

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 A 1
21	459494	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	- 4 JUN. 1977	

28 FEB. 1978

CONCEDIDA
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
--	--	--

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA -----
------------------------	---	---

64 TITULO DE LA INVENCION

"Procedimiento de preparaci3n de hidroxii-a-aminobencilpenicilina"

71 SOLICITANTE (S)

D. ANTONIO LUIS PALOMO COLL

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

calle Maestro P3rez Cabrero, n3m 7, BARCELONA

72 INVENTOR (ES)

Da. Asunci3n Esteve Bianchini y D. Antonio Luis Palomo Coll

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

M. Curell Sufiol

R-2958-21

P. A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

5. solicitada en España a favor de D. ANTONIO LUIS PALOMO COLL,
de nacionalidad española, domiciliado en calle Maestro Pérez
Cabrero núm. 7, BARCELONA, por "Procedimiento de preparación
de hidroxí- α -aminobencilpenicilina" - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

10. La presente invención se relaciona con un procedi-
miento de obtención de hidroxí- α -aminobencilpenicilinas, con
cretamente el p-hidroxí derivado conocido como amoxicilina,
antibiótico de interés en medicina y veterinaria. - - - - -

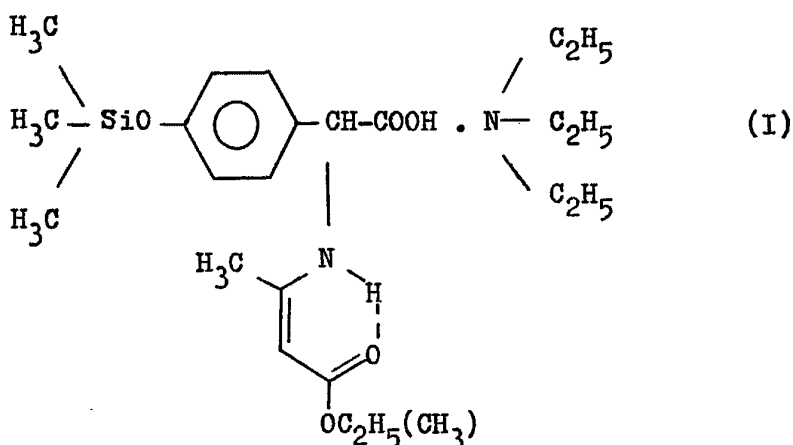
15. Los procedimientos descritos en la literatura téc-
nica utilizan la p-hidroxí-C-fenilglicina con grupo amino
protegido, preferentemente como enamina y transformando estas
sales sódicas o potásicas en anhídridos mixtos mediante los
métodos clásicos del cloruro de pivaloilo o cloroformatos
de alquilo como el de etilo. También se ha preconizado el
uso del cloruro-hidrocloruro del aminoácido. Estos compuestos
luego se hacen reaccionar con el ácido 6-amino penicilánico

(6-APA). - - - - -

- Estos métodos presentan inconvenientes que se reflejan en el rendimiento y pureza del antibiótico debido a la presencia de la función hidroxilo libre, causando reacciones secundarias indeseables y al uso de bases pirídicas de difícil eliminación y que contaminan al antibiótico. La insolubilidad de los derivados de la p-hidroxi-C-fenilglicina en solventes orgánicos, en particular las sales de enamina en cloruro de metileno, dificultan la reacción y producen en consecuencia bajos rendimientos de transformación. También es sabido que en la preparación de anhídridos alquiloformícos de sales de enamina de p-hidroxi-C-fenilglicina se forman 1,3-oxazolidín-5-onas con rendimientos del 70-90%, operando a -20° (Gupta; Synthesis, 724, 1975). Así, no sólo se producen bajos rendimientos en amoxicilina, alcanzándose un máximo de un 90% en peso respecto al ácido 6-aminopenicilánico (6-APA), además con el uso de compuestos pirídicos, resulta el antibiótico contaminado. Es sabido que una sal potásica de enamina de la p-hidroxi-C-fenilglicina, derivada del acetilacetato de etilo o metilo, es insoluble en cloruro de metileno y otros solventes orgánicos, por lo que la formación del anhídrido procede con dificultad y bajo rendimiento dando lugar a transformaciones indeseables con participación de la función hidroxilo. Asimismo, ha sido comunicado en la literatura que con el anhídrido trifluoracético se producen derivados del pirrol (Gupta; Synthesis, 726, 1975). - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Ahora se ha descubierto que la protección del hidroxilo fenólico y la formación de sales solubles en cloruro de metileno es un hecho importante y fundamental en la tecnología del proceso de preparación de amoxicilina, para lograr mejores rendimientos y elevada pureza; es decir, se ha conseguido preparar el compuesto de la siguiente fórmula I, el cual -

5.



10.

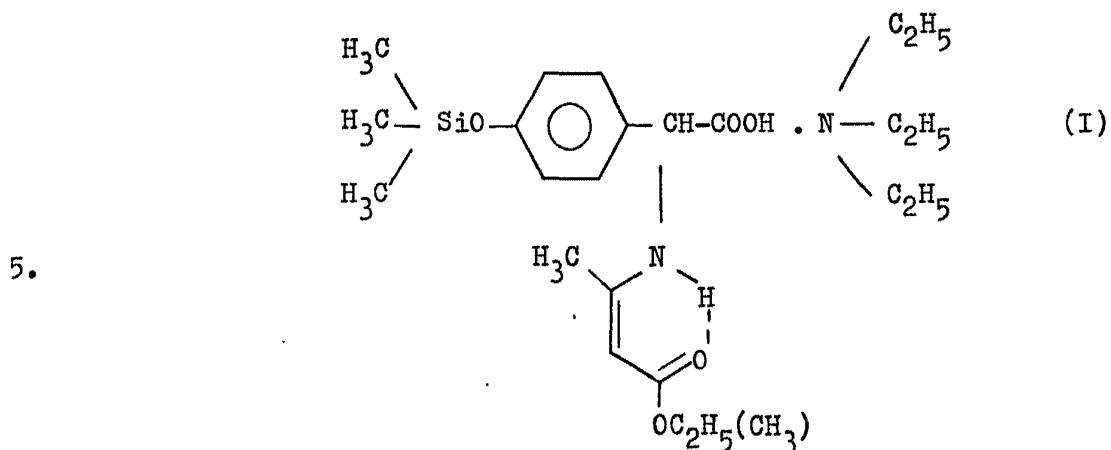
con un cloruro de pivaloilo, cloruro de 2-etilhexanoilo o un cloroformiato de alquilo de uno a siete átomos de carbono, forma el correspondiente anhídrido mixto y que a continuación mediante tratamiento con una sal de trietilamina (TEA) o el éster trimetilsilílico del 6-APA, produce un intermedio, que por hidrólisis origina el antibiótico. - - - - -

15.

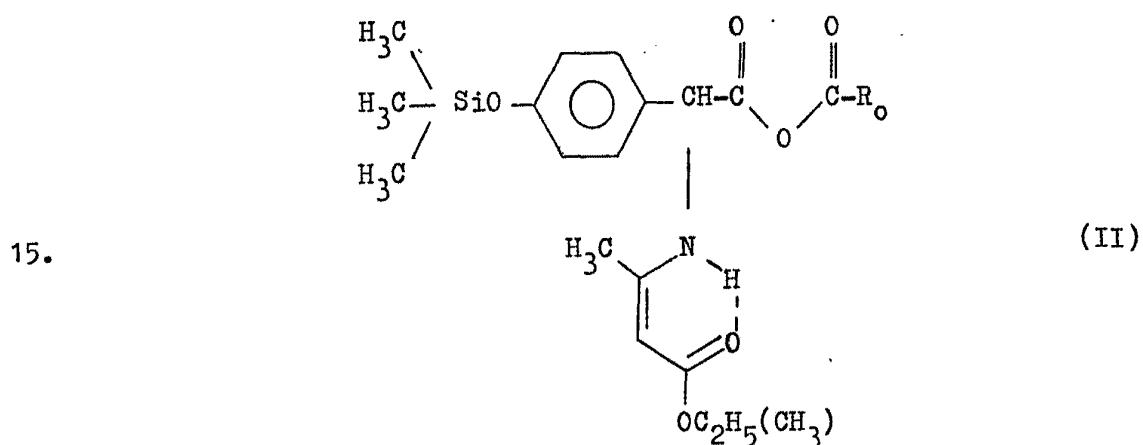
Así pues la invención tiene por objeto un procedimiento que se caracteriza porque el producto de transformación entre D(-)p-hidroxi-C-fenilglicina, acetilacetato de etilo o metilo y trietilamina, se hace reaccionar con 3-trimetilsilil-

20.

-2-oxazolidinona para obtener un compuesto de fórmula (I) - -



10. el cual se hace reaccionar con un compuesto seleccionado del grupo del cloruro de pivaloilo, cloruro de 2-etilhexanoilo y cloroformiato de alquilo para obtener un compuesto de la fórmula general (II) - - - - -

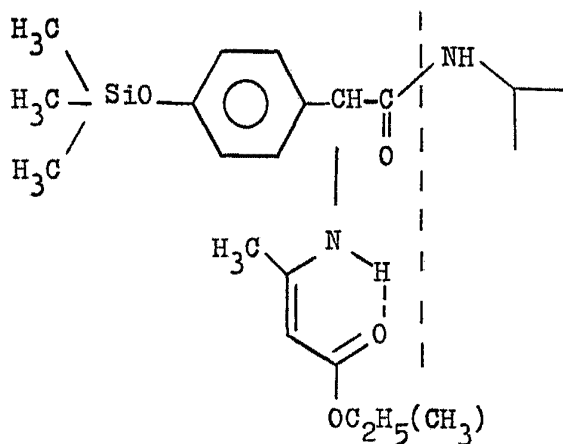


donde R₀ puede representar un grupo alcohoxi de bajo peso mo-

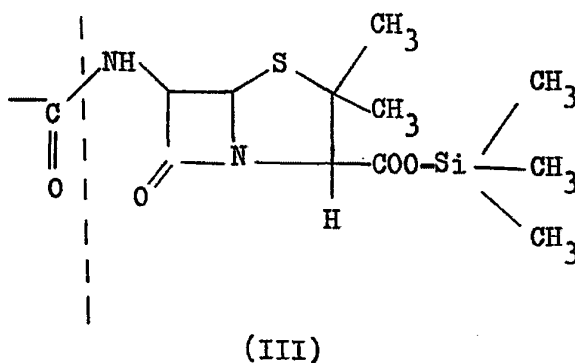
lecular o un grupo alquilo de cuatro a nueve átomos de carbono y que, a continuación, se hace reaccionar con una sal de trietilamina o preferentemente el éster trimetilsilílico del ácido 6-aminopenicilánico para obtener un compuesto intermedio de la siguiente fórmula (III) - - - - -

5.

10.



15.

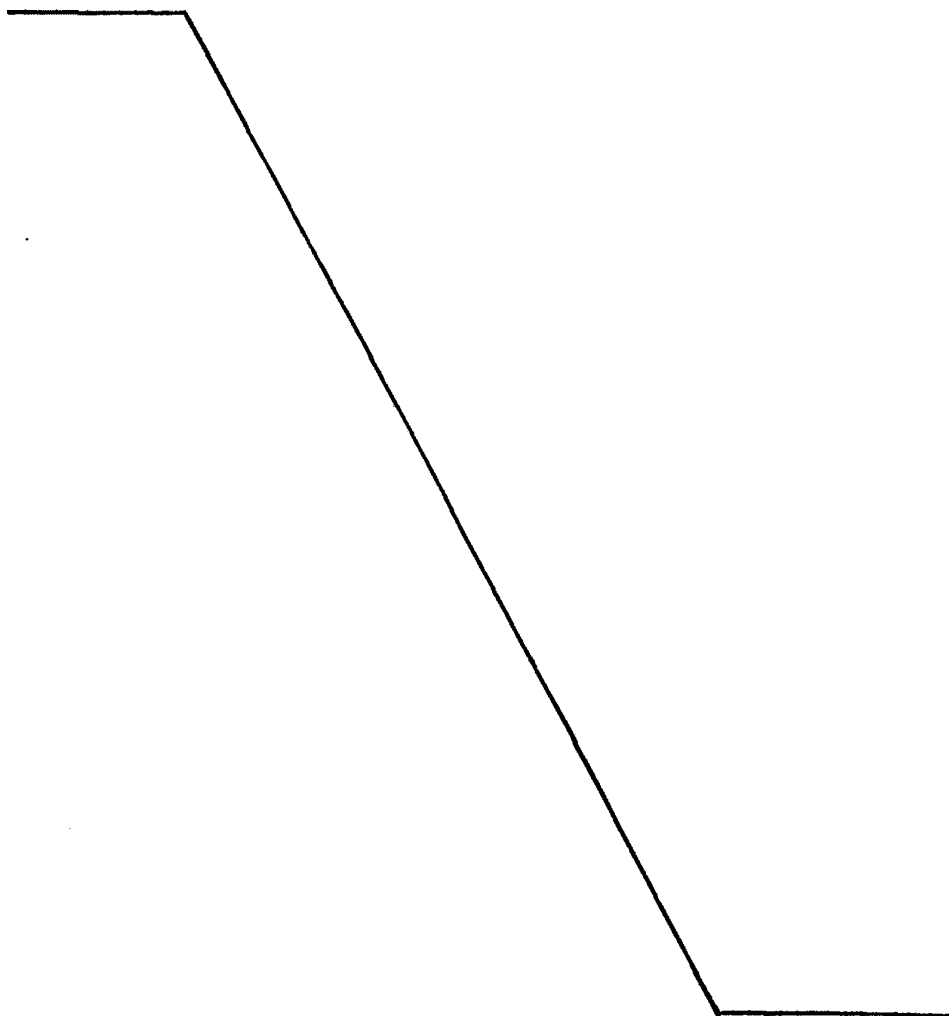


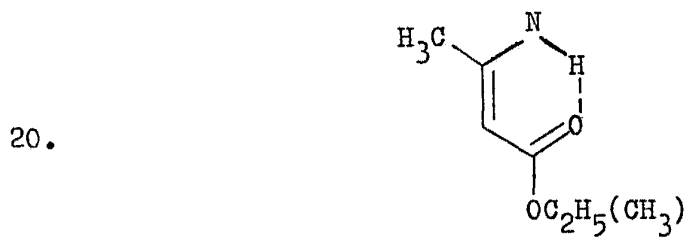
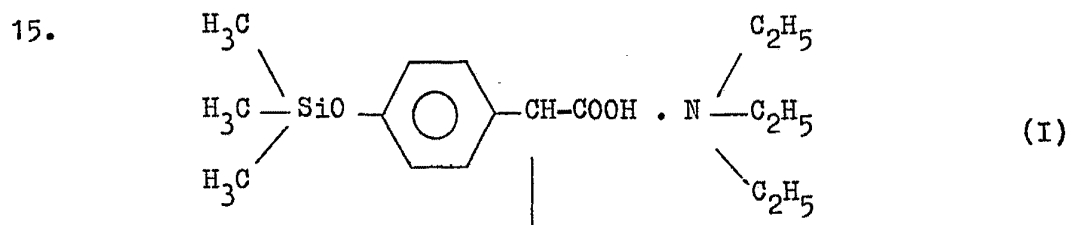
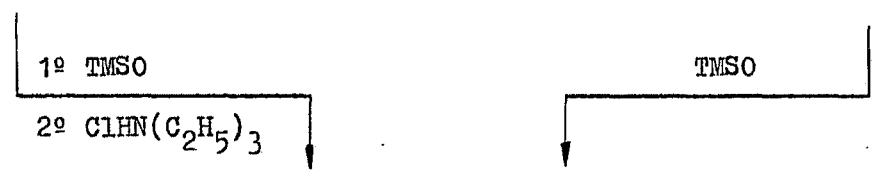
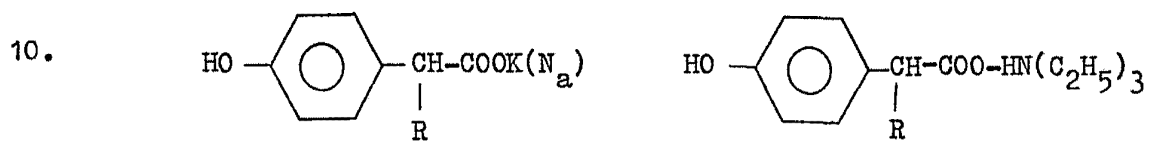
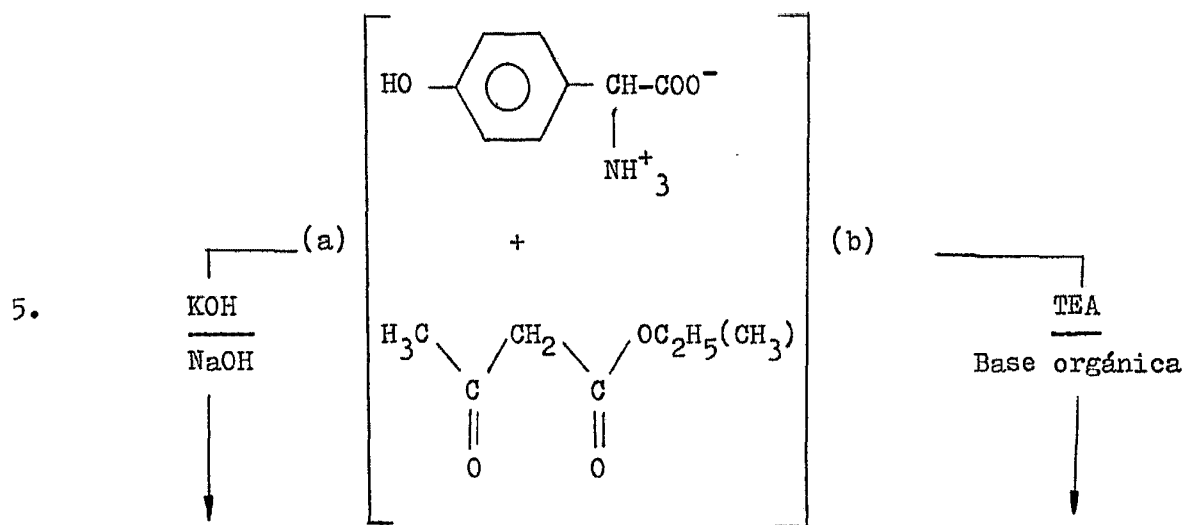
(III)

el cual mediante agua y ácido a pH = 0,6 rinde una solución de amoxicilina de donde se aísla el antibiótico mediante pre-

cipitación a pH = 3,30 a 4,20. - - - - -

5. Los nuevos compuestos intermedios del proceso y el correspondiente a la fórmula (I), se preparan indistintamente, según expresa el esquema siguiente, a través de las secuencias (a) ó (b), y en los que R representa la fracción estructural enamina, por ejemplo, derivada del acetilacetato de etilo o metilo: - - - - -





- De acuerdo con la secuencia (a), el tratamiento previo de la sal sódica o potásica con una 3-trialquilsilil-2-oxazolidinona, por ejemplo 3-trimetilsilil-2-oxazolidinona (TMSO), resulta la protección del hidroxilo fenólico en la forma de trimetilsililoxi derivado, que se conduce adecuadamente en cloruro de metileno. A continuación se hace reaccionar con un equivalente de hidrocioruro de trietilamina produciendo una solución del compuesto de fórmula I. Similar, es la preparación de otras sales de bases orgánicas como la N-etilmorfolina y N-metilpiperidina. Mediante la secuencia (b), la sal de trietilamina intermedia se prepara calentando a suave reflujo la solución alcohólica por ejemplo etanol, metanol o isopropanol, del acetilacetato de etilo o metilo, con p-hidroxi-C-fenilglicina. Después de evaporar el solvente a presión reducida y el residuo disuelto en cloruro de metileno y en presencia de TMSO, se obtiene el producto de fórmula I. Análogamente se preparan las sales de N-metilmorfolina y N-etilpiperidina. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.

- Son conocidos diferentes reactivos sililantes, en las técnicas de sililación, sin embargo han resultado ser inoperantes para lograr la protección correcta del hidroxilo fenólico, mostrando ser inespecíficos o produciendo subproductos que interfieren en la reacción de formación del anhídrido mixto. Así el trimetilclorosilano, causa un bloque de la función carboxilo y alteración de la enamina junto mezclas de ácido e hidroxilo libre presentes en el medio de reacción, el
- 20.
- 25.

hexametildisilazano produce amoníaco, la trimetilsilildietilamina forma dietilamina el BSA (bistrimetilsililacetamida libera sililacetamida, el trimetilsililimidazol, imidazol, todas ellas incompatibles con los reactivos de preparación de anhídridos mixtos. En cambio el TMSO ha resultado ser específico para la preparación del compuesto de fórmula I, siendo el subproducto de la reacción, 2-oxazolidinona, compuesto inerte, no tóxico y de fácil eliminación por su solubilidad en agua.-

Otro resultado sorprendente se ha revelado en la reacción entre un equivalente de cada uno de los productos p-hidroxibenzilglicina, trietilamina y acetilacetato de etilo en metanol, operando de forma similar a los métodos descritos y que utilizan hidróxido sódico o potásico, los cuales han sido impracticables originando productos de descomposición en lugar del compuesto deseado y que en cambio se logró fácilmente al utilizar dos equivalentes de base orgánica terciaria, sin producirse descomposición. - - - - -

En la secuencia del proceso, la reacción del producto de fórmula I, con un cloruro de ácido preferentemente el de pivaloilo o un cloroformiato de alquilo de bajo peso molecular, como el de etilo, forman el anhídrido mixto, donde no es posible la participación del hidroxilo que ha sido previamente bloqueado. De los N-sililderivados descritos, por ejemplo, patentes española nº 411.867, austríaca nº 327.223, estadounidense nº 3.947.465, francesa nº 74.05700 e inglesa

- nº 1411725, son además adecuados para el objeto de la invención, la N-terc. butildimetilsilil-2-oxazolidinona y la N-triisopropilsilil-2-oxazolidinona preparadas de forma idéntica al procedimiento de las patentes mencionadas. Según la
5. naturaleza hidrocarbonada de los grupos enlazados al átomo de silicio, brindan una más intensiva protección, de forma tal, que los compuestos de fórmula I con grupos terc. butildimetilsililoxi y triisopropilsililoxi en lugar de trimetilsililoxi, no son alterados por la presencia del agua, deben ser escindidos mediante la presencia de ácidos inorgánicos, preferentemente el ácido clorhídrico. - - - - -
- 10.

- El efecto de la hidrólisis ácida, se manifiesta en la eliminación simultánea de ambos grupos protectores, función hidroxilo y amino, o la escisión alternativa primero de una
20. mayor proporción del grupo enamina seguido de la liberación del grupo hidroxilo. En cambio la función carboxilo bloqueada con trimetilsilil éster, resulta rápidamente liberada por la simple acción del agua. Una forma práctica de realizar todos los desbloquamientos, consiste en adicionar una solución acuosa
25. sa-ácida de manera que el medio alcance un pH entre 0,55 a 0,65 y de la fase acuosa decantada, la amoxicilina es precipitada a pH 3,30-4,20. En el caso del grupo protector clordimetilsililoxi, es suficiente con la adición de agua para alcanzar el pH óptimo de hidrólisis, liberándose la función amino
25. además del hidroxilo. - - - - -

Para facilitar la comprensión de las ideas expues-

tas se describen seguidamente unos ejemplos de realización de la invención, los cuales, dado su carácter ilustrativo, deberán ser considerados como desprovistos de todo alcance limitativo respecto de la protección legal que se solicita. - - -

5. EJEMPLO 1

Se agita durante 40 minutos a 20-25°C una suspensión de sal potásica del ácido D(-) p-hidroxi-N(1-etoxicarbonil-2-propenil)- α -aminofenilacético (15,10 gr.; 4,76 cmol) en cloruro de metileno (30 ml.), dimetilacetamida (7,5 ml.) y 3-trimetilsilil-2-oxazolidinona (TMSO) (7,5 ml.), resultando una masa de color claro y fluída. Enfriada a -20°C, se adiciona de una vez cloruro de pivaloílo (5,74 gr.) en cloruro de metileno (5 ml.) y la temperatura de reacción se controla de -10° a -7°C durante 60 minutos. A la masa translúcida formada, y a la temperatura de -32°C, se le adiciona gradualmente (30 minutos) una solución preparada con ácido 6-aminopenicilánico (6-APA) (8,650 gr.; 4 cmol), cloruro de metileno (80 ml.), trietilamina (TEA) (0,5 ml) y TMSO (20 ml.); luego se mantiene en agitación a la misma temperatura, durante 90 minutos. A continuación se adiciona de una vez agua (50 ml.) y ácido clorhídrico concentrado (5 ml.), agitándose a la temperatura de 0 a 5°C, el pH se lleva a 0,55-0,65. Después de 45 a 60 minutos, se decanta la fase acuosa, se ajusta a pH = 4,16 con solución de amoníaco y se adiciona isopropanol (20 ml.), precipitando amoxicilina, que transcurridos 60 minutos de agita-

ción a 5°C, es aislada por filtración, lavado y secado, rindiendo 14,70 gr. del antibiótico (relación 1:1,70 respecto al 6-APA). - - - - -

EJEMPLO 2

5. Una suspensión de sal potásica del ácido D(-) p-hidroxi-N(1-metoxicarbonil-2-propenil)- α -aminofenilacético (3,607 gr.; 1,19 cmol), cloruro de metileno (25 ml.), dimetil acetamida (2,5 ml.) y TMSO (1,82 ml.), es agitada a temperatura ambiente (20-25°C) durante 45 minutos y a continuación
10. se adiciona hidrocioruro de trietilamina (1,63 gr., 1,19 cmol), resultando después de 15 minutos una solución translúcida, que es enfriada a -20°C y se adiciona cloruro de pivaloilo (1,45 ml.; 1,2 cmol) en cloruro de metileno (1,25 ml.) y una gota de trietilamina. La mezcla de reacción se tiene agitando entre
15. -10 a -7°C durante 60 minutos. Luego se procede a la adición de una solución de 6-APA (1 cmol) preparada según el ejemplo 1 y en las condiciones allí especificadas; se continúa de forma idéntica, aislando 3,25 gr. de amoxicilina (relación 1:1,50 respecto al 6-APA). - - - - -

20. EJEMPLO 3

Siguiendo el ejemplo 2 y substituyendo el metoxicarbonilderivado por el correspondiente etoxicarbonil (3,77 gr.; 1,19 cmol) y la solución del 6-APA trimetilsilil éster por sal de trietilamina de 6-APA (preparada de la forma usual) re

sulta amoxicilina con idéntico rendimiento. - - - - -

EJEMPLO 4

5. Siguiendo el ejemplo 1, se adiciona primero en la fase de sililación TMSO (7,0 ml.) y luego hidrocioruro de trietilamina (6,52 gr.; 4,76 cmol), substituyendo a continuación el cloruro de pivaloilo por cloroformiato de etilo (5,38 ml.; 4,6 cmol) controlando la temperatura a -10°C durante 30 minutos, luego se vierte TMSO (7,30 ml.). Se enfría a -35°C y prosigue de idéntica forma, rindiendo amoxicilina (12,11 gr.)
10. (relación 1:1,40 respecto al 6-APA) - - - - -

EJEMPLO 5

Siguiendo el ejemplo 4 y substituyendo el cloroformiato de etilo por el cloruro de 2-etilhexanoilo, se aísla amoxicilina (11,26 gr.), relación 1:1,45 respecto al 6-APA. -

15. EJEMPLO 6

20. Una suspensión de D(-) p-hidroxi-C-fenilglicina (3,34 gr.; 2 cmol) en etanol 99,5% (50 ml.) trietilamina (5,44 ml.; 4 cmol) y acetilacetato de etilo (4,28 gr.; 4 cmol), se calentó con agitación a suave reflujo, resultando después de 60 minutos una solución completa. A continuación el disolvente y exceso de TEA fue evaporada a presión reducida (p.r.) y el aceite residual (9,4 gr.) se disolvió un cloruro de metileno (20 ml) conteniendo TMSO (3,0 ml.), agitando durante 30

5. minutos a temperatura ambiente. A continuación se enfría a -15°C y se adiciona de una vez cloruro de pivaloilo (2,4 ml.; 2 cmol) en cloruro de metileno (2,5 ml.) y una gota de solución trietilamina, se deja alcanzar -10 a -8°C y se tiene 45 minutos en agitación. Luego es enfriada a -30°C y gradualmente se vierte una solución de 6-APA éster trimetilsilílico (2 cmol) preparada según el ejemplo 1. Seguidamente la mezcla de reacción se trata como en dicho ejemplo, aislándose amoxicilina (6,90 gr.); relación 1:1,60 respecto al 6-APA. - - - - -

10. EJEMPLO 7

Siguiendo el ejemplo anterior y substituyendo el etanol por metanol y la trietilamina por N-metilmorfolina, rin de amoxicilina con rendimiento similar. - - - - -

EJEMPLO 8

15. La suspensión de sal potásica del ácido D(-) p-hidroxi-N(1-etoxicarbonil-2-propenil)- α -amino-fenilacético (6,342 gr.; 2,0 cmol) en cloruro de metileno (25 ml), dimetilformamida (3 ml.) y N-triisopropilsilil-2-oxazolidinona (4,80 gr.; 2 cmol). Se agitó a 35°C durante 60 minutos. A continuación se
20. añade hidrocloreuro de trietilamina (3,26 gr.; 2,38 cmol) resultando una solución que es enfriada a -15°C y seguidamente tratada como en el ejemplo 1, es aislada la amoxicilina con rendimiento similar. - - - - -

EJEMPLO 9

25. Siguiendo el ejemplo anterior y substituyendo la

N-triisopropilsilil-2-oxazolidinona por N-terc. butildimetil-silil-2-oxazolidinona (4,10 gr.; 2 cmol), es aislada la amoxicilina con rendimiento similar. - - - - -

EJEMPLO 10

5. Una suspensión de D(-) p-hidroxifenilglicina (6,68 gr; 4 cmol) en etanol (75 ml) con acetilacetato de etilo (8,56 gr.; 8 cmol) y N-etilpiperidina (11,0 gr.; 8 cmol), es calentada a suave reflujo con agitación, resultando una solución que, después de 1,5 horas, se enfría en baño de agua-hielo y
10. los cristales formados se aíslan por filtración; lavados con isopropanol y secados, rinde, 12,8 gr. de sal de N-etilpiperidina del ácido D(-) p-hidroxi-N(1-etoxicarbonil-2-propenil)- α -aminofenilacético, en prismas aciculares con F = 142-144°C
15. (d) y $\left[\alpha \right]_D^{20} = + 97,5^\circ\text{C}$ (c = 4% en H₂O; con el tiempo la actividad óptica disminuye; $\left[\alpha \right]_D^{20} = -68$ a -70°C (c = 1% en ClH 1N). Efectuada la preparación substituyendo el etanol por metanol resulta una solución en 30 minutos, de donde evaporando el
20. solvente a p.r., se adiciona isopropanol (50 ml.) produciéndose un precipitado microcristalino que después de 120 minutos en baño de agua-hielo, es filtrado, lavado con isopropanol y secado, rindiendo el idéntico compuesto con rendimiento del 92,5% a 96% del teórico. - - - - -

A la suspensión de esta sal de N-etilpiperidina (8,3 gr., 2,2 cmol) en cloruro de metileno (15 ml.), dimetil-

- formamida (3,75 ml.), se adiciona TMSO (3,0 ml.) resultando una solución que es agitada durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se enfría a -15°C y adiciona de una vez la solución de cloruro de pivaloilo (2,66 ml.; 2,2 cmol) en cloruro de metileno (2,5 ml.) y N-metilmorfolina (0,1 ml.). Se deja alcanzar la temperatura de -10 a -7°C , manteniendo la mezcla en agitación durante 60 minutos. Luego se enfría a -32°C y adiciona en 30 minutos otra solución de 6-APA (4,325 gr; 2 cmol) preparada como en el ejemplo 1. Después de 90 minutos de reacción, se añade agua (25 ml), ClH concentrado hasta $\text{pH} = 0,67$ y se agita 30 minutos. La fase acuosa decantada es ajustada a $\text{pH} = 3,6$ con amoníaco, precipitando amoxicilina, finalmente se ajusta a $\text{pH} = 4,16 - 4,20$, se deja 60 minutos en agitación a $0-5^{\circ}\text{C}$ y el sólido, filtrado, lavado con isopropanol-agua y después acetona, rinde el antibiótico (7,0 gr.); relación 1:1,6 respecto al 6-APA. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.

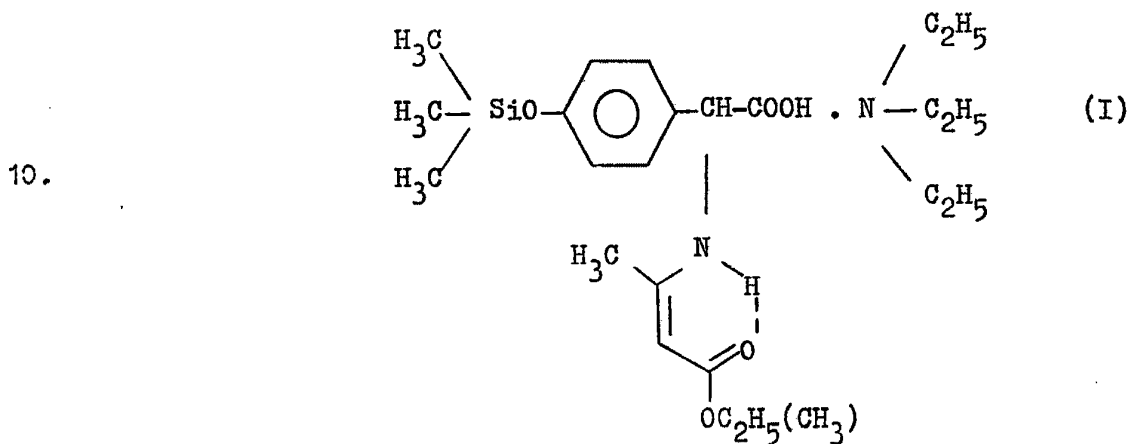
Descritas convenientemente las características de la invención, se hace constar que en la misma se podrán introducir cuantas modificaciones pueda aconsejar la experiencia, siempre que con ello no se modifique su esencialidad. - - - -

20.

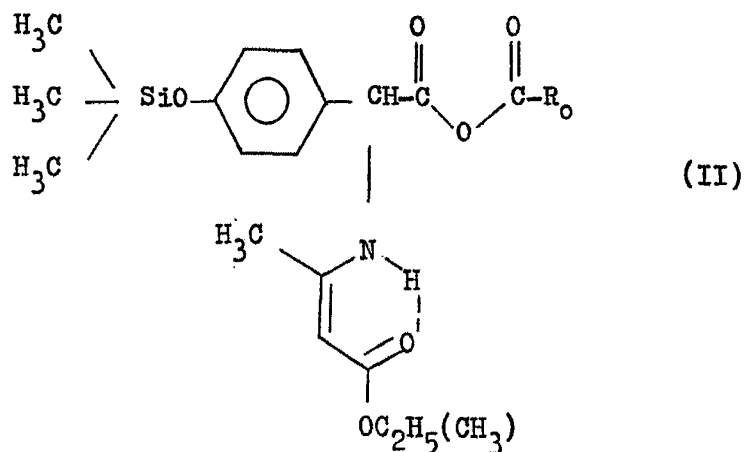
A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -

REIVINDICACIONES

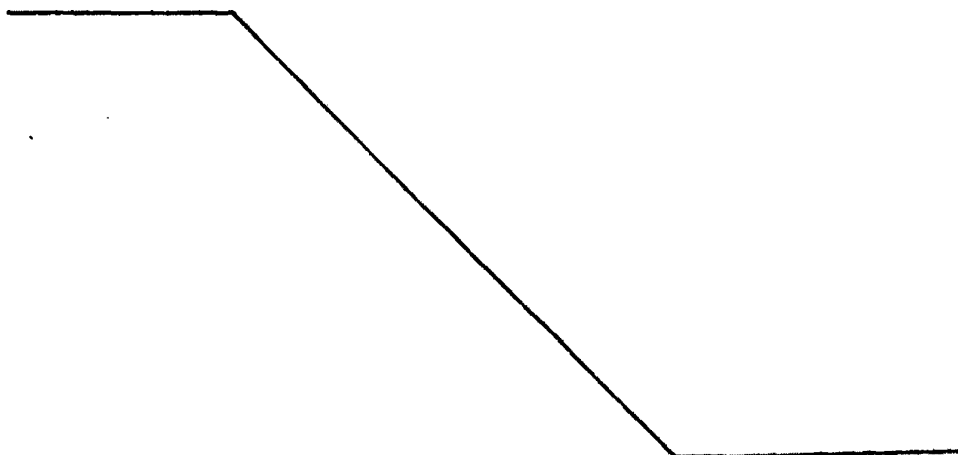
1.- Procedimiento de preparación de hidroxí- α -amino
bencilpenicilina, caracterizado porque el producto de trans-
formación entre D(-) p-hidroxí-C-fenilglicina, acetilacetato
de etilo o metilo y trietilamina se hace reaccionar con 3-tri-
5. metilsilil-2-oxazolidinona para obtener el compuesto de la si-
guiente fórmula I - - - - -



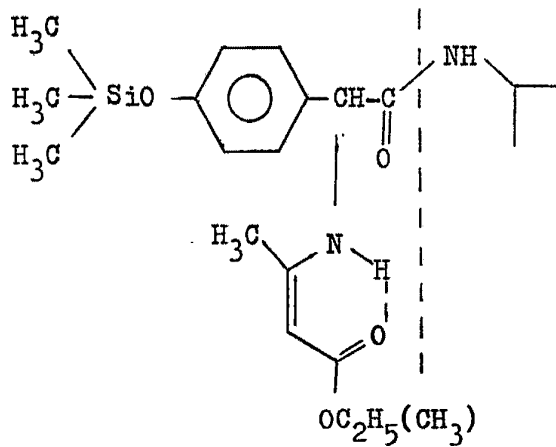
15. el cual se hace reaccionar con un compuesto seleccionado del
grupo del cloruro de pivaloilo, cloruro de 2-etilhexanoilo y
cloroformiato de alquilo para obtener un compuesto de la si-
guiente fórmula II - - - - -



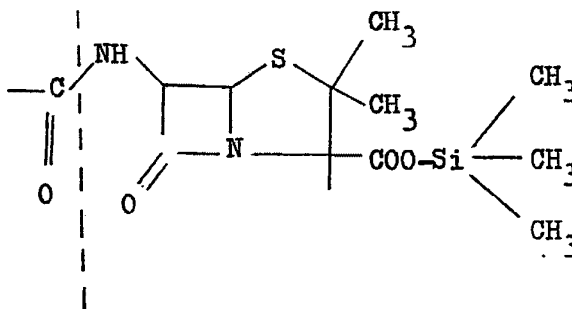
10. donde R₀ puede representar un grupo alcohoxi de bajo peso molecular o un grupo alquilo de cuatro a nueve átomos de carbono y que a continuación se hace reaccionar con una sal de trietilamina o preferentemente el éster trimetilsilílico del ácido 6-aminopenicilánico para obtener un intermedio de la siguiente fórmula III - - - - -



5.



10.



(III)

el cual mediante agua y ácido a pH = 0,6 rinde una solución de amoxicilina de donde se aisla el antibiótico mediante precipitación a pH = 3,30 a 4,20. - - - - -

15.

2.- Procedimiento de preparación de hidroxí- α -amino bencilpenicilina, según la reivindicación anterior, caracterizado porque el producto de transformación entre la D(-)

5. p-hidroxi-C-fenilglicina, acetilacetato de etilo e hidróxido sódico o potásico, se hace reaccionar primero con 3-trimetilsilil-2-oxazolidinona y luego hidrocloreto de trietilamina, para obtener un compuesto de la fórmula I, el cual se hace reaccionar con un cloruro de ácido o un cloroformiato para formar un compuesto de la fórmula II que seguidamente se hace reaccionar con una solución en cloruro de metileno del ácido 6-aminopenicilánico como sal de trietilamina o éster trimetilsilílico produciendo con éste un compuesto de la fórmula III, de donde con agua-ácido y ajuste a pH 3,30 a 4,20 se aísla amoxicilina. - - - - -
- 10.

- 3.- Procedimiento de preparación de hidroxí- α -aminobencilpenicilina, según la reivindicación primera, caracterizado porque el producto de transformación entre la D(-) p-hidroxi-C-fenilglicina, acetilacetato de etilo e hidróxido sódico o potásico, se hace reaccionar primero con 3-trimetilsilil-2-oxazolidinona y luego con un cloruro de ácido o un cloroformiato para obtener un compuesto de la fórmula II, el cual se hace reaccionar con una solución de ácido 6-aminopenicilánico como sal de trietilamina o éster trimetilsilílico en cloruro de metileno, produciendo con éste, un compuesto de la fórmula III, de donde con agua-ácido y ajuste a pH 3,30 a 4,2 se aísla el antibiótico amoxicilina. - - - - -
- 15.
- 20.

- 4.- Procedimiento de preparación de hidroxí- α -aminobencilpenicilina, según la reivindicación primera, caracteri-
- 25.

zado por utilizar una N-trialquilsilil-2-oxazolidinona como la terc. butildimetilsilil-2-oxazolidinona o la triisopropilsilil-2-oxazolidinona, para obtener el correspondiente compuesto derivado de fórmula I, el cual se hace reaccionar primero con un cloruro de ácido o un cloroformiato de alquilo y el producto resultante se combina con una solución de ácido 6-aminopenicilánico como sal de trietilamina o éster trimetilsilílico, que a continuación es sometido a una hidrólisis y de donde se aísla amoxicilina mediante ajuste de la fase acuosa a pH comprendido entre 3,30 y 4,20. - - - - -

5.

10.

5.- Procedimiento de preparación de hidroxí- α -aminobencilpenicilina, según la reivindicación primera, caracterizado porque se hace reaccionar una N-alquilsilil-2-oxazolidinona con la enamina de D(-) p-hidroxi-C-fenilglicina como sal de una base orgánica terciaria de hasta ocho átomos de carbono y el producto de conversión en anhídrido mixto se hace reaccionar a continuación con una solución de clorodimetilsililcarboxi derivado del ácido 6-aminopenicilánico, para obtener amoxicilina. - - - - -

15.

20.

6.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE HIDROXI- α -AMINOBENCILPENICILINA" - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de veintidós hojas foliadas y me-

canografiadas por una sola de sus caras.

MADRID - 4 JUN. 1977

A.A. M. CURELL SUÑEZ

Abel Suárez