

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19 ES	11 21	NUMERO 455878	10 A 1
	22	FECHA DE PRESENTACION	

RAN 4410/104
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
657.810	13 Febrero 1976	U.S.A.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PENICILINAS SEMISINTETICAS"

71 SOLICITANTE (S)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
BASILEA (Suiza)

72 INVENTOR (ES)
Alexander S Emodi Harold Leon Newmark Leonard Joseph Scialpi

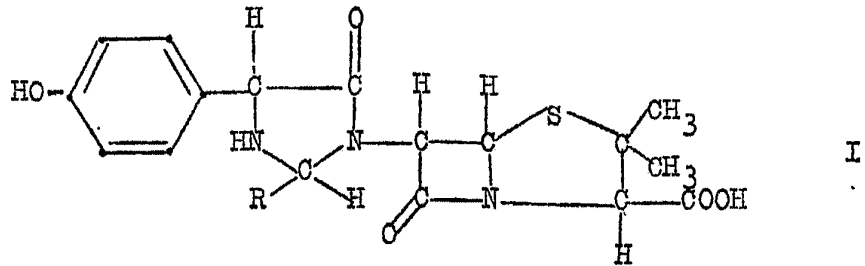
73 TITULAR (ES)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.

74 REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial

**POOR
QUALITY**

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a derivados de penicilina bactericidas que tienen estabilidad mejorada en solución acuosa. Mas particularmente este invento se refiere a penicilina semisintética de la fórmula general



en donde

R es hidrógeno, alqueno de C_2-C_8 ,
alqueno de C_2-C_8 sustituido, alquilo
de C_1-C_8 , alquilo de C_2-C_8 sustituido o
fenilo,

y sus sales farmacéuticamente aceptables con bases.

Las sales aceptables en farmacia antes citadas incluyen sales con bases inorgánicas tales como, por ejemplo, las sales alcalinometálicas, como son las sales sódicas o potásicas, sales amónicas, sales amónicas sustituidas, sales alumínicas, sales de metal alcalinotérreo, como las sales cálcicas y similares; así como sales con bases orgánicas tales como sales con aminas, por ejemplo con aminas trialquílicas tales como con tiretilamina; sales con procaina, dibencilamina, N-bencil-beta-fenetilamina, l-efenamina, N,N'-dibencil-etilendiamina, dehidroabietilamina, N,N'-bis-dehidroabietilendiamina, arginina, N-metil-glucamina y otras aminas que se han utilizado para formar sales con amoxicilina.

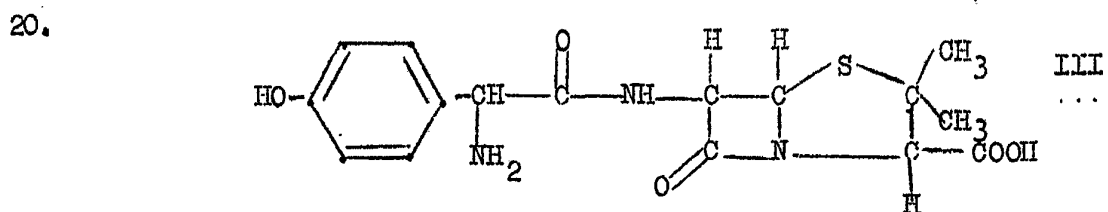
- Tal como aquí se utiliza "alquenilo de C₂-C₈" significa grupos alquénlicos con 2 a 8 átomos de carbono, por ejemplo etenilo, propenilo, butenilo y similares. Tal como aquí se utiliza "alquilo de C₁-C₈" significa grupos alquílicos de cadena lineal o ramificada con 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo terciario, iso-butilo, hexilo, pentilo y similares. Los substituyentes en las cadenas alquílicas o alquénlicas pueden ser hidroxilo, fenilo, fenilo substituido, halógeno y similares, prefiriéndose el fenilo. "Fenilo substituido" incluye hidroxilo, halógeno o fenilos alquil-substituidos de C₁-C₈.

- Los compuestos del invento se producen, de conformidad con el presente invento, haciendo reaccionar un aldehido de la fórmula general



en donde

R tiene el significado antes indicado, con una penicilina semisintética de la fórmula



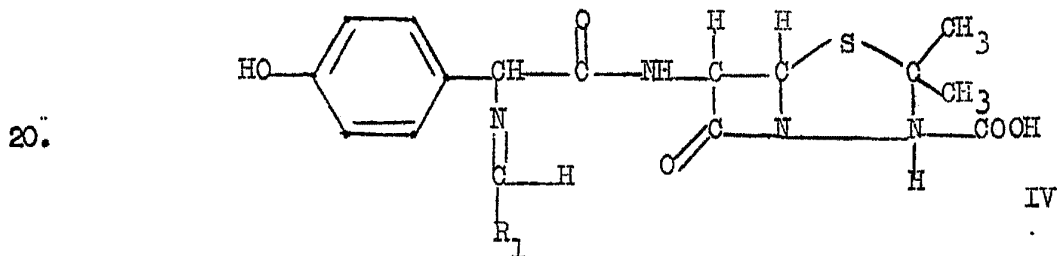
- La reacción puede llevarse a cabo en un medio básico acuoso para obtener la sal correspondiente del producto. Las sales resultantes son compuestos amorfos acuosolubles que son relativamente estables en solución acuosa en comparación con las penicilinas semisintéticas

25.

5. homólogas, especialmente en soluciones concentradas, por ejemplo del 10 al 20% peso/peso. Adicionalmente los compuestos son notablemente mas estables en solución acuosa que los compuestos preparados mediante la reacción de cetonas análogas con la penicilina de la fórmula III.

10. Los compuestos se preparan, de preferencia, haciendo reaccionar, en una base aproximadamente equimolar, una suspensión acuosa de amoxicilina con el aldehído apropiado y alrededor de una solución acuosa al 20% de un hidróxido de metal alcalino, de preferencia hidróxido sódico. Luego se seca el producto resultante, por ejemplo liofilizado, secado por pulverización. La solución cuando se reconstituye en una solución acuosa tiene un pH de alrededor 7,2 a 8,0.

15. El producto resultante es un compuesto imidazolidinílico de la fórmula I o una mezcla respectiva con una base Schiff de la fórmula general



en donde

25. R_1 es un sustituyente correspondiente a R antes expuesto, predominantemente fenilo dependiendo del aldehído. Así pues, los aldehídos de alquilo inferior forman, predominantemente, el derivado imidazolidinílico en poca o ninguna base Schiff. El aldehído fenil-substituido en la otra forma, o sea benzaldehído, propor-

cióna alrededor del 75% de imidazolidinilo y alrededor del 25% de derivado de base Schiff.

5. La forma ácida de los compuestos de la fórmula I de este invento puede obtenerse siguiendo métodos convencionales de conversión de sales de ácido carboxílico en ácidos, tales como haciendo reaccionar la sal con ácido clorhídrico. Los ácidos libres de la fórmula I son compuestos amorfos que resultan escasamente solubles en agua.

10. Debido a que los compuestos de este invento contienen un átomo de carbono asimétrico en la cadena lateral pueden hallarse en dos formas isoméricas ópticamente activas. Este invento incluye ambas formas epiméricas así como la mezcla dl.

15. Los compuestos de este invento exhiben un perfil de actividad bactericida similar a la amoxicilina tanto en vitro como en vivo.

20. Los compuestos de este invento pueden administrarse por vía oral, parenteral, rectal o tópica en formas de dosificación apropiadas y pueden administrarse en forma de sus sales.

25. Las sales básicas de los compuestos de este invento son relativamente estables en solución y por tanto los compuestos son particularmente ventajosos para utilizarse en situaciones en donde está indicada la administración parenteral. Los compuestos son por tanto ventajosos a este respecto cuando se comparan con la amoxicilina (por ejemplo la forma negativa de la penicilina de la fórmula III). La amoxicilina tiene una estabilidad muy corta en soluciones parenterales las cuales se preparan usualmente como sales

con metales alcalinos, por ejemplo sodio o bases orgánicas. Además los compuestos de este invento son mas estables en solución acuosa que los compuestos preparados mediante la reacción de cetonas análogas con amoxicilina.

5. Para fines de administración los compuestos de este invento pueden combinarse con materiales de vehículo farmacéuticos orgánicos o inorgánicos convencionales y compatibles conocidos en el arte. Estos materiales incluyen, por ejemplo, agua, gelatina, gomas, lactosa, almidones,
10. estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vaselina y similares. Estos preparados farmacéuticos pueden adoptar forma de dosificación unitaria o solución y pueden contener, adicionalmente, otras sustancias de valor terapéutico o coadyuvantes farmacéuticos convencionales tales como conservadores, agentes estabilizantes,
15. agentes humectantes, agentes emulgentes, amortiguadores y similares. Los preparados farmacéuticos pueden adoptar formas de dosificación sólidas convencionales tales como pastillas, cápsulas, grageas y similares, formas semi-sólidas convencionales tales como de engüentos y cremas,
20. formas de dosificación convencionales tales como supositorios, ampollas secas y similares.

25. Las formas de dosificación para uso parenteral se forman disolviendo un polvo de la sal del compuesto activo con disolvente acuoso estéril apropiado antes de utilizarse. En el caso de los compuestos relativamente estables de este invento la solución puede formarse muchas horas antes de utilizarse en vez de inmediatamente antes del uso.

Los disolventes acuosos apropiados típicos incluyen agua para inyección, las soluciones intravenosas apropiadas incluyen cloruro sódico (salino) para inyección, dextrosa para inyección, por ejemplo al 5% o 10% y similares. En las soluciones de inyección pueden hallarse los conservadores.

La cantidad de compuesto activo para utilizarse en el tratamiento de infecciones bacterianas varía con las necesidades del paciente a juicio del facultativo. Sin embargo, por lo general, se administra una cantidad suficiente del ácido o cantidad equivalente de sal paralela al régimen de dosificación de amoxicilina, o sea, al adulto normal se le administra usualmente de 250 mg a 500 mg, unas 3 o 4 veces al día.

En inyección se inyectan unos 200 mg a 500 mg. en 1 a 2 cc, 3 o 4 veces al día. Concentraciones apropiadas son de 100 a 250 mg/cc.

Las unidades de dosificación oral sólidas típicas contienen de 250 mg a 500 mg, por ejemplo las cápsulas.

Se entenderá que todas las cantidades de dosificación se expresan en cantidades equivalentes de ácido.

Debido a las ventajas características de solubilidad de las sales básicas de los compuestos activos de este invento sus características de absorción y difusión son frecuentemente superiores a las de la amoxicilina. Por consiguiente, en algunos casos cantidades moleculares comparables de los compuestos activos son menos tóxicas que las del compuesto homólogo amoxicilina.

Tal como aquí se utiliza "amoxicilina" es el ácido 6-[-(-)-alfa-amino-para-hidroxifenilacetamido]-penicilénico.

Para ilustrar la estabilidad relativa de los compuestos de este invento en solución acuosa a la temperatura del ambiente se probaron las sales sódicas de los compuestos en forma de soluciones acuosas al 20% en peso con respecto a la actividad mediante ensayo microbiológico utilizando *B. subtilis* en calidad del organismo de prueba y se comparó con soluciones acuosas al 10% y 20% de sal sódica de amoxicilina y solución acuosa al 10% del derivado acetónico de amoxicilina. Se procedió de este modo debido a que las soluciones mas diluidas son mas estables. Los resultados se exponen en la Tabla I que sigue

15.

TABLA I

Forma de derivado de amoxicilina	% de concentración	% de retención (horas)					
		1	2	4	6	6 1/2	24
Acetaldehído	20	100	99	99	98	98	94
Propionaldehído	20	95	90	---	78	---	72
20. n-butiraldehído	20	95	83	---	83	---	70
n-hexaldehído	20	100	100	---	94	---	90
Caprilaldehído	20	93	96	---	96	---	93
Benzaldehído	20	100	96	---	100	---	93
2-fenilpropionaldehído	20	94	94	---	92	---	91
25. Iso-butiraldehído	20	100	100	---	97	---	82
Acetona	10	100	93	87	80	79	30
Sal sódica de amoxicilina	10	100	91	65	59	58	38

Los ensayos se llevaron a cabo mediante ensayo microbiológico utilizando el método descrito en Code of Federal Regulations, Vol 21, párrafo 436,105, revisado el 1 de Abril de 1.975.

5. La actividad bactericida conservada durante un período de 24 horas por el derivado de acetaldehído cuando se disolvió en soluciones de dextrosa al 5% a una concentración de 0,5 y 1,0% es del 83% y 80% respectivamente. La sal sódica de amoxicilina mantiene una actividad infe-
 10. rior al 40% en las mismas condiciones.

- Para ilustrar la actividad relativa de los compuestos de este invento en comparación a la amoxicilina, se probaron oralmente compuestos representativos frente a infecciones bacterianas sistémicas del ratón con los siguientes resultados. En la tabla 2 que sigue la DC₂₀ es la dosis curativa en el 50% de los animales tratados frente al organismo de prueba.

TABLA 2

Actividad quimioterapéutica

Organismo	s.c DC ₅₀ : mg/kg		p.o.	
	Amoxicilina	Derivado de acetaldehído	Amoxicilina	Derivado de acetaldehído
S. aureus	2,0	1,3	1,2	0,77
S. pyogenes	<0,05	<0,05	1,5	1,7
D. pneumoniae	0,53	0,76	10	12
E. coli	10	6,9	6,4	4,6
K. pneumoniae	12	11	10	17
S. typhosa	6,3	6,5	5,0	8,8
S. schottmuelleri	6,5	3,4	5,3	6,4

TABLA 2 (Continuación)

Organismo	DC ₅₀ : mg/kg			
	s.c.		p.o.	
	Amoxicilina	Derivado de n-butiraldehido	Amoxicilina	Derivado de n-butiraldehido
S. aureus	0,50	0,11	0,29	0,20
S. pyogenes	<0,01	0,01	0,08	<0,05
D. pneumoniae	3,2	2,5	2,7	2,1
E. coli	6,0	3,9	15	12
K. pneumoniae	22	16	58	46
S. typhosa	1,3	0,85	3,3	2,9
S. schottmulleri	2,3	3,2	5,9	5,7
	Amoxicilina	Derivado de propionaldehido	Amoxicilina	Derivado de propionaldehido
S. aureus	0,47	0,13	0,41	0,54
S. pyogenes	0,07	0,08	0,16	0,12
D. pneumoniae	0,19	0,23	1,1	0,58
E. coli	3,4	4,4	111	11
K. pneumoniae	17	7,4	16	12
S. typhosa	2,8	3,5	3,8	3,9
S. schottmulleri	6,1	1,9	5,7	5,0

TABLA 2 (continuación)

Organismo	DC ₅₀ : mg/kg			
	s.c.		p.o.	
	Amoxicilina	Derivado de n-hexaldehido	Amoxicilina	Derivado de n-hexaldehido
S. aureus	0,79	0,68	0,72	1,7
S. pyogenes	0,11	0,56	0,30	0,61
D. pneumoniae	0,07	0,20	0,75	0,54
E. coli	2,5	5,8	10	17
K. pneumoniae	48	77	59	36

TABLA 2 (Continuación)

DC : mg/kg
50

<u>Organismo</u>	<u>Amoxicilina</u>	<u>Derivado de n-hexaldehido</u>	<u>Amoxicilina</u>	<u>Derivado de n-hexaldehido</u>
S. typhosa	3,3	4,7	3,7	6,4
S. schottmuel- leri	1,0	1,7	4,4	6,1
	<u>Amoxicilina</u>	<u>Derivado de benzaldehido</u>	<u>Amoxicilina</u>	<u>Derivado de benzaldehido</u>
S. aureus	0,16	1,6	4,0	0,87
S. pyogenes	0,31	0,36	0,82	0,28
D. pneumoniae	0,14	0,13	<0,20	0,32
E. coli	5,9	3,6	16	8,0
K. pneumoniae	100	136	75	50
S. typhosa	0,56	2,2	1,3	2,8
S. schottmuel- leri	6,7	4,1	5,5	9,4

La toxicidad aguda de los compuestos del invento en comparación con la amoxicilina es evidente a partir de la tabla 3 siguiente:

TABLA 3

Toxicidad aguda

	DI ₅₀ en mg/kg		
<u>Derivado de amoxicilina</u>	<u>S.O.</u>	<u>D.O.</u>	<u>I.P.</u>
Acetaldehido	>10,000	>10,000	9,201 (8,886-10,000)
n-butiraldehido	10,000	>10,000	7,268 (7,070-7955)
Propionaldehido	7,955	>10,000	10,000 (7,070- >10,000)
Amoxicilina	10,000 (8.644->10.000)	>10,000	3,463 (3,140-3,978)

EJEMPLO 1

5. Se adiciona 1 cc de acetaldehído y 2,5 cc de una solución acuosa al 20% peso/peso de NaOH (este último se adiciona a gotas) a una suspensión agitada de 6,5 g de trihidrato de amoxicilina en 300 cc de H₂O. La solución limpia resultante, después de filtración a través de un filtro Millipore de 0,45 micras, se congela a -60°C y se liofiliza.

10. El producto en solución acuosa tiene un pH de 7,4. El producto tiene un peso molecular de 431,44, una fórmula empírica calculada de C₁₈H₂₀N₃O₅ Na.H₂O y un punto de fusión de 220°C. Es un compuesto de imidazolidinilo amorfo y ligeramente amarillo, o sea, la sal sódica del compuesto de la fórmula I, en donde R es metilo.

15. El ácido libre se forma adicionando 4,2 cc de HCl 3N al producto en solución acuosa en vez de congelarlo como se ha indicado anteriormente. El precipitado denso que se forma se recoge sobre un filtro Millipore de 5 micras, se lava con agua destilada y se seca en vacío. El producto resultante es un polvo amorfo. El producto tiene un análisis elemental como sigue:

20. Calculado: C 52,80, H, 5,66, N 10,26; Hallado: C 53,50, H, 5,75; N 9,50.

EJEMPLO 2

25. Se instilan 2,5 cc de solución acuosa al 20% peso/peso a 1,2 cc de propionaldehído y se adiciona la mezcla a una suspensión agitada de 6,5 g de trihidrato de amoxicilina en 100 cc de H₂O. La solución limpia resultante, después de filtración a través de un filtro Millipore de 0,45 micras, se congela a -60°C y se liofiliza.

5. El producto tiene un pH de alrededor de 7,9 en solución acuosa. El producto tiene un peso molecular de 454,47 y una fórmula empírica calculada de $C_{19}H_{29}N_3O_5S Na_{1,5}H_2O$. El punto de fusión es de 220°C. Es un compuesto imidazolidinílico amorfo y ligeramente amarillo, o sea la sal sódica del compuesto de la fórmula I, en donde R es etilo.

EJEMPLO 3

10. Se instilan 2,5 cc de solución acuosa al 20% peso/peso de NaOH a 1,1 g de butiraldehído y se adiciona la mezcla a una suspensión agitada de 6,5 g de trihidrato de amoxicilina en 100 cc de H_2O . La solución resultante, después de filtración a través de un filtro Millipore de 0,45 micras, se congela a -60°C y se liofiliza.

15. El producto tiene un pH de alrededor 8,0 en solución acuosa. El producto tiene un peso molecular de 476,48 y una fórmula empírica calculada de $C_{20}H_{24}N_3O_5SNa \cdot 2H_2O$ y un punto de fusión de 220°C. Este producto es un compuesto de imidazolidinilo amorfo y ligeramente amarillo, o sea la sal sódica del compuesto de la fórmula I, en donde R es n-propilo.

EJEMPLO 4

25. Se instilan 2,5 cc de solución acuosa al 20% peso/peso de NaOH a 2,06 cc de n-hexaldehído y se adiciona la mezcla a una suspensión agitada de 6,5 g de trihidrato de amoxicilina en 100 cc de H_2O . La solución resultante, después de filtración a través de un filtro Millipore de 0,45 micras, se congela a -60°C y se liofiliza.

El producto (un compuesto de imidazolidinilo amorfo y ligeramente amarillo o sea, la sal sódica del compues-

to de la fórmula I en donde R es n-pentilo) tiene un pH de alrededor de 8 en solución acuosa. El producto tiene un peso molecular de 496,54, una fórmula empírica calculada de $C_{22}H_{31}N_3O_5Na \cdot 1,5H_2O$ y un punto de fusión de 210°C.

5. EJEMPLO 5.

Se instilan 2,5 cc de solución acuosa al 20% peso/peso de NaOH a 1,8 cc de benzaldehído y se adiciona la mezcla a una suspensión agitada de 6,5 g de trihidrato de amoxicilina en 100 cc de H₂O. La solución resultante, después de filtración a través de un filtro Millipore de 0,45 micras, se congela a -60°C y se liofiliza.

El producto (un material amorfo, ligeramente amarillo) es una mezcla de alrededor del 75% en peso de compuesto imidazolidinílico y alrededor del 25% de base de Schiff que tiene un pH de alrededor de 7,6 en solución acuosa. El producto tiene un peso molecular medio de 511,50 y un punto de fusión de 215°C.

15. EJEMPLO 6

Se instilan 2,5 cc de solución acuosa al 20% peso/peso de NaOH a 2,3 cc de 2-fenilpropionaldehído y se adiciona la mezcla a una suspensión agitada de 6,5 g de trihidrato de amoxicilina en 100 cc de H₂O. La solución resultante, después de filtración a través de un filtro Millipore de 0,45 micras, se congela a -60°C y se liofiliza.

El producto (un compuesto de imidazolidinilo amorfo y ligeramente amarillo o sea, la sal sódica del compuesto de la fórmula I, en donde R es alfa-fenil-etilo) tiene un pH de alrededor de 8 en solución acuosa, un peso molecular de 530,57, una fórmula empírica calculada de

$C_{25}H_{26}N_3O_5SNa \cdot 1,5H_2O$ y un punto de fusión de $210^{\circ}C$.

EJEMPLO 7

5. Se instila 2,5 cc de solución acuosa al 20% peso/peso de NaOH a 1,2 g de isobutiraldehído y se adiciona la mezcla a una suspensión agitada de 6,5 g de trihidrato de amoxicilina en 100 cc de H_2O . La solución resultante después de filtración a través de un filtro Millipore de 0,45 micras, se congela a -60° y se liofiliza.

10. El producto, un compuesto de imidazolidinilo amorfo y ligeramente amarillo, o sea, la sal sódica del compuesto de la fórmula I, en donde R es isopropilo tiene un pH de alrededor de 0,8 en solución acuosa, un peso molecular de 463,99, una fórmula empírica calculada de $C_{20}H_{24}N_3O_5SNa \cdot 1,25 H_2O$ y un punto de fusión de $192^{\circ}C$.

15. EJEMPLO 8

20. Se instilan 2,5 cc de solución acuosa, al 20% peso/peso de NaOH a 2,4 cc de caprilaldehído y se adiciona la mezcla a una suspensión agitada de 6,5 g de trihidrato de amoxicilina en 100 cc de agua. La solución resultante, después de filtración a través de un filtro Millipore de 0,45 micras, se congela a $-60^{\circ}C$ y se liofiliza.

25. El producto, un compuesto de imidazolinilo amorfo y ligeramente amarillo, o sea, la sal sódica del compuesto de la fórmula I, en donde R es n-heptilo, tiene un pH de alrededor de 8 en solución acuosa, un peso molecular de 533,60, una fórmula empírica calculada de $C_{24}H_{32}N_3O_5SNa \cdot 2H_2O$ y un punto de fusión de $195^{\circ}C$.

EJEMPLO 9

Se instilan 2,5 cc de una solución acuosa al

5. 20% peso/peso de NaOH a 2, lcc de hidrocinaamaldehido. Se adiciona la mezcla a una suspensión agitada de 6,5 g de trihidrato de amoxicilina en 100 cc de H₂O. La solución límpida resultante, después de filtración a través de un filtro Millipore de 0,45 micras, se congela a -60°C y se liofiliza.

10. El producto (un compuesto de imidazolidinilo amorfo y ligeramente amarillo o sea, la sal sódica del compuesto de la fórmula I, en donde R es beta-fenil-etilo) tiene un peso molecular de 521,56 y una fórmula empírica calculada de C₂₅H₂₆N₃O₅SNá.H₂O.

EJEMPLO 10

15. Se forma una solución para inyección intramuscular disolviendo 125 mg. 250 mg o 500 mg de compuesto activo en 1,0 cc, 0,9-1,9 cc o 1,7 cc respectivamente, de agua estéril para inyección.

EJEMPLO 11

20. Se obtienen composiciones para administración intravenosa directa disolviendo 125 mg. 250 mg o 500 mg de compuesto activo en 2 cc ó 5 cc de agua estéril. Para administración lenta se disuelven 1000 cc y 2000 cc de compuesto activo en 7,5 cc de agua estéril.

25. Para administración intravenosa gota a gota se disuelven 1000 mg, 2000 mg y 4000 mg de compuesto activo en 7,5 cc o 15 cc de agua estéril y se adiciona a 250 cc - 2000 cc de solución intravenosa.

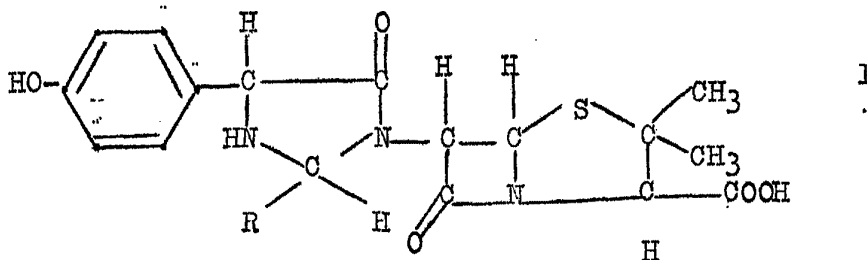
= . =

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se de-

claran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con, prioridad de la solicitud de patente USA serial nº 657.810 del 13.2.76:

5. 1. Procedimiento para la preparación de penicilinas semisintéticas, de la fórmula general



10.

en donde

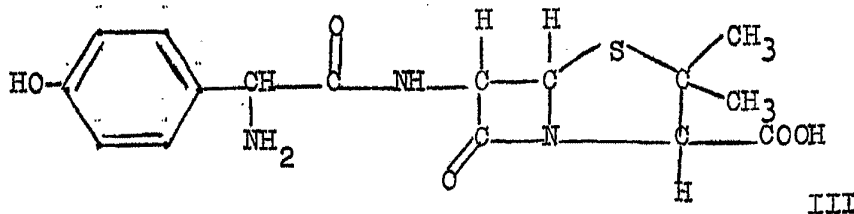
R es hidrógeno, alquenoilo de C₂-C₈, alquenoilo de C₂-C₈ sustituido, alquilo de C₁-C₈, alquilo de C₂-C₈ sustituido o fenilo,

15. y sus sales aceptables en farmacia con bases, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un aldehido de la fórmula general



en donde

20. R tiene el significado antes indicado, con una penicilina semisintética de la fórmula



25.

2. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de los ma-

teriales de partida de las fórmulas II y III se efectúa en medio básico acuoso para resultar en la sal aceptable en farmacia correspondiente del compuesto de la fórmula I con una base.

5.

3. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque la reacción de los materiales de partida de las fórmulas II y III se efectúa en solución acuosa básica, preferentemente de hidróxido sódico, para resultar en la sal sódica correspondiente del compuesto de la fórmula I.

10.

4. Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado porque selectivamente se utiliza en su realización, como material de partida un aldehído de la fórmula II en donde en los grupos alquílicos y alquenílicos substituidos el substituyente es hidroxilo, fenilo, fenilo substituido o halógeno.

15.

5. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque preferentemente en el aldehído de la fórmula II de partida presenta en los grupos alquílicos y alquenílicos substituidos el substituyente fenilo.

20.

6. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque en el aldehído de la fórmula II, de partida en los grupos fenílicos substituidos el substituyente es hidroxilo, halógeno o alquilo de C_1-C_8 .

25.

7. Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado en que más especialmente se utiliza acetaldehído en calidad de aldehído.

do de la fórmula II.

5. 8. Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque en una forma de realización preferente se hace reaccionar acetaldehído con la penicilina semisintética de la fórmula III en solución acuosa de hidróxido sódico para resultar en la sal sódica correspondiente del compuesto de la fórmula I de la reivindicación 1, en donde R es metilo.

10. 9. Procedimiento para la preparación de penicilinas semisintéticas

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 19 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 12 de Febrero 1977

P. a.

JAIME ISERN

P. p.



Firmado: JESUS PICAZO