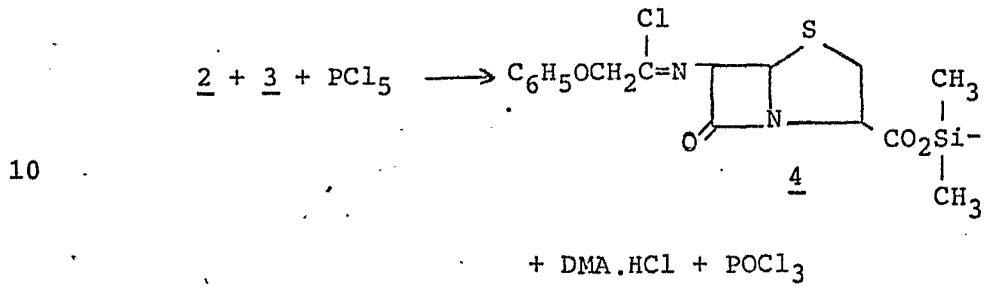
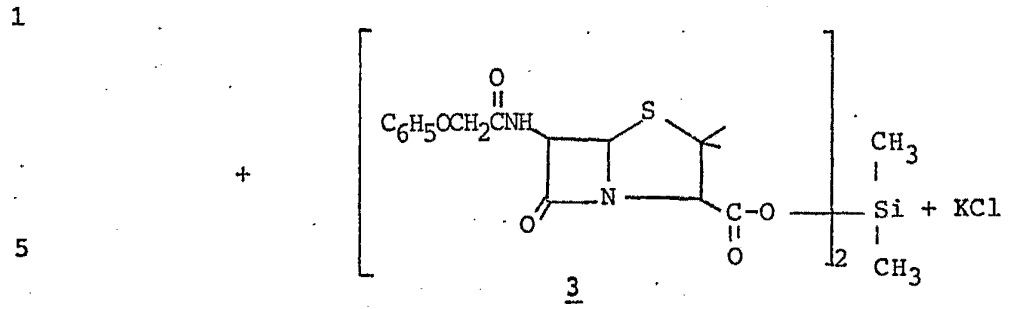
10 En sus realizaciones más específicas, esta invención
hace uso del procedimiento antes descrito para producir ampi-
cilina mediante el empleo de hidrocioruro de cloruro de D-(-)-
2-fenilglicilo; amoxicilina mediante el uso de hidrocioruro
de cloruro de D-(-)-2-p-hidroxifenilglicilo; epicilina me-
15 diante el uso de hidrocioruro de cloruro de D-(-)-2-amino-2-
(1,4-ciclohexadien-1-il)acetilo; ciclacilina mediante el uso
de hidrocioruro de cloruro de 1-aminociclohexanocarboxilo;
meticilina mediante el uso de cloruro de 2,6-dimetoxibenzofe-
lo; nafcilina mediante el uso de cloruro de 2-etoxi-1-naf-
20 toílo; oxacilina mediante el uso de cloruro de 5-metil-3-fe-
nil-4-isoxazolcarbonilo; cloxacilina mediante el uso de clo-
ruro de 5-metil-3-(2'-clorofenil)-4'-isoxazolcarbonilo; di-
cloxacilina mediante el uso de cloruro de 5-metil-3-(2',6'-
diclorofenil)-4-isoxazolcarbonilo; flucloxacilina (floxaci-
25 lina) mediante el uso de cloruro de 5-metil-3-(2'-cloro-6'-
fluorfenil)-4-isoxazolcarbonilo; indanilcarbenicilina median-
te el uso de cloruro de 5-indanilfenilmalonilo; ácido 6-(D- α -
(3-guanil-1-ureido)fenilacetamido)penicilánico mediante el
uso de hidrocioruro de cloruro de D- α -(3-guanil-1-ureido)fe-
30 nilacetilo; levopropilcilina mediante el uso de cloruro de

1 (-)-2-fenoxibutirilo; sulfocilina (sulbenicilina; sulfo-
bencilpenicilina) mediante el uso de cloruro de α -sulfofenil-
acetilo; azidocilina mediante el uso de cloruro de D-(-)- α -
azidofenilacetilo; 3,4-dicloro- α -metoxibencilpenicilina me-
5 diante el uso de cloruro de 3,4-dicloro- α -metoxifenilacetilo;
ácido 6-{D-m-cloro-p-hidroxifenilacetamido}penicilánico (pa-
tente estadounidense 3.489.746) mediante el uso de hidroclo-
ruro de cloruro de D-(-)-2-m-cloro-p-hidroxifenilglicilo;
ácido 6-{D- α -amino-(2-tienil)acetamido}penicilánico median-
10 te el uso de hidrocloruro de cloruro de D-(-)- α -(2-tienil)-
glicilo y ácido 6-{D- α -amino-(3-tienil)acetamido}penicilá-
nico mediante el uso de hidrocloruro de cloruro de D-(-)- α -
(3-tienil)glicilo.

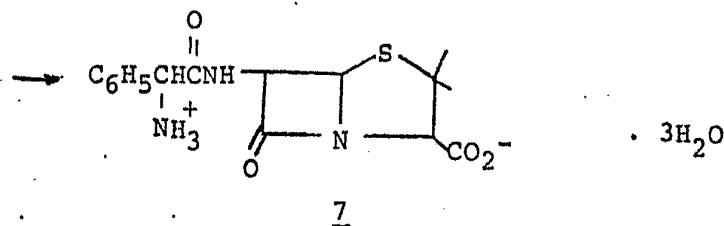
15 Esta invención es ilustrada además específicamente
refiriéndose a la ampicilina y amoxicilina mediante el Es-
quema I dado a continuación y la discusión y los resultados
que siguen a dicho Esquema I.

ESQUEMA I





1



5

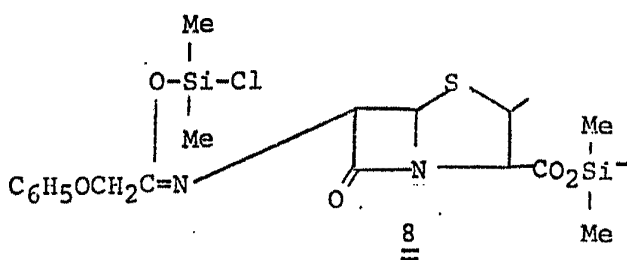
La esterificación de la penicilina V potásica (1) en solución en cloruro de metileno a 25° con dimetildiclorosilano (DDS), en presencia de N,N-dimetilanilina (DMA) da lugar a una mezcla del éster monómero (2) y del éster dímero (3) (Esquema I). Los niveles bajos de DDS (0,60 moles/mol de penicilina V) forman predominantemente el éster dímero (3) mientras que los altos niveles de DDS (0,9-1,1 moles/mol de penicilina V) dan lugar a una mezcla de 2 y 3; predominando el éster monomérico. En cualquier caso, la esterificación es esencialmente cuantitativa. Los estudios de estabilidad a largo plazo indican que la técnica preferida para la esterificación consiste en añadir la totalidad del DMA requerida para la escisión (2,7-3,0 moles/mol de penicilina V) a la suspensión de sal potásica de penicilina V en cloruro de metileno, antes de añadir el DDS. Esta mezcla de esterificación no presenta ninguna tendencia a experimentar degradación al cabo de 16 horas a 25°. Un examen de las mezclas de esterificación (0,94 moles de DDS + 0,22 moles de DMA/mol de penicilina V) después de 16 horas presenta aproximadamente un 9 % de degradación del éster silílico a un compuesto tentativamente considerado la amida O-sililada, 8

15

20

25

30



1 El tratamiento de la mezcla de sililación con penta-
cloruro de fósforo (1,1-1,2 moles/mol de penicilina V) a
-40° da lugar a la cloroimida (4). Al cabo de 2 horas, la
cloración es cuantitativa y está exenta de reactivos secun-
5 darios indeseables. No se observa degradación al cabo de 8
horas a -40°.

La adición gota a gota de metanol anhidro previamen-
te enfriado (-60°) a la mezcla de cloración (se prefiere es-
te orden de adición), manteniendo la temperatura a -50°,
10 produce el hidrocioruro de iminoéter en forma de ácido li-
bre 5 al cabo de 1 a 2 horas de reacción a -50°. Las reac-
ciones de alcoholisis de la clorimida y del éster silílico
son cuantitativas y también están exentas de cualquier reac-
ción secundaria indeseable; la última reacción ocurre den-
15 tro de 10-15 minutos a -50°.

La adición de 2,5-3 % en volumen de agua con respec-
to a la mezcla de metilación a -50°, rápidamente (v.g. den-
tro de 5 minutos) produce la escisión del iminoéter a 6-APA
y fenoxiacetato de metilo. Esta reacción es casi cuantitati-
20 va. Además, no hay ninguna evidencia que sugiera la descom-
posición de la β -lactama durante esta etapa. Los resulta-
dos empíricos han demostrado que no se produce ninguna pér-
dida de 6-APA durante 16 horas en esta mezcla de hidrólisis
si se almacena durante tan largo tiempo.

25 La conversión global de penicilina V en 6-APA en este
procedimiento alcanza el 98-99 %. El análisis de penicilina
V residual en las aguas madres agotadas dan valores general-
mente inferiores al 1 %.

30 La solución resultante de 6-APA se trata con DMA a
-50°, seguido de la adición de hidrocioruro de cloruro de D-

1 (-)-fenilglicilo (PGH) a -40° . Después del apagado acuoso,
de la preparación de la sal del ácido β -naftalensulfónico y
de la regeneración de ampicilina con una solución en metil-
isobutil-cetona (MIBC) de resina LA-1 (el procedimiento "MILA"),
5 se produce trihidrato de ampicilina puro con rendimientos glo-
bales del 68-80 % sobre la sal potásica de penicilina V.

Entonces se realizaron nuevas investigaciones de la-
boratorio por hidrólisis de la mezcla de metilación (prepara-
da por adición de clorimida al metanol) con 6 % en volumen
10 de agua a -45° , seguido de acilación a esta temperatura con
niveles variables de DMA y PGH. La Tabla I resume los efectos
de la base y del cloruro de ácido sobre los rendimientos de
ampicilina en solución.

Parece que las mejores condiciones para la acilación
15 implican el uso de 6-6,2 equivalentes de DMA y 1,1-1,3 equiva-
lentes de PGH (Operaciones núms. 9 y 10) a -45° . Estas condi-
ciones dan lugar a un 69-72 % de ampicilina en solución. Apa-
rentemente unas relaciones molares más altas de PGH (Operacio-
nes núms. 4, 8, 12 y 16) dan lugar a una sobreacilación del
20 6-APA (acilación de la ampicilina) mientras que unos niveles
menores de DMA y PGH aparentemente producen una acilación in-
completa del 6-APA (operaciones núms. 1-4).

Un estudio del efecto de la temperatura sobre los ren-
dimientos en solución de ampicilina fué realizado también utili-
25 zando los niveles de DMA/PGH descritos en la Operación n° 10
(Tabla I). En estos casos, la mezcla de metilación fué prepara-
da a partir de una sal potásica de penicilina V de potencia co-
nocida, vía esterificación con DDS, cloración con pentacloruro
de fósforo y adición de 25 equivalentes de metanol a la clorimi-
30 da, manteniendo la temperatura de adición por debajo de -50° .

- 1 La mezcla de metilación monofásica fué hidrolizada a -50° con 2,6 % de agua calculado sobre el volumen de la mezcla de metilación y acilada a las temperaturas descritas en la Tabla II.

TABLA I

- 5 Efecto de los niveles de DMA y PGH sobre los rendimientos de ampicilina en solución

	<u>Opera-</u> <u>ción n°</u>	<u>Moles de DMA</u> <u>agregados pa</u> <u>ra la acilación</u>	<u>Moles de PGH agre</u> <u>grados para la</u> <u>acilación</u>	<u>% calculado (1) de ampi</u> <u>cilina ácido libre en</u> <u>solución (2)</u>
10	1	4,0	1,1	25,4
	2	4,2	1,3	21,9
	3	4,4	1,5	26,0
	4	4,6	1,7	14,7
	5	5,0	1,1	38,7
15	6	5,2	1,3	40,1
	7	5,4	1,5	50,0
	8	5,6	1,7	40,2
	9	6,0	1,1	69,6
	10	6,2	1,3	71,6
20	11	6,4	1,5	67,2
	12	6,6	1,7	54,7
	13	7,0	1,1	59,4
	14	7,2	1,3	63,2
	15	7,4	1,5	66,0
25	16	7,6	1,7	61,1
	17	8,0	1,1	61,8
	18	8,2	1,6	65,6

- (1) Se tomó una parte alícuota de 2,0 ml de la mezcla de acilación, se evaporó a vacío, se diluyó hasta 20 ml con tampón de fosfato a pH 7,00 y se envió al bioanálisis. Los rendimientos no están corregidos para la potencia de la penicilina V intro-

1 ducida

(2) % de ampicilina en solución =

$$\frac{(\text{bioanálisis mcg/ml}) (20 \text{ ml}) (\text{volumen de la mezcla de acilación})}{(2. \text{ml}) (1000 \text{ mcg/mg}) (1000 \text{ mg/g}) (\text{rendimiento teórico en g})} \times 100$$

5

TABLA II

Efecto de la temperatura sobre los rendimientos de ampicilina en solución (1)

Opera- ción n°	Moles de DMA para la aci- lación	Moles de PGH para la aci- lación	Tempera- tura de acilación	% de ampicilina en solución
10 19	6,2	1,3	-50°C	81,0
20	6,2	1,3	-40°C	88,9
21	6,2	1,3	-30°C	85,5
22	6,2	1,3	-20°C	85,5
23	6,2	1,3	-10°C	87,5

15 (1) Los rendimientos están corregidos teniendo en cuenta la potencia de penicilina V introducida.

Se observaron rendimientos algo mayores a temperaturas superiores a -50° (Operaciones núms. 20-23). Es interesante que la velocidad de disolución del cloruro de ácido era prácticamente instantánea a -10° mientras que requiere 20 minutos a -50°.

20 Los datos del bioanálisis suelen indicar que se obtienen mejores rendimientos de ampicilina utilizando la adición controlada de 25 equivalentes de metanol a la clorimida
25 (compárense los biorrendimientos de la Tabla I con los de la Tabla II). Por lo tanto, se realizaron diversas variaciones de aislamiento utilizando la técnica de metilación, algunas de las cuales están ilustradas en la Tabla III.

30

1

TABLA III

Condiciones de aislamiento y rendimientos del trihidrato de
ampicilina*

5	Opera- ción n°	Análisis quí- mico en mcg/mg	% del teó rico	Rendimien- to, g	Rendi- miento, %	Método de aislamiento
	24	853; 856	98,7	4,17	70	1 ^a
	25	810; 811	93,8	15,8	76	1
	26	817; 812	94,1	5,4	77	2 ^b
	27	848; 855	98,3	16,6	79	2
10	28	849; 853	98,3	66,6	68	2
	29	820	94,7	12,2	50	3 ^c

* No se han corregido los rendimientos teniendo en cuenta la pureza.

15 a DMA separado por destilación a vacío a pH 7 (para ajustar el pH se utilizó NaOH 3,0N); NSA/MILA.

b DMA separado por extracción (MIBC) a pH 7 (se utilizó NH₄OH 6N para ajustar el pH); NSA/MILA.

20 c DMA separado por extracción (MIBC) a pH 7 (se utilizó NH₄OH 6N para ajustar el pH), cristalización directa de la ampicilina por ajuste del pH.

25 En todos los casos el tratamiento consistió en un apagado acuoso de la mezcla de acilación a 0-5°C. En esta fase no se observó ninguna emulsión. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se trató como sigue:

30 El método de aislamiento 1 implica el ajuste de la capa acuosa rica con hidróxido sódico 3N a pH 7-7,5. Además de encontrar una emulsión, precipita durante esta etapa una goma sólida que se separa con dificultad por tratamiento con

1 tierra de diatomeas ("Dicalite") y filtración. Sin embargo,
la formación de este sólido fué evitada por ajuste continuo
del pH a pH 7,5 pero el control del pH resultó difícil. La
mezcla bifásica (DMA y acuosa) fué concentrada a 50° a va-
5 cío para completar la eliminación del DMA. Mediante lenta
acidulación con ácido β -naftalensulfónico (NSA) acuoso se
obtuvo la sal de NSA de ampicilina. La conversión de la tor-
ta de NSA húmeda en trihidrato de ampicilina utilizando MIBC-
resina LA-1 (MILA) dió rendimientos de hasta el 70-75 % de
10 producto de buena calidad.

El método de aislamiento 2 implica el ajuste de la
capa acuosa rica con hidróxido amónico 6N a pH 7-7,5, en pre-
sencia de MIBC. Se encontró un sólido amorfo además de una
emulsión pero se separó fácilmente por filtración añadiendo
15 "Dicalite". Se separó la capa de MIBC conteniendo DMA y la
capa acuosa limpia se procesó vía NSA/MILA para dar un trihi-
drato de ampicilina de buena calidad.

El método 3 consiste en separar el DMA por extrac-
ción con disolvente (MIBC) a pH 7-7,5 (se utilizó hidróxido
20 amónico 6N para ajustar el pH), seguido de cristalización
directa de la ampicilina por ajuste del pH. Los rendimientos
fueron considerablemente menores (Tabla III) utilizando esta
técnica.

Cualquiera de estos tres métodos puede dar un trihi-
25 drato de ampicilina de buena calidad con rendimientos razona-
blemente buenos a partir de la penicilina V. Hasta ahora, el
método 2 es el que ha funcionado mejor de los tres métodos.

También se estudió la acilación a ampicilina emplean-
do otras bases como trietilamina (TEA), imidazol y piridina.
30 En cada caso (bioanálisis de la mezcla de acilación), los ren

1 dimientos bajo las mejores condiciones fueron respectivamen-
te 55 % (6,5 equivalentes TEA, 1,4 equivalentes PGH), 27,2 % ,
 (5 equivalentes imidazol, 1,1 equivalentes PGH) y 30 % (20
5 equivalentes piridina, 1,1 equivalentes PGH). Estos rendi-
mientos fueron todos inferiores a los obtenidos empleando
DMA.

 Utilizando las mejores condiciones hasta ahora obte-
nidas, se estudió una acilación de la solución resultante de
6-APA con hidrocloruro de cloruro de D-(-)-2-(4-hidroxife-
10 nil)glicilo (PHPGH) a -40°, empleando 6,2 equivalentes de
DMA/1,3 equivalentes de PHPGH. Los resultados del bioanálisis
dieron unos rendimientos de amoxicilina en solución próxi-
mos a 85 % por término medio en tres ocasiones.

 Los ésteres silílicos del procedimiento de esta in-
15 vención se preparan, por ejemplo, utilizando agentes como
los descritos en las patentes estadounidenses 3.499.909,
3.249.622, 3.654.266, 3.678.037, 3.741.959 y 3.694.437,
v.g. trimetilclorosilano, hexametildisilazano, trietilcloro-
silano, metiltriclorosilano, dimetildiclorosilano, trietil-
20 bromosilano, tri-n-propilclorosilano, bromometildimetilclo-
rosilano, tri-n-butilclorosilano, metildietilclorosilano,
dimetiletilclorosilano, fenildimetilbromosilano, bencilmetil-
etilclorosilano, feniletilmetilclorosilano, trifenilclorosi-
lano, trifenilfluorsilano, tri-o-tolilclorosilano, tri-p-di-
25 metilaminofenilclorosilano, N-etiltriethylsililamina, hexaetil-
disilazano, trifenilsililamina, tri-n-propilsililamina, te-
traetildimetildisilazano, tetrametildietildisilazano, tetra-
metildifenildisilazano, hexafenildisilazano, hexa-p-tolildi-
30 silazano, etc. Se obtiene el mismo efecto mediante los he-
xa-alquilciclotrisilazanos o los octa-alquilciclotetrasilaza-

1 zanos. Otros agentes sililantes adecuados son las sililamidas y los sililureidos tales como trialquilsililacetamidas y una bis-trialquilsililacetamida.

5 Para obtener los mejores resultados, se prefiere utilizar grandes concentraciones de las sustancias reaccionates. Por ejemplo, en la formación de los ésteres silílicos, se suspende de 20 a 30 %, preferiblemente 25 % en peso de la penicilina, en un disolvente orgánico inerte y una base para los mejores resultados. La base preferida es la N,N-dimetilanilina. Según el material de partida específico, 10 el silano se emplea preferiblemente en un ligero exceso, es decir, 10 a 60 % sobre la cantidad teórica. Esto permite utilizar disolventes que no están absolutamente secos porque las cantidades traza de agua son eliminadas de los mismos por reacción con el exceso de agente sililante. 15

 Como ejemplos de alcoholes adecuados para la formación de los iminoéteres citaremos los alcoholes primarios y secundarios de fórmula general R_6OH , donde R_6 está seleccionado entre el grupo formado por (A) alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 3 átomos de carbono como 20 mínimo, como metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, alcohol amílico, decanol, etc; (B) fenilalquilo de 1 a 7 átomos en el grupo alquilo, como alcohol bencílico, 2-feniletanol, etc; (C) cicloalquilo, como alcohol ciclohexílico, etc; (D) hidroxialquilo de 2 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 3 átomos de carbono como mínimo, tal como 1,6- 25 hexanodiol, etc; (E) alcoxialquilo de 3 a 12 átomos de carbono, como 2-metoxietanol, 2-isopropoxietanol, 2-butoxi-etanol, etc; (F) ariloxialquilo de 2 a 7 átomos de carbono en 30 la cadena alifática, como 2-p-clorofenoxietanol, etc; (G)

1 aralcoxialquilo de 3 a 7 átomos de carbono en la cadena
alifática, como 2-(p-metoxibenciloxi)etanol, etc; (H) hidro-
xialcoxialquilo de 4 a 7 átomos de carbono, como diglicol.
Asimismo, las mezclas de estos alcoholes son adecuadas para
5 la formación de los iminoéteres.

Para uso como disolvente orgánico anhidro, no reac-
tivo, es adecuada una amplia variedad de disolventes orgáni-
cos anhidros no hidroxílicos, incluidos los hidrocarburos
como benceno y tolueno; disolventes clorados como cloruro
10 de metileno, cloroformo, dicloruro de etileno y cloroben-
ceno; éteres como éter dietílico, dioxano y tetrahidrofura-
no y otros disolventes convencionales como metilisobutilce-
tona, dimetilformamida, acetato de etilo y acetonitrilo.

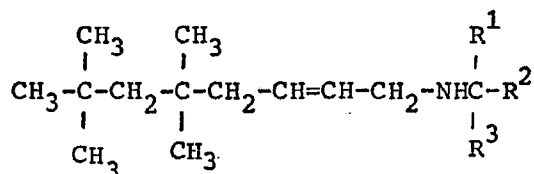
Entre estos disolventes, son especialmente útiles
15 el cloruro de metileno, cloroformo, acetonitrilo y acetato
de etilo. Como los halosilanos y los productos sililados
se descomponen por la humedad y otros agentes hidroxílicos,
los disolventes empleados como medios de reacción deben ser
esencialmente anhidros y exentos de impurezas alcohólicas.

20 Entre las bases terciarias débiles se encuentran la
N,N-dimetilanilina, piridina, cualquier lutidina y quinolina;
el término débil significa que estas aminas presentan unas
constantes de disociación comprendidas entre 10^{-8} y 10^{-11} .

Entre los agentes halogenantes se encuentran los
25 agentes formadores de imidohaluros y, más específicamente,
los haluros de ácido, especialmente los cloruros, que deri-
van del fósforo, azufre y carbono o de sus ácidos oxigena-
dos, por ejemplo oxicloruro de fósforo, pentacloruro de
fósforo, tricloruro de fósforo, cloruro de tionilo, fosge-
30 no, cloruro de oxalilo.

1 Los siguientes ejemplos se dan con fines ilustrati-
vos pero no limitativos de esta invención. Todas las tempe-
raturas están en grados centígrados. Para el ácido 7-aminoce-
falosporánico se emplea la abreviatura 7-ACA, para la metil-
5 isobutilcetona la abreviatura MIBC y para el tetrahidrofurano
THF. "Skellysolve B" es una fracción de éter de petróleo de
punto de ebullición 60-68°C, constituida esencialmente por
n-hexano.

La resina LA-1 es una mezcla comercial de aminas
10 secundarias donde cada amina secundaria responde a la fórmula:



15 donde cada radical R^1 , R^2 y R^3 es un radical hidrocarburo ali-
fático monovalente y donde R^1 , R^2 y R^3 contienen en total de
11 a 14 átomos de carbono. Esta mezcla particular de aminas
secundarias, que algunas veces es denominada "mezcla amínica
líquida n° I", es un líquido ambarino transparente con las
siguientes características físicas: peso molecular, 351-393;
20 punto de congelación inferior a -80°C; equivalente de neutra-
lización, 380-410; capacidad de combinación de ácido, 2,5-2,7
miliequivalentes/g; viscosidad a 25°C, 72 cps; peso específi-
co a 25°C, 0,84; % (volumen) destilado a 10 mm por debajo de
160°C = 5 % como máximo; punto de destilación del 50 % (volu-
25 men) a 10 mm = 210°C.

1

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

MATERIALES

EJEMPLO 1

5	<u>Etapa</u>	<u>Compuesto</u>	<u>Peso, g</u>	<u>Volumen, ml</u>	<u>Moles</u>	<u>Equivalentes (1)</u>
	A.	Penicilina V potásica	1000	-	2,57	1,00
		Cloruro de metileno	-	5000	-	-
		N,N-dimetilanilina	936	975	7,62	3,00
		Diclorodimetilsilano	366	342	2,83	2,20
10	B.	Cloruro de metileno	-	5000	-	-
		Pentacloruro de fósforo	643	-	3,09	1,20
	C.	Metanol	2064	2613	64,37	25,00
	D.	Agua	362	362	20,00	7,83
	E.	N,N-dimetilanilina	1934	2015	15,96	6,20
15		Hidrocioruro de cloruro de D-(-)-fenilglicilo (2)	750	-	3,35	1,30
	F.	Agua	-	400	-	-
		MIBC	-	8000	-	-
		Hidróxido amónico 6N	-	4500	-	-
20		NSA (ácido β-naftalensulfónico)	-	3500	-	-
		MIIA al 15 % (3)	-	10900	-	-

(1) Moles/mol de sal potásica de penicilina V.

(2) Calculado sobre un hidrocioruro de cloruro de D-(-)-fenilglicilo de 92 % de pureza

25 (3) Esto se refiere a una solución al 15 % en peso/volumen de resina IA-1 en metilisobutilcetona.

PROCEDIMIENTO

Todos los disolventes deben ser secados, preferiblemente con tamices moleculares.

Etapa A. Esterificación

30

1. Se suspenden 1000 g (2,57 moles) de penicilina V

1 potásica en 5000 ml de cloruro de metileno anhidro, con ligera agitación a 25°, bajo atmósfera de nitrógeno.

2. A la suspensión se añaden, a lo largo de un periodo de 5 minutos, 975 ml (7,72 moles) de N,N-dimetilanilina.
5 No se observa ningún aumento de temperatura a escala de laboratorio de 100 g de penicilina V potásica.

3. Se añaden 342 ml (2,83 moles) de diclorodimetilsilano, a lo largo de 15 a 20 minutos, con ligera agitación a 25°. Se produce una reacción exotérmica que eleva la temperatura hasta 35-38° durante la adición, dando lugar a la disolución de la sal potásica de penicilina V. La mezcla de sililación se agita durante 45-60 minutos después de la adición.

Etapa B. Cloración

15 1. Se agregan 5000 ml de cloruro de metileno a la solución amarilla transparente anterior de la mezcla de sililación a 25° y después la mezcla se enfría entre -40 y -45°.

2. Se agregan de una sola vez 643 g (3,09 moles) de pentacloruro de fósforo, agitando a gran velocidad entre 20 -40 y -45°. La temperatura asciende hasta unos -35 a -38° y después desciende hasta -40 a -45° durante un periodo de 10 a 15 minutos. En este momento se produce la disolución casi completa y la mezcla se vuelve de color pardo oscuro.

25 3. La mezcla de cloración se agita durante 2 horas entre -40 y -45°.

Etapa C. Metilación

1. La mezcla de cloración anterior se enfría entre -60 y -65°.

30 2. Se añaden muy lentamente 2615 ml (64,4 moles) de

1 metanol anhidro, previamente enfriado a -65° , sobre la
mezcla de cloración fuertemente agitada de manera que la
temperatura se mantenga entre -55 y -50° . Después de la
adición de unos 1100 ml, la mezcla se vuelve casi incolora.
5 La reacción es muy exotérmica y debe tenerse cuidado de no
pasar de -50° durante la primera parte de la adición del
metanol.

3. Se deja que transcurra la metilación entre -50 y
 -52° durante 2 horas.

10 Etapa D. Hidrólisis

1. Se añaden 362 ml (20,1 moles, 2,6 % en volumen)
de agua a 25° , a lo largo de 5-10 minutos, sobre la solución
amarilla pálida anterior, a -50° .

2. Se deja que transcurra la hidrólisis en una sola
15 fase durante una hora a -50° .

Etapa E. Acilación

1. Se añaden 2015 ml (15,96 moles) de N,N-dimetilani-
lina a la mezcla de hidrólisis, a lo largo de un periodo
de 15-20 minutos. La temperatura asciende unos 4° durante
20 este periodo y la solución se vuelve de color verde oscuro.
Después de haber añadido unos 1000 ml, la mezcla se con-
vierte en una suspensión espesa verde.

2. La suspensión se calienta a -40° y se añaden po-
co a poco, a lo largo de 15-20 minutos, 749,5 g (3,35 moles)
25 de hidrocloruro de cloruro de D-(-)-fenilglicilo sólido.
La reacción es ligeramente exotérmica y la temperatura
asciende hasta -35° y desciende a -40° durante un periodo
de 10 minutos. La disolución es completa durante este pe-
riodo. La mezcla se agita a -40° durante 45 minutos.

30 3. Se calienta la mezcla a -10° durante un periodo

1 de 30-45 minutos y se añaden 4000 ml de agua (25°C) a lo largo de 10-15 minutos, con buena agitación. Se separan las fases y se conserva la capa de cloruro de metileno para recuperar el disolvente.

5 4. La capa acuosa (pH 1,3) se cubre con 1000 ml de metilisobutilcetona (MIBC) y el pH se ajusta lentamente a 7,5-7,7 durante 10-15 minutos con hidróxido amónico 6N a 0-5°C (~4000 ml). La emulsión se trata con 100 g de tierra de diatomeas ("Dicalite"), se filtra bien y la torta se
10 lava con 500 ml de agua y 500 ml de MIBC.

5. Se separan las capas y la capa acuosa se cubre con un volumen igual de MIBC (alrededor de 2000 ml).

6. Agitando a gran velocidad, el pH se ajusta lentamente a 1,5-1,7 con ácido β -naftalensulfónico (NSA) (2500-
15 3000 ml), a lo largo de un periodo de una hora, a una velocidad de adición del NSA de 50 ml/minuto. Cuando comienza la nucleación, la mezcla se enfría a 0-5° durante 1-2 horas.

7. Se agita la suspensión a 0-5° durante 2 horas, se filtra y la torta se lava con 2000 ml de agua fría (0-5°)
20 y 2000 ml de MIBC a 25°C.

8. La torta se aspira hasta secarla lo más posible y se suspende agitando a gran velocidad en 10.900 ml de MILA al 15 % y 1360 ml de agua durante 3 horas.

9. Se recoge el trihidrato de ampicilina por filtración y desplazamiento con 2000 ml de agua fría (0-5°C) y
25 2000 ml de MIBC y se seca en estufa a 45° durante 18 horas. El rendimiento de trihidrato blanco como la nieve es de 705-829 g (68-80 %); los espectros IR y RMN concuerdan con la estructura. La biopotencia indica una pureza de 97-99 %.
30 La potencia química indica una pureza del 97-99 % aproxi-

1 madamente.

EJEMPLO 2

Trihidrato de ampicilina

5 Se suspenden 100,0 g (257,42 moles) de penicilina y
potásica en 500 ml de cloruro de metileno seco, bajo nitró-
geno y se añaden de una sola vez, a 25°, 97,48 ml (93,58 g,
772,26 milimoles, 3,0 equivalentes) de N,N-dimetilanilina.
Se añaden 34,16 ml (36,56 g, 283,16 milimoles, 2,19 equiva-
10 lentes). de dimetildiclorosilano a lo largo de 1-2 minutos,
a 25°. La temperatura asciende a 35-37° durante la adición
y desciende a 25-27° a lo largo de 15-20 minutos. La mez-
cla se agita durante un total de 30-45 minutos y se añaden
500 ml de cloruro de metileno. La solución se enfría entre
-40 y -45° y se agregan de una sola vez 64,33 g (308,9 mi-
15 limoles, 1,2 equivalentes) de pentacloruro de fósforo a
-40°. La temperatura asciende hasta -35° y desciende a -40°
a lo largo de 10-12 minutos. Se deja que la cloración trans-
curra durante 2 horas entre -40 y -45°. La solución se en-
fría a -60° y se añaden gota a gota, muy cuidadosamente,
20 261,3 ml (206,4 g, 6,45 moles, 25 equivalentes) de metanol
previamente enfriado (-60°), muy cuidadosamente, manteniend-
do la temperatura por debajo de -50°. La adición dura unos
20 minutos. Se deja que transcurra la metilación durante 2
horas a -50°. Se añaden 36,2 ml (36,2 g, 2011 milimoles,
25 7,81 equivalentes, 2,6 % en volumen) de agua a 25°, a lo
largo de 1 minuto a -50° y se deja que transcurra la hidró-
lisis monofásica a -50° durante una hora.

Se añaden lentamente, a lo largo de 36 minutos,
201,46 ml (193,4 g, 6,2 equivalentes) de N,N-dimetilanilina
30 a -50°. Después de la adición, la mezcla que contiene una

1 suspensión verde se calienta a -40° durante un periodo
de 5-10 minutos. Se añaden de una sola vez, a -40° , 74,95 g
(363,73 milimoles, 1,3 equivalentes) de hidrocioruro de
5 cloruro de D-(-)-2-fenilglicilo (de 90 % de pureza). Se
deja que la acilación transcurra a -40° durante 40 minutos.
Se calienta la mezcla a -10° y se añaden 1000 ml de agua
a lo largo de 5-10 minutos. Durante la adición, la tempera-
tura asciende hasta unos 5°C . Se separan las capas y la ca-
10 pa acuosa se cubre con 300 ml de cloruro de metileno a 0-
 5° . Se agregan 5 g de "Dicalite" y el pH se ajusta a 7,5
con unos 390 ml de hidróxido amónico 6N, agitando a gran
velocidad y manteniendo la temperatura alrededor de 5° .
Se filtra la emulsión resultante y se separan las capas.
La capa acuosa se cubre con un volumen igual de metilisobu-
15 tilcetona a $5-10^{\circ}$. El pH se ajusta muy lentamente a 1,5
con solución acuosa al 35 % de ácido β -naftalensulfónico
(NSA) (alrededor de 225 ml), a una velocidad de unos 2,0 ml/
minuto. La solución se siembra a pH 3,5 y la suspensión se
20 continúa agitando durante hora y media a unos 10° y después
se enfría a $0-5^{\circ}$. La suspensión se mantiene durante 16 ho-
ras a $0-5^{\circ}$ y el producto se recoge por filtración y despla-
zamiento y se lava con agua ($0-5^{\circ}$) y después con metiliso-
butilcetona (25°). La torta del filtro se aspira hasta se-
carla lo más posible y la suspensión se pasa a un vaso de
25 precipitados tarado. Se añade una solución de resina LA-1
en metilisobutilcetona (15 % en peso/volumen) (MILA), a ra-
zón de 200 ml/50 g de torta húmeda y se agrega agua a razón
de 25 ml/50 g de torta húmeda. La suspensión se agita fuer-
temente durante 3 horas, se filtra y se lava con agua fría
30 ($0-5^{\circ}$) y metilisobutilcetona y se seca en estufa a 45° duran-

1 te 18 horas, dando 66,6 g (68 %) de trihidrato de ampicilina
blanco como la nieve. Los espectros infrarrojo y de RMN con-
cuerdan completamente con la estructura: la potencia de
 β -lactama es de 856 mcg/mg y la biopotencia es de 851 mcg/mg
5 indicando una pureza del 99 % aproximadamente.

EJEMPLO 3

p-Hidroxiampicilina (amoxicilina)

Se suspenden 25,0 g (64,36 milimoles) de penicilina V
potásica en 100 ml de cloruro de metileno seco, seguido de
10 la adición de 24,37 ml (23,40 g, 193,08 milimoles) de N,N-
dimetilanilina a 25°C, bajo nitrógeno. Se añaden 8,54 ml
(9,14 g, 70,79 milimoles) de dimetildiclorosilano y la solu-
ción se deja sililar durante una hora. Se añaden 100 ml de
cloruro de metileno, se enfría la solución a -40°C y se
15 agregan de una sola vez 16,1 g (77,23 milimoles) de penta-
cloruro de fósforo. Se deja que transcurra la cloración du-
rante hora y media a -40°C. La solución se enfría a -60°C
y se agregan gota a gota, a lo largo de un periodo de 15 mi-
nutos, 65,3 ml (51,6 g, 1609 milimoles) de metanol previa-
20 mente enfriado (-60°C). Durante la adición del metanol, no
se permite que la temperatura pase de -50°C y se deja que
la metilación transcurra durante 2 horas a -50°C. Se agre-
gan 7,8 ml (2,6 % en volumen) de agua a -50°C y se deja trans-
currir la hidrólisis durante 45 minutos a -50°C. A lo largo
25 de un periodo de 5 minutos, se añaden 50,37 ml (48,36 g,
398,92 milimoles) de N,N-dimetilanilina a -50°C. La solu-
ción se calienta a -40°C y se añaden a esta misma temperatu-
ra 20,64 g (92,96 milimoles) de hidrocioruro de cloruro de
D-(-)-2-(4-hidroxifenil)glicilo de una pureza del 90 % y
30 tan pronto como la disolución del cloruro de ácido es com-

1 pleta, se toma una parte alícuota de 2 ml, se destila, se
disuelve en 20 ml de tampón a pH 7,0 y se somete a bioanálisis. El bioanálisis indica la presencia de un 85 % de amoxicilina en solución. Se realizaron dos pruebas más bajo las
5 mismas condiciones y los rendimientos en solución por bioanálisis son del 82 y 89 %. El rendimiento medio en solución es del 85 %.

EJEMPLO 4

10 Empleando en el procedimiento del Ejemplo 3, en lugar del hidrocloreto de cloruro de D-(-)-2-(4-hidroxifenil)glicilo, un peso equimolecular de otro cloruro de ácido, se obtiene epicilina mediante el uso de hidrocloreto de cloruro de D-(-)-2-amino-2-(1,4-ciclohexadien-1-il)acetilo; ciclacilina mediante el uso de hidrocloreto de cloruro de 1-aminociclohexanocarboxilo; metecilina mediante el uso de cloruro de
15 2,6-dimetoxibenzoilo; nafcilina mediante el uso de cloruro de 2-etoxi-1-naftoilo; oxacilina mediante el uso de cloruro de 5-metil-3-fenil-4-isoxazol-carbonilo; cloxacilina mediante el uso de cloruro de 5-metil-3-(2'-clorofenil)-4-isoxazol-carbonilo;
20 dicloxacilina mediante el uso de cloruro de 5-metil-3-(2',6'-diclorofenil)-4-isoxazol-carbonilo; flucloxacilina (floxacilina) mediante el uso de cloruro de 5-metil-3-(2'-cloro-6'-fluorfenil)-4-isoxazol-carbonilo; indanilcarbencilina mediante el uso de cloruro de 5-indanilfenilmalonilo; ácido 6-{D- α -(3-guanil-1-ureido)fenilacetamido}penicilánico mediante el uso de hidrocloreto de cloruro de D- α -(3-guanil-1-ureido)fenilacetilo; levopropilcilina mediante el uso de cloruro de (-)-2-fenoxibutirilo; sulfocilina (sulbenicilina, sulfobencilpenicilina) mediante el uso de cloruro de α -sulfofenilacetilo; azidocilina mediante el uso de cloruro de D-(-)-

25
30

1 α -azidofenilacetilo; 3,4-dicloro- α -metoxibencilpenicilina
mediante el uso de cloruro de 3,4-dicloro- α -metoxifenilaceti-
lo; ácido 6-{D-m-cloro-p-hidroxifenilacetamido}penicilánico
(patente estadounidense 3.489.746) mediante el uso de hidro-
5 cloruro de cloruro de D-(-)-2-m-cloro-p-hidroxifenilglicilo;
ácido 6-{D- α -amino-(2-tienil)acetamido}penicilánico mediante el
uso de hidrocioruro de cloruro de D-(-)- α -(2-tienil)glicilo y
ácido 6-{D- α -amino-(3-tienil)acetamido}penicilánico mediante el
uso de hidrocioruro de cloruro de D(-)-2-(3-tienil)glicilo.

10 Las penicilinas anfóteras son aisladas por el pro-
cedimiento del Ejemplo 2 y las otras por métodos convenciona-
les, v.g. extracción en agua alcalina y retroextracción a un
pH ácido en un disolvente orgánico no miscible con agua del
cual, después de secar la solución, se precipitan en forma de
15 sal por ejemplo por adición de 2-etilhexanoato sódico.

En resumen, la Patente de Introducción que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de una pe-
20 nicilina sintética a partir de una penicilina natural mediante
las etapas consecutivas de:
- a) formar una solución de un éster silílico de dicha penicili-
na natural en un disolvente anhidro no reactivo, en presen-
cia de una amina terciaria débil,
 - 25 b) añadir un agente halogenante a una temperatura inferior a
0°C para formar una solución del iminohaluro,
 - c) mezclar dicha solución con un alcohol por debajo de -20°C
para formar una solución del iminoéter,
 - 30 d) mezclar dicha solución con agua para producir ácido 6-amino-
penicilánico en un sistema bifásico y

1 e) acilar dicho ácido 6-aminopenicilánico con un cloruro de
ácido carboxílico para producir dicha penicilina sintética,
cuyo procedimiento se caracteriza por el hecho de que el áci-
do 6-aminopenicilánico no es aislado en forma sólida y redisuel-
5 to en un disolvente antes de la acilación sino que, en la Eta-
pa c), la solución del iminoéter se mantiene a -50°C mientras
se agrega un volumen de agua no superior al 10 % de la solu-
ción de iminoéter para producir una sola fase que contiene el
ácido 6-aminopenicilánico que después es acilado en esta misma
10 solución a unos -40°C , después de la adición de una amina ter-
ciaria débil, para producir dicha penicilina sintética.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
donde la penicilina natural de partida es penicilina G o peni-
cilina V, caracterizado por el hecho de que el agente haloge-
15 nante en la Etapa b) es un haluro de ácido que se agrega a una
temperatura inferior a -20°C y el alcohol en la Etapa c) es
un alcohol inferior que se agrega a la solución del iminohalu-
ro a una temperatura inferior a -40°C .

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, ca-
20 racterizado por el hecho de que la amina terciaria débil en
la Etapa a) es dimetilánilina y el agente halogenante en la
Etapa b) es pentacloruro de fósforo que se agrega a una tempe-
ratura inferior a -40°C .

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, don-
25 de la penicilina natural de partida es penicilina V, caracte-
rizado por el hecho de que en la Etapa a), el disolvente anhi-
dro es cloruro de metileno y el éster silílico se prepara por
reacción de penicilina V con diclorodimetilsilano, hexametildisi-
lazo o trimetilclorosilano; en la Etapa c) el alcohol inferior
30 es metanol; el volumen de agua agregado a la solución de imino-

1 éter no es superior al 8 % y la amina terciaria débil agregada antes de la acilación es dimetilanilina.

5 5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, donde la penicilina sintética así producida es ampicilina y el agente acilante es hidrocioruro de cloruro de D-(-)-2-fenilglicilo.

10 6. Un procedimiento según la Reivindicación 4, donde la penicilina sintética así producida es amoxicilina y el agente acilante es hidrocioruro de cloruro de D-(-)-2-p-hidroxifenilglicilo.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 4, donde la penicilina sintética así producida es epicilina y el agente acilante es hidrocioruro de cloruro de D-(-)-2-amino-2-(1,4-ciclohexadien-1-il)acetilo.

15 8. Un procedimiento según la Reivindicación 4, donde la penicilina sintética así producida es ciclacilina y el agente acilante es hidrocioruro de cloruro de 1-aminociclohexanocarboxilo.

20 9. Un procedimiento según la Reivindicación 4, donde la penicilina sintética así producida es metecilina y el agente acilante es cloruro de 2,6-dimetoxibenzofilo.

10. Un procedimiento según la Reivindicación 4, donde la penicilina sintética así producida es nafcilina y el agente acilante es cloruro de 2-etoxi-1-naftofilo.

25 11. Un procedimiento según la Reivindicación 4, donde la penicilina sintética así producida es oxacilina y el agente acilante es cloruro de 5-metil-3-fenil-4-isoxazol-carbonilo.

30 12. Un procedimiento según la Reivindicación 4, donde la penicilina sintética así producida es cloxacilina y el agente acilante es cloruro de 5-metil-3-(2'-clorofenil)-4-

1 isoxazol-carbonilo.

5 13. Un procedimiento según la Reivindicación 4, donde la penicilina sintética así producida es dicloxacilina y el agente acilante es cloruro de 5-metil-3-(2',6'-dicloro-fenil)-4-isoxazol-carbonilo.

14. Un procedimiento según la Reivindicación 4, donde la penicilina sintética así producida es flucoxacilina y el agente acilante es cloruro de 5-metil-3-(2'-cloro-6'-fluorfenil)-4-isoxazol-carbonilo.

10 15. Un procedimiento según la Reivindicación 4, donde la penicilina sintética así producida es indanilcarbamicilina y el agente acilante es cloruro de 5-indanilfenilmalonilo.

15 16. Un procedimiento según la Reivindicación 4, donde la penicilina sintética así producida es el ácido 6-{D- α -(3-guanil-1-ureido)fenilacetamido}penicilánico y el agente acilante es hidrocioruro de cloruro de D- α -(3-guanil-1-ureido)fenilacetilo.

20 17. Un procedimiento según la Reivindicación 4, donde la penicilina sintética así producida es levopropilcilina y el agente acilante es cloruro de (-)-2-fenoxibutirilo.

25 18. Un procedimiento según la Reivindicación 4, donde la penicilina sintética así producida es sulfocilina y el agente acilante es cloruro de α -sulfofenilacetilo.

19. Un procedimiento según la Reivindicación 4, donde la penicilina sintética así producida es azidocilina y el agente acilante es cloruro de D-(-)- α -azidofenilacetilo.

30 20. Un procedimiento según la Reivindicación 4,

1 donde la penicilina sintética así producida es 3,4-dicloro-
 α-metoxibencilpenicilina y el agente acilante es cloruro de
 3,4-dicloro-α-metoxifenilacetilo.

5 21. Un procedimiento según la Reivindicación 4,
 donde la penicilina sintética así producida es ácido 6-(D-m-
 cloro-p-hidroxifenilacetamido)penicilánico y el agente aci-
 lante es hidrocioruro de cloruro de D-(-)-2-m-cloro-p-hidro-
 xifenilglicilo.

10 22. Un procedimiento según la Reivindicación 4,
 donde la penicilina sintética así producida es el ácido 6-
 {D-α-amino-(2-tienil)acetamido}penicilánico y el agente aci-
 lante es hidrocioruro de cloruro de D-(-)-α-(2-tienil)glicilo.

15 23. Un procedimiento según la Reivindicación 4,
 donde la penicilina sintética así producida es el ácido 6-{D-
 α-amino-(3-tienil)acetamido}penicilánico y el agente acilan-
 te es hidrocioruro de cloruro de D-(-)-2-(3-tienil)glicilo.

20 23. Se reivindica por último como objeto sobre
 el que ha de recaer la Patente de Introducción que se soli-
 cita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA PENICI-
 LINA SINTETICA.

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

Madrid, 10 febrero 1.977
BERNARDO UNGRIA

P.P.



25

30