



373371

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>C-07</u>	<u>A-61</u>
SUBCLASE <u>F</u>	<u>k</u>

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ORGANOSILANO-
-PENICILINAS", a favor de la firma estadounidense AMERICAN
HOME PRODUCTS CORPORATION, residente en 685, Third Avenue,
Nueva York 17 (EE.UU.)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a la producción de:

- (a) nuevos derivados organosilánicos acilados de ácido
6-aminopenicilánico; (b) nuevos derivados organosilánicos
de ácido 6-aminopenicilánico que pueden acilarse; y (c) la
5. hidrólisis o alcoholólisis optativa de los derivados acilados,
para formar las respectivas penicilinas, que se sabe tienen
actividad antibiótica útil.

- Los derivados sililados de ácido 6-aminopenicilá-
nico y el uso de ellos en la preparación de penicilinas
10. semisintéticas que tienen actividad antibiótica se conocen

**POOR
QUALITY**

373371



- ya en la práctica. Por ejemplo, se ha sugerido y/o utilizado la mono- y di-sililación de ácido 6-aminopenicilánico para preparar intermediarios que se acilan con facilidad y luego se hidrolizan o alcoholizan para formar las respectivas
5. penicilinas de actividad antibiótica valiosa. Así, se ha revelado por Glombitza en Annalen 673, 166 (1964), lo mismo que la literatura de patente (por ejemplo, en la patente norteamericana Nº 3.249.622 y las patentes inglesas Nº 959.853 y 1.008.468) la preparación de derivados mono- y
10. di-sililados de ácido 6-aminopenicilánico (6-APA), por empleo, en concepto de agentes sililantes, de monoclorosilanos, aminosilanos y disilalaminas (como trimetilclorosilano, trimetilsilildietilamina y hexametildisilizano),

- En ninguna parte de la práctica anterior ejemplificada por dicha publicación y dichas patentes existe cualquier sugestión de la posibilidad de emplear un monohidrocarbilo-dihalosilano o un trihalosilano (por ejemplo, metildiclorosilano o metiltriclorosilano) para la preparación de derivados organosilánicos del ácido 6-aminopenicilánico. Esto
15. obedece sin duda a que cabia esperar que los derivados organosilánicos resultantes del ácido 6-aminopenicilánico contendrían grupos reactivos de Si-Cl o Si-H, los cuales perturbarían la acilación consecutiva, o bien, resultarían
20. mezclas poliméricas que son insolubles en los disolventes y resistirían a la acilación.

- Ahora hemos descubierto inesperadamente que los productos de reacción de 6-APA y dihidrocarbilo-dihalosilanos (por ejemplo, dimetildiclorosilano, metilfenildiclorosilano y difenildiclorosilano) pueden acilarse con derivados funcionales de alfa-aminoácidos. Se ha hecho también el descubrimiento de que no solamente los trihalosilanos, lo mismo
30. que los monohidrocarbilo-dihalosilanos, son en efecto utiliza-

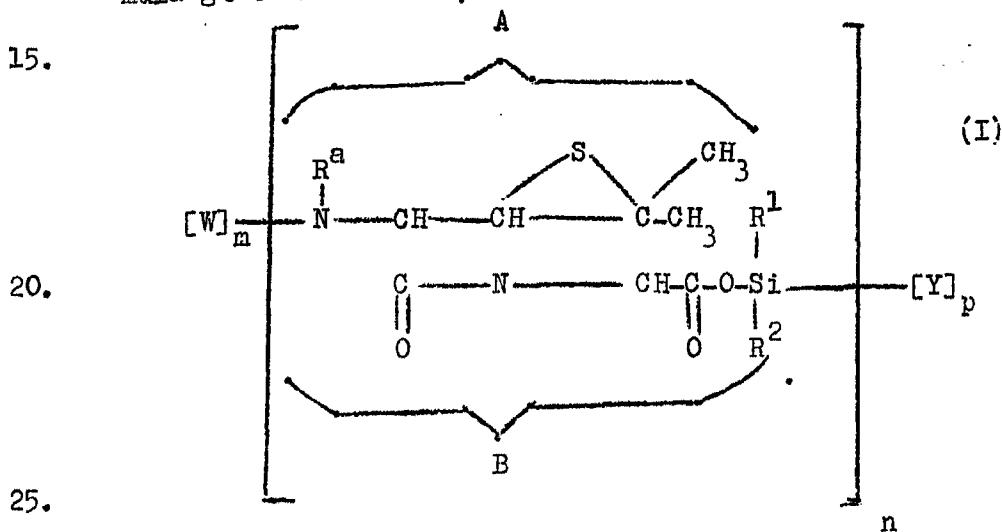
373371



bles para preparar derivados organosilánicos de 6-APA solu-
 bles en los disolventes, que pueden acilarse y cuyos productos
 acilados, al ser sometidos a hidrólisis o alcoholisis, dan
 penicilinas, sino que además aportan excelentes rendimientos
 5. y pureza de los productos de penicilina finales.

Los derivados "sililados" de ácido 6-aminopenicil-
 lánico, bien conocidos, son por definición derivados de
 6-APA tri-organo-substituidos (por ejemplo, trimetilsilfli-
 cos), así que para evitar confusión designaremos los produc-
 tos de 6-APA o una sal respectiva y un trihalosilano o un
 10. dihalosilano como "derivados silenados".

Este invento proporciona un procedimiento para la
 preparación de nuevas organosilano-penicilinas de la fór-
 mula general

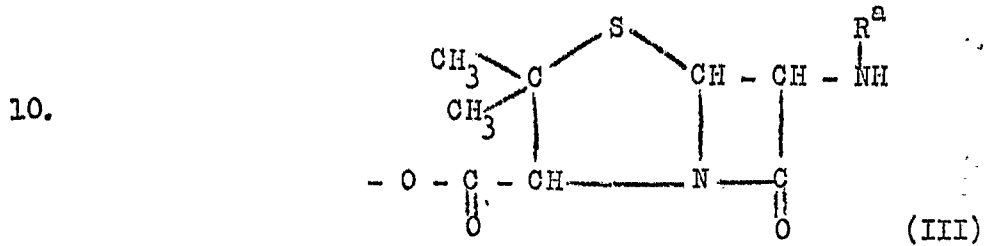


en la que R¹ es hidrógeno, alquilo, arilo o
 aralquilo; R² es halógeno, alquilo, arilo o aral-
 quilo; R^a es un radical acílico (por ejemplo,
 un radical alcanófilico, arofilico o aralcanófilico)
 que puede estar substituido por un ácido carboxi-
 lico orgánico; W es hidrógeno o un radical de la
 fórmula:
 30.

373371



5. (donde R^1 y R^2 tienen el mismo significado que antes, mientras que X es halógeno); m es 0 ó 1; n es un número entero por valor de 1 a 25; p es 0 ó 1, e Y es halógeno o un grupo de la fórmula:



15. (donde R^a tiene el mismo significado que antes), con las excepciones de que, en la fórmula (I):
- (1) cuando m es 0 y p es 0, n es más de 1 y las dos valencias libres están unidas entre sí para completar un compuesto cíclico;
20. (2) cuando n es más de 1, las fracciones moleculares A de los grupos adicionales B figuran en disposición aleatoria de cabeza hacia cabeza, cabeza hacia cola y cola hacia cola;
- (3) W no es hidrógeno cuando n es 1 e Y tiene la fórmula (III);
25. (4) m y p son siempre iguales; y
- (5) cuando R^1 y R^2 se toman ambos de alquilo, arilo y aralquilo, R^a contiene un grupo amino en el átomo de carbono alfa respecto al grupo carbonílico del radical acílico (por
30. ejemplo, alcanofílico, arofilico o aralconofílico), que comprende acilar un respectivo derivado organosilánico

373371



- de ácido 6-aminopenicilánico de la fórmula general (I) en el que R^1 , R^2 , W , \underline{m} , \underline{n} , \underline{p} e Y tienen el significado que se les ha atribuido antes y se aplican las condiciones (1), (2), (3) y (4), pero en el que R^a es un átomo de hidrógeno, con un derivado reactivo de un ácido carboxílico orgánico $R^b\text{-CO-OH}$ (donde $R^b\text{-CO-}$ es un grupo acílico; por ejemplo, R^b es un radical alquílico, arílico o aralquílico que puede estar substituido, entendiéndose que R^b contiene un grupo amínico en el átomo de carbono alfa respecto al grupo carboxílico cuando el derivado organosilánico de ácido 6-aminopenicilánico que se acila tiene ambos símbolos R^1 y R^2 tomados de los grupos de alquilo, arilo y aralquilo), de preferencia en un disolvente orgánico no hidroxílico.
- 5.
- 10.

15. Los compuestos acilados de la fórmula general anterior son compuestos nuevos, que pueden hidrolizarse o alcoholizarse para dar penicilina, y el invento atañe también a los nuevos compuestos acilados de por sí.

20. De preferencia, R^1 es hidrógeno, alquilo inferior ((por ejemplo, metilo), fenilo, alquilfenilo inferior o bencilo y R^2 es halógeno (por ejemplo, cloro), alquilo inferior (por ejemplo, metilo o propilo), fenilo, alquilfenilo inferior o bencilo; la expresión "inferior" significa, en la forma como aquí se usa, que el radical contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

25. Los materiales de partida que han de acilarse de acuerdo con el invento son por lo tanto compuestos de la fórmula general (I) anterior, en los que R^a es un átomo de hidrógeno. Estos compuestos y los respectivos compuestos en los que W es hidrógeno, \underline{n} es 1 e Y tiene la fórmula (III)
30. son compuestos nuevos y el invento atañe también a estos compuestos nuevos en calidad de intermediarios. Así pues, el invento atañe además a los compuestos de la fórmula gene-

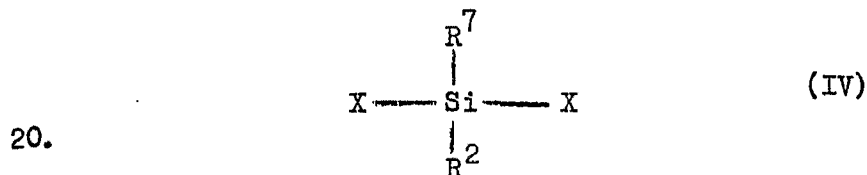
373371



ral (I) anterior en los que R^1 , R^2 , W , m , n , p e Y tienen el significado que se les ha atribuido antes, R^a es hidrógeno y se aplican las condiciones siguientes:

5. (a) cuando m es 0, p es 0, n es más de 1 y las dos valencias libres están unidas entre sí para completar un compuesto cíclico;
- (b) cuando n es más de 1, las fracciones moleculares A de los grupos adicionales B aparecen en disposición aleatoria de cabeza hacia cabeza, cabeza hacia cola y cola hacia cola;
10. (c) m es siempre igual a p ; y
- (d) cuando R^1 es alquilo, arilo o aralquilo, R^2 es halógeno.

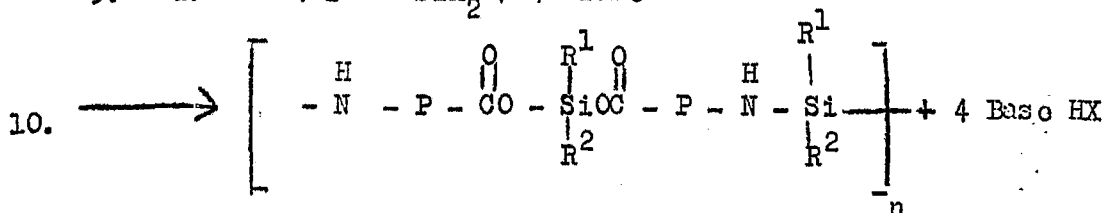
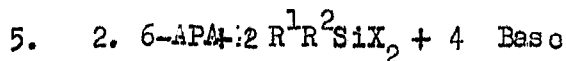
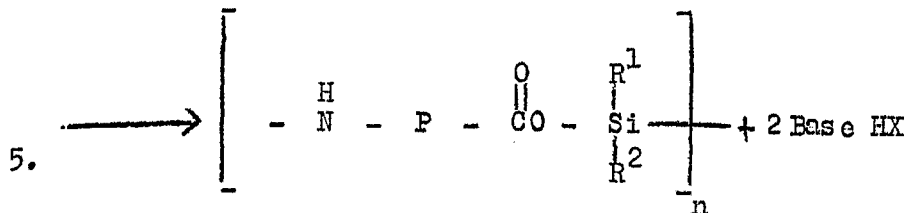
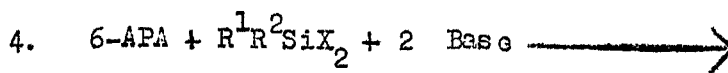
15. El ácido 6-aminopenicilánico silenado de la fórmula (I) en el que R^a es hidrógeno, que sirve de material de partida puede prepararse por reacción de ácido 6-aminopenicilánico, o una sal suya, con un di- o tri-halosilano de la fórmula siguiente:



en la que R^1 , R^2 y X tienen el mismo significado que en la fórmula (I) anterior.

25. Para obtener el rendimiento máximo, la reacción puede proseguirse hasta que la formación de la sal del haluro de hidrógeno respectivo está prácticamente terminada o hasta que ha reaccionado prácticamente todo el ácido 6-aminopenicilánico. De preferencia, el 6-APA o su sal y el compuesto
30. de la fórmula (IV) se calientan en presencia de un aceptor de ácido. Preferentemente la reacción se efectúa en solución.

373371



15. Los productos que contienen más de una unidad "P" (o sea en los que $n > 1$ en las fórmulas anteriores) son considerados como dímeros, trímeros o polímeros más altos lineales o cíclicos. En tales casos, las fracciones moleculares recurrentes de 6-APA de las unidades de grupo pueden estar dispuestas aleatoriamente de cabeza hacia cola, cabeza hacia cabeza y/o cola hacia cola en un compuesto dado, como comprenderán los expertos en la materia y como se expone más adelante.

25. Aunque los compuestos silenados se han preparado con éxito utilizando de medio mol a dos moles de halosilano por mol de 6-APA, se prefiere, para la máxima eficacia, utilizar proporciones aproximadamente equimolares. Los aceptores de ácido idóneo incluyen el amoníaco, las aminas orgánicas, los carbonatos de metal alcalino y los carbonatos de metal alcalinotérreo. En general, se prefiere utilizar alrededor de dos moles de un aceptor de ácido tal como amoníaco anhidro o una amina (por ejemplo, trietilamina o dietilamina) por mol de halosilano.

= 9 =
373371



Como disolventes para la silenación del 6-APA es apta una amplia gama de disolventes orgánicos no hidroxílicos anhidros, que incluye los hidrocarburos (como benceno y tolueno), disolventes clorados (como cloruro de metileno, cloroformo, dicloruro de etileno y clorobenceno), éteres (como el éter dietílico, el dioxano y el tetrahidrofurano) y otros disolventes convencionales (como metilisobutilcetona, dimetilformamida, acetato de etilo y acetonitrilo).

De estos disolventes resultan particularmente útiles el cloruro de metileno, el cloroformo, el acetonitrilo y el acetato de etilo. Dado que los halosilanos y los productos silenados se descomponen por efecto de la humedad y de otros agentes hidroxílicos, los disolventes empleados para campo de reacción deben ser fundamentalmente anhidros y estar exentos de impurezas alcohólicas.

Aunque para la reacción de silenación se ha empleado con éxito más de 30 cc de disolvente por gramo de APA, es de ordinario suficiente el uso de 10 cc por gramo. En algunos casos, sin embargo, el uso de una dilución alta favorece la reacción intramolecular y los derivados silenados de peso molecular más bajo, mientras que una concentración elevada de reactivos favorece la reacción intermolecular y los productos de peso molecular más altos.

La reacción entre el 6-APA y un di- o tri-halosilano se efectúa preferentemente a temperatura con la cual la reacción se desarrolla por completo en un tiempo razonablemente breve, por ejemplo a temperatura entre 10°C y el punto de ebullición del disolvente. En cloruro de metileno en reflujo, por ejemplo, la reacción de 1 mol de agua con 1 mol de dimetildiclorosilano en presencia de 2 moles de trietilamina es completa a las 3 horas, mientras que al cabo de solamente 1 hora queda sin reaccionar alrededor del

373371



4% del APA. La solubilidad perfecta del 6-APA utilizando como material de partida y un rendimiento cuantitativo de clorhidrato de tricetilamina son indicaciones de que la reacción en completa.

5. Los derivados de 6-APA silenados preparados tal como se ha descrito antes pueden aislarse separando el halohidreto de la base por filtración y destilación del disolvente o, si estos intermediarios han de ser convertidos de una vez en penicilina, acilando la mezcla reaccional directamente, sin filtración ni concentración. Los derivados silenados de 6-APA son fácilmente solubles en una amplia gama de disolventes no hidroxílicos anhidros, como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dioxano, benceno, tolueno, sulfóxido de dimetilo, dimetilacetamida, dimetilformamida, acetonitrilo, acetona y metilisobutilcetona, pero son ampliamente insolubles en hexano y ciclohexano.
- 10.
- 15.

20. El anillo beta-lactámico de los derivados silenados aparece intacto en el análisis infrarrojo, lo mismo que en la recuperación de 6-APA de gran pureza por tratamiento con agua o un alcohol. Para los productos silenados obtenidos utilizando las proporciones reaccionales que se han indicado en las reacciones 4 y 5 anteriores, con empleo de dimetildiclorosilano, los estudios de resonancia magnética nuclear y los análisis elementales indican una relación de 1:1 de Si al núcleo de 6-APA y la ausencia de halógeno, lo cual concuerda con las estructuras representadas para los productos de estas reacciones.
- 25.

30. Las nuevas penicilinas organosilénicas de la fórmula I en las que R^a es un grupo acílico, proporcionadas por el procedimiento de este invento, se preparan por reacción de los intermediarios silenados de 6-APA con un derivado reactivo apropiado (de preferencia, un haluro o anhídrido;

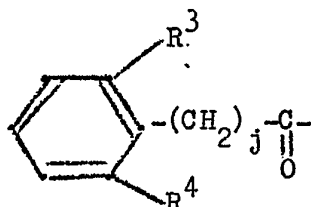


- por ejemplo, un anhídrido N-carboxílico) de un ácido carboxílico orgánico, en presencia de un aceptor de ácido. Los agentes acilantes idóneos incluyen los haluros de ácido carboxílico, los anhídridos de ácido carboxílico, los anhídridos mixtos con otros ácidos carboxílicos o inorgánicos, los ésteres tales como los ésteres tiólicos y los ésteres fenólicos, las lactonas y los ácidos carboxílicos con carbodiimidas o N,N'-carbonildiimidazoles. Para la preparación de aminopenicilinas, los clorhidratos de cloruro de aminoácido y los N-carboxianhídridos de aminoácido son aptos para acilar los derivados APA.

Penicilinas organosilánicas preferidas de la fórmula general (I) son aquellas en las que R³ tiene una de las fórmulas siguientes:

15.

(i)



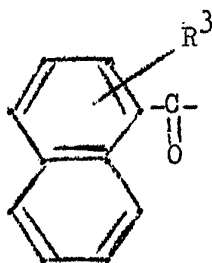
(V)

20.

(en la que R³ y R⁴ son hidrógeno o alcoxilo inferior, mientras que j es 0 o 1);

(ii)

25.



(VI)

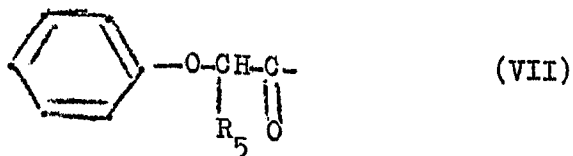
30.

(en la que R³ tiene el mismo significado que en la fórmula V anterior y preferentemente es un radical etoxílico);



373371

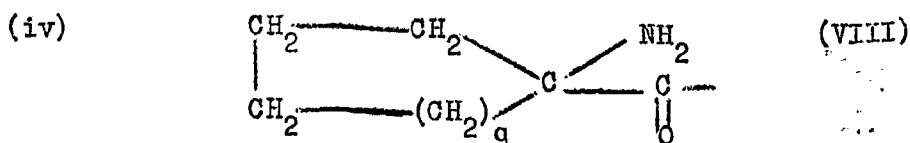
(iii)



5.

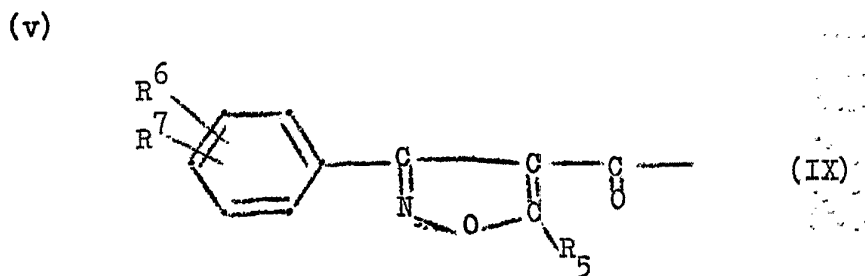
(en la que R^5 es hidrógeno, alquilo inferior o fenilo);

10.



(en la que q es un número entero por valor de 1 a 5, y, preferentemente, vale 2);

15.

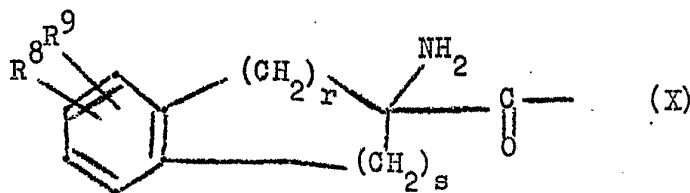


20.

(en la que R^5 tiene el mismo significado que en la fórmula VII anterior, mientras que R^6 y R^7 son hidrógeno o halógeno; de preferencia, en esta fórmula R^5 es metilo y R^6 y R^7 son cloro en las posiciones 2 y 6);

(vi)

25.



30.

(en la que R^8 y R^9 son hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, fenilo o fenoxilo; r es 0 ó 1; y s es un número entero por valor de 1 a 3, con la salvedad de que cuando

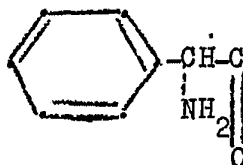
= 13 =
373371



r es 0 s es mayor de 1 y cuando r es 1 s es menos de 3; de preferencia, R^8 y R^9 son ambos hidrógenos, mientras que r y s son ambos iguales a 1); y

(vii)

5.



(XI)

Ilustrativos de algunos de los agentes acilantes específicos preferidos que pueden usarse son los siguientes:

10. el cloruro de fenoxiacetilo, el cloruro de 2,6-dimetoxibenzilo, el cloruro de bencensulfonilo, el cloruro de 2-fenoxi-propionilo, el cloruro de 2-fenoxibutirilo, el clorhidrato de cloruro de D(-)-fenilglicilo, el clorhidrato de cloruro de ácido 1-aminociclopentancarboxílico, el clorhidrato de cloruro de ácido 1-aminociclohexancarboxílico, el clorhidrato de cloruro de ácido 2-amino-2-carboxiindánico, el bromuro de 2-etoxinaftoilo y el cloruro de 3-(2,6-diclorofenil)-5-

15. -metilisoxazol-4-carbonilo.

20. La reacción de acilación se efectúa preferentemente en presencia de un aceptor de ácido, que puede ser igual o diferente respecto al empleado para preparar el intermediario silenado. Por ejemplo, aunque una amina terciaria, como la dietilamina, es apta para ambas reacciones, el uso de una base

25. más débil, como N,N-dimetilanilina, piridina o quinolina, para la reacción de acilación suele proporcionar rendimientos más elevados. En la preparación de alfa-amino-penicilinas, la acilación con hidroháluros de haluro de alfa-aminoácido se realiza de la mejor manera en ausencia de cualquier base

30. fuerte (como las alquilaminas). En efecto, se prefiere inactivar cualquier exceso de amina fuerte, si existe, por adición a.



una sal de ácido mineral de una amina débil. Por ejemplo, usando 1 mol de dimetildiclorosilano y un exceso (por ejemplo, 2,3 moles) de trietilamina en la sililación de 1 mol de ácido 6-aminopenicilánico, la adición de 0,4 equivalentes de dimetilanilina.2HCl antes de la acilación con clorhidrato de cloruro de fenilglicilo aumentó el rendimiento total de ampicilina anhidra de 70 a 83% de la teoría.

10. En general, los mismos tipos de disolventes son útiles para la acilación de los productos de 6-APA silenados que para su preparación original. Las penicilinas silenadas de este invento se hidrolizan o alcoholizan fácilmente por tratamiento con agua u otro compuesto que contenga hidroxilo (por ejemplo, un alcohol, como el alcohol metílico o etílico), para formar las respectivas penicilinas, muchas de las cuales son compuestos farmacéuticos útiles.

15. Los ejemplos no limitativos que siguen ilustran el invento, entendiéndose que los Ejemplos 1 a 6 se refieren a la preparación de compuestos silenados que pueden acilarse de acuerdo con el invento.

20. EJEMPLO 1

25. En un matraz de 3 cuellos y 1 litro de capacidad, provisto de agitador, termómetro y tubo de calor, se añadieron 40,5 g (0,40 moles) de trietilamina a una mezcla de 43,2 g (0,20 moles) de 6-APA y 425 cc de acetonitrilo seco, bajo atmósfera de nitrógeno. A 10-15°C, se añadieron a gotas 30. 25,8 g (0,20 moles) de dimetildiclorosilano y luego se agitó la mezcla a 45°C por una hora. Después de enfriar hasta 15°C, se separó por filtración el material insoluble, se lo lavó con acetonitrilo y se lo secó; peso, 48,3 g, o sea el 88% de la teoría para el clorhidrato de trietilamina. La completa solubilidad en agua demostró la ausencia de 6-APA sin reaccionar.

373371



Para demostrar que la 6-APA podía volverse a obtener, se virtió el filtrado, límpido y de color amarillo pálido en 500 cc de agua con hielo y se ajustó a pH 3,9 con 1 cc de ácido clorhídrico 2,5-n. Después de agitar por media hora,

5. se recuperó por filtración la 6-APA cristalina, blanca y se la lavó con agua y finalmente con acetona; peso en seco, 40,5 g, o sea el 94% del utilizado como material de partida ensayo yodimétrico, 998 mch por mg.

EJEMPLO 2

10. Cuando se siguió el procedimiento del Ejemplo 1 reemplazando el acetonitrilo por otros disolventes orgánicos anhidros, se obtuvieron derivados silenados de 6-APA solubles, como lo demostró la regeneración de la APA de las soluciones, según se ilustra a continuación:

15.	Disolvente usado	Tiempo de reacción	Recuperación de 6-APA
	Cloruro de metileno	3 horas	93 %
	Cloroformo (sin alcohol)	1 hora	85 %
	Acetato de etilo	2 horas	82 %
20.	Dioxano	1 hora	62 %
	Metilisobutilcetona	1 hora	77 %

Igualmente, utilizando como medios de reacción dimetilformamida, tetrahidrofurano y benceno se recuperó 6-APA.

25. EJEMPLO 3

Se trató con 25,8 g de dimetildiclorosilano, a 10-15°C, una mezcla de 43,2 g de 6-APA, 425 cc de cloruro de metileno y 40,5 g de trietilamina y luego se sometió la mezcla a reflujo suave por 2 horas. Un indicador demostró

30. que no quedaba trietilamina libre. Después de agitar a 5-10°C por media hora, se separaron por filtración los productos secundarios insolubles, se lavaron con cloruro de

373371



metileno y se seccaron. De los 44,0 g obtenidos, unicamente 0,4 g eran 6-APA sin reaccionar.

- Después de precipitar clorhidrato de trietilamina adicional por adición de 250 cc de éter anhidro y de filtrar,
5. se concentró el filtrado hasta sequedad, bajo presión reducida y a 25°C. Se descargó el residuo (57,3 g) el clorhidrato de trietilamina restante, por disolución de aquél en 290 cc de acetato de etilo seco, filtración y reconcentración hasta peso constante; 54,5 g, o sea el 100% de la teoría.
10. La cantidad total de clorhidrato de trietilamina recuperado fue de 53,9 g, o sea el 98% de la teoría. El producto era un sólido friable, de color amarillo pálido y con un contenido de cloro de 0,08 %

- Calculado para $C_{10}H_{16}N_2O_3Si$: C, 44.09; H, 5.92; N, 10.29
15. Hallado: C, 42.93; H, 6.29; N, 9.50

- Esta 6-APA silanada resultó completamente soluble a 20°C en los disolventes anhidros, tales como el cloruro de metileno, el cloroformo, el tetracloruro de carbono, el dicloruro de etileno, el acetato de etilo, el tetrahidrofurano,
20. el dioxano, el benceno, el tolueno, el sulfóxido de dimetilo, la dimetilacetamida, la dimetilformamida y el acetonitrilo, pero ampliamente insoluble en hexano y en ciclohexano.

- Al tratar una solución de 5,0 g de este derivado dimetilsilénico en 50 cc de acetato de etilo seco, a 5°C,
25. con 2,5 cc de alcohol etílico, cristalizó 6-APA; recuperación, 3,5 g, lo que representa el 88% de la 6-APA utilizada como material de partida; titulación yodimétrica, 884 mcg por mg.

EJEMPLO 4

- Por un procedimiento semejante al del Ejemplo 1,
30. se trató con 15,7 g (0,10 moles) de metilpropildiclorosilano una mezcla de 21,6 g (0,10 moles) de 6-APA, 213 cc de cloruro

17 =
373371



5. de metileno y 20,3 g (0,20 moles) de trietilamina, mientras se refrigeraba. Después de 2 horas de reflujo suave, se enfrió hasta 15°C, se separó por filtración el material insoluble y se le lavó con cloruro de metileno. La solubilización del clorhidrato de trietilamina por agitación en agua dejó 0,4 g de 6-APA sin reaccionar.

10. La regeneración de 6-APA a partir de la solución de cloruro de metileno, lípida y de color amarillo pálido, por vertimiento en agua, filtración y lavado del producto blanco con acetona, dio 18,8 g de 6-APA, o sea 87% de recuperación; titulación yodimétrica, 993 mcg por mg.

EJEMPLO 5

15. Cuando se siguió el procedimiento del Ejemplo 4, reemplazando por cantidades equimolares de otros halosilanos el metilpropildiclorosilano, se obtuvieron derivados de 6-APA solubles, como lo demuestra la regeneración a partir de la solución, de la tabla que sigue:

	<u>Halosilano usado</u>	<u>Tiempo de reacción</u>	<u>Recuperación de 6-APA</u>
	Metildiclorosilano	1 hora	84 %
20.	Fenilmetildiclorosilano	2 horas	88 %
	Metiltriclorosilano	1 hora	52 %
	Difenildiclorosilano	3 horas	78 %

EJEMPLO 6

25. A 10-15°C, se instilaron 25,3 g (0,10 moles) de difenildiclorosilano en una mezcla de 21,6 g de 6-APA, 213 cc de cloruro de metileno y 20,3 g de trietilamina y se dejó la mezcla en reflujo por 3 horas. Después de enfriar hasta 10°C, se separó por filtración el producto secundario insoluble y se le lavó con cloruro de metileno. Separando
30. del sólido desecado el clorhidrato de trietilamina por solu-

- 18 -
373371



bilización en agua fría, se obtuvieron 1,6 g de 6-APA sin reaccionar.

La solución límpida de cloruro de metileno se concentró hasta sequedad bajo presión reducida y a 20-25°C. Del residuo (46,0 g) se descargó el clorhidrato de trietilamina por disolución de aquel en 200 cc de acetato de etilo seco, filtración y reconcentración hasta peso constante; 39,4 g. El producto resultó un sólido friable, de color amarillo pálido y con un contenido de cloruro de 0,33%.

10. Calculado para $C_{20}H_{20}N_2O_3Si$: C, 60.58; H, 5.08, N, 7.07
Hallado: C, 59.77; H, 5.41; N, 6.10

El producto resultó soluble a 20°C en los disolventes anhidros, con inclusión de CH_2Cl_2 , tetrahidrofurano, acetona, benceno y dietilformamida.

15. Tratando una solución de 10,0 g de este derivado silenado de 6-APA en 50 cc de cloruro de metileno con 50 cc de agua fría, cristalizó 6-APA; recuperación, 3,75 g. lo que corresponde al 72% de la 6-APA utilizada como material de partida; titulación yodimétrica, 976 meg por mg.

20. EJEMPLO 7
Ampicilina

Se preparó una solución en cloruro de metileno de 6-APA silenada a partir de 0,20 moles de 6-APA como la descrita en el Ejemplo 3. Sin separar por filtración el clorhidrato de trietilamina, se trató la mezcla con 26,7 g de N,N-dimetilanilina y luego se añadieron en porciones, a 0°C y en el curso de 20 minutos, 41,9 g (0,203 moles) de clorhidrato de cloruro de D-(-)-fenilglicilo. Se dejó calentar hasta 20°C y se agitó a esta temperatura por unos 15 minutos. Después de verter la mezcla reaccional 1200 cc de agua fría, con agitación, se clarificó por filtración la solución bifásica

373371



resultante (pH 1,8) y se añadieron al filtrado 150 cc de acetato de etilo.

5. A esta mezcla se añadió a gotas y a 5-10°C una solución de ácido beta-naftalensulfónico que contenía 22 g (1,25 moles) de agente activo, mientras se añadía también solución diluida de hidróxido sódico para mantener un pH de 1,5 a 1,7. Después de agitar por una noche, se recogió por filtración el producto cristalino blanco y se la lavó a fondo con agua fría y por último con acetato de etilo. De la torta de filtro húmeda se secó a 50-60°C, en estufa de vacío, una muestra que demostró contener 106 g de la sal de ácido beta-naftalensulfónico de la ampicilina, o sea el 95% de la teoría a base de la APA.

15. Se calentó a 70-80°C, por 15 minutos, la torta húmeda del filtro en una mezcla de 220 cc de isopropanol y 19,4 g de trietilamina, se filtró y se lavó el producto con isopropanol al 85%. El rendimiento de ampicilina desecada, anhidra, ascendió a 58,0 g, o sea el 83% de la teoría a base de 6-APA; titulación yodimétrica, 1010 mcg por mg, bioensayo, 1015 mcg por mg.

Se obtuvieron resultados comparables cuando se añadió la N,N-dimetilanilina antes de la adición del dimetildiclorosilano y se redujo a una hora el tiempo de reacción en reflujo.

25. En otros experimentos análogos, se preparó ampicilina cuando la cantidad de dimetildiclorosilano disminuyó hasta 14,2 g (0,11 moles) y aumentó hasta 51,7 g (0,40 moles) y cuando se reemplazó la trietilamina por 2,2'-diethylhexilamina.

30. EJEMPLO 8
Ampicilina

A 580 cc de cloruro de metileno que contengan

373371



- 0,043 moles de amoníaco anhidro se añadieron 43,2 g de 6-APA y 26,7 g de N,N-dimetilanilina, a lo que siguió la adición a gotas de 25,8 g de dimetildiclorosilano a 12°C. Después de reflujo suave por una hora, se enfrió la mezcla hasta 10°C, bajo nitrógeno, y se añadieron, para inactivar el exceso de amoníaco, 13 cc de solución 3,1-n de diclorhidrato de dimetanilina en cloruro de metileno.

- A 0°C, se añadieron en porciones y en el curso de 20 minutos 41,9 g de clorhidrato de cloruro de D-(-)-fenilglicilo. Después de agitar a 0°C por 15 minutos más, se virvió la mezcla reaccional en 1200 cc de agua con hielo y se la convirtió en ampicilina anhidra de la manera que se ha descrito en el ejemplo 7, rendimiento, 80% en la teoría; bioensayo, 987 mcg por mg.

15. EJEMPLO 9

Acido 6-(1-aminociclohexancarboxamido)-penicilánico

- Se preparó de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 3, una solución en cloruro de metileno de 6-APA silo- nada, a partir de 0,20 moles de APA. Sin separar por fil- tración el clorhidrato de trietilamina, se trató la mezcla con 16,6 g de piridina y luego se añadieron a 0°C, en por- ciones y en el curso de 20 minutos, 40,7 g (0,205 moles) de clorhidrato de cloruro de ácido 1-amino-1-ciclohexancarboxí- lico. Después de agitar a 0°C y por último a 20°C du- rante una hora, se virvió la mezcla reaccional en 400 cc de agua, se clarificó por filtración y se ajustó a pH 5,4 añadiendo solución diluida de hidróxido sódico.

- Después de agitar por una noche a 20°C, se recogió el producto por filtración, se le lavó y se le secó; el rendi- miento en forma de dihidrato fue de 59,0 g, o sea el 78% de la teoría; pureza, 95% según la titulación yodimétrica.



373371

EJEMPLO 10Acido 6-(2-amino-2-indancarboxamido)-penicilánico

- Se preparó de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 3 una solución en cloruro de metileno de 6-APA silonada, a partir de 0,10 moles de APA. Después de separar por filtración el clorhidrato de trietilamina, se añadieron al filtrado 13,4 g de N,N-dimetilanilina, a lo que siguió la adición de 24,2 g (0,104 moles) de clorhidrato de cloruro de ácido 2-amino-2-carboxiindánico, en pequeñas porciones, a 0°C y en el curso de 20 minutos. Luego se dejó calentar la mezcla hasta la temperatura del ambiente y se la agitó por 15 minutos más.

- Después de verter la solución amarilla en 200 cc de agua con hielo y filtrar la mezcla, se ajustó el filtrado a pH 5,8 con solución diluida de hidróxido sódico. Se agitó por 16 horas todavía, se recogió por filtración el producto blanco, se lo lavó con agua y acetona y se lo secó. Rendimiento, 18,6 g, o sea el 50% de la teoría. La pureza fue del 96%, determinada por titulación yodimétrica.

20. EJEMPLO 11Ampicilina

- Reemplazando el dimetildiclorosilano por 23,0 g (0,20 moles) de metildiclorosilano ($\text{CH}_3\text{SiHCl}_2$) en el procedimiento del Ejemplo 7, se obtuvieron 48,0 g de ampicilina anhidra, lo que corresponde al 69% de la teoría. Titulación yodimétrica, 1004 mcg por mg.

EJEMPLO 12

- Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, pero reemplazando el clorhidrato de cloro de ácido L-aminociclohexancarboxílico, como agente acilante, por cantidades equivalentes de otros agentes acilantes, se obtuvo una serie de

373371



derivados de penicilina y de ellos las penicilinas respectivas, según se expone en la Tabla B que sigue:

TABLA B

	<u>Agentes acilantes utilizados</u>	<u>Penicilinas finales utilizadas</u>
5.	Clorhidrato de cloruro de ácido 1-aminociclopentan-carboxílico	Acido 6-(1-aminociclopentan-carboxamido)-penicilánico
	Clorhidrato de cloruro de ácido 2-amino-1,2,3,4-tetrahidroxi-6-metoxi-2-naftoico	Acido 6-(2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-2-naftamido)-penicilánico
10.	Clorhidrato de cloruro de ácido 2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-7-etoxi-2-naftoico	Acido 6-(2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-7-etoxi-2-naftamido)-penicilánico
	Clorhidrato de cloruro de ácido 2-amino-4-fenil-2-indancarboxílico	Acido 6-(indan-2-amino-4-fenil-2-carboxamido)-penicilánico
15.	Clorhidrato de cloruro de ácido 2-amino-3-fenoxi-2-indancarboxílico	Acido 6-(indan-2-amino-3-fenoxi-2-carboxamido)-penicilánico
	Clorhidrato de cloruro de ácido 2-amino-2-butil-2-indancarboxílico	Acido 6-(indan-2-amino-4-butil-2-carboxamido)-penicilánico
20.	Clorhidrato de cloruro de ácido 1-amino-7-metil-1-indancarboxílico	Acido 6-(indan-1-amino-7-metil-1-carboxamido)-penicilánico

EJEMPLO 13

Penicilina V

25. Se añadieron 23,0 g (0,20 moles) de metildiclorosilano, a gotas y a temperatura de 10 a 15°C, a una mezcla de 43,2 g de 6-APA, 425 cc de cloruro de metileno y 40,5 g de trietilamina y se calentó la mezcla en reflujo por una hora. Después de enfriarla hasta 10°C y de separar por filtración el clorhidrato de trietilamina, se trató la solución con
30. 26,7 g de N,N-dimetilanilina y luego se añadió a 0°C y en el curso de 20 minutos una solución de 34,0 g (0,20 moles) de cloruro de fenoxiacetilo en 100 cc de cloruro de metileno.

23 =
373371



A continuación se dejó la mezcla en agitación y a 20°C por 1.1/2 horas.

5. Después de verter la solución roja, límpida, en 800 cc de agua con hielo que contenía 80 g de bicarbonato sódico, se separaron las fases y se volvió a extraer con agua la fase de cloruro de metileno. La acidificación de la fase acuosa con ácido acético y por último a pH 1,8 con ácido clorhídrico diluido dio cristales casi incoloros, rendimiento, 49,0 g, o sea el 70% de la teoría; pureza según
10. titulación yodimétrica, 95%.

EJEMPLO 14

Acido 6-(1-aminociclohexancarboxamido)-penicilánico

15. Se preparó de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 13 una solución en cloruro de metileno del derivado metilhidroxilánico de la 6-APA. Sin filtrar, se trató la mezcla con 17,4 g de piridina y se la aciló con 40,7 g de clorhidrato de cloruro de ácido 1-amino-1-ciclohexancarboxílico, de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 9. La cristalización del producto en una mezcla de 200 cc de agua
20. y 200 cc de alcohol isopropílico dio 39,2 g del dihidrato, bioensayo, 888 mcg por mg.

EJEMPLO 15

Acido dicloxacilínico

25. Se preparó de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 13 una solución en cloruro de metileno del derivado metilhidrosilánico de la 6-APA. Después de filtrar, se trató la solución con 26,7 g de N,N-dimetilanilina y luego se añadió, a 0°C y en el curso de 15 minutos, una solución de 58,2 g (0,20 moles) de cloruro de 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-carbonilo en 80 cc de cloruro de metileno. Se dejó
30. calentar la mezcla hasta la temperatura del ambiente y se la

373371



agitó por una hora todavía.

Después de verter la mezcla reaccional en 500 cc de agua helada y de separar las fases, se trató la capa de cloruro de metileno, desecada con 700 cc de hexano, para cristalizar el producto. El ácido dicloxacilínico resultante ascendió, después de secado, a 67 g, o sea el 71% de la teoría.

= . =

NOTA

10.

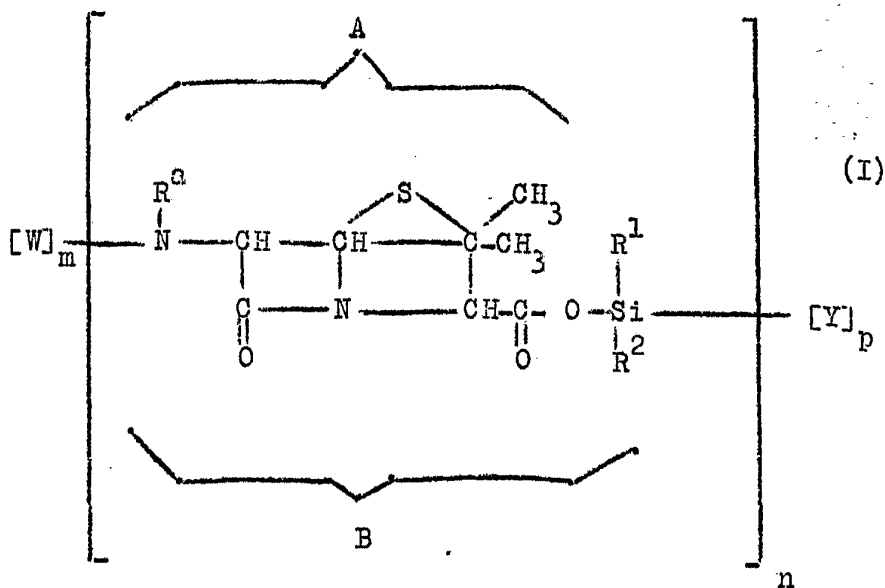
Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

1.- Un procedimiento para la preparación de organosilano-penicilinas de la fórmula general

15.

20.

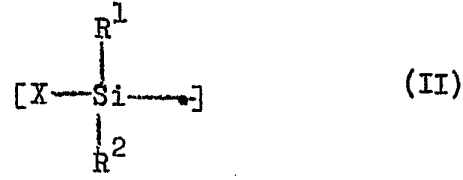
25.



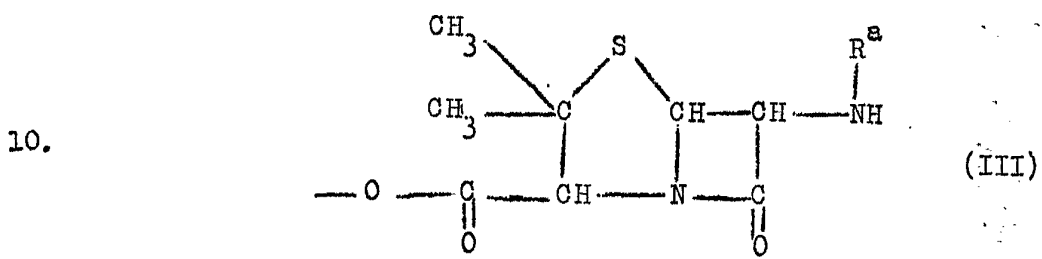
(donde R¹ es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; R² es halógeno, alquilo, arilo o aralquilo; R^a es un radical acílico de un ácido carboxílico orgánico; W es hidrógeno o un radical de la fórmula

30.

373371



5. en la que R^1 y R^2 tienen el significado que se les ha atribuido antes y X es halógeno, m es 0 o 1; n es un número entero por valor de 1 a 25; p es 0 o 1; e Y es halógeno o un grupo de la fórmula



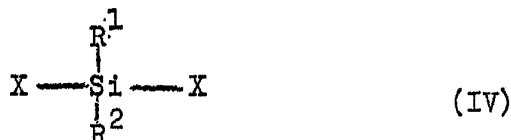
15. en la que R^a tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes, con las condiciones de que, en la fórmula (I):

- (1) cuando m es 0 y p es 0, n es más de 1 y las dos valencias libres están unidas entre si para completar un compuesto cíclico;
- (2) cuando n es más de 1, las fracciones moleculares A de los grupos adicionales B figuran en disposición al azar de cabeza hacia cabeza, cabeza hacia cola y cola hacia cola.
- (3) W no es hidrógeno cuando n es 1 o Y tiene la fórmula (III);
- (4) m y p son siempre iguales; y
- 25. (5) cuando R^1 y R^2 se eligen ambos entre alquilo, arilo y aralquilo, R^a contiene un grupo amínico sobre el átomo de carbono alfa junto al grupo carboxílico del radical acílico),
- 30. las cuales pueden optativamente hidrolizarse para formar

373371



- penicilinas o sales de éstas, caracterizado por acilarse un derivado respectivo de ácido organosilano-6-aminopenicilánico, de la fórmula general (I) en que R^1 , R^2 , W , m , n , p e Y tienen el significado que se ha definido antes
5. y se aplican las condiciones (1), (2), (3) y (4), pero en la que R^a es un átomo de hidrógeno, con un derivado reactivo de un ácido carboxílico orgánico R^b -CO-OH (donde R^b -CO- es un grupo acílico, entendiéndose que R^b contiene un grupo amínico sobre el átomo de carbono alfa junto al grupo
10. carboxílico cuando el derivado de ácido organosilano-6-amino-penicilánico que se acila tiene ambos símbolos R^1 y R^2 tomados de los grupos de alquilo, arilo y aralquilo), de preferencia en un disolvente orgánico no hidroxílicos y de preferencia en presencia de un aceptor de ácido.
15. 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar un derivado reactivo del ácido carboxílico orgánico R^b -CO-OH (donde R^b -CO es un grupo acílico), en un disolvente orgánico no hidroxílico, con el producto de la reacción de ácido 6-aminopenicilánico
20. y un di- o tri-halosilano de la fórmula general:



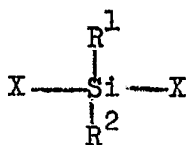
- donde X es un átomo de halógeno, R^1 es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo y R^2 es halógeno, alquilo, arilo o aralquilo, con la salvedad de que, cuando R^1 es alquilo, arilo o aralquilo, R^2 es halógeno.
- 25.

- 3.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado en que el derivado reactivo del ácido carboxílico orgánico es el clorhidrato de cloruro de D-(-)-fenilglicilo, el clorhidrato de cloruro de ácido 1-amino-1-ciclohexan-carboxílico o el clorhidrato de cloruro de ácido 2-amino-2-carboxiindánico.
- 30.



373371

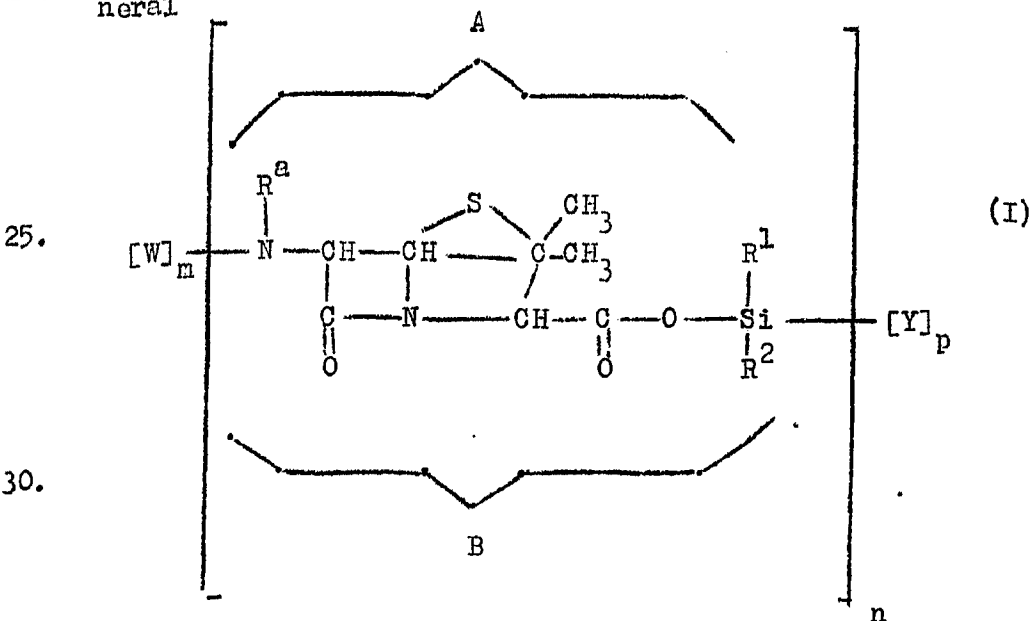
- 4.- Un procedimiento según las reivindicaciones precedentes, para la preparación de un derivado de ácido organosilano-6-aminopenicilánico, caracterizado por hacerse reaccionar ácido 6-aminopenicilánico, o una sal de éste, con un di- o tri-halosilano de la fórmula:



10. donde R^1 es hidrógeno, alquilo, acilo o aralquilo, R^2 es halógeno, alquilo, acilo o aralquilo y X es un átomo de halógeno, con la salvedad de que, cuando R^1 es alquilo, acilo o aralquilo, R^2 es halógeno.

15. de preferencia en un disolvente orgánico no hidroxílico y anhidro y de preferencia en presencia de un aceptor de ácido.

20. 5.- Un procedimiento según las reivindicaciones precedentes, para la preparación de una penicilina o una sal respectiva, caracterizado por someterse a hidrólisis o alcoholólisis una organosilano-penicilina de la fórmula general



373371



(5) cuando R^1 y R^2 se eligen ambos entre alquilo, acilo y aralquilo, R^a contiene un grupo amínico sobre el átomo de carbono alfa junto al grupo carbonílico del radical acílico,

5. y por convertirse, si se desea, el ácido obtenido en una sal.

6.- Un procedimiento para la preparación de organosilano-penicilinas.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 29 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 8 de Noviembre de 1969

~~JAIME IBARRA~~

Firmado: JOSÉ RODRÍGUEZ

mpc.