



ah

19 ES	21	NUMERO	482.986/7	10 AI
	22	FECHA DE PRESENTACION	30-7-79	

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
970.704	18-12-78	Estados Unidos
4.780	19-1-79	" "
21.852	19-3-79	" "

64 FECHA DE PUBLICIDAD	65 CLASIFICACION INTERNACIONAL	66 PATENTE DE LA QUE ES DIVISION
	C07D 499/46; C07F 7/18; A61K 31/43, 31/695	

68 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS SILILADOS DE FENICILINA.

71 SOLICITANTE (S)

BRISTOL-MYERS COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

345 Park Avenue, NEW YORK, N.Y. 10022 - ESTADOS UNIDOS

72 INVENTOR (ES)

Derek Walker; Herbert H. Silvestri; Chester Sapino y David A. Hohnson, todos de nacionalidad estadounidense.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1           Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para  
la producción de agentes antibacterianos de la clase común-  
mente denominada penicilinas semisintéticas y, preferiblemen-  
te, de la subclase caracterizada por un grupo  $\alpha$ -amino en la  
5           cadena lateral acílica de la posición 6 como en la ampicilina  
y la amoxicilina.

          La primera penicilina comercial con un grupo  $\alpha$ -amino en  
la cadena lateral 6-acilamido fué la ampicilina, que es el  
ácido 6-(D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -fenilacetamido)penicilánico (véase la  
10           patente estadounidense n° 2.985.648).

          La amoxicilina es un agente antibacteriano utilizado en  
la terapia humana y comercializado en forma de trihidrato del  
ácido libre (es decir, el zwitterion). Está descrita, por  
ejemplo, en la memoria de la patente británica 978.178, J.  
15           Chem.Soc. (London), pág. 1920-1922 (1971) y Antimicrobial  
Agents and Chemotherapy - 1970, págs. 407-430 (1971). Su  
nombre químico es ácido 6-[D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(p-hidroxifenil)ace-  
tamido]-penicilánico.

          El uso de hidroclouros de cloruros de aminoácidos para  
20           preparar estas penicilinas ha sido descrito en la literatura  
de patentes, por ejemplo en las patentes británicas 938.321  
y 959.853, en condiciones anhidras (en esta última patente,  
durante la acilación se protegía el grupo carboxilo del áci-  
do 6-aminopenicilánico con un grupo sililo, como también se  
25           indica en la patente británica 1.008.468 y en la patente es-  
tadounidense 3.249.622) y en la patente británica 962.719  
en acetona acuosa fría. Estas penicilinas son aminoácidos  
anfóteros y, por lo tanto, en su aislamiento (por ejemplo,  
30           como se indica en las patentes estadounidenses 3.157.640 y  
3.271.389) se hace uso de ciertas aminas secundarias alifáti-

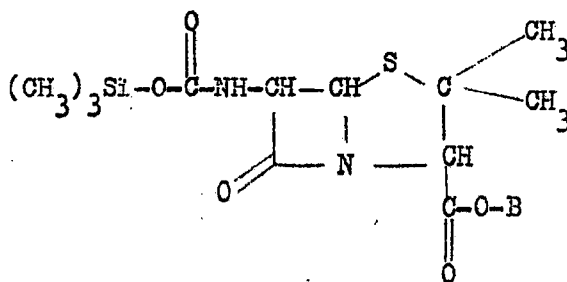
1 cas asimétricas de cadena ramificada (frecuentemente denomi-  
nadas resinas amínicas líquidas) que anteriormente se habían  
utilizado en el aislamiento del ácido 6-aminopenicilánico  
que también es un aminoácido anfótero (véase la patente es-  
5 tadounidense 3.008.956). Se encuentran descritos métodos me-  
jorados de aislamiento y purificación de estas penicilinas,  
por ejemplo, en la patente estadounidense 3.180.862 a tra-  
vés de los  $\alpha$ -naftalensulfonatos y en la patente estadouniden-  
se 3.198.804 a través del aislamiento intermedio y subsiguie[n]  
10 te hidrólisis fácil de la hetacilina.

El uso de un grupo sililo para proteger al grupo car-  
boxilo de una penicilina natural durante la escisión quími-  
ca a ácido 6-aminopenicilánico está descrito en la patente  
estadounidense 3.499.909. El uso de ácido 6-aminopeniciláni-  
15 co sililado durante la acilación anhídrica con hidrocruros de  
cloruros de aminoácidos ha sido descrito en numerosas paten-  
tes, v.g. en las patentes estadounidenses 3.479.018,  
3.595.855, 3.654.266, 3.479.338 y 3.487.073. Algunas de es-  
tas patentes también describen el uso de resinas amínicas  
20 líquidas. Véanse también las patentes estadounidenses  
3.912.719, 3.980.637 y 4.128.547.

La patente británica 1.339.605 contiene diversos ejem-  
plos específicos detallados de la preparación de amoxicilina  
por reacción de un derivado sililado del ácido 6-aminopeni-  
25 cilánico con un derivado reactivo (incluido el hidrocruoro  
del cloruro) del ácido D-(-)- $\alpha$ -amino-p-hidroxifenilacético  
cuyo grupo amino está protegido, posterior separación del  
grupo o grupos sililo por hidrólisis o alcoholisis y des-  
pués, si es posible, recuperación de la amoxicilina, habi-  
30 tualmente en forma de trihidrato cristalino. Así, se obtiene

1 amoxicilina cristalina en el Ejemplo 1 por precipitación  
isoelectrica a partir de una solución acuosa, por ejemplo  
a pH 4,7. Presumiblemente la purificación se consigue en  
5 este ejemplo disolviendo el producto crudo (antes de la pre-  
cipitación isoelectrica) en agua a un pH ácido, v.g. 1,0  
(por ejemplo en ácido clorhídrico acuoso) en presencia de un  
disolvente orgánico no miscible con agua como metil isobutil  
cetona (4-metilpentan-2-ona). En la patente estadounidense  
10 3.674.776 se utiliza prácticamente el mismo procedimiento.

Esta invención proporciona un procedimiento para la  
producción de una penicilina convencional, que consiste en  
hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

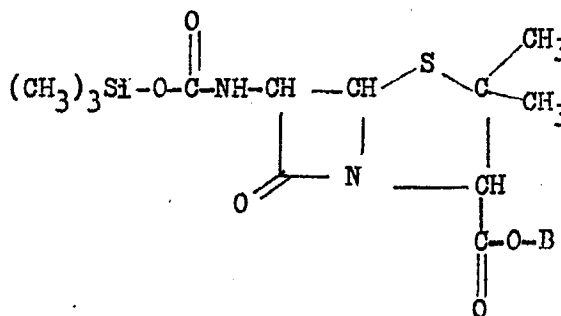


20 donde B es un grupo éster protector fácilmente escindible,  
seleccionado entre el grupo formado por trimetilsililo, benz-  
hidrilo, bencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo, tricloro-  
etilo, fenacilo, acetnilo, metoximetilo, 5-indanilo, 3-fta-  
lidilo, 1-[(etoxicarbonil)oxi]etilo, pivaloiloximetilo y  
25 acetoximetilo, en un disolvente orgánico inerte anhidro y  
preferiblemente en cloruro de metileno, preferiblemente en  
presencia de una base débil que es de preferencia óxido de  
propileno y preferiblemente a una temperatura superior a  
-10°C y todavía mejor de -8°C a +20°C, preferiblemente de  
30 0° a 20°C y aún mejor alrededor de 20°C, con un peso apro-  
ximadamente equimolecular de un cloruro de ácido o de un hi-

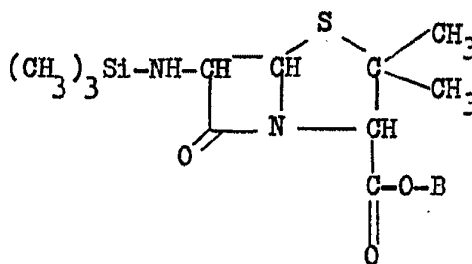
1 drocloruro de cloruro de ácido, siendo agregado este último  
preferiblemente poco a poco a la solución del primero y después,  
si se desea, convertir el grupo B en hidrógeno.

5 Una penicilina convencional tal como se define aquí  
es una penicilina que ha sido descrita previamente en la li-  
teratura científica o de patentes, incluidos sus resúmenes.

De acuerdo con esta invención, también se proporciona  
un procedimiento para la producción del compuesto de fór-  
mula:



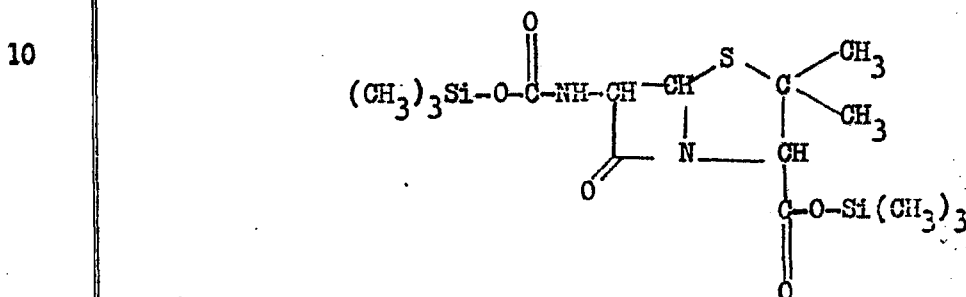
15 donde B es un grupo éster protector fácilmente escindible,  
seleccionado entre el grupo formado por trimetilsililo, benz-  
hidrilo, bencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo, tricloro-  
etilo, fenacilo, acetonoilo, metoximetilo, 5-indanilo, 3-fta-  
20 lidilo, 1-[(etoxicarbonil)oxi]etilo, pivaloiloximetilo y  
acetoximetilo, cuyo procedimiento consiste en agregar dióxido  
de carbono seco gaseoso a una solución de un compuesto de  
fórmula:



30 donde B tiene el significado dado anteriormente, en un disol-

1       vente orgánico inerte anhidro, preferiblemente cloruro de metileno, a la temperatura ambiente o a una temperatura comprendida entre 0° y 100°C hasta que la reacción es completa.

5       Además, como realización preferida de esta invención, se proporciona un procedimiento para la producción de un ácido 6- $\alpha$ -aminoarilacetamidopenicilánico, preferiblemente ampicilina o amoxicilina, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

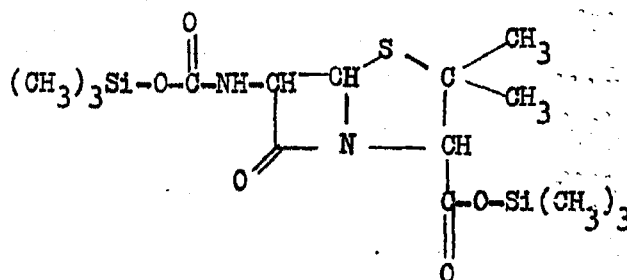


15       en un disolvente orgánico inerte anhidro, preferiblemente en cloruro de metileno, preferiblemente en presencia de una base débil que es de preferencia óxido de propileno y preferiblemente a una temperatura superior a -10°C, todavía mejor entre -8°C y +20°C, preferiblemente entre 0°C y 20°C y  
20       aún mejor alrededor de 20°C, con una cantidad aproximadamente equimolecular de un hidrocioruro de cloruro de D-(-)- $\alpha$ -aminoarilacetilo, preferiblemente hidrocioruro de cloruro de D-(-)-2-fenilglicilo o hidrocioruro de cloruro de D-(-)-2-p-hidroxifenilglicilo, respectivamente, siendo preferiblemente  
25       agregado este último poco a poco a la solución del primero.

30       Una de las características sorprendentes del nuevo procedimiento es la estabilidad de la solución anhidra de acilación. Esta puede mantenerse durante largos periodos de tiempo incluso a la temperatura ambiente sin descomposición observable de la molécula de penicilina. Esto contrasta con el com

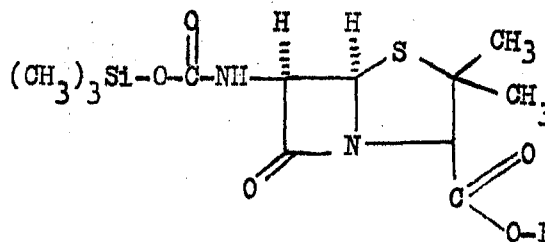
1 portamiento de las soluciones de acilación en los procedimientos descritos antes de ahora. Esta ventaja de la estabilidad nos permite efectuar la reacción de acilación a temperaturas mucho más altas (utilizamos la temperatura ambiente) que  
5 las empleadas normalmente en la manufactura de ampicilina que habitualmente son inferiores a 0°C y típicamente son del orden de unos -10°C.

También se proporciona, como realización preferida, un procedimiento para la producción del compuesto de fórmula:



15 que consiste en agregar dióxido de carbono gaseoso seco a una solución de 6-trimetilsililaminopenicilanato de trimetilsililo en un disolvente orgánico inerte anhidro, preferiblemente cloruro de metileno, a la temperatura ambiente o a una temperatura comprendida entre 0°C y 100°C, hasta que la reacción  
20 es completa.

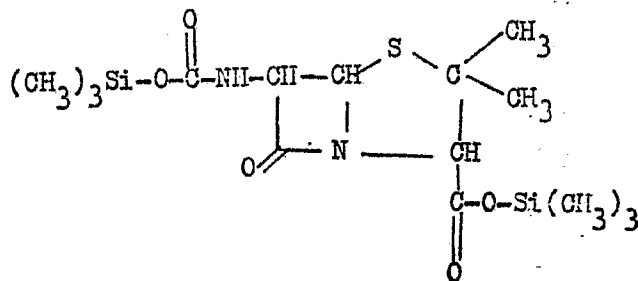
También se proporciona como realización de esta invención un compuesto de fórmula:



30 donde B es un grupo éster protector fácilmente escindible o

1 más preferiblemente un grupo éster protector fácilmente es-  
cindible seleccionado entre el grupo formado por trimetilsililo,  
benzhidrilo, bencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo,  
5 tricloroetilo, fenacilo, acetono, metoximetilo, 5-indanilo,  
3-ftalidilo, 1-[(etoxicarbonil)oxi]etilo, pivaloiloximetilo  
y acetoximetilo.

También se proporciona como realización preferida el  
compuesto de fórmula:



En esta memoria, nos referiremos a este compuesto me-  
diante diversos nombres triviales como carbamato bis-silila-  
do de 6-APA, SCA, éster TMS 6-trimetilsililoxicarbonilpeni-  
cilánico y  $\text{TMSO}_2\text{C.APA.TMS}$ .

20 La propia existencia de este compuesto es sorprendente  
debido al conocido hecho de que la reacción del 6-APA con  
dióxido de carbono destruye al 6-APA y produce ácido 8-hi-  
droxipenicilánico como puede verse en la patente estadouni-  
dense 3.225.033.

25 La clave de la obtención de rendimientos cuantitativos  
de éster trimetilsilílico de ácido 6-trimetilsililoxicarbo-  
nilaminopenicilánico ( $\text{TMSO}_2\text{C.APA.TMS}$ ) reside en producir com-  
pletamente en un primer caso el precursor 6-APA-bis-TMS. Es-  
to se ha conseguido haciendo reaccionar 6-APA con hexametil-  
disilazano (HMDS) de acuerdo con el siguiente esquema:

30



1 vencionales conocidos en este campo e ilustrados en las descripciones de las patentes estadounidenses 3.912.719, 3.980.637 y 4.128.547 y en las de otras patentes y publicaciones en ellas citadas.

5 Los cloruros de ácido utilizados en los ejemplos dados a continuación pueden ser sustituidos por diversos cloruros de ácido para producir penicilinas convencionales.

Así, el haluro de acilo puede seleccionarse para introducir cualquier grupo acilo deseado en la posición 6-amino como es sabido en este campo, por ejemplo por la patente estadounidense 3.741.959. Así, es posible introducir radicales acilo específicos entre los que se encuentran, aunque sin quedar limitados a ellos, los definidos en las siguientes fórmulas generales:

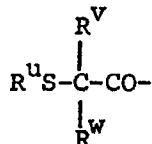
15 (i)  $R^u C_n H_{2n} CO-$ , donde  $R^u$  es arilo (carbocíclico o heterocíclico), cicloalquilo, arilo sustituido, cicloalquilo sustituido o un grupo heterocíclico no aromático o mesoiónico y n es un número entero de 1 a 4. Son ejemplos de este grupo el fenilacetilo, fenilacetilo sustituido, v.g. fluorfenilacetilo, nitrofenilacetilo, aminofenilacetilo, acetoxifenilacetilo, metoxifenilacetilo, metofenilacetilo o hidroxifenilacetilo; N,N-bis(2-cloroetil)aminofenilpropionilo; tien-3- y -3-acetilo; 4-isoxazolilo y 4-isoxazolilacetilo sustituido; piridilacetilo; tetrazolilacetilo o un grupo sidnonacetilo. El grupo 4-isoxazolilo sustituido puede ser un grupo 3-aril-5-metilisoxazol-4-ilo, siendo el grupo arilo, por ejemplo, fenilo o halofenilo, v.g. cloro- o bromo-fenilo. Un grupo acilo de este tipo es el grupo 3-o-clorofenil-5-metil-isoxazol-4-il-acetilo.

20  
25  
30 (ii)  $C_n H_{2n+1} CO-$ , donde n es un número entero de 1 a 7.

1 El grupo alquilo puede ser lineal o ramificado y, si se de-  
sea, puede estar interrumpido con un átomo de oxígeno o azu-  
fre o sustituido, por ejemplo, con un grupo ciano. Son ejem-  
5 plos de estos grupos el cianoacetilo, hexanoflo, heptanoflo,  
octanoflo y butiltioacetilo.

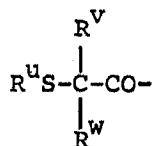
(iii)  $C_nH_{2n-1}CO-$  donde n es un número entero de 2 a 7.  
El grupo puede ser lineal o ramificado y si se desea, puede  
estar interrumpido con un átomo de oxígeno o azufre. Un ejem-  
plo de dicho grupo es el aliltioacetilo.

10 (iv)



donde  $R^U$  tiene el significado definido bajo (i) y además pue-  
de ser bencilo y  $R^V$  y  $R^W$ , que pueden ser iguales o diferen-  
15 tes, representan cada uno de ellos hidrógeno, fenilo, benci-  
lo, fenetilo o alquilo inferior. Son ejemplos de estos gru-  
pos el fenoxiacetilo, 2-fenoxi-2-fenilacetilo, 2-fenoxipropio-  
nilo, 2-fenoxibutirilo, benciloxicarbonilo, 2-metil-2-fenoxi-  
propionilo, p-cresoxiacetilo y p-metiltiofenoxiacetilo.

20 (v)



donde  $R^U$  tiene el significado definido bajo (i) y, además,  
puede ser bencilo y  $R^V$  y  $R^W$  tienen el significado definido  
25 en (iv). Son ejemplos de estos grupos el S-feniltioacetilo,  
S-clorofeniltioacetilo, S-fluorfeniltioacetilo, piridiltio-  
acetilo y S-benciltioacetilo.

(vi)  $R^U Z(CH_2)_m CO-$ , donde  $R^U$  tiene el significado defi-  
nido bajo (i) y, además, puede ser bencilo; Z es un átomo  
30 de oxígeno o azufre y m es un número entero de 2 a 5. Un

1 ejemplo de este grupo es el S-benciltiopropionilo.

(vii)  $R^uCO-$ , donde  $R^u$  tiene el significado definido bajo (i). Son ejemplos de estos grupos el benzofilo, benzofilo sustituido (v.g. aminobenzofilo), 4-isoxazolil-carbonilo y 5 4-isoxazolil-carbonilo sustituido, ciclopentanocarbonilo, sidnoncarbonilo, naftofilo y naftofilo sustituido (v.g. 2-etoxinaftofilo), quinoxalinilcarbonilo y quinoxalinincarbonilo sustituido (v.g. 3-carboxi-2-quinoxalinilcarbonilo). Otros 10 sustituyentes posibles del grupo benzofilo son alquilo, alcoxi, fenilo o fenilo sustituido con carboxi, alquilamido, cicloalquilamido, alilamido, fenil(alquil inferior)amido, morfolinocarbonilo, pirrolidinocarbonilo, piperidinocarbonilo, tetrahidropiridino, furfurilamido o N-alquil-N-anilino, o sus derivados, y estos sustituyentes pueden encontrarse 15 en las posiciones 2 o 2 y 6. Son ejemplos de estos grupos benzofilo sustituidos el 2,6-dimetoxibenzofilo, 2-bifenilcarbonilo, 2-metilamidobenzofilo y 2-carboxibenzofilo. Cuando el grupo  $R^u$  representa un grupo 4-isoxazolilo sustituido, los sustituyentes pueden ser los descritos bajo el epigrafe (i). 20 Son ejemplos de estos grupos 4-isoxazolilo los grupos 3-fenil-5-metil-isoxazol-4-il-carbonilo, 3-o-clorofenil-5-metil-isoxazol-4-il-carbonilo y 3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-isoxazol-4-il-carbonilo.

25 (viii)  $R^u-CH-CO-$   
                  |  
                  X

donde  $R^u$  tiene el significado definido bajo (i) y X es amino, amino sustituido (v.g. acilamido o un grupo obtenido por 30 reacción del grupo amino y/o uno o varios grupos de la 7-cadena lateral con un aldehído o cetona, v.g. acetona, metil-etilcetona o acetoacetato de etilo), hidroxí, carboxi, car-

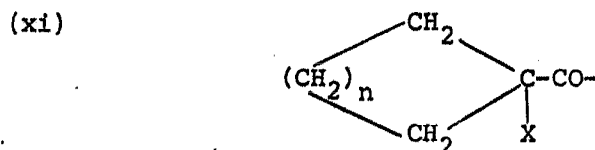
1 boxi esterificado, triazolilo, tetrazolilo, ciano, halógeno,  
 5 aciloxi (v.g. formiloxi o alcanoiloxi inferior) o un grupo  
 hidroxil esterificado. Son ejemplos de estos grupos acilo los  
 grupos  $\alpha$ -aminofenilacetilo,  $\alpha$ -carboxifenilacetilo y 2,2-di-  
 metil-5-oxo-4-fenil-1-imidazolidinilo.



10 donde  $R^X$ ,  $R^Y$  y  $R^Z$ , que pueden ser iguales o diferentes, pue-  
 den representar cada uno de ellos alquilo inferior, fenilo  
 o fenilo sustituido. Un ejemplo de este grupo acilo es el  
 trifenilcarbonilo.



15 donde  $R^U$  tiene el significado definido bajo (i) y además  
 puede ser hidrógeno, alquilo inferior o haloalquilo inferior  
 e Y representa oxígeno o azufre. Un ejemplo de este grupo es  
 $Cl(CH_2)_2NHCO$ .



20 donde X tiene el significado definido bajo (viii) y n es  
 un número entero de 1 a 4. Un ejemplo de este grupo acilo  
 es el 1-amino-ciclohexanocarbonilo.

25 (xii) aminoacilo, por ejemplo  $R^WCH(NH_2)(CH_2)_nCO$ , donde  
 n es un número entero de 1 a 10 o  $NH_2.C_nH_{2n}Ar(CH_2)_mCO$ , donde  
 m es 0 o un número entero de 1 a 10 y n es 0, 1 o 2,  $R^W$  es  
 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, aralquilo o carbo-  
 30 xi o un grupo como el definido bajo  $R^U$  anteriormente y Ar  
 es un grupo arileno, v.g. p-fenileno o 1,4-naftileno. En la

1 memoria de la patente británica 1.054.806 se describen ejem-  
plos de estos grupos. Un grupo de este tipo es el grupo p-ami-  
nofenilacetilo. Otros grupos acilo de este tipo son, por  
ejemplo, los  $\delta$ -aminoadipoil-derivados de los aminoácidos na-  
5 turales y de sus derivados, v.g. N-benzoil- $\delta$ -aminoadipoil-  
derivado.

(xiii) Grupos glioxililo sustituido de fórmula  $R^Y \cdot CO \cdot CO$ ,  
donde  $R^Y$  es un grupo alifático, aralifático o aromático, v.g.  
un grupo tienilo, fenilo o fenilo mono-, di- o tri-sustitui-  
10 do, siendo los sustituyentes, por ejemplo, uno o más átomos  
de halógeno (F, Cl, Br o I), grupos metoxi, grupos metilo  
o grupos amino, o un anillo bencénico fusionado.

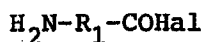
Cuando el grupo acilo que se introduce contiene un gru-  
po amino, puede ser necesario proteger a este último duran-  
15 te las diversas etapas de la reacción. El grupo protector  
es convenientemente un grupo que pueda separarse por hidró-  
lisis sin afectar al resto de la molécula, especialmente a  
los ligandos lactama y 7-amido. El grupo protector del ami-  
no y el grupo esterificante de la posición 4-COOH pueden ser  
20 separados utilizando el mismo reactivo. Un procedimiento ven-  
tajoso consiste en separar ambos grupos en la última fase  
de la secuencia. Los grupos amino protegidos son uretano,  
arilmetil(v.g. tritil)amino, arilmetilenamino, sulfenilamino  
o los tipos de enamina. Los grupos de bloqueo enamínicos son  
25 especialmente útiles en el caso del ácido o-aminometilfenil-  
acético. Estos grupos pueden ser separados en general por  
uno o más reactivos seleccionados entre ácidos minerales  
diluidos, v.g. ácido clorhídrico diluido, ácidos orgánicos  
concentrados, v.g. ácido acético concentrado, ácido tri-  
30 fluoracético y bromuro de hidrógeno líquido a temperaturas

1 muy bajas, v.g.  $-80^{\circ}\text{C}$ . Un grupo protector conveniente es el  
grupo ter-butoxicarbonilo, que se separa fácilmente por hi-  
drólisis con un ácido mineral diluido, v.g. ácido clorhídri-  
co diluido, o preferiblemente con un ácido orgánico fuerte  
5 (v.g. ácido fórmico o ácido trifluoracético), por ejemplo a  
una temperatura de  $0-40^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente a la temperatura  
ambiente ( $15-25^{\circ}\text{C}$ ). Otro grupo protector conveniente es el  
grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo que puede ser escudido  
por un agente como cinc/ácido acético, cinc/ácido fórmico,  
10 cinc/alcoholes inferiores o cinc/piridina.

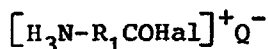
El grupo  $\text{NH}_2$  también puede ser protegido en forma de  
 $\text{NH}_3^+$  utilizando el haluro del aminoácido en forma de sal de  
adición de ácido en condiciones en las que el grupo amino  
permanezca protonado.

15 El ácido utilizado para formar la sal de adición de áci-  
do tiene preferiblemente un  $\text{pK}_a$  (en agua a  $25^{\circ}\text{C}$ ) igual a  
 $X+1$ , donde X es el valor de la  $\text{pK}_a$  (en agua a  $25^{\circ}\text{C}$ ) de los  
grupos carboxi del aminoácido; el ácido es preferiblemente  
monohídrico. En la práctica, el ácido HQ (véase más adelante)  
20 tendrá generalmente un  $\text{pK}_a < 3$ , preferiblemente  $< 1$ .

Se ha hallado que se consiguen resultados especialmente  
interesantes con el procedimiento de esta invención cuando  
el haluro de acilo es una sal de un haluro del aminoácido.  
Los haluros de aminoácidos son de fórmula



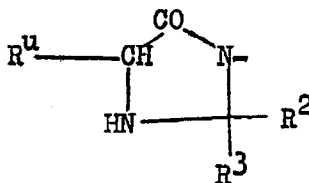
donde  $\text{R}_1$  es un grupo orgánico divalente y Hal es cloruro  
o bromuro. Las sales de estos haluros de aminoácido son de  
fórmula



30 donde  $\text{R}_1$  y Hal tienen el significado definido anteriormente

1 y Q<sup>-</sup> es el anión del ácido HQ con un pK<sub>a</sub> como el definido  
anteriormente. El ácido HQ es preferiblemente un ácido mine-  
ral fuerte como, por ejemplo, un ácido halohídrico como clor-  
hídrico o bromhídrico. Un haluro de aminoácido importante,  
5 debido a los valiosos antibióticos penicilínicos que contie-  
nen el grupo derivado del mismo, es el cloruro de D-N-(α-clo-  
rocarbonil-α-fenil)metilamonio, D-[PhCH(NH<sub>3</sub>)COCl]<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>, al  
que nos referiremos aquí por razones de comodidad como hidro-  
cloruro de cloruro de D-α-fenilglicilo.

10 Las penicilinas obtenidas por el procedimiento de esta  
invención y con el grupo acilamido R<sup>u</sup>CH(NH<sub>2</sub>)CONH-, donde R<sup>u</sup>  
tiene el significado dado anteriormente, pueden hacerse reac-  
cionar con una cetona R<sup>2</sup>.R<sup>3</sup>CO, donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son grupos al-  
quilo inferior (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), para formar compuestos que se cree  
15 que contienen el grupo:

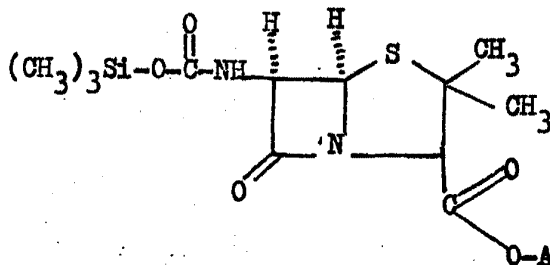


20 Los compuestos de este tipo son hetacilina, sarpicilina,  
p-hidroxihetacilina y sarmoxicilina.

También están incluidos aquí e incorporados por comple-  
to por referencia los grupos acilo descritos en la patente  
estadounidense 4.013.648, columnas 7 a 20 ambas inclusive.

25 Cuando el procedimiento de acilación de esta invención  
se utiliza para producir penicilinas, los productos finales  
son aislados y purificados por los métodos convencionales  
conocidos en este campo.

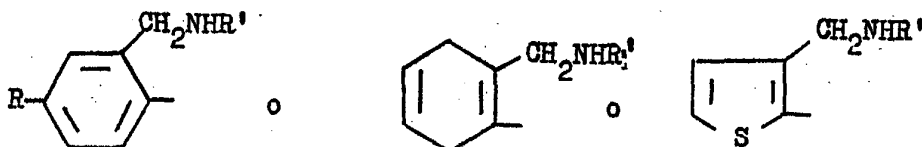
30 Los cloruros de acilo preferidos utilizados en esta  
invención para acilar un compuesto de fórmula:



donde A es  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-$  o un grupo éster protector fácilmente escindible, incluidos los siguientes:

10

a)  $\text{A}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Cl}$ , donde A representa un grupo de fórmula:

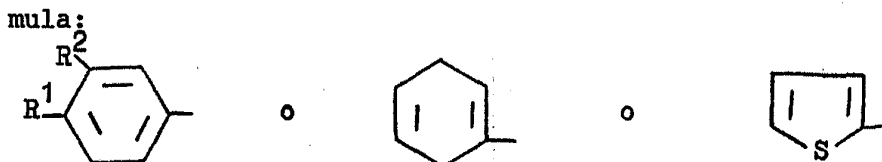


15

donde R es hidrógeno, hidroxilo o metoxi y R' es hidrógeno o metilo y el grupo amino está bloqueado, si se desea, por grupos de bloqueo convencionales, incluida especialmente la protonación;

20

b)  $\text{B}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Cl} \cdot \text{HCl}$ , donde B representa un grupo de fórmula:

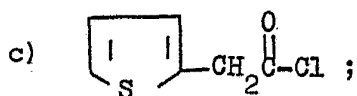


25

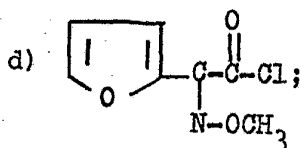
donde  $\text{R}^1$  es hidrógeno, hidroxilo o acetoxi y  $\text{R}^2$  es hidrógeno, cloro o hidroxilo cuando  $\text{R}^1$  es hidroxilo y  $\text{R}^2$  es hidrógeno cuando  $\text{R}^1$  es hidrógeno o acetoxi;

30

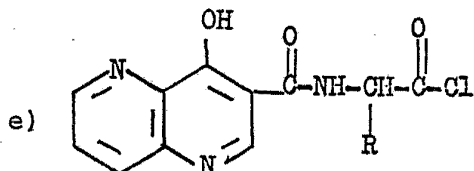
1



5



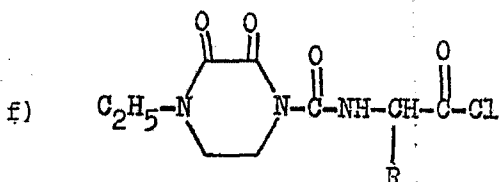
10



15

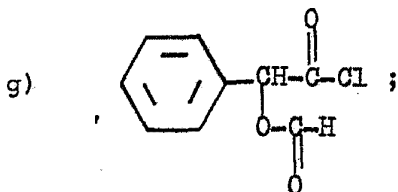
donde R es fenilo, 4-hidroxifenilo, 3,4-dihidroxifenilo o ciclohexa-1,4-dien-1-ilo;

20

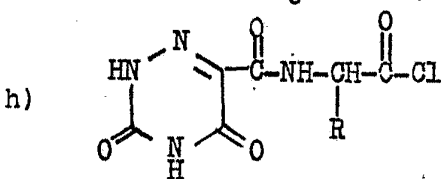


donde R es fenilo, 4-hidroxifenilo, 3,4-dihidroxifenilo o ciclohexa-1,4-dien-1-ilo;

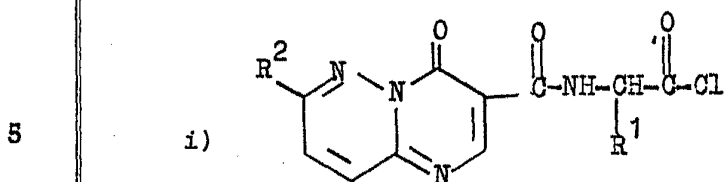
25



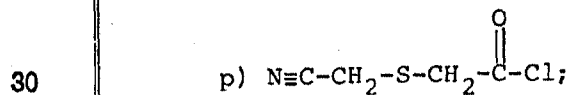
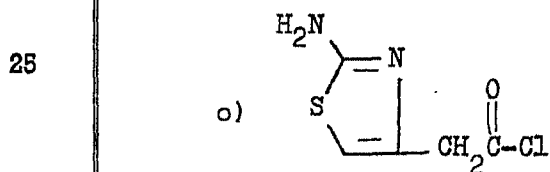
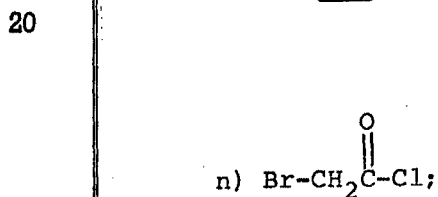
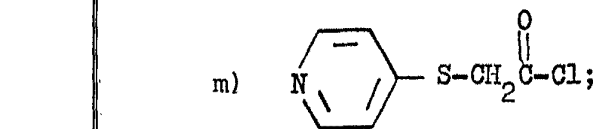
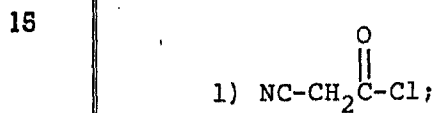
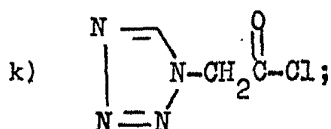
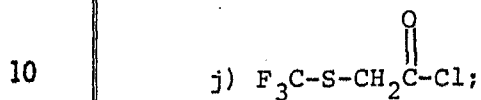
30



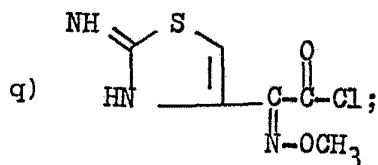
1 donde R es fenilo, 4-hidroxifenilo, 3,4-dihidroxifenilo o  
ciclohexadien-1-ilo;



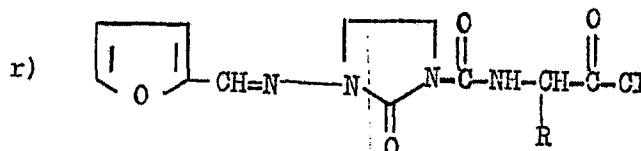
donde R<sup>1</sup> es fenilo, 4-hidroxifenilo, 3,4-dihidroxifenilo o  
ciclohexadien-1-ilo y R<sup>2</sup> es hidrógeno o hidroxilo;



1

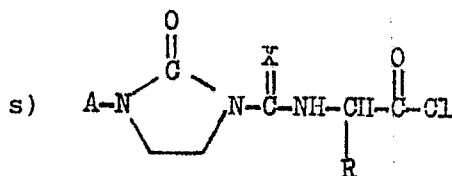


5



10

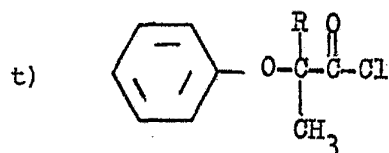
donde R es fenilo, 4-hidroxifenilo, 3,4-dihidroxifenilo o ciclohexadien-1-ilo;



15

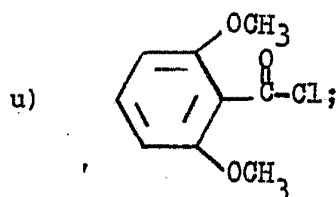
donde A es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o  $\text{CH}_3\text{SO}_2^-$ ; X es oxígeno o azufre y R es fenilo, 4-hidroxifenilo, 3,4-dihidroxifenilo o ciclohexa-1,4-dien-1-ilo;

20

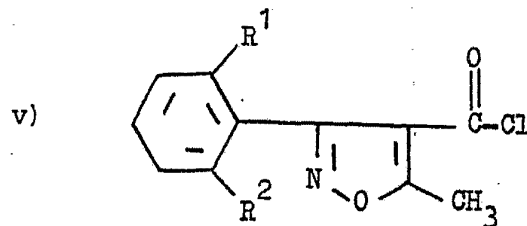


donde R es hidrógeno o metilo;

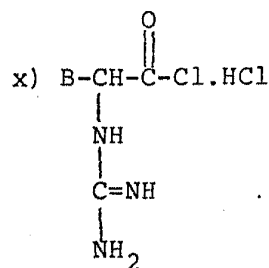
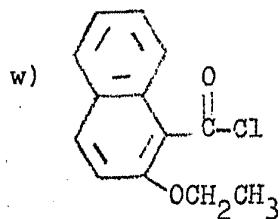
25



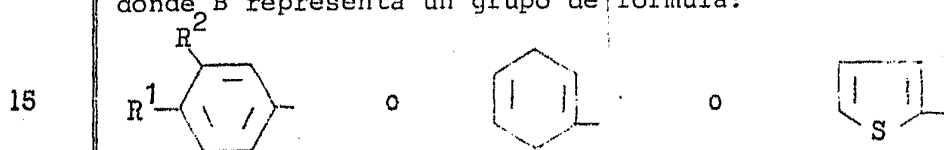
30



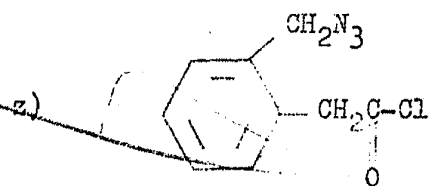
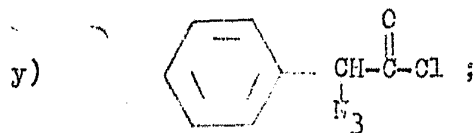
1 donde cada grupo  $R^1$  y  $R^2$  es hidrógeno, cloro o flúor;



donde B representa un grupo de fórmula:

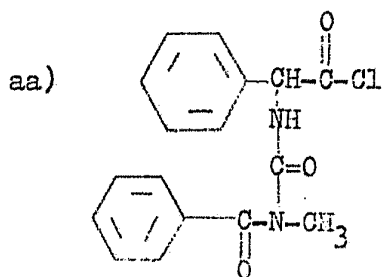


donde  $R^1$  es hidrógeno, hidroxilo o acetoxilo y  $R^2$  es hidrógeno, cloro o hidroxilo cuando  $R^1$  es hidroxilo y  $R^2$  es hidrógeno cuando  $R^1$  es hidrógeno o acetoxilo;

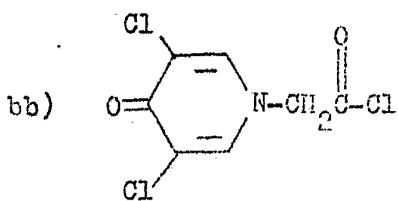


30

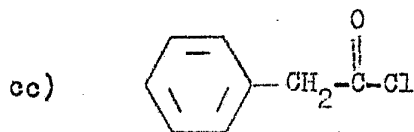
1



5



10

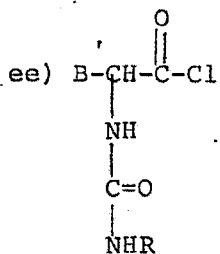


15



20

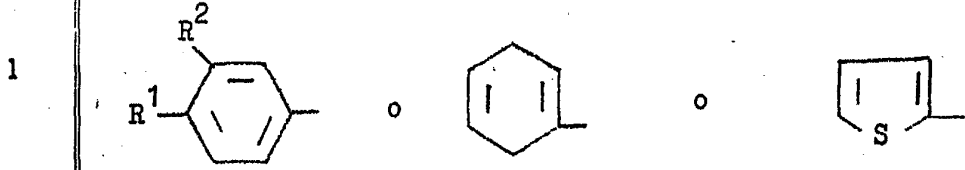
25



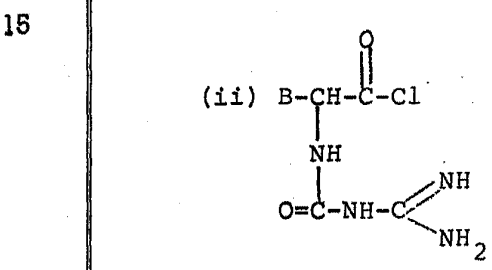
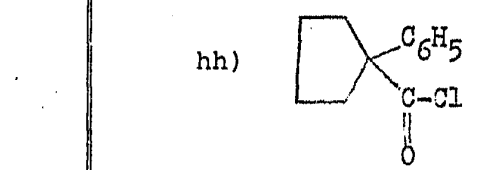
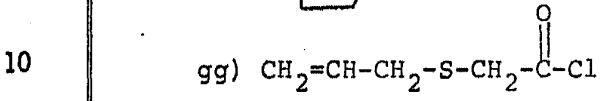
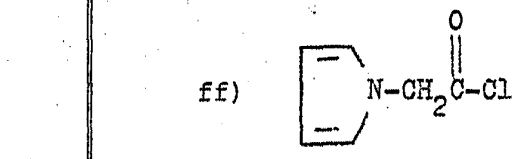
30

donde B representa un grupo de fórmula:

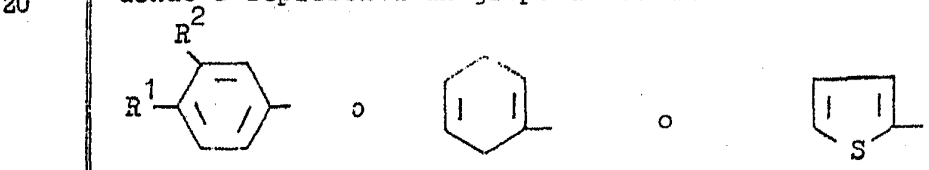
---



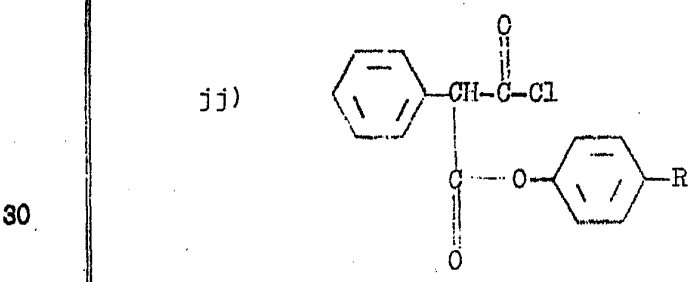
5 donde  $R^1$  es hidrógeno, hidroxí o áctoxi y  $R^2$  es hidrógeno, cloro o hidroxí cuando  $R^1$  es hidroxí y  $R^2$  es hidrógeno cuando  $R^1$  es hidrógeno o áctoxi y  $R$  es hidrógeno o cianometilo;



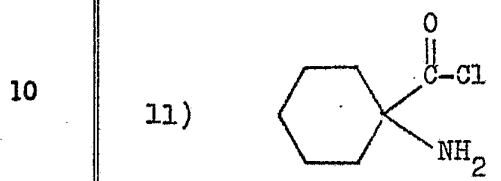
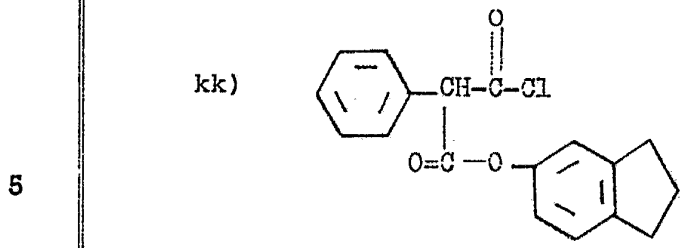
20 donde B representa un grupo de fórmula:



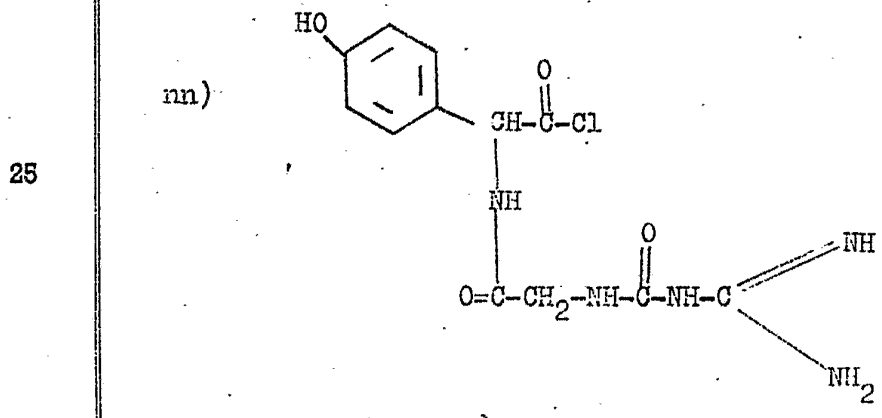
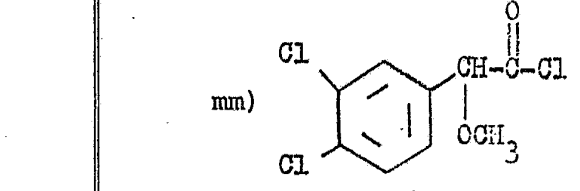
25 donde  $R^1$  es hidrógeno, hidroxí o áctoxi y  $R^2$  es hidrógeno, cloro o hidroxí cuando  $R^1$  es hidroxí y  $R^2$  es hidrógeno cuando  $R^1$  es hidrógeno o áctoxi;



1 donde R es hidrógeno o metilo;

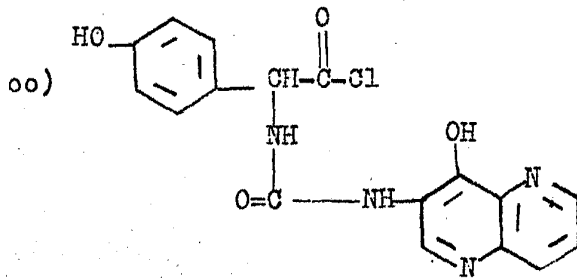


15 y el grupo amino está bloqueado, si se desea, con grupos de bloqueo convencionales, incluida especialmente la protonación;

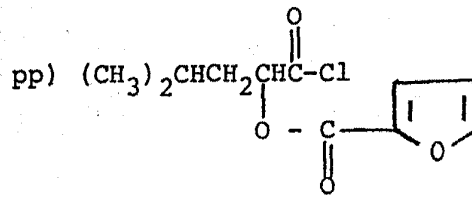


30

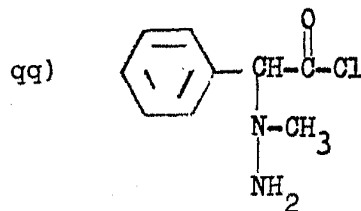
1



5



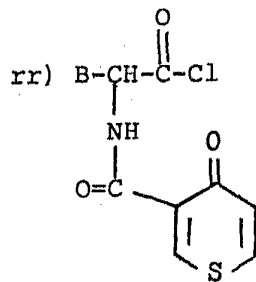
10



15

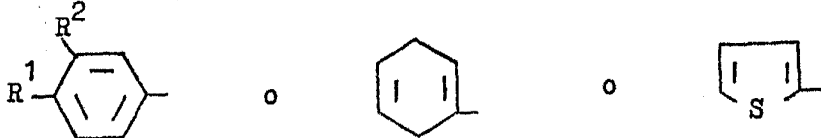
en forma de hidrocioruro, si se desea

20



25

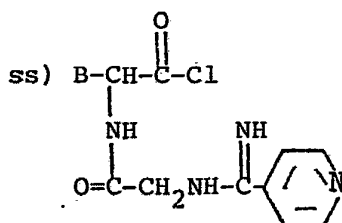
donde B representa un grupo de fórmula:



donde R<sup>1</sup> es hidrógeno, hidroxí o acetoxi y R<sup>2</sup> es hidrógeno, cloro o hidroxí cuando R<sup>1</sup> es hidroxí y R<sup>2</sup> es hidrógeno cuando R<sup>1</sup> es hidrógeno o acetoxi,

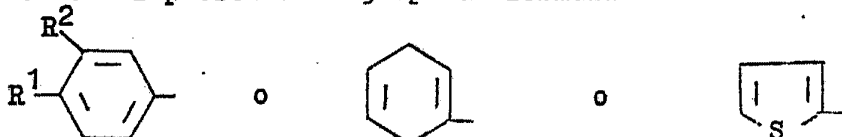
30

1



5

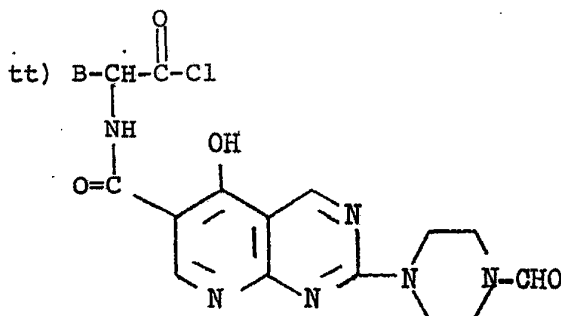
donde B representa un grupo de fórmula



10

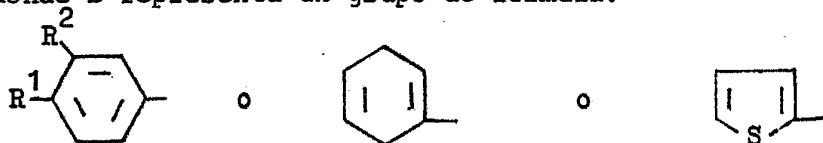
donde R<sup>1</sup> es hidrógeno, hidroxí o acetoxi y R<sup>2</sup> es hidrógeno, cloro o hidroxí cuando R<sup>1</sup> es hidroxí y R<sup>2</sup> es hidrógeno cuando R<sup>1</sup> es hidrógeno o acetoxi;

15



20

donde B representa un grupo de fórmula:



25

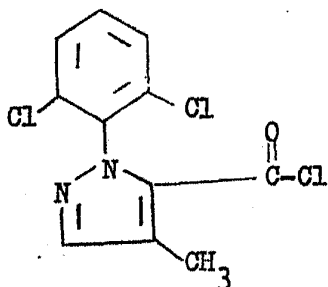
donde R<sup>1</sup> es hidrógeno, hidroxí o acetoxi y R<sup>2</sup> es hidrógeno, cloro o hidroxí cuando R<sup>1</sup> es hidroxí y R<sup>2</sup> es hidrógeno cuando R<sup>1</sup> es hidrógeno o acetoxi;

30

---

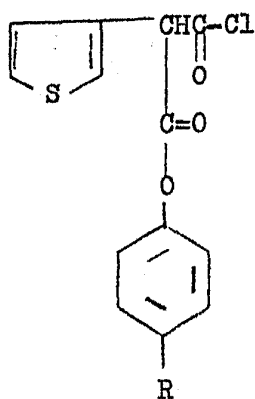
1

uu)



5

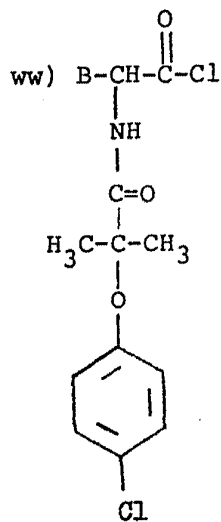
vv)



10

donde R es hidrógeno o metilo;

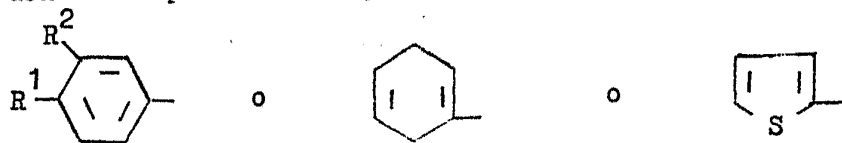
15



20

25

donde B representa un grupo de fórmula:



30

donde  $\text{R}^1$  es hidrógeno, hidroxí o acetoxi y  $\text{R}^2$  es hidrógeno, cloro o hidroxí cuando  $\text{R}^1$  es hidroxí y  $\text{R}^2$  es hidrógeno cuan-

1 do R<sup>1</sup> es hidrógeno o acetoxi.

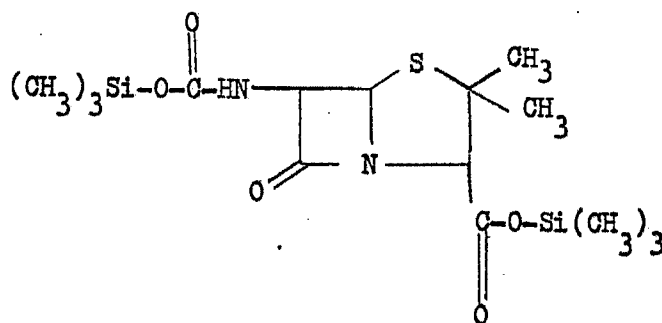
Los cloruros de ácido se preparan normalmente en condi-  
ciones intensas por ejemplo por tratamiento del ácido a re-  
flujo con cloruro de tionilo, pero cuando hay grupos sensibles,  
5 incluidos los grupos de bloqueo sensibles, pueden prepararse  
en condiciones prácticamente neutras por reacción de una sal  
del ácido con cloruro de oxalilo.

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

EJEMPLO 1

10 A una mezcla de ácido 6-aminopenicilánico (6-APA) y  
10 ml de CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 1,13 ml de trimetilclorosilano a una tempe-  
ratura de 25-27°C se añaden gota a gota, a lo largo de 30  
minutos, 1,23 ml de trietilamina. Se continúa agitando duran-  
te 2 horas más. Después se hace borbotear a través de la mez-  
15 cla, durante unas 3 horas, dióxido de carbono gaseoso seco.  
Transcurrido este tiempo, el espectro de RMN (resonancia mag-  
nética nuclear) muestra la presencia de 6-APA con el 60 % de  
los grupos carboxi sililados (SCA), de la siguiente estruc-  
tura:

20



25

30

La mezcla se mantiene en un frigorífico durante la no-  
che. A la mañana siguiente se agregan 0,77 ml de N,N-dimetil-  
anilina y la mezcla se enfría a -8°C. Después se agregan  
1,2 g de hidrocloreuro de cloruro de D-(-)-p-hidroxi-2-fenil-  
glicilo (pureza 79 %), en porciones, como sigue:

<u>Tiempo en minutos</u>	<u>Temperatura, °C</u>	<u>Gramos agregados</u>
0	-8	0,30
20	-4	0,30
40	-4	0,30
60	-4	0,30
120	+8	
220	+15	
310	+20	

Transcurridos los 310 minutos de reacción, la cromatografía en capa fina (TLC) realizada sobre una muestra de la mezcla de reacción utilizando un sistema disolvente constituido por 60 % de acetato de etilo, 20 % de ácido acético y 20 % de agua, indica la presencia de amoxicilina.

A 2 ml de la mezcla de reacción final fría se agregan 1,0 ml de D<sub>2</sub>O. Después de separar por centrifugación, se halla por RMN que la fase acuosa contiene 78 % de amoxicilina y alrededor de 20 % de 6-APA. La presencia de amoxicilina también fué confirmada por TLC.

#### EJEMPLO 2

Se calienta a reflujo bajo corriente de nitrógeno, durante 17,5 horas, una mezcla de 5,4 g (0,025 moles) de ácido 6-aminopenicilánico y 6,2 ml de hexametildisilazano al 93 % (HMDS : 0,0275 moles) y 0,07g (alrededor de 0,001 moles) de imidazol en 40 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Transcurrido este tiempo, se agregan 0,13 ml (alrededor de 0,001 moles) de trimetilclorosilano (TMCS); la solución se enturbia. Se continúa refluendo durante 7 horas más; se observan en el refrigerante depósitos de NH<sub>4</sub>Cl. En este momento, el espectro de RMN indica que se ha producido aproximadamente

1 un 100 % de sililación de los grupos amino y carboxilo del  
6-APA. Después se agregan 0,2 ml de HMDS (0,00125 moles;  
alrededor de 5 moles por ciento) y 0,06 ml de TMCS (alrededor  
5 de 0,0005 moles) y se continúa refluendo bajo nitrógeno du-  
rante 17 horas más. En este momento, el espectro de RMN es  
igual al anterior con la adición de pequeñas cantidades de  
HMDS y TMCS. Después se hace borbotear dióxido de carbono  
seco a través de la mezcla de reacción a la temperatura am-  
biente durante 75 minutos; el espectro de RMN no presenta  
10 entonces nada de HMDS y más del 92 % de 6-APA carboxi-sili-  
lado (SCA). Después se agregan 4,45 ml de N,N-dimetilanilina  
(DMA) (0,035 moles) y la mezcla se enfría a -3°C. A continua-  
ción se añaden 5,65 g de cloruro de D-(-)-2-fenilglicilo  
(pureza 95 %; 0,026 moles) poco a poco como sigue:

15

<u>Tiempo en minutos</u>	<u>Temperatura, °C</u>	<u>Gramos agre- gados</u>
0	-3	1,05
20	0	1,30
40	0	1,30
20 50	0	1,00
60	0	1,00

25 La reacción se sigue por RMN, que demuestra muy poca va-  
riación al cabo de unas 5 horas después de iniciarse la reac-  
ción; la temperatura es entonces 3°C. La mezcla de reacción  
se mantiene después en hielo durante las 16 horas siguien-  
tes. Después se saca del baño refrigerante y se agita duran-  
te 3,5 horas a la temperatura ambiente (alrededor de 20-24°C).  
Todavía hay presente una gran cantidad de materia sólida.  
Después la mezcla de reacción se agita a la temperatura  
30 ambiente (22-24°C) durante unas 63 horas. Transcurrido este

1 tiempo, solo se observa una ligera turbidez. Por extracción con D<sub>2</sub>O de una muestra, el espectro de RMN muestra la presencia de ampicilina y 6-APA.

5 La mezcla de reacción se enfría a unos 0°C y se agita durante 5 minutos en frío después de la adición de 35 ml de agua de hielo. Después de filtrar para purificar, la mezcla se lava con agua fría y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Una vez separada la capa acuosa, se demuestra por TLC que presenta una zona grande más lenta que la ampicilina y el 6-APA, que representa al  
10 Nuevo Intermedio X.

La fase acuosa se ajusta a pH 3,0 con NH<sub>4</sub>OH y se siembra con ampicilina. Se añaden 35 ml de metil isobutil cetona (MIBK) y la mezcla se agita, se ajusta a pH 5,2 con más  
15 NH<sub>4</sub>OH, se agita a 20°C durante una hora, se agita en un baño de hielo durante otra hora y se refrigera durante la noche. El precipitado de ampicilina se recoge por filtración, se lava primero con 25 ml de agua fría y después con 40 ml de MIBK y finalmente con 40 ml de una mezcla de 85 partes de alcohol isopropílico y 15 partes de agua, se seca a 50°C  
20 y se halla que pesa 4,5 g, siendo confirmada su identidad por TLC y observándose que se trata de ampicilina.

#### EJEMPLO 3

25 Se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante 18 horas una mezcla de 5,4 g de 6-APA, 6,2 ml de HMDS (93 %) y 0,06 g de imidazol en 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Después se agregan 0,1 ml de TMS que produce turbidez. Calentando a reflujo durante otras 2 horas se obtiene una solución transparente con NH<sub>4</sub>Cl en el refrigerante. Después se agregan otros 0,1 ml de TMCS, observándose entonces solamente una turbidez muy ligera. Se  
30 continúa refluendo sin purga de nitrógeno durante las 65 ho-

1 ras siguientes. Después la mezcla se enfría a unos 22°C y se  
inicia la adición de dióxido de carbono seco. Al cabo de 75  
5 minutos, el espectro de RMN indica la formación de más de  
90 % del carbamato bis-sililado (SCA). Después se agregan  
4,45 ml de DMA y a continuación 5,6 g de hidrocioruro de clo-  
ruro de D-(-)-2-fenilglicilo (pureza 97 %) poco a poco, como  
sigue:

	<u>Tiempo en minutos</u>	<u>Temperatura, °C</u>	<u>Gramos agre- gados</u>
10	0	20	1,35
	20	20	1,30
	32	20	1,00
	48	20	1,00
	75	20	1,00

15 Después de haber agitado esta mezcla durante 17 horas  
más, se realiza una cromatografía en capa fina sobre muestras  
de la mezcla de reacción y sobre la mezcla de reacción diluí-  
da (1 ml de mezcla de reacción diluído con 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  
observándose en cada una de ellas una pequeña zona de ampi-  
cílina y una zona grande del Nuevo Intermedio X.

20 Después la mezcla de reacción se enfría a 0°C, se agre-  
gan 40 ml de agua de hielo y se agita durante 5 minutos, se  
filtra para purificarla y se lava con agua y con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se  
separa la fase acuosa, se retira el 10 % para muestra y el  
25 resto se ajusta a pH 3,0 con NH<sub>4</sub>OH, se siembra con ampici-  
lina y se agita. Después de agregar 40 ml más de MIBK, la mezcla  
se agita y el pH se ajusta a 5,2 con NH<sub>4</sub>OH y se agita a la  
temperatura ambiente durante una hora y después en un baño de  
hielo durante otra hora, precipitando cristales. Después de  
30 refrigerar durante la noche, el producto cristalino se reco-

1 ge por filtración, se lava sucesivamente con MIBK, agua y  
MIBK y después 40 ml de una mezcla de isopropanol-agua (85:15)  
y se seca a 45°C para dar 6,25 g de ampicilina (6,8 g, corre-  
5 gido teniendo en cuenta la muestra; rendimiento 68 %).

EJEMPLO 4

A una mezcla de 1,0 g de 6-APA y 1,13 ml de TMCS en  
10 ml de CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añaden gota a gota, a lo largo de 30 minu-  
tos, 1,23 ml de TEA y la mezcla se agita durante 2 horas  
más. Después se hace borbotear dióxido de carbono seco duran-  
te 4 horas. En ese momento, el RMN indica que se ha producido  
alrededor del 55-60 % de carboxisililación. Después la mez-  
cla se mantiene en el frigorífico durante la noche. A la ma-  
ñana siguiente se agregan 0,77 ml de DMA, se agita la mez-  
cla, se enfría a -8°C y después se agregan 1,2 g de hidroclo-  
15 ruro de cloruro de D-(-)-p-hidroxi-2-fenilglicilo, poco a  
poco como sigue:

<u>Tiempo en minutos</u>	<u>Temperatura, °C</u>	<u>Gramos agregados</u>
0	-8	0,30
20	-4	0,30
40	-4	0,30
60	-4	0,30
120	8	
220	15	
25 310	20	

Transcurridos los 310 minutos de reacción, el espectro  
de RMN presenta alrededor de 78 % de amoxicilina y alrede-  
dor de 20 % de 6-APA.

EJEMPLO 5

30 Se suspenden 10,0 g (46,24 milimoles, 1,0 equivalentes

1 de ácido 6-aminopenicilánico seco en 175 ml de cloruro de  
metileno anhidro agitando a 25°C. Se añaden a 25°C 10,76 g  
(106,36 milimoles, 2,30 equivalentes) de trietilamina, segui-  
do de la adición de 11,70 g (107,75 milimoles, 2,33 equiva-  
5 lentes) de trimetilclorosilano, a lo largo de 10-15 minutos,  
manteniendo la temperatura por debajo de unos 32°C mediante  
control de la velocidad de adición del trimetilclorosilano.  
Después de agitar durante 20-30 minutos, se analiza la mez-  
cla que contiene el hidrocioruro de trietilamina precipita-  
do para determinar si la sililación es completa, mediante  
10 RMN a 80 MHz. Después la mezcla se gasifica con dióxido de  
carbono a 20°C durante unas 2 horas y se analiza por RMN a  
80 MHz para determinar si la carboxilación es completa.  
Algunas veces es necesario gasificar todavía más. El volumen  
15 de la mezcla de carboxilación se reajusta si es necesario a  
unos 175 ml con cloruro de metileno seco. Una vez completa-  
da la carboxilación, la suspensión se trata con 2,95 g (3,56  
ml, 50,87 milimoles, 1,1 equivalentes) de óxido de propile-  
no y se enfría a 0-5°C. Se agrega el solvato hemidioxano  
20 de hidrocioruro de cloruro de D-(-)-2-(p-hidroxifenil)gli-  
cilo en 5 porciones de 2,71 g, a unos 2°C [se añade un total  
de 13,54 g (50,87 milimoles, 1,1 equivalentes)]. Se deja  
que se disuelva cada porción de cloruro de ácido\* antes de  
agregar la porción siguiente. Esto requiere unos 2 minutos  
25 para cada porción. Esta adición en porciones es muy impor-  
tante. Se examina la mezcla de acilación final para determi-  
nar si hay hidrocioruro de cloruro de ácido sin disolver.

-----  
\* Se interrumpe la agitación y se examina si en la mezcla  
30 hay alguna materia sólida en el fondo del matraz. No calen-  
tar la suspensión por encima de 5°C para este ensayo por-  
que se obtendrían resultados erróneos.

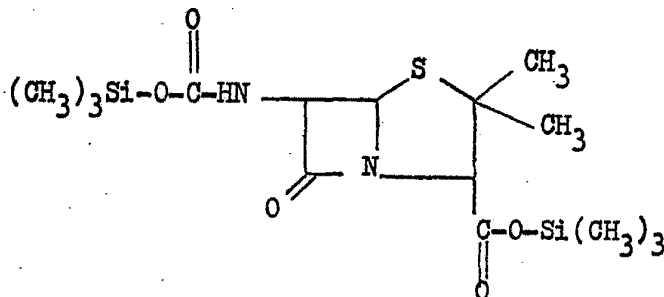
1 La mezcla se mantiene a 0-5°C durante 30 minutos y se trata  
con 100 ml de agua desionizada fría (0-5°C), agitando a gran  
velocidad durante 10 minutos. Se deja separar la mezcla y  
5 se retira la fase inferior de cloruro de metileno. La mezcla  
acuosa rica se filtra para purificarla (muy poco sólido) a  
través de una capa delgada de tierra de diatomeas (Dicalite)  
y la torta se lava con 15 ml de agua desionizada fría (0-5°C).  
Cualquier capa orgánica inferior se separa antes de la cris-  
10 talización. La solución acuosa transparente de color amari-  
llo pálido (pH 2-2,5) se ajusta a pH 3,5 a 0-5°C y se siem-  
bra si es necesario. La suspensión se mantiene a 0-5°C du-  
rante 40 minutos y el pH se ajusta a 4,8-5,0 con hidróxido  
amónico 6N y se cristaliza durante 2 horas. Se filtra la  
15 suspensión y la amoxicilina sólida así recogida se lava con  
una mezcla fría (0-5°C) de isopropanol/agua 1:1 y la torta  
se lava con 30 ml de cloruro de metileno, dando alrededor  
de 13,5 g (aproximadamente 70 %) de trihidrato de amoxicili-  
na de color blanco niveo.

#### EJEMPLO 6

20 Se agita y se calienta a reflujo durante 3,3 horas  
una mezcla de 108 g (0,5 moles) de ácido 6-aminopeniciláni-  
co, 1,0 g (0,017 moles) de imidazol, 800 ml de cloruro de  
metileno seco y 120 ml (0,56 moles) de HMDS (pureza alrede-  
25 dor de 98 %). La mezcla de reacción se purga con nitrógeno  
gaseoso seco a través del refrigerante de reflujo para barrer  
el NH<sub>3</sub> formado en la reacción. Después se agregan 2,0 ml  
(0,016 moles) de trimetilclorosilano (TMCS). Se continúa  
refluyendo y purgando con nitrógeno durante 19 horas más y  
30 después el NH<sub>4</sub>Cl sublimado en el refrigerante se retira y  
se agregan a la mezcla de reacción 2,6 ml (0,0206 moles) de

1 TMCS. Se prosigue el reflujo y la purga con nitrógeno duran-  
te otras 34 horas. El volumen de la mezcla de reacción se  
lleva a 1000 ml con cloruro de metileno seco. Entonces el  
espectro de RMN demuestra que se ha producido un 100 % de  
5 sililación de los grupos amino y carboxilo del ácido 6-amino-  
penicilánico. La solución se cubre con nitrógeno gaseoso y  
se mantiene durante 9 días. El espectro de RMN confirma lo  
anterior y la estabilidad. La solución se agita y se hace  
borbotear CO<sub>2</sub> durante unos 90 minutos. Temperatura 20-22°C.  
10 El espectro de RMN indica una conversión del 100 % del áci-  
do bis-trimetilsilil-6-aminopenicilánico en ácido bis-trime-  
tilsililcarboxi-6-aminopenicilánico (SCA).

15 Esta mezcla madre se utiliza para los experimentos de  
acilación descritos a continuación. El producto químico en  
esta solución es de fórmula:



20 El espectro de RMN demuestra que el ácido bis-trimetil-  
sililcarboxi-6-aminopenicilánico es estable al cabo de 9  
días.

25 Se agitan a 22°C 100 ml de la mezcla madre (SCA equiva-  
lente a 10,8 g de ácido 6-aminopenicilánico, 0,05 moles) y  
se agregan 8,0 g (0,058 moles) de TEA.HCl y 4,2 ml (0,06 mo-  
les) de óxido de propileno (véase la patente estadounidense  
3.741.959). Precipita algo de TEA.HCl. Se agita la mezcla  
30 y se enfría a +3°C. Se agregan a la mezcla de reacción 15,5g

1 del solvato hemidioxano de hidrocioruro de cloruro de D-(-)-p-hidroxifenilglicilo, pureza 79 %; 0,055 moles) en porciones como sigue:

5

<u>Tiempo en minutos</u>	<u>Temperatura, O°C</u>	<u>Gramos agregados</u>
0	+3	3,0
7	+2	3,0
20	+2	3,0
33	+2	<u>6,5</u>
		15,5

10 Al cabo de otros 70 minutos, se agregan a la mezcla de reacción unos 50 ml de cloruro de metileno seco para reducir la viscosidad.

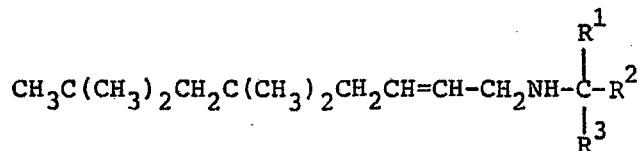
15 Transcurridos otros 160 minutos, se toma una muestra de 2 ml y se agrega sobre 1,0 ml de D<sub>2</sub>O. Después de centrifugar, el análisis por RMN de la fase acuosa indica alrededor de un 6 % de ácido 6-aminopenicilánico sin acilar.

20 Diez minutos más tarde, la mezcla de reacción se transfiere a un vaso de precipitados de 600 ml y la transferencia se completa lavando con 50 ml de cloruro de metileno. Se agregan 60 ml de agua de hielo fría desionizada, mientras se agita en un baño de hielo, para formar una solución de dos fases que no contiene ningún sólido y con un pH igual a 1,0.

25 Se agregan 15,0 ml de una resina cambiadora de anión líquida ("LA-1") al sistema bifásico con agitación y se siembra a pH 2,0. Se inicia la cristalización. Se añaden lentamente a lo largo de unos 5 minutos 10,0 ml adicionales de LA-1. El pH es 3,0. Después se agregan 0,15 g de NABH<sub>4</sub>.  
30 A continuación se añaden 5,0 ml de LA-1; el pH es 4,5. Se

1 continúa agitando y se añaden gota a gota 1,0 g de NaHSO<sub>3</sub>  
(bisulfito sódico) en 4,0 ml de agua. Después se agregan  
10,0 ml de LA-1; el pH continúa ascendiendo. En total se  
añaden 40 ml de LA-1 y el pH final es 5,6. Después se agre-  
5 gan 5 ml de acetona. En este punto, se agregan a lo largo  
de 30 minutos 1,5 g de NaHSO<sub>3</sub> disueltos en 6,0 ml de agua.  
Se continúa agitando en el baño de hielo. El producto pre-  
cipitado se recoge por filtración y la torta se lava suce-  
sivamente con 50 ml de cloruro de metileno, 40 ml de agua,  
10 100 ml de una mezcla de alcohol isopropílico/agua 80:20 y  
100 ml de cloruro de metileno. Después la torta se seca a la  
presión atmosférica y 45°C para dar 18,2 g de trihidrato  
de amoxicilina, lo que representa un rendimiento del 67 %  
sobre el ácido 6-aminopenicilánico; corrigiendo por un 1 %  
15 de muestra, el rendimiento global es alrededor del 88 %.

La resina cambiadora de anión líquida "LA-1" es una  
mezcla de aminas secundarias donde cada amina secundaria  
responde a la fórmula:



donde cada radical R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es un grupo hidrocarburo ali-  
fático y donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> contienen en total de 11 a 14  
átomos de carbono; esta mezcla determinada de aminas secunda-  
25 rias, que algunas veces se denomina "mezcla de aminas líquidas  
n° I", es un líquido ambarino transparente con las si-  
guientes características físicas: viscosidad a 25°C, 70 cen-  
tipoisés; peso específico a 20°C, 0,845; índice de refrac-  
ción a 25°C, 1,467; intervalo de destilación a 10 mm: has-  
30 ta 160°C - 4 %, de 160 a 210°C - 5 %, de 210 a 220°C - 74 %,

1 por encima de 220°C - 17 %.

EJEMPLO 7

5 Una solución en 5,0 ml de cloruro de metileno de 0,54 g (2,497 milimoles) de 6-trimetilsililoxycarbonilaminopenicilinato de trimetilsililo se trata con 0,20 g (0,45 milimoles) de hidrocioruro de trietilamina seguidos de 0,162 g (2,75 milimoles) de óxido de propileno a 25°C. La mezcla se agita a 25°C durante 20 minutos para facilitar la disolución de la mayor parte del hidrocioruro de trietilamina. Se añaden gota a gota a 25°C, 0,43 g (2,75 milimoles) de cloruro de fenoxiacetilo y la mezcla se agita a 25°C durante 30 minutos. Se toma una muestra y se analiza por RMC a 20,0 MHz. Los resultados del RMC (espectroscopía de resonancia magnética nuclear con carbono-13) indican la desaparición completa del cloruro de fenoxiacetilo y del carbamato de APA y la aparición del éster trimetilsilílico de penicilina V. La presencia del éster trimetilsilílico de penicilina V se demostró por comparación del espectro con el de una muestra idéntica preparada por sililación de la penicilina V en forma de ácido libre con trietilamina y trimetilclorosilano. El rendimiento estimado mediante el espectro de RMC es de 85 a 90 %.

15  
20  
25 Utilizando las mismas cantidades molares de reactivos y el cloruro de ácido apropiado se preparan de forma similar la cloxacilina, dicloxacilina, estafcilina y nafcilina. Los resultados del RMC sobre estas mezclas de acilación indican una mezcla de acilación extraordinariamente limpia, con rendimientos estimados en el 85 % como mínimo.

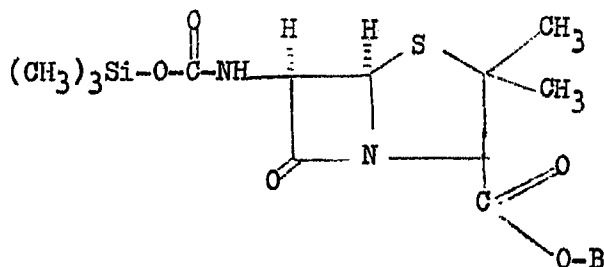
EJEMPLO 8

30 Haciendo reaccionar mediante los procedimientos ante-

1

riores un compuesto de fórmula:

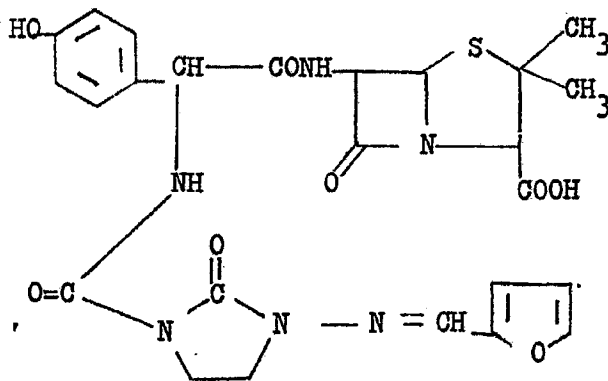
5



10

donde B es un grupo éster protector fácilmente escindible, seleccionado entre el grupo formado por trimetilsililo, benzhidrilo, bencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo, tricloroetilo, fenacilo, acetonoilo, metoximetilo, 5-indanilo, 3-ftalidilo, 1-[(etoxicarbonil)oxi]etilo, pivaloiloximetilo y acetoximetilo, con un reactivo que es el cloruro de ácido o el hidrocioruro de cloruro de ácido apropiado, conteniendo dicho reactivo los grupos de bloqueo necesarios, seguido de separación de cualquier grupo de bloqueo que se desee eliminar, se obtienen los siguientes compuestos: alme cilina, armecilina, azidocilina, azlocilina, becampicilina, Bay K 4999 de fórmula:

20

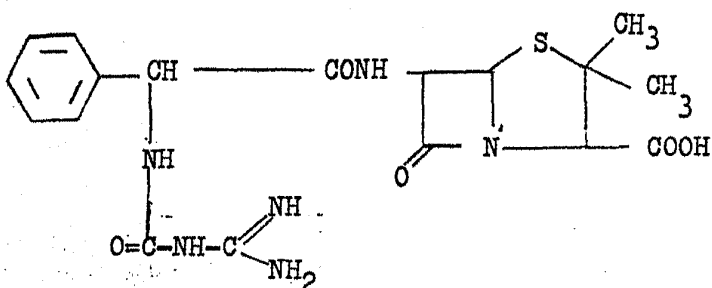


25

BL-P1645 de fórmula:

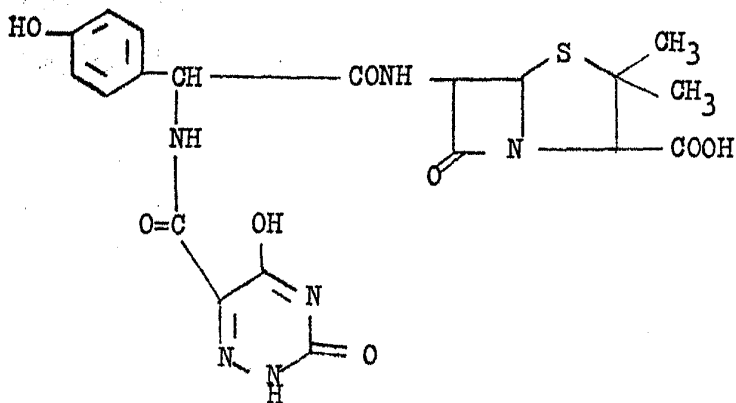
30

1



5

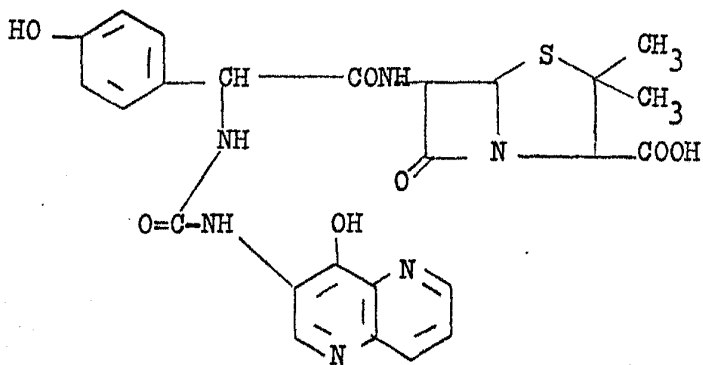
BL-P1908 de fórmula:



10

15

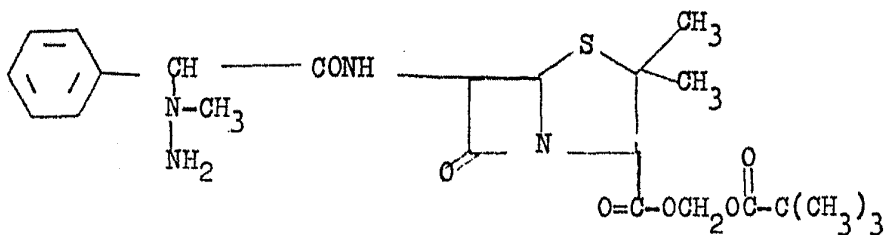
carfecilina, carindacilina, ciclacilina, clometocilina, cloxacilina, dicloxacilina, EMD-32412 de fórmula:



20

25

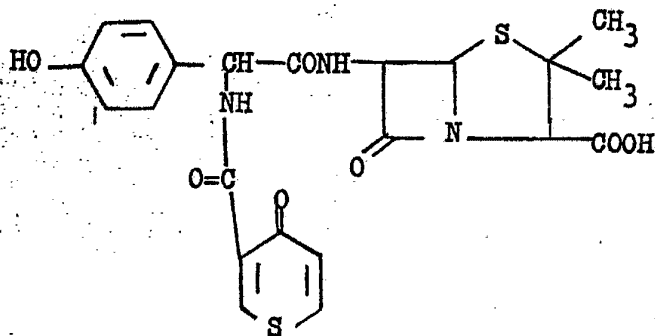
epicilina, floxacilina (flucloxacilina), furbucilina, heta-cilina, I.S.F.-2664 de fórmula:



30

1 isopropicilina, metecilina, mezlocilina, nafcilina, oxacilina, fenbenicilina, PC-455 de fórmula:

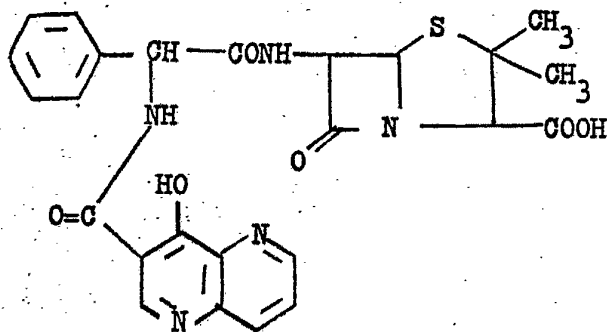
5



10

aparcilina (PC-904) de fórmula:

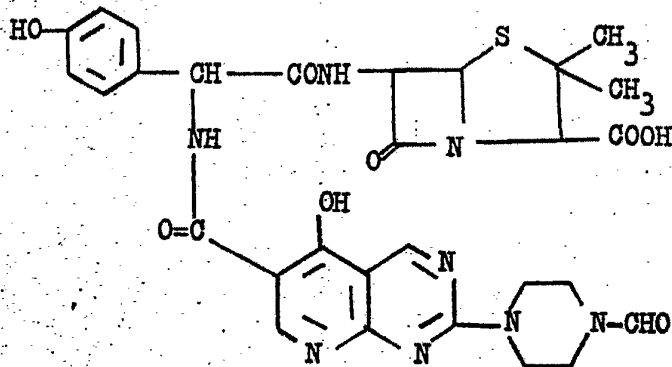
15



20

piperacilina, 3,4-dihidroxipiperacilina, pirbenicilina, pivampicilina, PL-385 de fórmula:

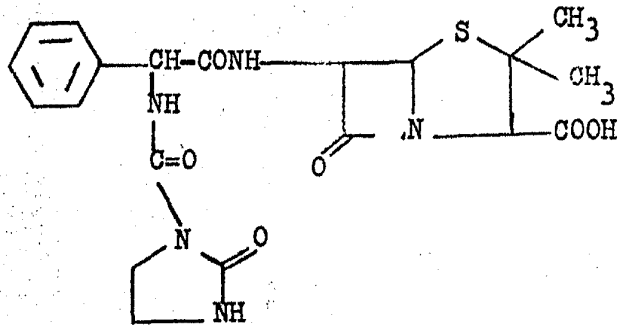
25



30

prazocilina, sarmoxicilina, sarpicilina, cresil-ticarcilina sódica, ticarcilina, carbenicilina, carfecilina, fibracilina y Bay-e-6905 de fórmula:

1



5

Esta invención es susceptible de aplicación industrial.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita de-

10

berá recaer sobre las siguientes:

15

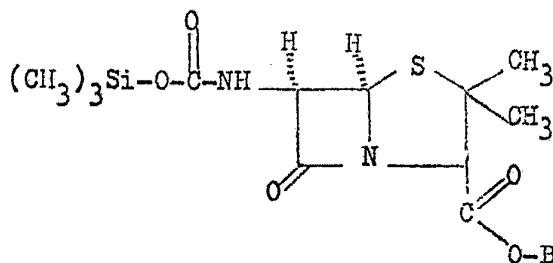
20

25

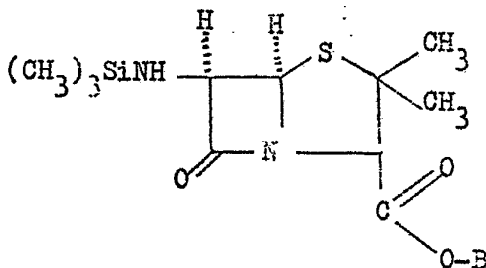
30

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la producción de derivados sililados de penicilina de fórmula:



donde B es un grupo éster protector fácilmente escindible, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar dióxido de carbono seco con una solución de un compuesto de fórmula:



donde B tiene el significado dado anteriormente, en un disolvente orgánico inerte anhidro, a una temperatura comprendida entre 0° y 100° C, hasta que la reacción es completa.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde B es un grupo éster protector fácilmente escindible, seleccionado entre el grupo formado por trimetilsililo, - benzhidrilo, bencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo, tricloroetilo, fenacilo, acetono, metoximetilo, 5-indanilo, 3-ftalidilo, 1-[(etoxicarbonil)oxi]etilo, pivaloiloximetilo y acetoximetilo.

3.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde B es trimetilsililo.

4.- Se reivindica por último como objeto breve el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita

1 por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS SILI-  
LADOS DE PENICILINA.

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en  
la presente memoria descriptiva que consta de cuarenta y  
cinco páginas mecanografiadas.

Madrid, 30 de Julio de 1.979  
BERNARDO UNGRIA  
P.P.



10

15

20

25

30