



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 600**

51 Int. Cl.:

C07F 7/18 (2006.01)

C07D 499/12 (2006.01)

C07D 501/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08786557 .2**

96 Fecha de presentación : **29.07.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2170909**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.04.2010**

54 Título: **Proceso para sililar β -lactamas.**

30 Prioridad: **30.07.2007 EP 07113422**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.05.2011

73 Titular/es: **DSM IP ASSETS B.V.**
Het Overloon 1
6411 TE Heerlen, NL

72 Inventor/es: **Plugge, Willem;**
Kuipers, Karel Hendrik y
Van der Zalm, Johannes Albert

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 359 600 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso para sililar beta-lactamas.

La presente invención se refiere a un proceso para sililar una beta-lactama, a un proceso para producir un antibiótico β -lactámico semisintético y al uso de cloruro de amonio en un proceso para sililar una β -lactama.

Los antibióticos β -lactámicos semisintéticos (SSA, por sus siglas en inglés) se producen a escala industrial a partir de intermedios β -lactámicos, tales como el ácido 6-aminopenicilánico (6-APA), ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico (7-ADCA), ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA), 7-amino-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato (7-ACCA), 7-amino-3-[(Z/E)-1-propen-1-il]-3-cefem-4-carboxilato (7-PACA) y otros.

Las penicilinas semisintéticas (SSP, por sus siglas en inglés) se obtienen mediante el acoplamiento de una cadena lateral deseada con el grupo 6-amino de la molécula 6-APA. Algunas SSP ampliamente conocidas son amoxicilina (hidroxifenilglicil-6-APA) y ampicilina (fenilglicil-6-APA). Del mismo modo, las cefalosporinas semisintéticas (SSC, por sus siglas en inglés) se obtienen mediante el acoplamiento de una cadena lateral deseada con el grupo 7-amino del 7-ADCA, 7-ACA, 7-ACCA, 7-PACA u otros intermedios. Algunas SSC ampliamente conocidas son cefalexina (fenilglicil-7-ADCA), cefadroxilo (hidroxifenilglicil-7-ADCA), cefradina (dihidroxifenilglicil-7-ADCA), cefaclor (fenilglicil-7-ACCA) y cefprozil (hidroxifenilglicil-7-PACA).

El acoplamiento de la cadena lateral deseada con el intermedio β -lactámico se ha llevado a cabo tradicionalmente mediante síntesis química en un sistema de disolventes orgánicos y todavía se utiliza actualmente; más recientemente, se han desarrollado procesos de acoplamiento enzimático en sistemas acuosos utilizando enzimas acilasa adecuadas.

Habitualmente, en el proceso para preparar un SSA mediante síntesis química, el correspondiente intermedio β -lactámico se silila en un primer paso para proteger el grupo carboxilo libre que se encuentra presente en el correspondiente intermedio β -lactámico y también para mejorar la solubilidad del intermedio β -lactámico en el sistema de disolventes orgánicos. En la mayoría de sistemas de disolventes orgánicos utilizados para el acoplamiento químico de la cadena lateral con el intermedio β -lactámico, este último es insoluble, mientras que el derivado sililado tiene una solubilidad mucho mayor. En el 6-APA, este grupo carboxilo se encuentra en la posición 3 del anillo de 5 miembros y, en los intermedios en la síntesis de cefalosporinas (por ejemplo, 7-ADCA, 7-ADA, 7-ACCA, 7-PACA u otros), el grupo carboxilo correspondiente se encuentra en la posición 4 del anillo de 6 miembros.

La patente GB 1.073.530 (1967) describe el uso de ciertos cloruros de sililo o aminas en un proceso para preparar un intermedio sililado en la síntesis de cefalosporinas en un sistema de disolventes orgánicos. Este proceso se lleva a cabo a temperaturas de hasta 170 °C y requiere la eliminación de productos secundarios mediante destilación. La patente US 3.694.437 (1972) describe la sililación de varios intermedios en la síntesis de cefalosporinas, tales como 7-ADCA y 7-ACA, en un disolvente líquido aprótico sustancialmente anhidro, a una temperatura de entre -50 °C y +50 °C mediante el uso de amidas sililadas. La patente japonesa 52-59296 (1979) describe un proceso para sintetizar amoxicilina, en el cual se silila el 6-APA utilizando varias amidas sililadas en un éster de ácido acético anhidro que actúa como disolvente (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de propilo y otros). Este proceso tiene una temperatura de reacción óptima de aproximadamente 50 °C y la reacción se completa en 0,5-1,5 h. La patente US 4.358.588 (1982) describe un proceso para preparar ácidos cefalosporánicos, en el cual la reacción de sililación del 7-ADCA se lleva a cabo en un disolvente miscible en agua, tal como acetonitrilo, o en un disolvente inmiscible en agua e inerte, al cual se añade un volumen relativamente pequeño de un codisolvente (por ejemplo, disolventes dipolares apróticos). La patente US 4.358.588 presenta el uso de agentes sililantes como trimetilclorosilano (TMCS) en presencia de una amina terciaria u otros compuestos, tales como trimetilsililacetamida, N,N-bis(trimetilsilil)acetamida, hexametildisilazano y N,N-bis(trimetilsilil)urea. La patente US 4.504.657 (1985) describe un proceso para producir cefadroxilo monohidrato, en el cual se silila el 7-ADCA en un disolvente aprótico sustancialmente anhidro (por ejemplo, cloruro de metileno, tetrahydrofurano, cloroformo, tetracloetano, nitrometano, benceno, éter dietílico). Cuando se utiliza trimetilclorosilano como agente sililante, la reacción se debe llevar a cabo en presencia de un aceptor de ácido (HCl), tal como una base que contenga nitrógeno (por ejemplo, trietilamina, dimetilamina, quinolina, lutidina, piridina). Cuando se utiliza un silazano como agente sililante, el paso de reacción se efectúa convenientemente calentando el silazano y el 7-ADCA, de manera que el amoníaco o las aminas que se forman como productos secundarios durante la reacción se puedan separar por destilación. En la patente US 5.142.043 (1992), la cefalexina monohidrato, preparada mediante la sililación del 7-ADCA, se obtiene con un rendimiento elevado y con una mayor pureza cuando el paso de sililación se lleva a cabo a reflujo en un disolvente que tiene un punto de ebullición superior a 100 °C (por ejemplo, tolueno, que tiene un punto de ebullición de 110,6 °C, y xileno, que tiene un punto de ebullición de 138,4 °C). A estas temperaturas elevadas, no se necesita catalizador (por ejemplo, sacarina) para la reacción de sililación. Por el contrario, a temperaturas más bajas, por ejemplo, en tolueno a 90 °C o cloruro de metileno, que tiene un punto de ebullición de tan solo 40 °C, se necesita un catalizador. Los documentos WO96/16067 (1996) y US 5.998.610 (1999) describen un proceso para sililar 6-APA y 7-ADCA en ciertos ésteres de ácidos carboxílicos. El documento WO96/16067 describe muchos agentes sililantes de uso común para la sililación de 7-ADCA o 6-APA; incluidos silanos tales como triclorosilano, o alquilsilanos tales como trialkilmonoclorosilano, por ejemplo, trimetilclorosilano, dialquildiclorosilanos; amidas sililadas tales como bis(silil)acetamida, por ejemplo, N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, amida del ácido N,N'-bis(trimetilsilil)malónico, amida del ácido N,N'-bis(trimetilsilil)succínico, N-metil-N-trimetilsililtrifluoroacetamida; diamida del ácido N,N'-bis(trimetilsilil)malónico, diamida del ácido N,N'-bis(trimetilsilil)succínico; ureas sililadas tales como bis(silil)urea, por ejemplo, N,N-

- bis(trimetilsilil)urea, hexametildisilazano. Se puede utilizar un catalizador en el proceso descrito en WO96/16067, pero no es realmente necesario. Un catalizador adecuado mencionado es una amina, en particular una trialkilamina; una amida, por ejemplo una amida cíclica, por ejemplo, sacarina; un catalizador ácido, por ejemplo, un ácido orgánico, por ejemplo, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido *p*-toluensulfónico o un ácido inorgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico; o una sal, por ejemplo, sulfato de amonio, acetato de potasio. Para producir cefadroxilo con un contenido de agua en el intervalo de 4-5%, el documento WO2004/035593 describe, como un primer paso, la sililación del 7-ADCA en cloruro de metileno utilizando TMCS y hexametildisilazano como agentes sililantes, la cual se lleva a cabo agitando la mezcla durante 120-130 minutos a 38-46 °C. Para preparar varios compuestos 7-amino- (*p*-hidroxifenilglicil)cefem, el documento WO2004/083172 describe, como un primer paso, la sililación de los correspondientes intermedios en la síntesis de cefalosporinas, tales como el 7-ADCA, utilizando agentes sililantes en un disolvente inerte en las condiciones de reacción. Algunos ejemplos de agentes sililantes incluyen amidas mono- o bisililadas, tales como N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA), N-metil-N-trimetilsililacetamida (MSA); ureas sililadas tales como N,N'-bis(trimetilsilil)urea (BSU); o silazanos tales como 1,1,3,3,3-hexametildisilazano (HMDS), en combinación con un halosilano tal como trimetilclorosilano, dimetildiclorosilano o una amina, tal como trietilamina, *tert*-octilamina.
- A pesar de que la tecnología de la reacción de sililación se ha venido utilizando durante muchos años, todavía se necesita mejorar el proceso de sililación de β -lactamas, en particular de intermedios β -lactámicos. La mejora más importante que se desea alcanzar para la aplicación industrial del proceso de sililación es que se pueda llevar a cabo en un periodo de tiempo corto y que el proceso sea lo más barato posible, es decir, que evite el uso de disolventes orgánicos, agentes sililantes o catalizadores costosos. Además, se prefieren temperaturas bajas, por un lado debido a la inestabilidad de las β -lactamas a temperaturas elevadas (rendimientos reducidos) y por otro lado debido al consumo de energía (costes). Sorprendentemente, los inventores de la presente acaban de descubrir que la reacción de sililación de una β -lactama, tal como un intermedio β -lactámico, se puede acelerar sustancialmente mediante la adición a la mezcla de reacción de sililación de una cantidad eficaz de cloruro de amonio y/o la sal formada a partir de HCl y una amina orgánica.
- En un primer aspecto, la invención proporciona un proceso para sililar una β -lactama en un disolvente orgánico que comprende uno o más agentes sililantes, que se caracteriza por que el proceso se lleva a cabo en presencia de una cantidad eficaz de cloruro de amonio y/o la sal formada a partir de HCl y una amina orgánica. La β -lactama puede ser cualquier β -lactama que contenga un grupo que se pueda someter a una reacción de sililación, por ejemplo, un grupo carboxilo. Preferentemente, la β -lactama es un intermedio β -lactámico que se puede utilizar en la industria para la síntesis química de antibióticos β -lactámicos semisintéticos. Algunos intermedios β -lactámicos ampliamente conocidos que se utilizan en la industria para producir antibióticos β -lactámicos semisintéticos son 6-APA, 7-ADCA, 7-ACA, 7-ACCA y 7-PACA. Preferentemente, los intermedios β -lactámicos son 6-APA o 7-ADCA, más preferentemente es 7-ADCA. Preferentemente, se silila el grupo carboxilo presente en la estructura anular del penem (por ejemplo, 6-APA) o del cefem (por ejemplo, 7-ADCA, 7-ACA, 7-ACCA y 7-PACA) de la β -lactama, preferentemente hasta al menos el 90%, más preferentemente al menos el 95%, aun más preferentemente al menos el 99%. Aunque el grupo amino libre de los intermedios β -lactámicos, tales como los intermedios β -lactámicos mencionados en la presente anteriormente, puede ser susceptible a la sililación, no se desea en absoluto en el alcance de la presente invención que el grupo amino libre se silile. Preferentemente, el grupo amino libre se silila en menos del 10%, preferentemente menos del 5%, más preferentemente menos del 1%, aun más preferentemente menos del 0,1%.
- La ventaja de utilizar una cantidad eficaz de cloruro de amonio y/o la sal formada a partir de HCl y una amina orgánica, es que la reacción de sililación, que se controla mediante la velocidad de disolución de la β -lactama insoluble tal como un intermedio β -lactámico, tiene lugar de forma más rápida, en comparación con la reacción de sililación sin una cantidad eficaz de cloruro de amonio y/o la sal formada a partir de HCl y una amina orgánica.
- El proceso de la invención se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico que comprende uno o más agentes sililantes y en presencia de una cantidad eficaz de cloruro de amonio y/o la sal formada a partir de HCl y una amina orgánica. El agente sililante puede ser cualquier agente conocido capaz de sililar el grupo carboxilo de la β -lactama según se ha descrito en la presente anteriormente. Algunos ejemplos de agentes sililantes adecuados son, por ejemplo, silanos tales como triclorosilano, o alquilsilanos (por ejemplo, un trialkilmonoclorosilano tal como trimetilclorosilano (TMCS) y dialquilclorosilanos); amidas sililadas tales como bis(silil)acetamida (por ejemplo, N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, amida del ácido N,N'-bis(trimetilsilil)malónico, amida del ácido N,N'-bis(trimetilsilil)succínico, N-metil-N-trimetilsililtrifluoroacetamida; diamida del ácido N,N'-bis(trimetilsilil)malónico, diamida del ácido N,N'-bis(trimetilsilil)succínico; ureas sililadas tales como bis(silil)urea, por ejemplo, N,N-bis(trimetilsilil)urea, hexametildisilazano). Preferentemente, el proceso se lleva a cabo en un disolvente orgánico que comprende solo un agente sililante y en presencia de una cantidad eficaz de cloruro de amonio y/o la sal formada a partir de HCl y una amina orgánica. En esta realización, el agente sililante preferentemente contiene dos o más grupos trimetilsililo, tal como bis(silil)acetamida (por ejemplo, N,O-bis(trimetilsilil)acetamida), amida del ácido N,N'-bis(trimetilsilil)malónico, amida del ácido N,N'-bis(trimetilsilil)succínico, N-metil-N-trimetilsililtrifluoroacetamida; diamida del ácido N,N'-bis(trimetilsilil)malónico, diamida del ácido N,N'-bis(trimetilsilil)succínico) o ureas sililadas tales como bis(silil)urea (por ejemplo, N,N-bis(trimetilsilil)urea) o hexametildisilazano. Preferentemente, el proceso de la invención se lleva a cabo en un disolvente orgánico que comprende N,N-bis(trimetilsilil)urea o hexametildisilazano, más preferentemente N,N-bis(trimetilsilil)urea en presencia de una cantidad eficaz de cloruro de amonio y/o la sal formada a partir de HCl y una amina orgánica, más preferentemente cloruro de amonio.

En el proceso de la invención, la reacción de sililación se lleva a cabo en presencia de una cantidad eficaz de cloruro de amonio y/o la sal formada a partir de HCl y una amina orgánica, por ejemplo, la sal formada a partir de HCl y trietilamina. Preferentemente, se utiliza cloruro de amonio. El experto en la técnica será perfectamente capaz, sin necesidad de llevar a cabo demasiados experimentos, de determinar la cantidad eficaz de cloruro de amonio y/o la sal formada a partir de HCl y una amina orgánica para una reacción de sililación dada. La cantidad eficaz se determinará entre otras cosas mediante las condiciones específicas de reacción de la reacción de sililación, tales como el disolvente utilizado, el tipo y la cantidad de β -lactama, la concentración del (de los) agente(s) sililante(s), así como también la temperatura durante la reacción y el tiempo deseado de reacción. En una realización preferida, la reacción de sililación se lleva a cabo utilizando entre 0,05 y 0,5 gramo/litro de cloruro de amonio y/o la cantidad correspondiente de la sal formada a partir de HCl y una amina orgánica (en función del peso molecular).

Se han descrito en la técnica muchos disolventes orgánicos para reacciones de sililación. Preferentemente, se utilizan disolventes apróticos no polares e inertes, tales como DMF, diclorometano, ésteres orgánicos y/u otros.

La cantidad eficaz de cloruro de amonio y/o la sal formada a partir de HCl y una amina orgánica se puede añadir a la mezcla de reacción de sililación como un sólido seco o se puede añadir junto con la composición que comprende la β -lactama, tal como el intermedio β -lactámico. En el último caso, el cloruro de amonio y/o la sal formada a partir de HCl y una amina orgánica se puede mezclar con la composición que comprende la β -lactama antes de añadirla a la mezcla de reacción de sililación o bien la composición que comprende la β -lactama se puede producir en un proceso de producción separado de tal manera que contenga los niveles requeridos de cloruro de amonio y/o la sal formada a partir de HCl y una amina orgánica. En esta realización, la composición que comprende la β -lactama, preferentemente un intermedio β -lactámico tal como 6-APA, 7-ADCA, 7-ACA, 7-ACCA o 7-PACA, preferentemente comprende al menos el 90%, al menos el 95%, más preferentemente al menos el 96%, más preferentemente al menos el 97%, más preferentemente al menos el 98% y, aun más preferentemente, al menos el 99% del intermedio β -lactámico y entre el 0,02 y el 5% en peso de cloruro de amonio y/o una cantidad correspondiente de la sal formada a partir de HCl y una amina orgánica (en función del peso molecular). El contenido de cloruro de amonio de la composición que comprende el intermedio β -lactámico comprende preferentemente entre el 0,02 y el 4% en peso, más preferentemente entre el 0,03 y el 3% en peso, más preferentemente entre el 0,04 y el 2% en peso y, aun más preferentemente, entre el 0,05 y el 1% en peso de cloruro de amonio y/o una cantidad correspondiente de la sal formada a partir de HCl y una amina orgánica (en función del peso molecular). La composición de la invención puede comprender además agua. Preferentemente, el contenido de agua es menor o igual al 0,5% en peso, más preferentemente menor o igual al 0,4% en peso, más preferentemente menor o igual al 0,3% en peso y, aun más preferentemente, menor o igual al 0,2% en peso.

En un segundo aspecto, la invención proporciona un proceso para producir un antibiótico β -lactámico semisintético que comprende los pasos siguientes:

- a. sililar un intermedio β -lactámico utilizando el proceso de la invención según se ha descrito anteriormente en la presente;
- b. derivatizar el intermedio β -lactámico sililado obtenido en el paso (a) para obtener el antibiótico β -lactámico semisintético deseado en forma sililada; y
- c. hidrolizar el grupo sililo del antibiótico β -lactámico semisintético sililado obtenido en el paso (b) para obtener el antibiótico β -lactámico semisintético.

El intermedio β -lactámico puede ser cualquier intermedio β -lactámico adecuado para producir un antibiótico β -lactámico semisintético, según se ha descrito en la presente anteriormente. El antibiótico β -lactámico semisintético puede ser cualquier antibiótico β -lactámico semisintético ampliamente conocido; preferentemente, el antibiótico β -lactámico semisintético se selecciona del grupo que consiste en amoxicilina, ampicilina, cefalexina, cefadroxilo, cefradina, cefaclor y cefprozil.

El intermedio β -lactámico utilizado en el proceso de la presente invención se puede obtener a partir de cualquier proceso de producción industrial adecuado. Por ejemplo, el 6-APA se puede obtener a partir de la penicilina G (PenG) o penicilina V (PenV) mediante la eliminación química o enzimática de la cadena lateral de ácido fenilacético o la cadena lateral de ácido hidroxifenilacético, respectivamente. La PenG y la PenV son ambos metabolitos secundarios producidos y excretados por el hongo filamentoso *Penicillium chrysogenum* en procesos de fermentación industrial a gran escala (para consultar un artículo de revisión, remítase a R.P. Elander en Appl. Microbiol. Biotechnol. (2003) 61:385-392). En algunos de estos procesos, la PenG se produce como un intermedio en forma cristalina, en otros procesos, se evita este paso y la cadena lateral se elimina directamente en una solución acuosa de PenG que se obtiene por extracción y desorción de la PenG del caldo de fermentación (por ejemplo, WO98/40839). La primera generación de producto 7-ADCA se obtuvo a partir de la PenG, donde se llevaron a cabo tanto la expansión del anillo de 5 miembros del penem para formar el anillo de 6 miembros del cefem como la eliminación posterior de la cadena lateral de ácido fenilacético del fenilacetil-7-ADCA, utilizando reacciones químicas. La siguiente generación de producto 7-ADCA también se obtuvo a partir de la PenG, pero después de la expansión química del anillo, la cadena lateral de ácido fenilacético del fenilacetil-7-ADCA se eliminó enzimáticamente utilizando una acilasa (penicilina) adecuada. Se han desarrollado procesos donde la expansión del anillo de la PenG para obtener fenilacetil-7-ADCA también se lleva a cabo *in vitro* utilizando una enzima expandasa adecuada, pero estos procesos tienen poca importancia industrial. El proceso de producción más eficaz y

reciente para el 7-ADCA comprende el cultivo de un *Penicillium chrysogenum* transformado con y que expresa un gen que codifica una expandasa adecuada. Esta cepa de *Penicillium chrysogenum*, cuando se cultiva en presencia de ácido adípico como precursor de la cadena lateral en el recipiente de fermentación, produce y excreta adipil-7-ADCA (remítase al documento WO93/05158). En este proceso de producción, el adipil-7-ADCA se recupera del caldo de fermentación, se somete a un tratamiento con una acilasa adecuada para eliminar la cadena lateral de ácido adípico y a continuación el 7-ADCA obtenido por este método se purifica adicionalmente, se cristaliza y se seca, según se describe, por ejemplo, en los documentos WO98/48035 y WO98/48036. La producción de otros intermedios β -lactámicos, tales como 7-ACA, 7-ACCA y 7-PACA, ha sido ampliamente documentada en la bibliografía científica y de patentes y es conocida por los expertos en la técnica.

La sililación del intermedio β -lactámico de acuerdo con el proceso de la invención se ha descrito en la presente anteriormente.

La derivatización del intermedio β -lactámico sililado para obtener el antibiótico β -lactámico semisintético deseado en forma sililada, así como la hidrólisis del grupo sililo del antibiótico β -lactámico semisintético sililado para obtener el antibiótico β -lactámico semisintético, son procesos ampliamente conocidos en la técnica. Remítase, por ejemplo, a los documentos de la técnica anterior citados en la presente anteriormente.

En un tercer aspecto, la invención se refiere al uso de cloruro de amonio y/o la sal formada a partir de HCl y una amina orgánica en un proceso para sililar una β -lactama en un disolvente orgánico en presencia de uno o más agentes sililantes.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Tiempo de sililación en función del TMCS y el cloruro de amonio

El tiempo de sililación del 7-ADCA se evaluó según se indica a continuación. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml (Duran Scott NS29.2/32), se añadieron aproximadamente 16 g de cristales de 7-ADCA y aproximadamente 19 g de bis(trimetilsilil)urea (BSU), con la ayuda de un embudo de sólidos. Se introdujeron en el matraz una varilla de agitación con pala de teflón (de tipo Sovirel CN 29/32) y un termómetro de control (LET 5450 DIN 12778 montado en un tapón de vidrio 29/32). El matraz se introdujo en un baño de agua, que se ajustó a $25,5 \pm 0,5$ °C (lo que proporcionó una temperatura de reacción de $25,0 \pm 0,5$ °C). Posteriormente, se añadieron 277 ml de DMF (para aplicación química). La varilla de agitación se conectó a un agitador (Janke and Kunkel, IKA werk, tipo RW 20 DZM) y la velocidad de agitación se ajustó entre 205 y 215 rpm.

Se añadió TMCS (trimetilclorosilano) al matraz (remítase a la tabla para consultar las cantidades) y el matraz se cerró con un tapón de goma, sobre el cual se montó una sonda de fibra óptica. La sonda de fibra óptica se conectó a un fotómetro Metrohm tipo 662, el cual se ajustó a una longitud de onda de 625 nm.

La absorbancia de la mezcla de reacción se midió en intervalos regulares (ca. 10 minutos). El valor de la absorbancia de la mezcla de reacción inicial fue muy elevado (>2 UA = unidades de absorbancia). A medida que la reacción de sililación progresa, el 7-ADCA insoluble se disuelve, lo que provoca una disminución de la absorbancia. El tiempo de sililación se define como el periodo de tiempo transcurrido entre el inicio de la reacción y el punto en que la absorbancia disminuye a un valor de UA de 0,1. Los resultados se resumen en la tabla.

Experimento	TMCS (ml)	NH ₄ Cl (mg)	Tiempo de sililación (min)
control	0,10	nada	>240
1	0,10	200	150
2	0,05	200	150
3	nada	200	150

En el experimento de control (es decir, sin añadir cloruro de amonio), las UA se mantuvieron en el valor inicial >2 durante al menos 240 minutos (finalización del experimento). En los experimentos en los que se añadió cloruro de amonio, la absorbancia de la mezcla de reacción disminuyó después de cierto tiempo hasta un valor inferior a 2 y disminuyó adicionalmente hasta alcanzar el valor de 0,1 (tiempo de sililación por definición) después de aproximadamente 150 minutos. El TMCS no contribuyó e incluso se obtuvo el mismo tiempo de sililación en su ausencia.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para sililar una β -lactama en un disolvente orgánico que comprende uno o más agentes sililantes, que se caracteriza por que el proceso se lleva a cabo en presencia de una cantidad eficaz de cloruro de amonio y/o la sal formada a partir de HCl y una amina orgánica.
- 5 2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la β -lactama es un intermedio β -lactámico que se selecciona preferentemente del grupo que consiste en 6-APA, 7-ADCA, 7-ACA, 7-ACCA y 7-PACA.
3. Un proceso para producir un antibiótico β -lactámico semisintético que comprende los pasos siguientes:
 - a. sililar un intermedio β -lactámico utilizando el proceso de la reivindicación 1 o la reivindicación 2;
 - 10 b. derivatizar el intermedio β -lactámico sililado obtenido en el paso (a) para obtener el antibiótico β -lactámico semisintético deseado en forma sililada; y
 - c. hidrolizar el grupo sililo del antibiótico β -lactámico semisintético sililado obtenido en el paso (b) para obtener el antibiótico β -lactámico semisintético.
4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 3, donde el intermedio β -lactámico se selecciona del grupo definido en la reivindicación 2.
- 15 5. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 ó 4, donde el antibiótico β -lactámico semisintético se selecciona del grupo que consiste en amoxicilina, ampicilina, cefalexina, cefadroxilo, cefradina, cefaclor y cefprozil.
6. El uso de cloruro de amonio y/o la sal formada a partir de HCl y una amina orgánica en un proceso para sililar una β -lactama en un disolvente orgánico en presencia de uno o más agentes sililantes.