

3 03776



M E M O R I A D E S C R I P T I V A

que se acompaña a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

por veinte años en España, por "UN PROCEDIMIENTO PARA
LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS ANTIBACTERIANOS".

a favor de

BRISTOL-MYERS COMPANY

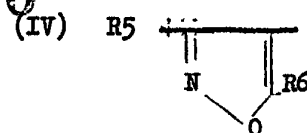
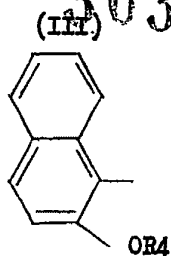
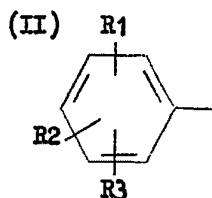
domiciliado en Thompson Road East Syracuse, New York,
EE.UU.

PRIORIDADES: de las solicitudes de patente estadounidenses No. 306.605 y No. 306.631, ambas del 4 de Septiembre de 1963.

JO.



303776

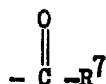


5

en la cual R1, R2 y R3 son cada uno miembros pertenecientes al grupo consistente en radicales de hidrógeno, halógeno, nitro, sulfamilo, trifluorometilo, alquilo inferior, alocxi inferior, alquiltio inferior, di-alquilo (inferior)-amino, alcancil (inferior)amino, alcancil inferior, alquilo(inferior)sulfonilo, radicales de cicloalquilo que tengan de 5 a 7 átomos de carbono inclusive, radicales de cicloalocxi que tengan de 5 a 7 átomos de carbono inclusive, radicales sustituidos o no sustituidos de fenilo, bencilo, ariloxi, ariltio, aralquiloxi y aralquiltio, y radicales de la fórmula

10

15



donde R⁷ es un miembro perteneciente al grupo de alquilamino inferior di-alquilo(inferior)-amino, cicloalquilamino que contenga de 3 a 7 átomos de carbono inclusive, aliloamino, dialiloamino, fenilo-alquilo(inferior)amino, morfolino, alquilo(inferior)-morfolino, di-alquilo (inferior)-morfolino, morfolino-alquilo(inferior)-amino, pirrolidino, alquilo(inferior)-pirrolidino, di-alquilo(inferior)-pirrolidino, N-azepilino, piperidino, alquilo(inferior)-piperidino, di-alquilo(inferior)-piperidino, 1,2,5,6-tetrahidropiridino, N-alquilo(inferior)-piperacino, N-fenilpiperacino, N-alquilo(inferior)-alquilo(inferior)-piperacino, N-alquilo(inferior)-di-alquilo(inferior)piperacino, furfuri-amino, tetrahidrofurfuri-amino, N-alquilo(inferior)-N-furfuri-amino, N-alquilo-anilino, y alocxi(inferior)-anilino; y donde R⁴ es alquilo(inferior); y donde R⁵ y R⁶ son cada uno un miembro perteneciente al grupo de alquilo(inferior), alocxi(inferior), alquiltio-

20

25

30

303776



(inferior), radicales de cicloalquilo que tengan de 5 a 7 átomos de carbono inclusive, radicales de cicloalcoxi que tengan de 5 a 7 átomos de carbono inclusive, radicales sustituidos o no sustituidos de fenilo, bencilo, ariloxi, ariltio, aralquiloxi y aralquiltio; y las correspondientes sales no tóxicas aceptables en farmacia.

Un grupo preferente de los compuestos de Fórmula I que antecede es aquel donde R es un radical de la Fórmula II expuesta, en la cual uno de los sustituyentes de tres anillos es el hidrógeno, y los otros dos son alcoxi(inferior) (por ejemplo metoxi), localizados preferentemente en las posiciones 2 y 6, de tal forma que la porción de ácido comprende el radical 2,6-di-alcoxi(inferior)fenilo. Otro grupo preferente de los compuestos anteriores es aquél donde R¹ y R² son cada uno hidrógeno, y R³ es un radical de la fórmula R⁷ - C⁰ - preferentemente en la posición 2), y donde R⁷ es según se describe anteriormente con preferencia alquilo(inferior)-amino). Aún otro grupo preferente de los anteriores compuestos es aquél en que R¹ y R² son cada uno hidrógeno, y R³ (preferentemente localizado en la posición 2) es un radical sustituido o no sustituido de fenilo.

Otro grupo preferente de los compuestos de la Fórmula I expuesta es aquél en que R es un radical de la Fórmula III en la cual R⁴ es alquilo(inferior). Un sub-grupo preferente de los compuestos anteriores es aquél en que R⁴ es metilo o etilo.

Un nuevo grupo preferente de los compuestos de la Fórmula I citada es aquél en que R es un radical de la Fórmula IV, en la cual uno de los grupos R⁵ y R⁶ es un grupo alquilo(inferior) y el otro es como ya queda descrito. Un subgrupo preferente de los compuestos que anteceden es aquél en que uno de los grupos R⁵ y R⁶ constituyen un grupo no sustituido de fenilo, o un grupo sustituido de fenilo, preferentemente clorofenilo, y el otro es un grupo de alquilo(inferior). Otro sub-grupo preferente es aquél en que R⁵ y R⁶ son ambos grupos de



203770

alquilo(inferior).

5 Las sales no tóxicas, aceptables en farmacia, de los productos anteriores de este invento incluyen sales metálicas no tóxicas tales como sodio, potasio, calcio y aluminio, la sal amónica y sales amónicas sustituidas, como por ejemplo sales aminas no tóxicas tales como trialquilaminas, incluida la trietilamina, procaína, dibencilamina, N-bencilo- β -fenetilamina, l-afenamina, N-N'-dibencil-etilenediamina, dehidroabietilamina, N,N'-bis-dehidroabietilenediamina, N-alquilo(inferior)-piperidina, como por ejemplo N-etilopiperidina, y
10 . otras aminas que han sido utilizadas para formar sales con bencilopenicilina. Asimismo se hallan incluidos dentro del alcance o límite de este invento los ésteres o amidas fácilmente hidrolizados que adquieren la forma tioácida libre por medio de hidrólisis química o enzimática.

15 El término "alquilo(inferior)", que ha sido utilizado hasta aquí, significa tanto los radicales de hidrocarbóno alifáticos en cadena rectos como ramificados, con 1 a 10 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, amilo, hexilo, etc. De modo similar, donde se utiliza el término "(inferior)"
20 como parte de la descripción de otro grupo, como por ejemplo "alcoxi(inferior)", se refiere a la porción de alquilo de dicho grupo, el cual es, por lo tanto, según queda descrito en relación con alquilo(inferior). Para ilustrar los grupos que comprenden alquilo(inferior), se pone de manifiesto que el alcoxi(inferior) comprende radicales como
25 metoxi, etoxi, isopropoxi, etc.; el alcanoil(inferior) comprende acetilo, propionilo, butirilo, etc.; el alquilosulfonilo(inferior) comprende metilosulfonilo, etilosulfonilo, exilosulfonilo, etc.; el di-alquilo(inferior)-amino comprende dimetilamino, dietilamino, etilometilamino, etc. El término "alquilo" utilizado hasta aquí (sin ser calificado por la palabra ("inferior")) significa grupos de hidrocarbóno ali-
30



103776

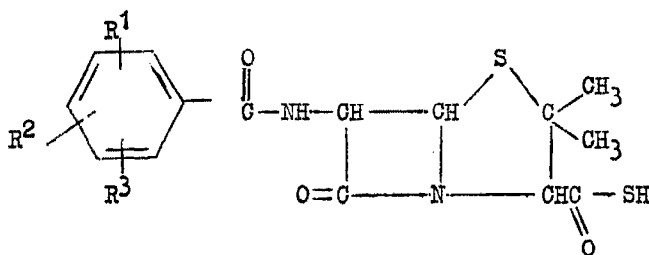
fáticos en cadena saturados, rectos como ramificados, que tengan de 1 a 12 átomos de carbono inclusive.

Obsérvese que los compuestos de este invento pueden estar presentes en muchas formas isómeras originadas por la presencia de átomos de carbono asimétricos en el núcleo del ácido 6-amino-penicilánico. Tales isómeros, no obstante, no son luego significativos, toda vez que el ácido 6-aminopenicilánico, que es el producto de procesos de fermentación, es consecuentemente de una configuración, y dicho ácido 6-aminopenicilánico es luego utilizado en la producción de los compuestos a que se refiere este invento.

Los compuestos del presente invento existen en forma de tautomerismo, la cual, en aquellos compuestos donde R es un radical de la Fórmula II, puede presentarse como sigue:

(V)

15

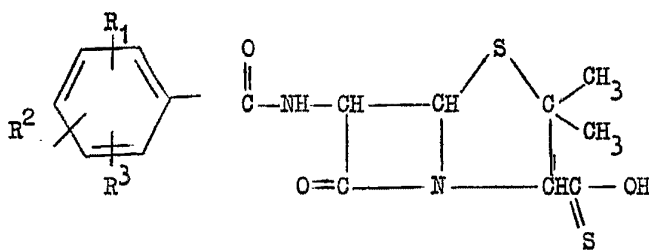


20

(forma tiólica)

y (VI)

25



(forma tiónica)

30

Por esta razón, los productos del presente invento se describen mediante uso del término "tio", como por ejemplo, el compuesto de las Fórmulas V y VI, donde R¹, R² y R³ son hidrógeno, se denomina ácido



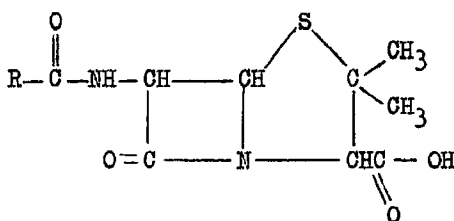
303776

6-(benzamido) tiopenicilánico.

Los compuestos del presente invento están preparados de las penicilinas correspondientes, es decir, las penicilinas de la fórmula

(VII)

5



10

donde R es según queda representado. Tales penicilinas pueden prepararse y aislarse mediante una variedad de métodos conocidos actualmente en el arte y descritos en muchas patentes de los Estados Unidos y del extranjero.

15

Para preparar los compuestos del presente invento, se dispone un derivado acilo de la penicilina inicial, tal como un anhídrido o un cloruro ácido y se reacciona con una fuente de grupos sulfhidrúlicos, como por ejemplo sulfuro de hidrógeno, hidrosulfuro sódico o hidrosulfuro potásico. En un procedimiento preferente para preparación de los compuestos del presente invento, se prepara, de acuerdo con los ejemplos que se citan a continuación, una mezcla de anhídrido (por ejemplo, el anhídrido mezclado con ácido etoxi- o isobutoxi- carbónico) de una penicilina según descripción anterior. Tal anhídrido mezclado es después reaccionado con una sal álcali de sulfuro hidrógeno, como por ejemplo, sulfuro de hidrógeno sódico (NaHS), para producir los compuestos del presente invento que pueden después ser aislados y purificados de acuerdo con los procedimientos conocidos y descritos en patentes anteriores.

25

30

También pueden utilizarse equivalentes funcionales de la anterior mezcla de anhídrido de penicilina. Uno de dichos equivalentes funcionales es la azolida correspondiente a las penicilinas de la Fórmula

303776



5 -VII expuesta, esto es, una amida de la correspondiente penicilina cuyo nitrógeno es un miembro de un anillo de cinco miembros casi aromático. que contiene al menos dos átomos de nitrógeno, esto es, imidazol, pirazol, los triazoles, bencimidazol, benzotriazol y sus derivados sustituidos. Como ejemplo del método general para la preparación de una azolida, N,N'-carbonildiimidazol se hace reaccionar con un ácido carboxílico (penicilina en forma de ácido) en proporciones equimolares a temperatura ambiente en tetrahidrofurano, cloroformo, dimetiloformamida, o un solvente inerte similar, para formar el ácido carboxílico imidazolida en un grado de producción prácticamente cuantitativo con liberación de dióxido de carbono y un mol de imidazol. Los ácidos dicarboxílicos producen diimidazolidas. El producto resultante, imidazol, precipita y puede ser separado, y la imidazolida aislada, si bien no es esencial.

15 Así, un buen procedimiento para preparar un compuesto del presente invento por medio de un anhídrido mezclado con un ácido etoxi- o isobutoxi-carbónico, comprende una cuantiosa mezcla de equivalentes estequiométricos de un ácido (de la Fórmula VII expuesta), cloroformato isobutilo (o cloroformato etilo), y, si se desea, un agente aglutinante ácido tal como una amina terciario-hidrocarbonílica o alifática (ligero exceso), como por ejemplo 2,6-lutidina o trietilamina, en un solvente no injerente y con preferencia miscible en agua, como dimetiloformamida y, si se desea, 2 ml. de acetona por un corto periodo de tiempo, como de 5 a 60 minutos, en frio, a una temperatura aproximada de 5 grados C. A esta solución de anhídrido mezclado se le añade después una suspensión helada de sulfuro de hidrógeno sódico en un solvente anhidroso inerte (ej. dimetiloformamida). La mezcla en reacción se agita durante un periodo de una hora o así con el fin de formar el producto deseado y después se añade a un volumen mayor de agua. 20 25 30 La mezcla resultante, si se desea, puede extractarse a un valor pH al

303776



calino (tal como pH8; puede usarse, por ejemplo, bicarbonato sódico, si es necesario ajustar el valor pH) con un solvente inmisible en agua, tal como éter, para retirar las materias iniciales no reaccionadas. El producto en la fase acuosa es después convertido en un ácido libre, preferentemente en frío bajo una capa de éter, añadiéndole ácido mineral diluido, ej. 5 N H_2SO_4 a un valor pH de 2 aproximadamente. El ácido libre es extractado después en un solvente orgánico neutro, tal como éter, y el extracto es rápidamente lavado con agua en frío si se desea, y después secado, por ejemplo con anhídrido Na_2SO_4 . El producto en extracto etéreo en su forma de ácido libre es después convertido en cualquier metal o sal de amina mediante tratamiento con la base apropiada, como por ejemplo una amina libre tal como procaina base, o una solución de 2-etilhexanoato potásico en n-butanol seco. Estas sales son de ordinario insolubles en solventes tales como éter, y pueden ser recuperadas en forma pura mediante simple filtrado.

Teniendo en cuenta que alguna de las sustancias antibióticas obtenidas por el procedimiento de este invento son compuestos relativamente inestables que fácilmente sufren cambios químicos resultantes en la pérdida de actividad antibiótica, es conveniente escoger condiciones de reacción que sean suficientemente moderadas como para evitar su descomposición. Las condiciones de reacción escogidas dependerán, por supuesto, en gran parte de la actividad del reactivo químico que se utilice. En la mayoría de los casos, ha de hacerse un compromiso entre el uso de condiciones muy suaves durante un largo periodo y el uso de condiciones más vigorosas por un tiempo más corto, con la posibilidad de descomponer alguna de las sustancias antibióticas.

La temperatura escogida para el procedimiento de preparación de los compuestos del presente invento no debe exceder en general de los 30 grados C. y en muchos casos, la más adecuada es la temperatura ambiente. Además del uso de dimetiloformamida para la reacción, pue



den utilizarse otros solventes orgánicos que no contengan átomos de hidrógeno reactivo. Ejemplos de tales solventes inertes son dimetileacetamida, dicloruro de metileno, cloroformo, acetona, cetona, metiloisobutílica y dioxano. Es aconsejable, por supuesto, una agitación vigorosa cuando está presente más de una fase, p.ej. sólida o líquida, o dos fases líquidas.

5

Al final de la reacción, los productos son aislados, si se desea, por las técnicas utilizadas con fenoxietilopenicilina, bencilpenicilina y fenoximetilopenicilina. Así, el producto puede ser extraído en éter dietílico o 2n-butanol a un valor pH ácido y después recuperado por liofilización o por conversión a una sal insoluble en solventes, como por neutralización con una solución n-butanol de 2-etilo hexanoato potásico, o el producto puede ser precipitado de una solución acuosa como una sal, insoluble en agua, de una amina, o recuperado directamente por liofilización, preferentemente en forma de una sal sódica o potásica. Cuando toma la forma de sal de trietilamina, el producto es convertido en forma de ácido libre y de ahí a otras sales de la manera usada con la fenoxietilopenicilina, bencilpenicilina y otras penicilinas. De este modo, tal compuesto de trietiloamina en agua con hidróxido sódico lo convierte en sal sódica, y la trietiloamina puede ser retirada por extracción, como con tolueno. El tratamiento de la sal sódica con ácido acuoso fuerte convierte el compuesto en forma de ácido, el cual, a su vez, puede ser convertido en otras sales aminas, como por ejemplo, procaína, por reacción con la amina base. Las sales así formadas son aisladas por liofilización o, si el producto es insoluble, por filtración. Un método particularmente bueno para aislar el producto como una sal potásica cristalina comprende el extraer el producto de una solución acídica acuosa (con un valor aproximado de pH2) en éter dietílico, sacando el éter y añadiendo por lo menos un equivalente de una solución de 2-etilo-hexanoato potásico

10

15

20

25

30



(por ejemplo 0,373 gm./ml.) en n-butanol seco. Las formas de sal potásica precipitan generalmente en forma cristalina, y se recoge por filtración o decantación.

5

Un método alternativo para la preparación de los compuestos del presente invento comprende acilar ácido 6-aminotiopenicilánico, de acuerdo con los procedimientos conocidos en la industria actual, como por ejemplo el cloruro ácido y mezcla de anhídrido, procedimientos que se describen en muchas patentes de los Estados Unidos y del extranjero.

10

El ácido 6-aminotiopenicilánico puede prepararse de un ácido 6-aminipenicilánico, protegiendo en primer lugar el grupo amino de ácido 6-amino-penicilánico con un adecuado grupo protector, formando una mezcla de anhídrido de tal ácido protegido 6-aminopenicilánico, reaccionando éste con un éster de ácido clorocarbónico, como, por ejemplo, clorocarbonato etilo, y reaccionando después tal anhídrido mezclado con sulfuro de hidrógeno sódico, retirando a partir de entonces el grupo protector por hidrogenación catalítica. Alternativamente, el ácido 6-aminotiopenicilánico puede prepararse por hidrólisis enzimática de ácido 6-(feniloacetamido)tiopenicilánico.

15

20

El grupo protector a que se hace referencia anteriormente posee la fórmula general $R^8\text{OCO-}$, donde R^8 es alilo, butilo terciario, penilo o sustituto de penilo, bencilo o sustituto de bencilo, o donde $R^8\text{OCO-}$ es el grupo tritílico $(\text{Ph})_3\text{C-}$. La abreviatura Ph, según se usa aquí, se entiende significa el grupo fenílico.

25

Los compuestos del presente invento son útiles para el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias grampositivas, incluyendo en particular las razas de bacterias resistentes, como, por ejemplo, razas resistentes a la penicilina de Staphylococcus aureus (Micrococcus pyogenes var. aureus). Los compuestos del presente invento, además de su potente actividad antibacteriana, muestran resistencia

30



a la destrucción por los ácidos.

Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar este invento, sin limitar sus fines.

Ejemplo I

5 Preparación de N-N'-dibencilo-etileno-diamónico-bis-6-(2,6-dimetoxi-
benzamido)tiopenicilanato

6-(2,6-dimetoxibenzamido)penicilanato sódico (21,0 gm., 0,05 mol) e hidrocioruro de trietilamina (13,7 gm., 0,10 mol) se suspenden en cloruro de metileno (600 ml.) y se agitan durante una hora a temperatura ambiente. El cloruro de metileno se evapora bajo una reducida presión dejando un residuo de aceite. El residuo es diluído en formamida de dimetilo (300 ml.) a -10 grados C., y se añade a gotas cloroformato isobutílico (6,8 gm., 0,05 mol). La mezcla se agita durante 10 minutos y se le añade, de una sola vez, una suspensión de trihidrato de hidrosulfuro sódico (20 gm.) en dimetiloformamida (300 ml.). Continúa agitándose durante 30 minutos. La mezcla se vierte en agua helada (1500 ml) y se acidifica a un valor pH de 2,0 con ácido sulfúrico diluído. El ácido 5-(2,6-dimetoxibenzamido)-tiopenicilanato se extrae en éter, se lava con agua y se extrae de nuevo con una solución de bicarbonato sódico (0,05 mol) en agua (200 ml). Se filtra la solución y se añade acetato N,N'-dibencilo-etileno-diamónico (0,025 mol). El aceite que se separa es tratado con metanol y, como resultado se obtiene un producto sólido con un peso de 0,500 gm. La recristalización de la acetona y el metanol produce 2 00 mg. de N,N'-dibencilo-etileno-diamónico bis-6 (2,6-dimetoxibenzamido)tiopenicilanato, que se ha determinado posee un punto de fusión de 125 grados C. con descomposición; la estructura se confirma por análisis infrarrojo y posee el análisis elemental siguiente:

30

Calculado para $C_{50}H_{60}N_6O_4S$:



303776

C, 56,20%; H, 5,60%; N, 7,86%; S, 12,10%

Hallado: C, 56,95%; H, 5,65%; N, 7,88%; S, 12,1%

Se ha comprobado que el producto inhibe Staph. aureus Smith y Staph. aureus BX- 1633-2 (una raza resistente a la bencilpenicilina) en concentraciones de 1,0 mcg-ml. y 3,1 mcg-ml., respectivamente.

Ejemplo 2

Preparación de 6-(N-t- butiloftalamido)tiopenicilinato potásico

El 6-(N-t- butiloftalamido)tiopenicilinato potásico (23,5 gm.) (0,05 mol) y el hidrocloreuro trietilo-amina (13,7 gm., 0,10 mol) se suspenden en cloruro de metileno (600 ml) y se agitan durante una hora a temperatura ambiente. El cloruro de metileno se evapora bajo una ligera presión dejando un residuo de aceite. El residuo se diluye en dimetiloformamida (250 ml.) a -10 grados C. y se le añade clorogormato isobutilo (7 gm., 0,05 mol) a gotas. La mezcla se agita durante 10 minutos y se le añade, de una sola vez, una suspensión de trihidrato de hidrosulfuro sódico (10 gm.) en dimetiloformamida (500 ml.). Continúa agitándose durante 30 minutos. La mezcla se vierte en agua helada (1500 ml.) y se acidifica a un valor pH 2,0 con ácido sulfúrico diluido. El ácido 6-(N-t-butiloftalamido)-tiopenicilánico se extrae en acetona metilo-isobutílica, se lava con agua y se seca con sulfato sódico anhidroso. Se añaden 25 ml. de solución 2-etiloacetoato potásico al 40 % en n-butanol, y se forma un precipitado. El agua se retira mediante destilación azeotrópica a presión reducida y la mezcla es filtrada y diluida con éter seco (2000 ml.). El producto, 6-(N-t-butiloftalamido)-tiopenicilinato potásico, se ha comprobado que pesa 5 gm. La estructura se confirma por análisis infrarrojo, y el producto se ha comprobado posee un punto de fusión superior a los 100 grados C. con descomposición, y tiene el análisis elemental siguiente:

Calculado para $C_{20}O_{24}KN_3O_4S_2$:

-14- 303776



C, 50,80%; H, 5,10%; S, 13,55%

Hallado: C, 49,62%; H, 5,45%; S, 11,90%

Se ha comprobado que el producto inhibe Staph. aureus Smith en una concentración de 1,0 mcg.-ml., y Staph. aureus BX-1633-2 en una concentración de 3,1 mcg.-ml.

5

Ejemplo 3

Preparación de tiopenicilانات 6-(2-etoxi-1-naftamido) potásico y tiopenicilانات N,N'-Dibencilotilenodiamoniaco-bis-6-(2-etoxi-1-naftamido)

10

El penicilانات trietilo-amónico 6-(2-etoxi-1-naftamido) (12,4 gm., 0,03 mol) se disuelve en dimetiloformamida (150 ml.) y enfría a -5 grados C. Se añade cloroformato etílico (2,7 gm., 0,03 mol) en una porción, y se agita la mezcla durante 30 minutos a -5 grados C.

15

Se añade en una porción una solución helada de trihidrato de hidrosulfuro sódico (6,6 gm., 0,06 mol) en dimetiloformamida (150 ml.) Se agita la mezcla durante 30 minutos a -5 grados C. hasta 0 grados C. y se la vierte en agua helada (1200 ml.) El valor pH es ajustado a 2 con ácido sulfúrico diluido frío (20%), proporcionando un precipitado blanco.

20

El ácido 6-(2-etoxi-1-naftamido) tiopenicilánico se extrae en éter y acetato etílico. Los extractos combinados de éter y acetato etílico se lavan, se secan con sulfato magnésico anhidroso y se filtran. Se añade 2-etiloexanoato potásico como solución al 50% de 2-etiloexanoato potásico en éter. El producto sólido gelatinoso que separa es lentamente solidificado mediante trituración con éter seco. El 6-(2-etoxi-1-naftamido) tiopenicilانات potásico se seca in vacuo con pentóxido fosforoso, y pesa 8,5 gm.

25

Una porción del producto se disuelve en agua y se trata con una solución acuosa de N,N'-dibencilo-etileno-diamina diacetato, formando un sólido gomoso. La trituración con metanol proporciona un sólido blanco. El producto N,N'-dibencilo-etileno-diamónico-bis-6-(2-etoxi-1-naftamido)tiopenicilانات, se seca in vacuo con pentóxido fosforoso y

30

303776



se comprueba que pesa 0,7 gm. Se confirma la estructura por análisis infrarrojo.

5 El tiopenicilanato 6-(2-etoxi-1-naftamido)potásico se recristaliza con acetona, se lava con éter, se seca in vacuo con pentóxido fosforoso durante 3 horas, y se comprueba que pesa 1,9 gm., posee un punto de fusión de 88 grados - 95 grados C, y tiene un espectro infrarrojo que confirma la estructura, respondiendo al análisis elemental siguiente:

10 Calculado para $C_{21}H_{21}KN_2O_4S_2 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$:
C, 50,9%; H, 4,86%; S, 12,9%
Hallado: C, 50,4%; H, 4,72%; S, 11,32%

Se ha comprobado que el producto inhibe Staph. aureus Smith en una concentración de 0,125 - 0,25 mcg-ml., y Staph. aureus BX-1633-2 en una concentración de 0,4 mcg-ml.

15 Ejemplo 4

Preparación de tiopenicilanato N,N'-dibencilotilendiamoniaco-bis-6 (2-bifenilo-carboxamido)

20 El ácido sulfúrico diluido (20%) se añade a una solución helada de penicilanato sódico 6-(2-bifenilocarboxamido)monohidrato (17,5 gm., 0,04 mol) disuelto en agua hasta conseguir un valor de pH de 2. El ácido penicilínico se extrae de esta solución en acetato etílico frío tres veces, se lava con agua fría y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y es filtrado a través de sulfato anhidroso magnésico. El acetato etílico se evapora bajo una reducida presión a 25 grados -
25 30 grados C. para dejar una goma residual. El residuo se disuelve en dimetiloformamida (150 ml.) y se enfría a -5 grados C. Se añade trietilamina (4,1 gm., 10,04 mol), seguida de la adición de cloroformato etílico (4,35 gm., 0,04 mol) en una porción. La mezcla se agita durante 30 minutos a -10 grados hasta -5 grados C. y se añade, en una porción,
30 una solución fría de trihidrato hidrosulfuro sódico (8,8 gm., 0,08 mol)

303776



5 en dimetiloformamida (140 ml.) La solución se agita a -5 grados C. durante 30 minutos y se vierte en agua helada (1500 ml.), proporcionando una solución amarilla clara. El valor de pH se ajusta a 2 con ácido sulfúrico diluido frío (20%), proporcionando un precipitado blanco espeso. Se recoge una muestra de 200 mg. y se comprueba que es ácido tiopenicilánico 6-(2-bifenilo-carboxamido), mostrado por análisis infrarrojo y resonancia magnético-nuclear.

10 El ácido tiopenicilánico 6-(2-bifenililcarboxamido) sólido remanente se extrae en éter, se lava con agua y se seca sobre sulfato anhidroso magnésico. Se extrae el éter con una solución al 5% de bicarbonato sódico acuoso. Se añade una solución acuosa de N,N'dibencilotilenodiamina diacetato (5,4 gm., 0,015 mol), y precipita una goma. Después de la decantación de la capa acuosa, se solidifica el precipitado mediante trituración con metanol, se seca in vacuo sobre pentóxido fosforoso, y pesa 4,3 gm. Se ha comprobado que el sólido posee un punto de fusión de 109 grados - 112 grados C. con descomposición, y que es tiopenicilanoato N,N'dibencilotilenodiamónico-bis-6-(2-bifenilcarboxamido) según ha demostrado el análisis infrarrojo. La recristalización de acetona (12 ml.) y metanol (95 ml.) proporciona 2,0 gm. del producto,

20 tiopenicilanoato N,N'-dibencilotilenodiamónico-bis-6-(2-bifenilcarboxamido), que se ha comprobado posee un punto de fusión de 114 grados - 117 grados C. con descomposición, y la estructura se confirma por análisis infrarrojo, y tiene el análisis elemental siguiente:

25 Calculado para $C_{58}H_{60}N_6O_6S_4$:
 C, 65,5%; H, 5,68%; S, 12,05%
 Hallado: C, 65,58%; H, 5,67%; S, 11,45%

30 Se ha comprobado que el producto inhibe Staph. aureus Smith en una concentración de 0,62mcg-ml, y Staph. aureus BX-1633-2 en una concentración de 1,6 mcg-ml.

Ejemplo 5

4 SEP.



Preparación de las sales sódicas y de N,N'dibencilotilenodiamina del ácido 6-(5-metilo-3-fenilo-4-isoxazolilocarboxamido)-tiopenicilánico

Se añade cloroformato etílico (2,65 gm., 0,025 mol) a una solución de sal trietilamina de ácido penicilánico 6-(5-metilo-3-fenilo-4-isoxazolilocarboxamido) (11,9 gm., 0,025 mol) en dimetiloformamida (125 ml.) a 5 grados C. Se añade a la mezcla, después de agitarla durante 10 minutos, hidrosulfuro sódico (5,6 gm., 0,1 mol). La mezcla se agita durante 20 minutos y se vuelve verde, y después marrón oscuro. Se añade agua (1000 ml.) y la mezcla acidifica a un valor pH 2 con ácido sulfúrico diluido. El ácido tiopenicilánico 6-(5-metilo-3-fenilo-4-isoxazolilocarboxamido) se extrae en éter y se seca con sulfato anhidroso magnésico. El agente secante se separa y se añade una solución de n-butanol 2-etilhexanoato sódico. Se forma un producto cristalino, la sal sódica 6-(5-metilo-3-fenilo-4-esoxazolilocarboxamido) del ácido tiopenicilánico, y el análisis infrarrojo confirma la estructura. Se disuelven 3,1 gm. de sal sódica en agua (15 ml.), y se añade una solución en agua de N,N'-acetato dibencilotilenodiamina (1 gm.) Se forma una goma y es disuelta en acetona (20 ml.) La solución es enfriada y se forman cristales del producto, la sal del ácido N,N'dibencilotilenodiamina-6-(5-metilo-3-fenilo-4-isoxazolilocarboxamido)-tiopenicilánico, se recogen por filtración y se secan. Se ha comprobado que el producto contiene el anillo B-lactama, por análisis infrarrojo, que posee un punto de fusión de 85 grados a 90 grados C. con descomposición, y que tiene el análisis elemental siguiente:

Calculado para $C_{27}H_{19}N_3O_4S_2 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$
 C, 57,6%; H, 5,73%; S, 11,35%
 Hallado: C, 57,5%; H, 5,4%; S, 10,9%

Se ha comprobado que el producto inhibe Staph. aureus Smith en una concentración de 0,125 mcg-ml. y Staph. aureus BX-1633-2 (una raza resistente a la bencilopenicilina) a 0,4 mcg-ml. y que muestra, mediante



inyección intramuscular en ratones, un CD_{50} contra Staph. aureus Smith de 24 mg.-kg.

Ejemplo 6

Preparación de las sales de N,N'dibencilotilenodiamina del ácido 6-(3-(o-clorofenilo)-5-metilo-4-isoxazolilocarboxamido)-tiopenicilánico).

5

10

15

20

25

30

Se añade ácido fosfórico (40%) a una solución de sal sódica de 6-(3-(o-clorofenilo)-5-metilo-4-isoxazolilocarboxamido) ácido tiopenicilánico (9,14 gm., 0,02 mol) disuelto en agua fría (50 ml.) hasta conseguir un valor pH de 2. El ácido penicilínico se extrae de esta solución en acetato etílico, se lava con agua y se seca sobre sulfato anhídrico magnésico. El acetato etílico se evapora bajo reducida presión para dejar un residuo. Este se disuelve en dimetiloformamida (20 ml.) y se enfría a 0 grados C. Se añade 2,6-lutidina (2,14 gm., 0,02 mol), seguido de una adición a gotas de cloroformato etílico (2,16 gm., 0,02 mol). La mezcla se agita durante 10 minutos y se le añade, de una sola vez, una suspensión de trihidrato de hidrosulfuro sódico (4,6 gm., 0,04 mol) en dimetiloformamida (70 ml.) La solución se agita durante 25 minutos a 0 grados C. y se vuelve azul. Se vierte la mezcla en agua (600 ml.) se cubre, con acetato etílico y se acidifica a un valor pH 2 con ácido fosfórico (40%) agitándola vigorosamente. El ácido 6-(3-(o-clorofenilo)-5-metilo-4-isoxazolilocarboxamido) tiopenicilánico se extrae en acetato etílico, se lava con agua, y después se extrae en una solución de bicarbonato sódico (2 gm) en agua (40 ml.) seguido de una extracción empleando agua (40 ml.) A los extractos combinados se les añade acetato N,N'-dibencilotilenodiamina (3,64 gm., 0,01 mol) en agua (30 ml.) y el precipitado es filtrado, lavado con agua y secado mediante succión. El sólido pesa 10 gm. y se trata con metanol; se recoge por filtración y se seca in vacuo sobre pentóxido fosforoso. El producto cristalino, la sal N,N'-dibencilotilenodiamina del ácido 6-(3-(o-clorofenilo)-5-metilo-4-isoxazolilocarboxamido) tiopenicilánico pesa 3



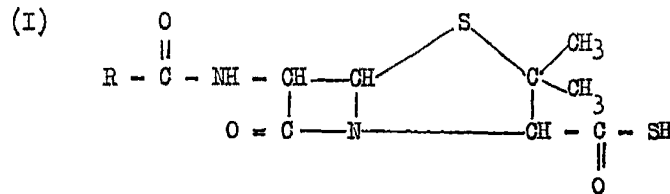
gm. y se ha comprobado que tiene un punto de fusión de 131 grados ~
133 grados C. con descomposición y un espectro infrarrojo que confirma
la estructura.

Se ha comprobado que el producto inhibe Staph. aureus Smith en una
concentración de 0,125 mcg.- ml. y Staph. aureus BX-1633-2 a 0,4 mcg.-
ml.

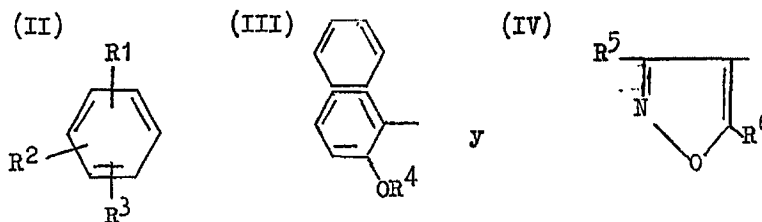
REIVINDICACIONES

En resumen , la Patente de Invención que se solicita recaerá
sobre las siguientes reivindicaciones:

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos
antibacterianos de la fórmula general

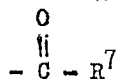


donde R es un radical perteneciente al grupo de radicales con la
fórmula



donde R¹, R² y R³ son cada uno un miembro perteneciente al grupo que
consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, sulfamilo, trifluorometilo,
alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, di-alquilo (in-
ferior)-amino, alcanoil (inferior)-amino, alcanoil inferior, alquilo
(inferior)sulfonilo, radicales de cicloalquilo con 5 a 7 átomos de car-
bono inclusive, radicales de cicloalcoxi con 5 a 7 átomos de carbono
inclusive, radicales sustituidos o no sustituidos de fenilo, bencilo,
ariloxi, ariltio, aralquiloxi y aralquiltio, y radicales de la fórmula

4 SEP 1944

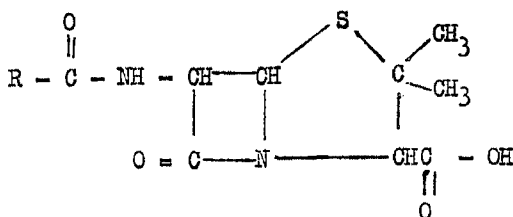


5 donde R⁷ es un miembro perteneciente al grupo de alquilo(inferior)-amino, di-alquilo(inferior)-amino, cicloalquiloamino con 3 a 7 átomos de carbono inclusive, aliloamino, dialiloamino, fenilo-alquilo(inferior)amino, morfolino, alquilo(inferior)morfolino, di-alquilo(inferior)-morfolino, morfolino-alquilo(inferior)-amino, pirrolidino, alquilo(inferior)-pirrolidino, di-alquilo(inferior)-pirrolidino, N-azepinilo, piperidino, alquilo(inferior)-piperidino, di-alquilo(inferior)-piperidino, 1,2,5,6-tetrahidropiridino, N-alquilo(inferior)-piperacino, N-alquilo(inferior)-di-alquilo(inferior)-piperacino, furfurilamino, tetrahydrofurfurilamino, N-alquilo(inferior)-N-furfurilamino, N-alquiloanilino, yalcoxi(inferior)-anilino; y donde R⁴ es alquilo inferior; y donde R⁵ y R⁶ son cada uno un miembro perteneciente al grupo de alquilo inferior, alooxi inferior, alquiltio inferior, radicales de cicloalquilo con 5 a 7 átomos de carbono inclusive, radicales de cicloalcoxi con 5 a 7 átomos de carbono inclusive, radicales sustituidos o no sustituidos de fenilo, bencilo, ariloxi, ariltio, aralquiloxi y aralquiltio; y las sales no tóxicas aceptadas farmacéuticamente de dichos compuestos; caracterizado en que un agente activo acilador de una penicilina de la fórmula general

10

15

20



25

donde R es según queda indicado - , reacciona con una fuente de grupos sulfidrílicos, en un solvente no interferente, a una temperatura aproximada de -25 grados C. a + 50 grados C., separando el producto deseado de la mezcla reactiva.

30

303770

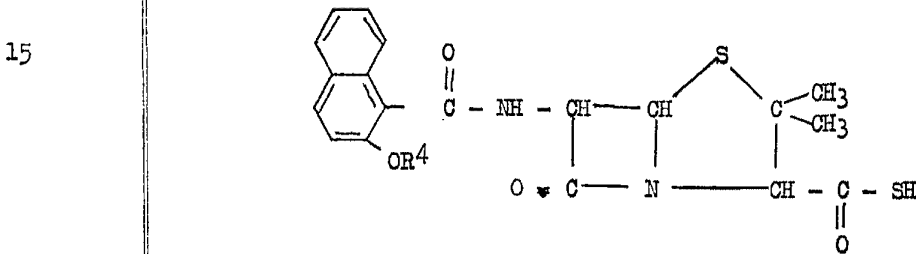


2. Un procedimiento según reivindicación nº 1, caracterizado en que el derivado activo acilador de la penicilina pertenece al grupo de cloruro y bromuro ácidos, anhídrido y mezcla de anhídrido y azolidas de dicha penicilina.

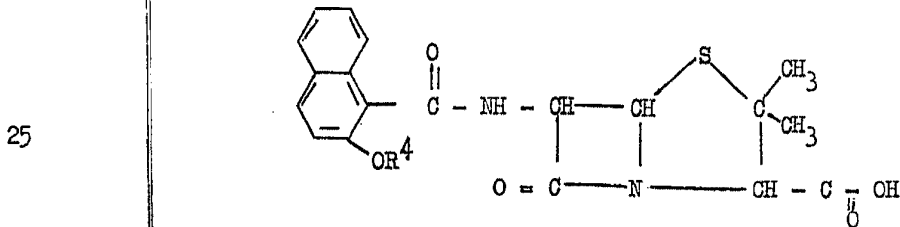
5 3. Un procedimiento según reivindicación nº 1, caracterizado en que el derivado activo acilador de la penicilina es la mezcla de anhídrido de dicha penicilina con un éster de ácido clorocarbónico.

10 4. Un procedimiento según reivindicación nº 1, caracterizado en que la fuente de grupos sulfhidrúlicos es un compuesto perteneciente al grupo de sulfuro de hidrógeno, hidrosulfuro sódico, hidrosulfuro potásico, e hidratos correspondientes.

5. Un procedimiento según reivindicación nº 1 para la preparación de compuestos de la fórmula general



20 donde R⁴ es alquilo inferior, y las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, caracterizados en que un derivado activo acilador de una penicilina de la fórmula general



30 donde R⁴ es alquilo inferior reacciona con un compuesto perteneciente al grupo de sulfuro de hidrógeno, hidrosulfuro sódico, hidrosulfuro potásico e hidratos correspondientes, en un solvente no interferente, a una temperatura de 0 grados C., separando el producto deseado de la

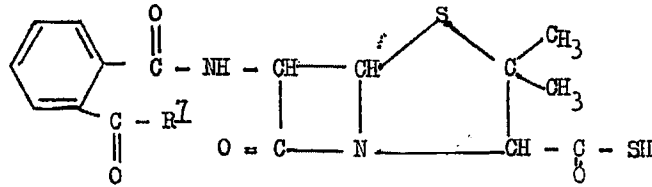


303770

mezcla reactiva.

6. Un procedimiento según reivindicación nº 1, para la preparación de compuestos de la fórmula general

5

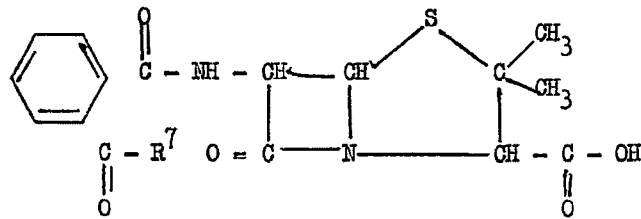


10

donde R⁷ es un miembro perteneciente al grupo de alquilo(inferior)-amino, di-alquilo(inferior)-amino, cicloalquilo-amino con 3 a 7 átomos de carbono inclusive, aliloamino, dialiloamino, fenilo-alquilo(inferior)amino, morfolino, alquilo(inferior) morfolino, di-alquilo(inferior) morfolino, morfolino-alquilo(inferior)amino, pirrolidino, alquilo(inferior)-pirrolidino, di-alquilo(inferior)-pirrolidino, N-azepinilo, piperidino alquilo y di-alquilo(inferior)piperidino, 1,2,5,6,-tetrahidropiridino, N-alquilo(inferior)-piperacino, N-fenilo-piperacino, N-alquilo(inferior)-alquilo(inferior)-piperacino, N-alquilo(inferior)-di-alquilo(inferior)-piperacino, furfurilamino, tetrahidrofurfurilamino, N-alquilo(inferior)-N-furfurilamino, N-alquiloanilino y alcoxi(inferior)anilino; y las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, caracterizado en que un derivado activo acilador de una penicilina de la fórmula general

15

20



25

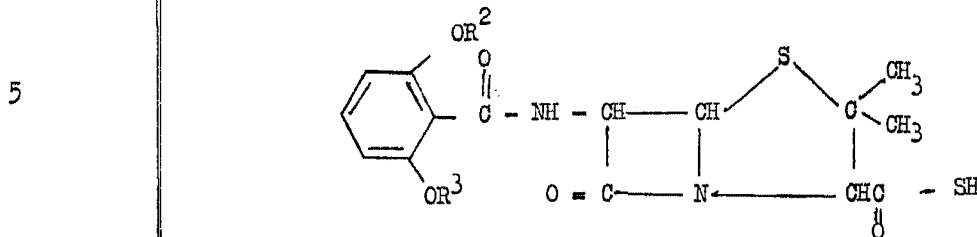
donde R⁷ tiene el significado expuesto, reacciona con un compuesto perteneciente al grupo de sulfuro de hidrógeno, hidrosulfuro sódico, hidrosulfuro potásico e hidratos correspondientes, en un solvente no interferente, a una temperatura de 0 grados C., separando el deseado

30

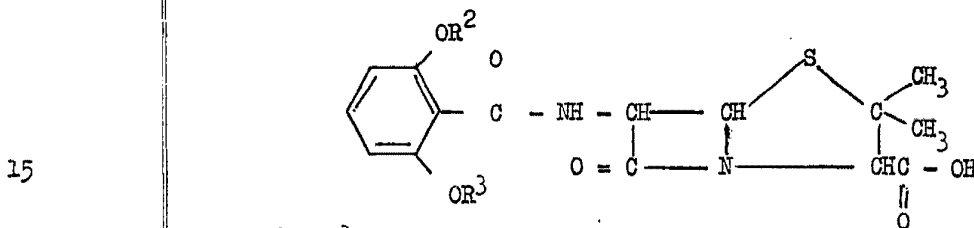


producto de la mezcla reactiva.

7. Un procedimiento según reivindicación nº 1 para la preparación de compuestos de la fórmula general

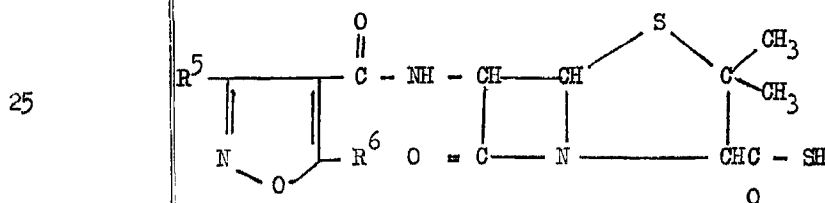


donde R² y R³ son cada uno radicales de alquilo inferior, y las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, caracterizado en que un derivado activo acilador de una penicilina de la fórmula general



donde R² y R³ son según descripción anterior, reacciona con un compuesto perteneciente al grupo de sulfuro de hidrógeno, hidrosulfuro sódico, hidrosulfuro potásico e hidratos correspondientes, en un solvente no interferente, a una temperatura de 0 grados C., separando el deseado producto de la mezcla reactiva.

8. Un procedimiento según reivindicación nº 1 para la preparación de compuestos de la fórmula general



donde R⁵ y R⁶ son cada uno miembros pertenecientes al grupo de hidrógeno, alquilo inferior, fenilo y sustitutos de fenilo, y las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, caracterizado en que un derivado activo acilador de una penicilina de la fórmula ge-

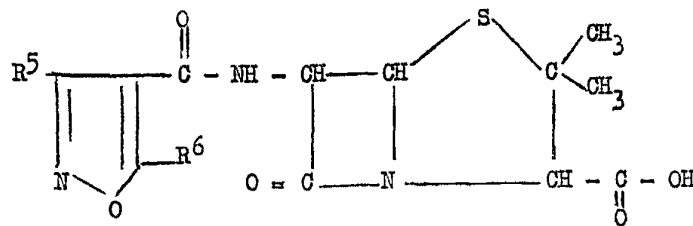
303776

4 SEP



neral

5



10

donde R⁵ y R⁶ tienen la descripción anterior, reacciona con un compuesto perteneciente al grupo de sulfuro de hidrógeno, hidrosulfuro sódico, hidrosulfuro potásico e hidratos correspondientes, en un solvente no interferente, a una temperatura de 0 grados C., separando el producto deseado de la mezcla reactiva.

15

9. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS ANTIBACTERIANOS".

Todo conforme se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de veinticuatro páginas mecanografiadas.

20

Madrid, 4 Septiembre 1.964

ALFONSO UNGRIA

P.P.

25

30