

277485

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N 277485

por "PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE PRODUCTOS CON EFECTO INHIBITORIO PARA EL CRECIMIENTO DE MICROORGANISMOS", a favor de la firma española Fábrica de Productos Químicos y Farmacéuticos A B E L L Ó, S.A., domiciliada en Madrid, "Vinaroz, nº 15", siendo inventor DON ADALBERTO LASZLO KELLER, de la misma.

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de productos con efecto inhibitorio para el crecimiento de microorganismos.

5. Desde el momento en que se descubrió la extraordinaria eficacia de la hidrazida del ácido isonicotínico para combatir la tuberculosis en la terapia humana, han sido descritas combinaciones de acilhidrazidas con aldehidos alifáticos y aromáticos en general, así como su obtención. Pero aun siendo estos productos de efecto excelente, con índice terapéutico favorable
10. en los ensayos farmacológicos, resultaron inferiores, si no ineficaces, al compararlos con la droga I.N.H. en el empleo clínico. Siendo esta última relativamente tóxica y no exenta de efectos secundarios, que a veces se vuelven alarmantes, una de las más fundadas pretensiones de la investigación farmacológica
15. experimental y clínica es su sustitución por otra más estable



y de margen terapéutico más amplio. 277485

- La suposición lógica de que los resultados moderados obtenidos en la clínica con las mencionadas hidrazonas, en contradicción con los francamente favorables conseguidos en la
5. investigación experimental farmacológica, que se puede atribuir principalmente a la no identidad de los terrenos de empleo y acción, mejor dicho, a la diferencia de condiciones y características que existe entre ensayos "in vitro" e "in vivo" de una parte y principalmente entre el organismo humano y animal, brevemente explicado a la escasa, no suficiente, afluencia de las drogas al terreno donde deberían actuar (los tejidos del pulmón), dió la idea de efectuar en la estructura y constitución química de los nuevos fármacos descubiertos y ensayados farmacológicamente por estas investigaciones, cambios
10. mínimos en lo sucesivo, con el objeto de influir solo en propiedades físicas, tales como hidro y liposolubilidad y absorción en los tejidos orgánicos en sentido graduable, buscando efectos óptimos para estos productos de carácter de acción retardada.
15. Así, después de descubrir la potente activación del erecto bacilo-estático por la introducción de los grupos oxiacetamídicos y similares, según el presente invento, que va sorprendentemente acompañado con notable disminución en la toxicidad asegurando índices terapéuticos muy favorables, se ha procedido a la técnica de "la variación mínima" en los grupos de
20. segundo orden de los prototipos, creando series de escala de productos parecidos entre sí, pero con suficiente diferencia para los efectos físicos y fisiológicos (hidro y liposolubilidad y absorción), caracteres decisivos para el desarrollo de
25. las actividades bacilocidas y estáticas en el terreno, en los
- 30.



3 - 277485

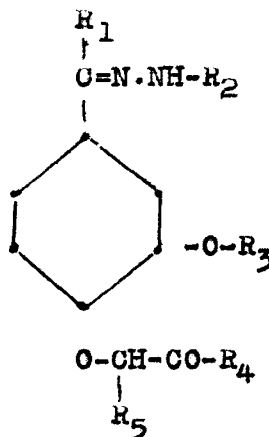
tejidos pulmonares del enfermo y en las células del cuerpo del bacilo, con el fin de encontrar siempre el variante de efecto óptimo para su empleo clínico.

5. El mismo criterio orientó estas investigaciones para romper la resistencia del bacilo Koch, frente a los fármacos conocidos, creando drogas eficaces para estos casos desesperados.

10. Como punto de partida se han introducido gradualmente modificaciones en los diferentes lugares de la molécula de aldehído pirocatequico, creando de esta manera series, pero sin que dicho punto de partida y amplitud de los elementos de variación deba considerarse sino como un ejemplo no limitativo.

En dicha molécula:

15.

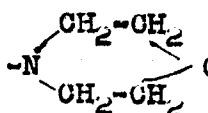


20.

$R_1 = -H, -CH_3, -C_2H_5, \text{ etc. } -COOH.$

$R_2 = -COC_5H_4N$ (alfa, beta, gamma), $-COCH_2ON$, $-CSNH_2$, etc.

$R_3 = -H, CH_3, C_2H_5, CH(CH_3)_2$, etc.

$R_4 = -NH_2, -NHC_2H_5, -N(CH_3)_2$,  etc.

25.

$R_5 = -H, CH_3, -C_2H_5$, etc.

30. El método de obtención (preparación) ha sido en general el siguiente: Se partió de la sal sódica o potásica del exi-aldehído, realizando la reacción con el correspondiente cloro-acetamida o cloroaceteticamida y condensando el compuesto



277485

amídico aislado o, en algunos casos, purificado con el derivado hidrazínico de turne, pudiendo proceder también en el sentido inverse; método que en la mayoría de los casos es muy dificultoso por la poca solubilidad de los componentes de la reacción.

5.

Como ejemplos de realización detallamos algunos a continuación asimismo sin carácter limitativo de la invención.

EJEMPLO 1.-

Primera reacción.- Se prepara una sal de 2g. de NaOH (0.05 mol) puro en 2,5 c.c. de H₂O, diluyendo con 25 c.c. de alcohol absoluto, y en ella se disuelven 8,3 g. de burbenal (0.15 mol) y se le añade, agitando, 7.5 g. (0.05 mol) de cloroacetodietilamida; esta mezcla se calienta a reflujo en baño María durante 5 horas, se deja hasta el siguiente día y se filtra el precipitado formado de ClNa,, lavándose sobre la nucha con mínima cantidad de etanol absoluto.

15.

El líquido filtrado, se destila el alcohol en vacío calentando sobre baño María, agotando bien el disolvente y el residuo se vierte sobre 35 c.c. de H₂O, en un embudo de decantación se separa el producto aceitoso de las aguas y se extraen estas dos veces con 15 c.c. de benzol cada vez. Los líquidos benzólicos de la extracción, los extractos unidos con la capa aceitosa se lavan con 35 c.c. de solución de NaOH al 3,6%, se desecan con SO₄Mg, se filtran por carbón y, de la misma forma que anteriormente, se destila el benzol hasta agotarlo bien y el residuo siruposo (amida), que no cristaliza fácilmente, se pesa. Rendimiento 12,32 g.

20.

25.

Segunda reacción.- Se toman 10,5 g. de la amida siruposa y se disuelven en 50 c.c. de alcohol absoluto, agregándole una solución de 4,5 g. de I.N.H. (isoniazida) en otros 50 c.c.

30.

- 5 - 277485



de alcohol absoluto, (no importa que se disuelva completamente, puesto que después de la adición y calentando, se completará la disolución).

5. Se deja hervir a reflujo durante una hora, en cuyo curso se precipita rina y abundantemente la hidrazona correspondiente. Se deja enfriar en el ambiente, se filtra y lava con alcohol. Se deseca a 90°C. y se obtiene el producto casi blanco con punto de fusión de 198 a 200°, que apenas se eleva después de recrystalizar en etanol absoluto.

10. EJEMPLO 2.-

15. Primera reacción.- Se procede de la misma manera que en el Ejemplo anterior, partiendo de 20.75 g. de burbonal, 5 g. de sosa en 6.5 c.c. de agua, 20.42 g. de cloroacetomorfelinida y 62.5 c.c. de etanol absoluto. Se precipia la amida formada después de una hora de reacción en ebullición. Se deja en el ambiente hasta el siguiente día y se filtra el producto obtenido (amida más ClNa), se lava con alcohol y agua y se deseca al aire. Rendimiento, 32.5 g. de amida. Punto de fusión 138 a 140°.

20. Segunda reacción.- A 15 g. de amida en 75 c.c. de alcohol absoluto se añaden 7.2 g. de I.N.H. en 65 c.c. de etanol absoluto. Se hace reaccionar durante una hora y media en ebullición a reflujo. El producto se cristaliza pronto en forma ligera y abundante. Se filtra caliente y se lava con etanol, obteniéndose unos 18 g. de producto puro, con punto de fusión de 213 a 215°. Una segunda cristalización se forma enfriando en la nevera, con punto de fusión bajo. Rendimiento 5 g.

25. Se procede a la purificación por la sal clorhidrato, disolviendo el producto con 40% de exceso de HCl, dejando cristalizar. Se filtra otro día y, con bicarbonato sódico se le con-

30.



277485

vierte en la hidrazona libre.

De la misma o parecida manera se preparan los productos siguientes:

EJEMPLO 3.-

5. La combinación de la vainilla cloroacetodietilamida más I.N.H.. Punto de fusión de la amida 152 a 154°, y de la hidrazona 162 a 163°.

EJEMPLO 4.-

10. La combinación del burbenal con cloroacetomonometilamida más I.N.H. Punto de fusión de la amida 124 a 126° y de la hidrazona 228 a 300°.

EJEMPLO 5.-

15. La combinación de la vainilla cloroacetomonometilamida más I.N.H. Punto de fusión de la amida 111 a 113° y de la hidrazona 221 a 223°.

EJEMPLO 6.-

20. La combinación del burbenal con cloroacetodimetilamida más I.N.H. Punto de fusión de la amida 97 a 99° y de la hidrazona 198 a 199°.

EJEMPLO 7.-

- La combinación de la vainilla con la cloroacetodimetilamida más I.N.H. Punto de fusión de la amida 100 a 111°, y de la hidrazona 209 a 210°.

EJEMPLO 8.-

25. La combinación del burbenal con la cloroacetopiperidida más I.N.H.. Punto de fusión de la amida 101 a 103° y de la hidrazona 189 a 191°.

EJEMPLO 9.-

30. La combinación de la vainilla con la cloroacetopiperidida más I.N.H. Punto de fusión de la amida 82 a 84° y de la hidrazona 162 a 164°.



EJEMPLO 10.-

La combinación de la vainilla con la cloroacetomorfólida más I.N.H. Punto de fusión de la amida 110 a 112° y de la hidrazona 170 a 172°.

5.

EJEMPLO 11.-

La combinación del burbenal con la cloroaceteamida más I.N.H. sin aislar la amida en forma pura. Punto de fusión de la hidrazona 232 a 235°.

EJEMPLO 12.-

10.

La combinación de salicilaldehído con la cloroacetomorfólida, más I.N.H. Punto de fusión 182° con descomposición. Se preparó la hidrazida sin aislar la amida en forma pura.

EJEMPLO 13.-

15.

La combinación del burbenal con la cloroacetomorfólida más tiosemicarbazida. Punto de fusión de la tiosemicarbazida 209 a 210°.

EJEMPLO 14.-

20.

La combinación del burbenal con cloroacetomorfólida con cianacetohidrazida. Punto de fusión, con descomposición a 230°.

Todas las temperaturas se expresan en grados centígrados.

25.

Expuestas las variantes de los anteriores Ejemplos, variantes encaminadas a demostrar más bien la preparación de los prototipos de la presente invención, de los cuales derivan las series correspondientes, a base de la misma o parecida técnica de preparación y según el principio expuesto de antemano de "variación mínima" en relación de subgrupos farmacológicos neutros, ácidos o básicos, se hace constar que, dentro de lo esencial del invento son aportables otras combinaciones conducentes a la misma finalidad, caracterizadas por la fór-

30.

277485



mula y aclaraciones detalladas en la página 3 de esta memoria.

N O T A

Hecha la descripción del presente invento se declaran como nuevas y de propia invención las reivindicaciones siguientes:

5. 1.- Procedimiento de obtención de productos con efecto inhibitorio para el crecimiento de microorganismos, caracterizado porque en la molécula de compuestos, preferente pero no exclusivamente aromáticos (anillo benzénico), que son a la vez aldehidos o cetonas y fenoles o alcoholes, en cualquiera de las combinaciones binarias posibles, sea de las ya conocidas en la literatura científica o técnica, sean nuevas combinaciones pero de las mismas características obtenidas por procedimientos similares, se sustituye, de una parte, el oxígeno aldehídico o cetónico por hidrazidas, carbazidas o tiocarbazidas y, de otra parte, se sustituye el hidrógeno fenólico o alcohólico por radicales alifáticos portadores a su vez de derivados de grupos ácidos, tales como cianuros, sulrocianuros, amidas, ticamidas, ureidas o sulfoureidas, sin que la aplicación conjunta de los dos grupos especificados signifique limitación alguna respecto a la posible presencia de otro u otros grupos
10. o radicales alifáticos o aromáticos corrientes, neutros (alcoholes, arilos, éteres o análogos), ácidos (fenólicos, carboxilos, sulfónicos o análogos) o básicos (amidas), en cualquier parte de la molécula compleja.
15. 2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque en la alternativa de derivados amidi-
- 20.
- 25.

- 9 - 277485



cos o tioamídicos, el nitrógeno primario se sustituye por otro secundario o terciario con radicales alifáticos, arílicos, heterocíclicos o mixtos, dando así lugar a síntesis de una amplia gama de productos amídicos con efecto bacilo-estático, principalmente en el crecimiento del bacilo Koch.

3.- Procedimiento de obtención de productos con efecto inhibitorio para el crecimiento de microorganismos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de nueve hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, a 19 de Mayo de 1962.

Fábrica de Productos Químicos y Farmacéuticos

A B E L L Ó, S. A.

P. a.

J A I M E I G E R N M I R A L L E S
P. P.