

327383



327383

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: BRISTOL-BANYU RESEARCH INSTITUTE, LTD.

Residencia: 170, 2-Chome, Shimomeguro, Meguro-ku,  
Tokyo, JAPON.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
DE AGENTES ANTIBACTERIANOS".

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense  
No. 466.414 del 23 Junio de 1.965.

-----

IG.

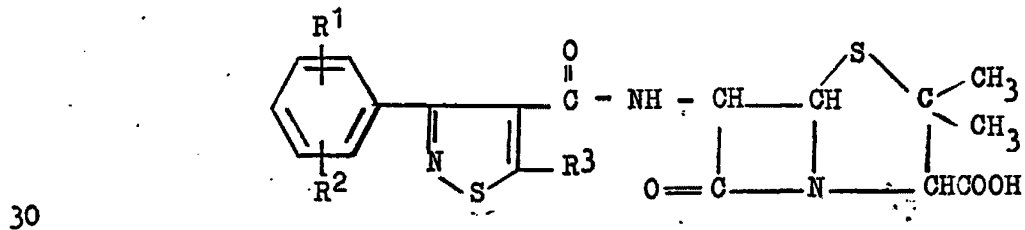
327383



1 Este invento se refiere a nuevos compuestos sinté-  
 5 ticos que tienen valor como agentes antibacterianos, co-  
 mo suplementos nutritivos en la alimentación de anima-  
 les, como agentes para el tratamiento de la mastitis en  
 10 ganado vacuno y como agentes terapéuticos en el ganado  
 aviar y animales, incluido el hombre, para el tratamien-  
 to de enfermedades infecciosas causadas por las bacte-  
 rias Gram-positivas y especialmente el Staphylococcus  
aureus. Más particularmente, esta invención se refiere  
 a nuevos ácidos 6-[5'-alquil(inferior)-3'-fenilisotia-  
 zol-4'-carboxamido] penicilánicos que pueden llevar de-  
 terminados sustituyentes en el anillo bencénico y sales  
 no tóxicas farmacológicamente aceptables de los mismos.

15 Un objeto particular de la presente invención es  
 proporcionar agentes alternativos mejorados para el tra-  
 tamiento de las infecciones causadas por las variedades  
 resistentes de las bacterias, por ejemplo las varieda-  
 des resistentes a la bencilpenicilina de Staphylococcus  
aureus (Micrococcus pyogenes var. aureus) o para la des-  
 20 contaminación de los objetos contaminados con tales or-  
 ganismos, por ejemplo, equipos de hospitales, paredes  
 de las salas de operación y similares.

25 Los objetos del presente invento se han consegui-  
 do proporcionando un procedimiento para la preparación  
 de compuestos de fórmula

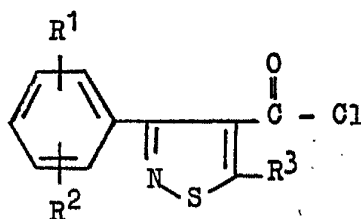




327383

31

1 donde R<sup>1</sup> representa hidrógeno, cloro o trifluormetilo,  
R<sup>2</sup> representa hidrógeno, cloro, trifluormetilo, flúor,  
metilsulfonilo, nitro, alquilo(inferior) o alcoxi(infe-  
5 rior) y R<sup>3</sup> representa un alquilo(inferior); y sales no  
tóxicas farmacológicamente aceptables de los mismos; cu  
yo procedimiento consiste en hacer reaccionar el ácido  
6-aminopenicilánico o una sal del mismo, a una tempera-  
tura comprendida entre unos -50°C a unos +50°C, con un  
equivalente por lo menos de un cloruro de ácido, o un  
10 equivalente funcional del mismo, de fórmula



15

donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son los grupos descritos más arriba.

20

Los equivalentes funcionales citados son bien co-  
nocidos en la técnica e incluyen los correspondientes  
bromuros de ácido carboxílico, anhídridos de ácido, in-  
cluidos los anhídridos mixtos y particularmente los  
anhídridos mixtos preparados a partir de ácidos más fuer-  
tes tales como los monoésteres alifáticos inferiores del  
ácido carbónico, ácidos alquilsulfónicos o arilsulfóni-  
cos, o ácidos con más impedimento estérico tal como el  
25 ácido difenilacético. Otros equivalentes funcionales ade-  
cuados son las correspondientes azidas de ácido y los  
ésteres o tioésteres activos (por ejemplo con p-nitro-  
fenol, 2,4-dinitrofenol, tiofenol, ácido tioacético).  
Alternativamente, el ácido libre mismo puede asociarse  
30 con el ácido 6-aminopenicilánico después de hacer reac-

327383



1 cionar dicho ácido libre con cloruro de N,N'-dimetil  
cloroformiminio [v. patente inglesa número 1.008.170  
y Novak y Weichet, Experiencia XXI/6, 360 (1965)].  
El ácido 6-aminopenicilánico también puede ser acila  
5 do por el ácido libre mediante el empleo de enzimas  
o en presencia de un N,N'-carbonildiimidazol o un N,N'-  
carbonilditriazol [v. patente sudafricana 63/2684],  
una carbodiimida reactiva [especialmente N,N'-dicio  
hexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida o N-  
10 ciclohexil-N'-(2-morfolinoetil)carbodiimida; v. Shee-  
han y Hess, J. Amer. Chem. Soc. 77, 1067, (1955)], una  
alquinilamina reactiva [v. R. Buijle y H. G. Viehe,  
Angew. Chem. International Edition 3, 582 (1964)], una  
cetenimina reactiva [v. C. L. Stevens y M. E. Monk, J.  
15 Amer. Chem. Soc. 80, 4065 (1958)] o una sal de isoxazo  
lio reactiva [v. R. B. Woodward, R. A. Olofson y H.  
Mayer, J. Amer. Chem. Soc. 83, 1010 (1961)].

Otro equivalente funcional del cloruro de ácido  
que es adecuado para acilar el ácido 6-aminopenicilá-  
20 nico es la correspondiente azolida, ésto es una amida  
del correspondiente ácido cuyo nitrógeno amídico es un  
elemento de un anillo de 5 átomos casi aromático que  
contiene por lo menos 2 átomos de nitrógeno (por ejem-  
plo, imidazol, pirazol, triazoles, bencimidazol, benzo  
25 triazol y sus derivados sustituibles). Un ejemplo del  
método general de preparación de una azolida es el si-  
guiente: Se hace reaccionar N,N'-carbonildiimidazol  
con un ácido carboxílico en proporciones equimolecula-  
res a la temperatura ambiente, en un disolvente inerte  
30 tal como tetrahidrofurano, cloroformo, dimetilformamida



327383

1 o similares, para formar la imidazolidá de ácido car-  
boxílico con un rendimiento prácticamente cuantitati-  
vo y con liberación de dióxido de carbono y un mol de  
imidazol. Los ácidos dicarboxílicos dan diimidazolidas.  
5 El subproducto, imidazol, precipita y puede separarse,  
aislando así la imidazolida, pero ésto no es esencial.  
Los métodos para llevar a cabo estas reacciones para  
producir una penicilina y los métodos empleados para  
aislar las penicilinas así producidas son bien conoci-  
10 dos en la técnica.

Las sales no tóxicas, farmacológicamente acepta-  
bles, de las penicilinas proporcionadas por el presen-  
te invento son las sales metálicas tales como sales só-  
dicas, potásicas, cálcicas y de aluminio, la sal amóni-  
15 ca y las sales de amonio sustituido, por ejemplo sales  
de aminas no tóxicas como la trietilaminas, incluidas  
la trietilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil- $\beta$ -  
fenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenciletilediamina,  
deshidroabietilamina, N,N'-bis-deshidroabietiletiledi-  
20 amina, N-alquilo(inferior)piperidinas, por ejemplo N-  
etilpiperidina, y otras aminas que han sido empleadas  
para formar sales con la bencilpenicilina.

El término "alquilo(inferior)" en el sentido uti-  
lizado aquí significa radicales hidrocarbonados alifá-  
25 ticos de cadena recta o ramificada que contengan de  
uno a diez átomos de carbono, tales como metilo, etilo,  
propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo,  
amilo, hexilo, 2-etilhexilo, heptilo, decilo, etc.

La reacción de acilación puede realizarse en un  
30 disolvente orgánico inerte o en una mezcla de este di-

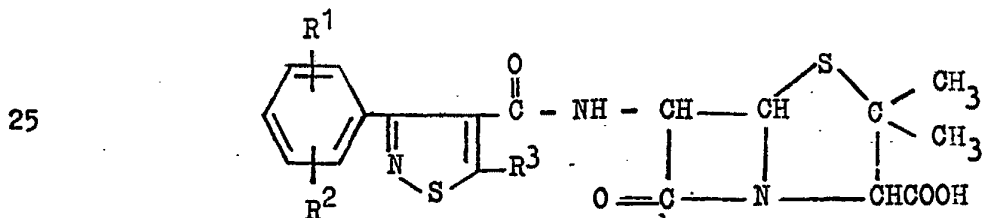
327383



1        solvente y agua. Entre los disolventes orgánicos iner  
 tes adecuados se encuentra la acetona, tetrahidrofura  
 no, dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, hidro  
 5        carburos alifáticos clorados (por ejemplo cloruro de  
 metileno), dimetilsulfóxido, metilisobutilcetona y  
 éteres dialquílicos del etilenglicol o dietilenglicol.  
 En algunos casos puede ser conveniente añadir una solu  
 ción del agente acilante en un disolvente tal como ben  
 10        ceno a una solución de una sal de ácido 6-aminopenicili  
 lánico en un disolvente orgánico acuoso (por ejemplo  
 acetona-agua). En tal caso, el medio reaccionante pue  
 de ser de una o dos fases, lo que depende de las can  
 tidades relativas de agua y acetona. Naturalmente,  
 cuando se emplea un medio reaccionante de dos fases,  
 15        es preferible agitar vigorosamente.

Aunque la reacción de acilación puede llevarse a  
 cabo en un amplio intervalo de temperaturas comprendi  
 do entre unos -50°C y unos +50°C, la temperatura de  
 reacción preferida se encuentra entre unos -5°C y unos  
 20        +15°C.

Los compuestos preferidos en la presente inven  
 ción son los de fórmula



donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son hidrógeno o cloro y R<sup>3</sup> es metilo.

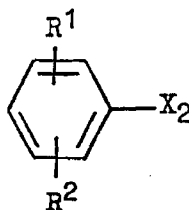
Los ácidos 5-alkil-3-arilisotiazol-4-carboxíli  
 30        cos utilizados como materiales de partida en el presen

327383

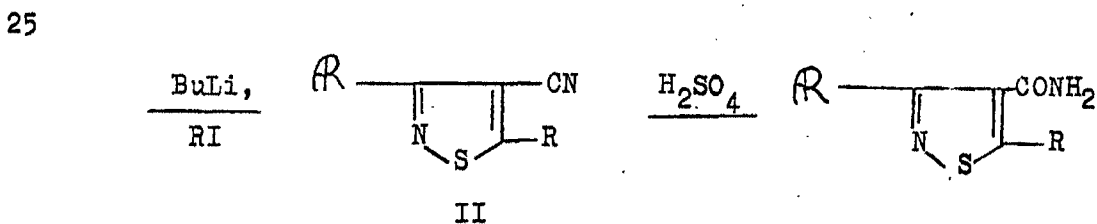
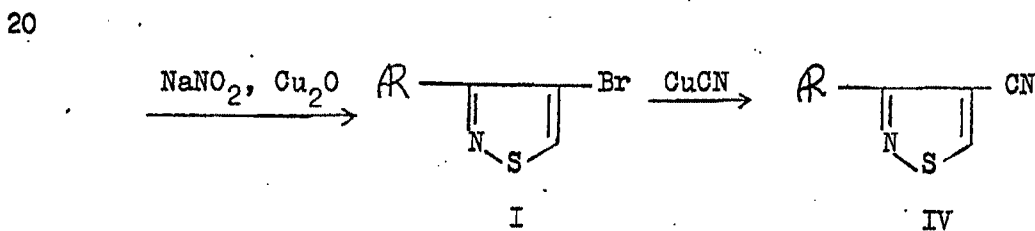
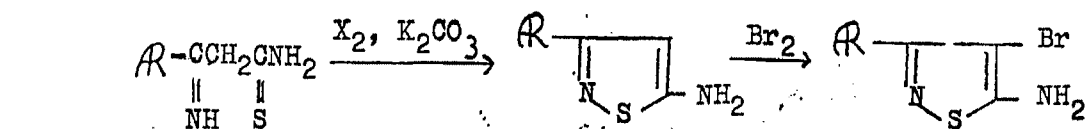
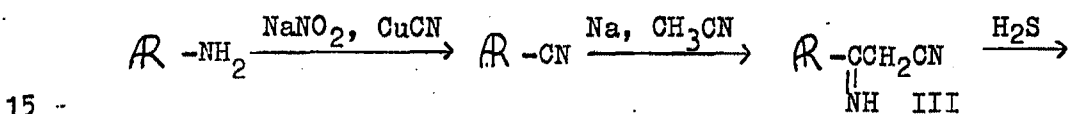
31



1 te invento se preparan de la forma indicada en los  
 ejemplos que se dan más adelante y especialmente a  
 partir de anilinas conocidas, según el siguiente es-  
 5 quema de reacción en el que R - representa el radi-  
 cal

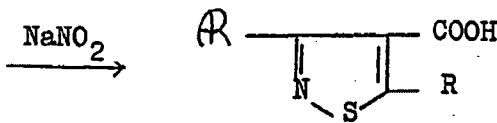


10 donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen el significado indicado ante-  
 riormente, R representa un grupo alquilo (inferior)  
 y X<sub>2</sub> representa yodo o bromo:





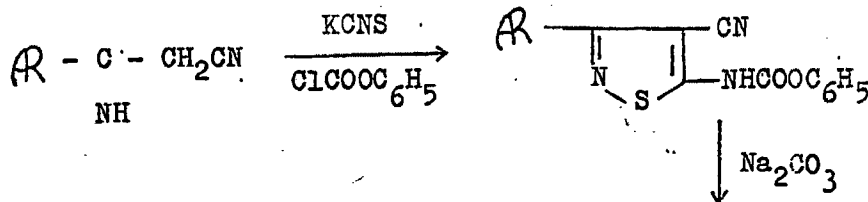
1



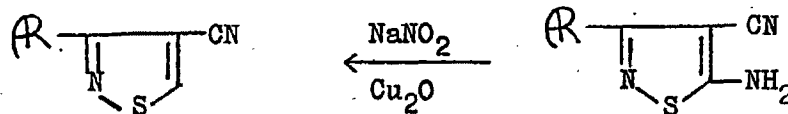
5

En otro útil procedimiento el compuesto III se convierte en el compuesto IV de la siguiente forma

10

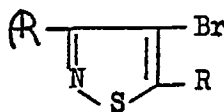


15



20

En un método alternativo, el compuesto I se trata primero con BuLi y RI para producir

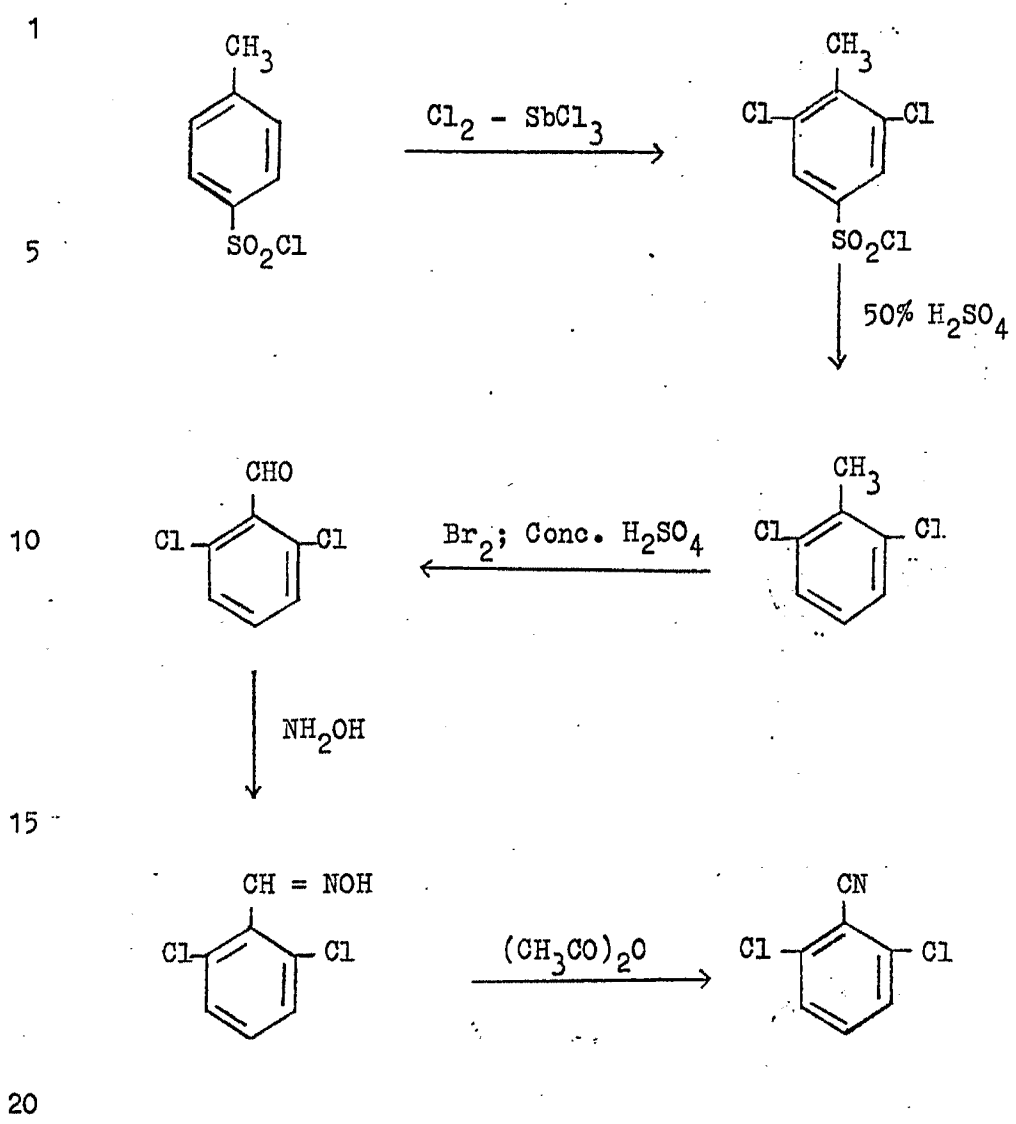


25

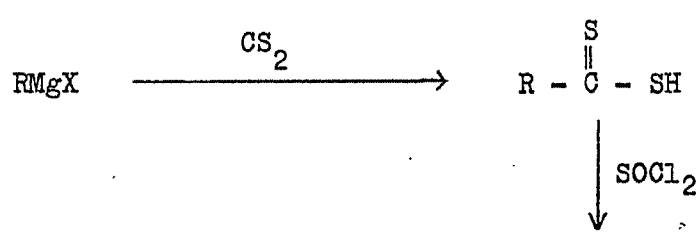
que entonces se hace reaccionar con CuCN para dar el compuesto II.

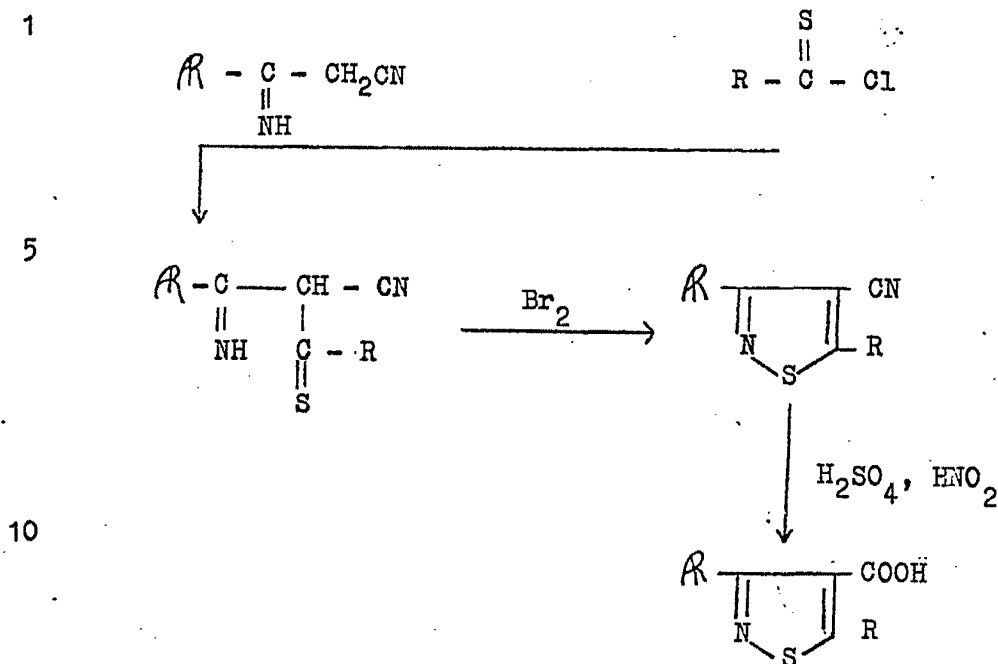
30

En una variante de este procedimiento el benzonitrilo de partida, representado por el 2,6-diclorobenzonitrilo, se prepara de la siguiente forma:



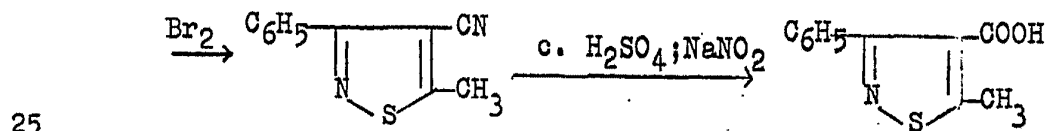
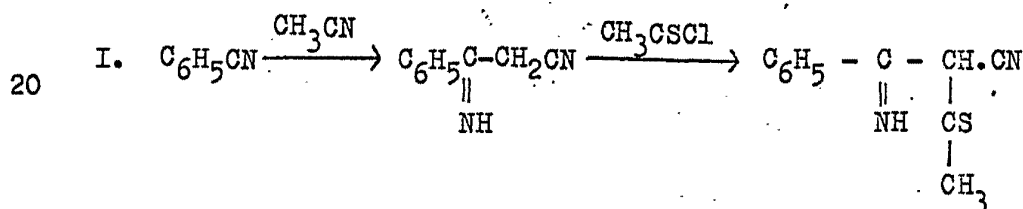
También se puede utilizar el siguiente procedimiento para preparar los ácidos 5-alkil-3-aryl-isotiazol-4-carboxílicos deseados:





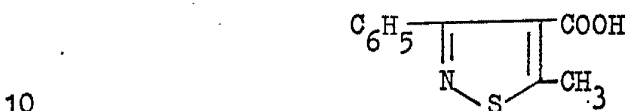
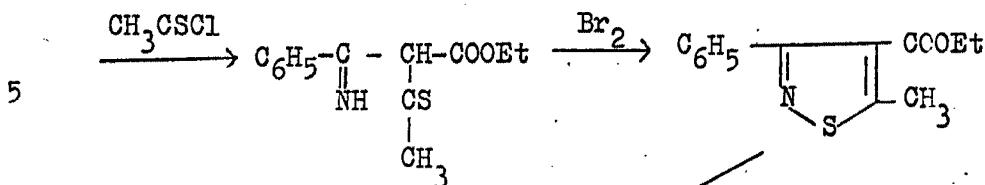
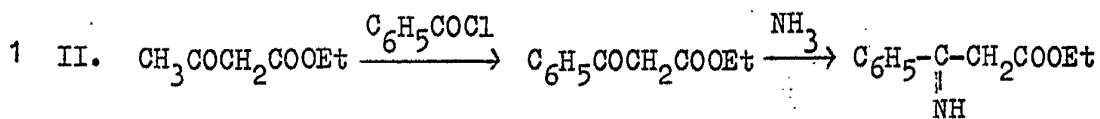
15

Otros caminos que se pueden seguir para llegar a los ácidos 5-alkil-3-arylisotiazol-4-carboxílicos deseados son los indicados a continuación, ilustrados por la preparación de ácido 5-metil-3-fenilisotiazol-4-carboxílico:

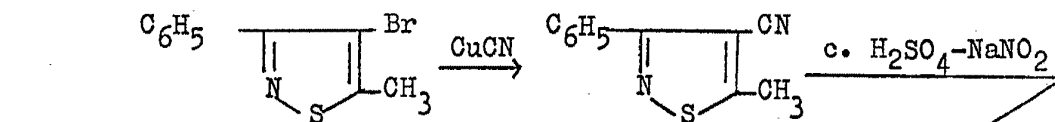
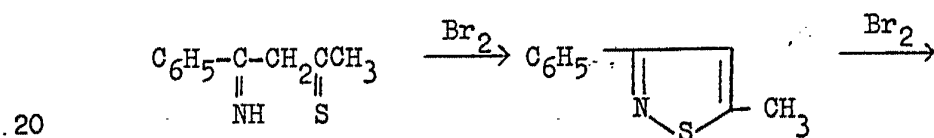
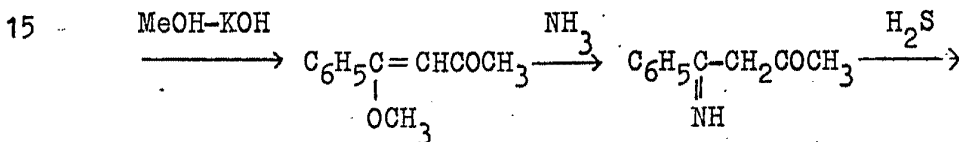
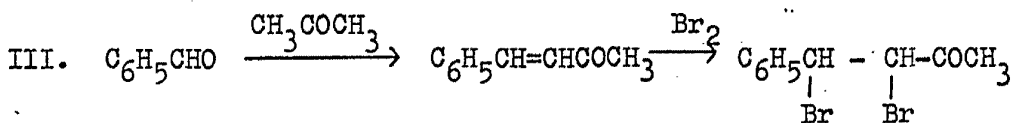


\* \* \* \* \*

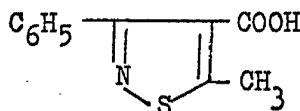
327383



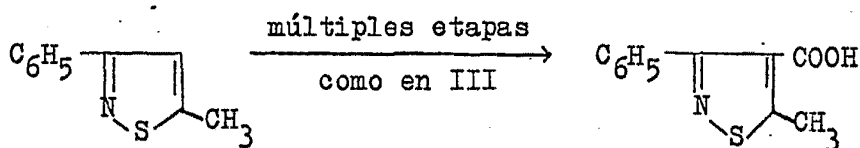
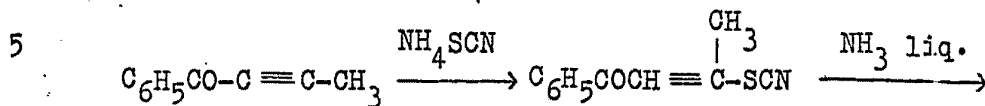
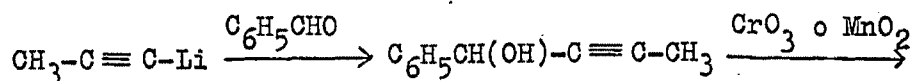
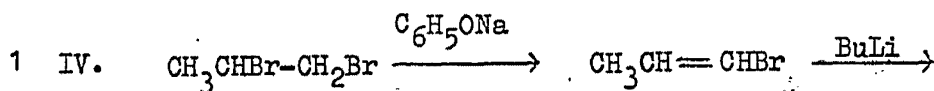
\* \* \* \* \*



25

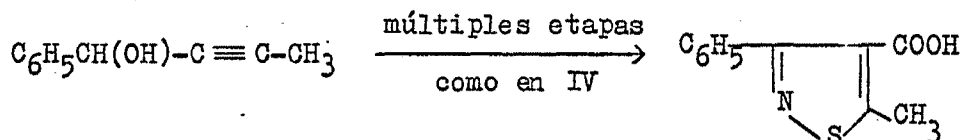
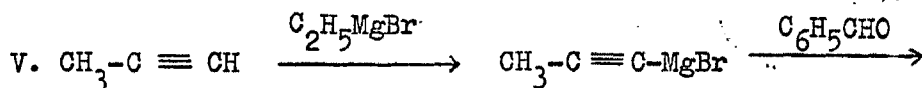


\* \* \* \* \*



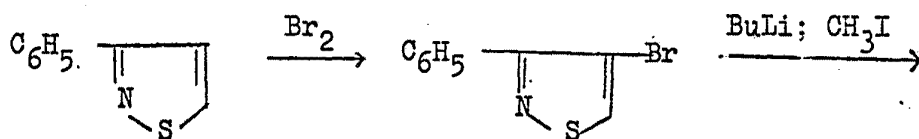
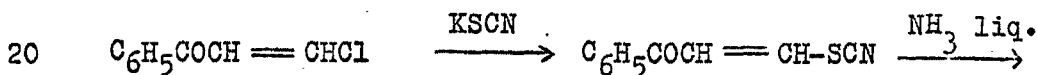
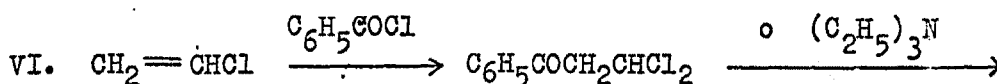
10

\* \* \* \* \*

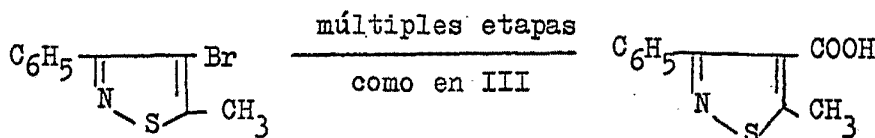


15

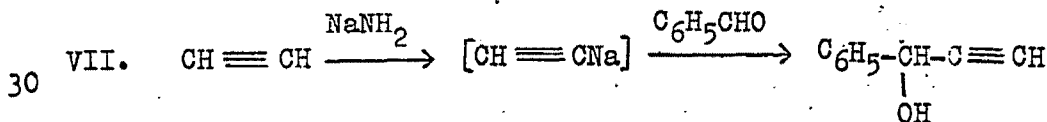
\* \* \* \* \*



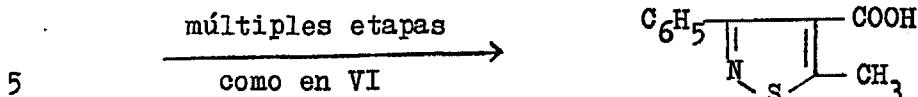
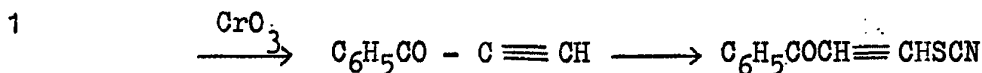
25



\* \* \* \* \*



327383



10 Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar esta invención sin limitarla. Todos los puntos de fusión están sin corregir y todas las temperaturas se dan en grados centígrados.

Ejemplo 1

15 Benzonitrilo.- Para la preparación de benzonitrilo se sigue el procedimiento de Sandmeyer [Ber. 17, 2653 (1884)] . Una mezcla de 70 g (1,0 moles) de anilina, 220 ml de ácido clorhídrico concentrado y 800 ml de agua se diazota con 70 g (1,0 moles) de nitrito sódico en 200 ml de agua a 0-5°C en la forma habitual. A una mezcla agitada de 250 g de sulfato de cobre, 280 g de cianuro potásico y 1,5 litros de agua se añade la solución diazotada a 90°C y se continua agitando durante otras tres horas. La mezcla de reacción se destila hasta que queda como residuo aproximadamente la tercera parte del contenido del matraz. El destilado se extrae con tres porciones de 200 ml de éter. Los extractos etéreos se secan sobre sulfato sódico anhidro. Se separa el éter por destilación y se destila el aceite residual; p.e. 185-192°C (bibl. 190°C); rendimiento 80 g (78 %) de benzonitrilo.

30 β-Imino-β-fenilpropionitrilo.- La preparación

327383



1 de  $\beta$ -imino- $\beta$ -fenilpropionitrilo se lleva a cabo se  
gún el procedimiento de Holzwart (J. Prakt. Chem.,  
[2] 39, 242). A una dispersión agitada de 72,5 g (3,16  
átomos-gramo) de sodio metálico en 500 ml de tolueno y  
5 600 ml de benceno se añade gota a gota una mezcla de  
163 g (1,58 moles) de benzonitrilo y 129 g (3,16 mo-  
les) de acetonitrilo a una velocidad tal que se mantén  
ga un reflujo suave. Una vez terminada la adición, se  
continúan la agitación y el reflujo mediante calefac-  
10 ción externa durante siete horas. Después de enfriar,  
se recoge la sal sódica precipitada por filtración. La  
sal se trata con agua para dar la base libre. Rendi-  
miento 130 g (57 %) de  $\beta$ -imino- $\beta$ -fenilpropionitrilo.  
Se recristaliza una muestra analítica en éter de pe-  
15 tróleo, p.f. 86-87°C (bibl. 86°C)  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  230 m $\mu$  ( $\epsilon$   
11.350), 294 m $\mu$  ( $\epsilon$  11.220).  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  3490, 3390, 2210,  
1640, 1593, 1575, 1500, 1450, 1410, 785, 710 cm $^{-1}$ .

Análisis: Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>: C, 74,97; H,  
4,59; N, 19,42. Encontrado: C, 74,97, 75,28; H, 5,36,  
20 5,32; N, 19,15, 19,51.

$\beta$ -Imino- $\beta$ -feniltiopropionamida.- Se prepara  
la  $\beta$ -imino- $\beta$ -feniltiopropionamida según el procedi-  
miento de J. Goerdeker y H. W. Pohland [ver. 94, 2950  
25 (1961)]. Se coloca en una ampolla de 100 ml enfriada  
con una mezcla de hielo seco y acetona a -60°C, sulfu-  
ro de hidrógeno líquido (6 ml) y 0,05 g de hidróxido  
potásico y se añade una solución de 5,8 g (0,04 moles)  
de  $\beta$ -imino- $\beta$ -fenilpropionitrilo en 35 ml de cloruro  
de metileno. Se sella la ampolla y se deja en reposo a  
30 la temperatura ambiente durante una semana. El preci-

327383



1 pitado de  $\beta$ -imino- $\beta$ -feniltiopropionamida que se  
separa se recoge por filtración y se lava con éter.  
Rendimiento 4,0 g (57 %). La muestra analítica se  
recristaliza en benceno, p.f. 169-171°C (bibl. 174°C).

5  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  237 m $\mu$  ( $\epsilon$  9700), 295 m $\mu$  ( $\epsilon$  8300), 354 m $\mu$  ( $\epsilon$   
19.400).  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  3480, 3400, 3320, 1610, 1550, 1500,  
1475, 1390, 1280, (ancha), 1130 (ancha), 940, 775  
cm<sup>-1</sup>.

10 Análisis: Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S: C, 60,66;  
H, 5,66; N, 15,72. Encontrado: C, 60,77, 60,93; H,  
5,36, 5,50; N, 15,19, 15,10.

15 5-Amino-3-fenilisotiazol.- Se prepara 5-amino-  
3-fenilisotiazol según el procedimiento de J. Goerde  
ler y H. W. Pohland [ver. 94, 2950 (1961)]. Sobre  
una mezcla agitada de 30 g (0,169 moles) de  $\beta$ -imino-  
 $\beta$ -feniltiopropionamida y 46,7 g (0.36 moles) de car-  
bonato potásico en 1,65 litros de éter se añade una  
solución de 42,3 g (0,37 moles) de yodo a 35°C. Se  
20 continúa la agitación y el reflujo durante cuatro ho-  
ras más. La mezcla de reacción se vierte sobre cinco  
litros de agua con hielo. La capa etérea se seca so-  
bre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad  
dando 5-amino-3-fenilisotiazol. Rendimiento 21 g  
(71 %); p.f. 160°C (bibl. 163°C).  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  234 m $\mu$  ( $\epsilon$   
25 6000), 260 m $\mu$  ( $\epsilon$  8900).  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  3480, 3300, 3180,  
1615, 1530, 1413, 1395, 775 cm<sup>-1</sup>.

Análisis: Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>S: C, 61,31;  
H, 4,58; N, 15,90. Encontrado: C, 61,55, 61,69; H,  
4,32, 4,11; N, 15,61, 15,67.

30 5-Amino-4-bromo-3-fenilisotiazol.- Para la

327383 31 M



1        preparación de 5-amino-4-bromo-3-fenilisotiazol se  
sigue el procedimiento empleado para el 5-amino-4-  
bromo-3-metilisotiazol por D. Buttimore et al. (J.  
Chem. Soc. 1963, 2032). Una solución de 30 g (0,17  
5        moles) de 5-amino-3-fenilisotiazol en 100 ml de áci-  
do acético y 300 ml de benceno se bromo con 28 g  
(0,175 moles) de bromo a 5-10°C. El hidrobromuro que  
se separa se recoge por filtración y se agita con  
solución 2 N de carbonato sódico en exceso durante  
10        3 horas a la temperatura ambiente dando la base li-  
bre 5-amino-4-bromo-3-fenilisotiazol, que se recrís-  
taliza en ligroína. Rendimiento 35 g (81%); p.f.  
80-82°C.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  236 m $\mu$  ( $\epsilon$  12.500), 262 m $\mu$  ( $\epsilon$   
12.300).  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3440, 3300, 2980, 1610, 1530, 1450,  
15        1420, 1385, 1280, 920, 770, 705 cm<sup>-1</sup>.

Análisis: Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>2</sub>S: C, 42,36;  
H, 2,77; N, 10,9. Encontrado: C, 43,19, 43,10; H,  
2,81, 2,61; N, 10,71, 11,14.

20        4-Bromo-3-fenilisotiazol.- Para la preparación  
de 4-bromo-3-fenilisotiazol se sigue el procedimien-  
to usado para el 4-bromo-3-metilisotiazol por D.  
Buttimore et al. (J. Chem. Soc. 1963, 2032). Una so-  
lución viscosa de 57 g (0,224 moles) de 5-amino-4-  
bromo-3-fenilisotiazol en 100 ml de ácido sulfúrico  
25        concentrado y 110 ml de ácido fosfórico concentrado  
se diazota con 17 g (0,247 moles) de nitrito sódico  
en 60 ml de agua a 0-5°C de la forma habitual. La  
solución diazotada se añade gota a gota sobre una  
suspensión agitada de 2 g de óxido cuproso en 240 ml  
30        de ácido hipofosforoso, enfriando con agua. Se aña-

327383



1 den sobre la mezcla de reacción dos porciones adicio  
nales de 7 g de óxido cuproso y se continúa la agita-  
ción durante 1 hora más a la temperatura ambiente. La  
mezcla reaccionante se filtra con un filtro previa-  
5 mente tratado con "Dicalite" y el residuo se lava con  
500 ml de éter. El filtrado se diluye con un volumen  
igual de agua y se extrae con tres porciones de 300  
ml de éter. La solución etérea combinada se lava con  
dos porciones de 50 ml de agua y se seca sobre sulfa-  
to sódico anhidro. Se destila el éter y se obtiene un  
10 residuo oleoso, que se recristaliza en éter de petró-  
leo empleando carbón activo. Rendimiento 39 g (73 %) de  
4-bromo-3-fenilisotiazol; p.f. 53-54°C.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$   
274,5 m $\mu$ . ( $\epsilon$  11.800).  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  1480, 1445, 1390, 1200,  
15 940 cm<sup>-1</sup>.

Análisis: Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>BrNS: C, 45,01;  
H, 2,53; N, 5,80. Encontrado: C, 45,36, 45,46; H, 2,65,  
2,35; N, 6,80, 7,59.

4-Ciano-3-fenilisotiazol.- Se calienta a refluj  
20 jo durante 15 horas una mezcla de 21 g (0,087 moles)  
de 4-bromo-3-fenilisotiazol, 9,0 g (0,1 moles) de cianuro  
cuproso y 200 ml de  $\gamma$ -picolina. La mezcla de  
reacción se vierte sobre 200 ml de agua con hielo,  
se acidula con ácido clorhídrico concentrado y se ex-  
trae con tres porciones de 100 ml de éter. La solu-  
25 ción etérea se lava con porciones de 20 ml de agua,  
se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora  
dando un aceite que se cristaliza en ligroína. Ren-  
dimiento 12 g (74 %) de 4-ciano-3-fenilisotiazol; p.f.  
30 54-55°C.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  256,5 m $\mu$ . ( $\epsilon$  11.800), 273 m $\mu$ . ( $\epsilon$

327383



1 10.500).  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  2280, 1490, 1450, 1410, 1340, 1010,  
875, 775  $\text{cm}^{-1}$ .  $\zeta$  (en  $\text{CCl}_4$ , 60 Mc) 2,16 (multiplete,  
5H), 0,87 (simplete, 1H).

5 Análisis: Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{S}$ : C, 64,49;  
H, 3,25; N, 15,04. Encontrado: C, 64,76, 64,55; H,  
3,34, 3,53; N, 15,08.

4-Ciano-5-metil-3-fenilisotiazol.- Para su pre-  
paración se sigue el procedimiento empleado para el  
4-bromo-3,5-dimetilisotiazol por D. Buttimore et al.  
10 (J. Chem. Soc. 1963, 2032). A una solución agitada  
de 18,6 g (0,1 moles) de 4-ciano-3-fenilisotiazol en  
100 ml de tetrahidrofurano seco se añade una solución  
de n-butil litio constituida por 2,7 g (0,4 átomos-gra-  
mo) de litio, 30 g (0,22 moles) de bromuro de n-butilo  
15 y 100 ml de éter seco a  $-70^\circ\text{C}$ . Una vez terminada la  
adición, se continúa la agitación durante 1 hora más  
a  $-70^\circ\text{C}$  y después se añade gota a gota a la mezcla  
reaccionante enfriada 28 g (0,2 moles) de yoduro de  
20 metilo a una velocidad tal que la temperatura no su-  
ba por encima de  $-65^\circ\text{C}$ . Se continua la agitación du-  
rante 2 horas más a  $-60^\circ\text{C}$  y después se deja que se ca-  
liente hasta la temperatura ambiente. La mezcla de  
reacción se trata con 100 ml de agua y se acidula con  
25 ácido clorhídrico concentrado. La capa acuosa se ex-  
trae con 100 ml de éter. La solución etérea se lava  
con porciones de 20 ml de agua, se seca sobre sulfato  
sódico anhidro y se destila dando un aceite viscoso  
de color marrón que se fracciona a vacío. Se recoge  
la fracción que hierve a  $110-125^\circ\text{C}/0,2 \text{ mm}$  (8,3 g). El  
30 aceite se cristaliza en ligroína dando 4,4 g de cris-

327383



1           tales de 4-ciano-5-metil-3-fenilisotiazol; p.f.  
72-73°C.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  230  $m\mu$  ( $\epsilon$  13.600), 262  $m\mu$  ( $\epsilon$   
11.900).  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  2280, 1510, 1460, 1405, 1380,  
5           790, 720  $\text{cm}^{-1}$ .  $\tau$  (en  $\text{CCl}_4$ , 60 Mc) 7,26 (simplete,  
3H), 2,20 (multiplete, 5H).

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$ : C, 65,97;  
H, 4,03; N, 13,99. Encontrado: C, 66,14, 66,04; H,  
4,05, 4,37; N, 14,02.

5-Metil-3-fenilisotiazol-4-carboxamida.- Una  
10           solución de 100 mg (0,5 milimoles) de 4-ciano-5-  
metil-3-fenilisotiazol en 2 ml de ácido sulfúrico  
concentrado se calienta a 60-70°C en un baño de agua  
durante 3 horas. La mezcla de reacción se vierte so  
bre 10 g de hielo. El producto que se separa se re-  
15           coge por filtración, se lava con agua y se recrista-  
liza en benceno. Rendimiento 80 mg (73 %) de 5-metil-  
3-fenilisotiazol-4-carboxamida; p.f. 194-196°C en tu-  
bo sellado.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  269,5  $m\mu$  ( $\epsilon$  14.000).  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3420,  
3200, 1640, 1525, 1440, 1385, 1360, 1110  $\text{cm}^{-1}$ .

20           Análisis: Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 60,53;  
H, 4,62; N, 12,84. Encontrado: C, 60,54, 60,93; H,  
4,97, 4,64; N, 12,92.

Acido 5-metil-3-fenilisotiazol-4-carboxílico.-  
Una solución de 3,82 g (0,019 moles) de 4-ciano-5-  
25           metil-3-fenilisotiazol en 76 ml de ácido sulfúrico  
concentrado se calienta en un baño de agua a 60-70°C  
durante 3 horas. Sobre la mezcla de reacción agitada  
se añaden gota a gota 2 g (0,029 moles) de nitrito só-  
dico en 5 ml de agua a 0-10°C y se continúa agitando  
30           durante 1 hora más a 10°C y 2 horas más a 50-60°C.

327383



1 La mezcla de reacción se vierte sobre 200 g de hie-  
lo machacado y los cristales que se separan se reco-  
gen por filtración. Rendimiento 3,3 g (80 %) de áci-  
do 5-metil-3-fenilisotiazol-4-carboxílico. Se re-  
5 cristaliza una muestra analítica en benceno-ligroína  
(2:3); p.f. 151-153°C.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  263 m $\mu$  ( $\epsilon$  10.600).  
 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  1675, 1500, 1440, 1370, 1300, 950 cm $^{-1}$ .  $\tau$  (en  
CD $_3$ COCD $_3$ , 60 Mc) 7,84 (simplete, 3H), 3,84 (simplete,  
ancho, 1H), 3,0 (multiplete, 5H).

10 Análisis: Calculado para C $_{11}$ H $_9$ NO $_2$ S: C, 60,25;  
H, 4,14; N, 6,39. Encontrado: C, 60,51, 66,57; H,  
4,07, 4,42; N, 6,41.

Cloruro de 5-metilo-3-fenilisotiazol-4-carboni-  
lo.- Una mezcla de 3,2 g (0,0147 moles) de ácido 5-  
15 metil-3-fenilisotiazol-4-carboxílico y 5 ml de cloru-  
ro de tionilo se calienta en un baño de agua a 70-80°C  
durante 1 hora. El exceso de cloruro de tionilo se se-  
para por destilación a presión reducida dando un acei-  
te que se destila a vacío. Rendimiento 3,2 g (95 %)  
de cloruro de 5-metil-3-fenilisotiazol-4-carbonilo;  
20 p.e. 122-125°C/0,6 mm.  $\nu_{\text{máx}}^{\text{líquido}}$  1770, 1490, 1450,  
1400, 1360, 1230, 1105 cm $^{-1}$ .

6-(5-Metil-3-fenilisotiazol-4-carboxamido)-peni-  
cilánato sódico.- Una solución de 3,2 g (0,0136 moles)  
25 de cloruro de 5-metil-3-fenilisotiazol-4-carbonilo en  
5 ml de cloruro de metileno se añade, a lo largo de  
un período de 2 minutos, sobre una solución rápidamen-  
te agitada de 3 g (0,0138 moles) de ácido 6-amino-peni-  
cilánico y 3,0 g (0,03 moles) de trietilamina en 50 ml  
de cloruro de metileno a 5-10°C. La mezcla reaccionante  
30

327383



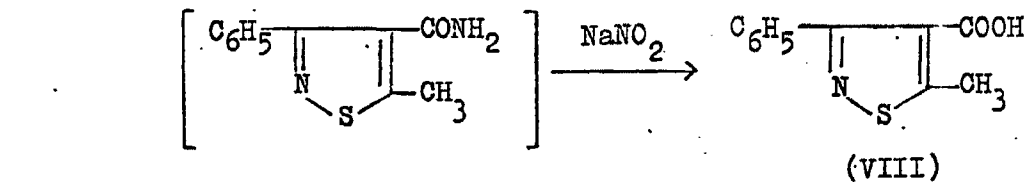
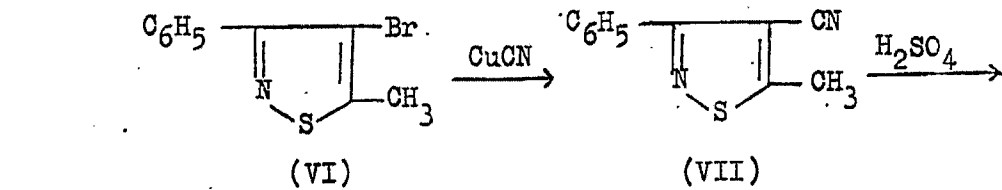
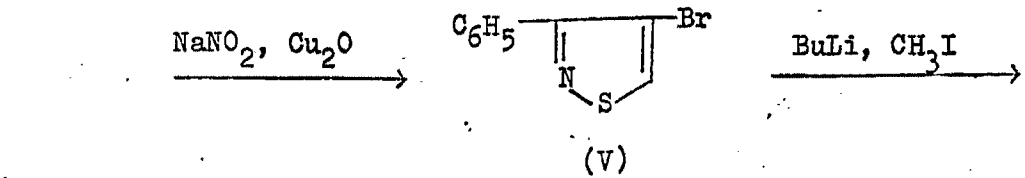
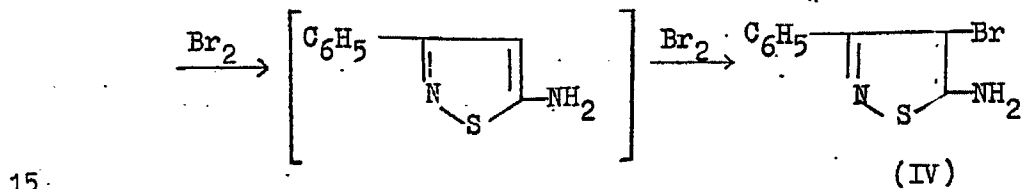
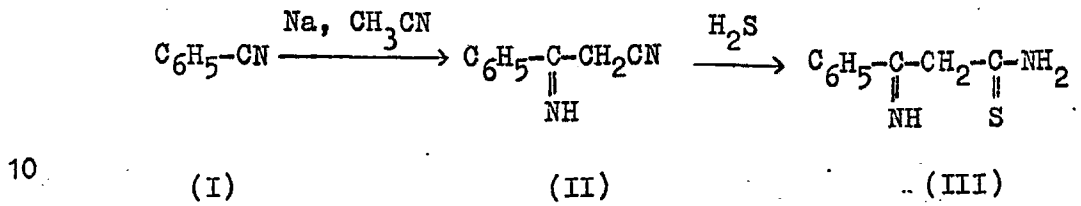
1 se agita durante 1 hora a 15°C y se extrae con tres  
porciones de 50 ml de agua. Los extractos acuosos  
combinados se lavan con dos porciones de 50 ml de  
éter, se agregan 100 ml de acetato de etilo y se ajusta  
5 el pH a 2 con ácido clorhídrico al 10 %. Se separa  
la capa de acetato de etilo y la capa acuosa se  
extrae de nuevo con dos porciones de 100 ml de acetato  
de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados  
se lavan con 50 ml de agua, se secan con sulfato  
10 sódico, se filtran (se emplean 50 ml más de acetato  
de etilo para lavar el matraz y el filtro) y se  
tratan con 4 ml de 2-etilhexanoato sódico al 39 % en  
metilisobutilcetona. La solución transparente se evapora  
hasta un volumen de unos 200 ml y las agujas finas  
15 que se separan de 6-(5-metil-3-fenilisotiazol-4-carboxamido)-  
penicilinato sódico (Masa A) se recogen por filtración.  
Se obtiene una segunda masa cristalina (Masa B) en el  
filtrado mediante adición de éter seco. Rendimiento: A,  
20 p.f.: A, 1,97 g (33 %); B, 0,38 g (6 %);  
 $\lambda_{\text{max}}^{\text{agua}}$  266,5 m $\mu$  ( $\epsilon$  11.200),  $\nu_{\text{max}}^{\text{agua}}$  1780, 1665,  
1615, 1540, 1410, 1330 cm<sup>-1</sup>.  
Análisis: Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Na.H<sub>2</sub>O:  
25 C, 49,88; H, 4,11; N, 9,19. Encontrado: C, 50,31,  
49,69; H, 4,91, 4,61; N, 9,02, 9,23.  
Este compuesto in vitro presenta unas concentraciones  
Mínimas de Inhibición de 0,4-0,8 mcg/ml frente al  
Staphylococcus aureus Smith y de 0,8 mcg/ml frente al  
Staphylococcus aureus BX-1633-2 resistente a la  
30 bencilpenicilina y en ratones, frente al S. aureus

327383 31



1 BX-1633-2 presenta un CD<sub>50</sub> de unos 1,56 mgm/kg por inyección intramuscular. Este compuesto es también muy estable en solución acuosa ácida, con un período de semi-descomposición de 4 horas a pH 2,0.

5 Otro método de preparación de ácido 5-metil-3-fenil-isotiazol-4-carboxílico



327383

31



1                     $\beta$ -Imino- $\beta$ -fenilpropionitrilo (II).- Este com-  
puesto se prepara por el procedimiento descrito ante-  
riormente empleando 700 g (6,8 moles) de benzonitrilo,  
557 g (13,6 moles) de acetonitrilo y una dispersión de  
5                    312 g (13,6 átomos-gramo) de sodio metálico en 2 litros  
de tolueno y benceno. Rendimiento 510 g (52 %).

10                     $\beta$ -Imino- $\beta$ -feniltiopropionamida (III).- Una so-  
lución de 1340 g (9,3 moles) de  $\beta$ -imino- $\beta$ -fenilpropio-  
nitrilo en 13 litros de cloruro de metileno se coloca  
en una botella de acero inoxidable de 20 litros. Se en-  
fría la botella a  $-10^{\circ}\text{C}$  y se hace burbujear sulfuro de  
hidrógeno gaseoso por la solución hasta que el peso au-  
menta 1,68 kg. Después se añaden 18,5 g de hidróxido po-  
tásico, se cierra fuertemente la botella con un tapón y  
15                    se deja a la temperatura ambiente durante 3 días. La  
mezcla de reacción se enfría a  $-10^{\circ}\text{C}$  y se abre el tapón.  
Los cristales que se separan se recogen por filtración  
y se lavan con éter. Rendimiento 972 g (59 %).

20                    5-Amino-4-bromo-3-fenilisotiazol (IV).- Este com-  
puesto se prepara directamente a partir de  $\beta$ -imino- $\beta$ -  
feniltiopropionamida sin separación del 5-amino-3-fenil-  
isotiazol.

25                    Una suspensión de 800 g (4,5 moles) de tioamida  
en 7,5 litros de etanol se agita y se añaden gota a go-  
ta a unos  $10^{\circ}\text{C}$ , durante un período de 2 horas, 2160 g  
(13,5 moles) de bromo. Una vez completada la adición,  
se continúa agitando durante 1 hora. El producto,  
5-amino-4-bromo-3-fenilisotiazol, se separa en forma de  
30                    hidrobromuro, que se recoge por filtración y se lava

327383 31 M



1 con 3 litros de etanol frío. Se suspende el hidrobromo-  
muro (1059 g) en 5 litros de agua y se añaden a la sus-  
pensión agitada 5 litros de solución de carbonato sódico  
5 al 10 %. Por agitación durante 2 horas a la tempera-  
tura ambiente se transforma en la base libre, que se  
recoge por filtración, se lava con agua y se seca al  
aire. Rendimiento 723 g (62 %).

10 4-Bromo-3-fenilisotiazol (V).- La desaminación  
del 5-amino-4-bromo-3-fenilisotiazol a 4-bromo-3-fenil-  
isotiazol se lleva a cabo en la forma descrita anterior-  
mente.

15 Se diazotan 400 g (1,57 moles) de 5-amino-4-bro-  
mo-3-fenilisotiazol en 785 ml de ácido sulfúrico con-  
centrado y 785 ml de ácido fosfórico concentrado con  
20 120 g (1,75 moles) de nitrito sódico en 300 ml de agua  
a 0°C. La solución diazotada se trata con 23,5 g de  
óxido cuproso en total en 1,9 litros de ácido hipofos-  
foroso para dar 254 g (68 %) de 4-bromo-3-fenilisotia-  
zol.

25 4-Bromo-5-metil-3-fenilisotiazol(VI).- En el pro-  
cedimiento anterior la introducción del grupo 5-metilo  
en el anillo de isotiazol se realiza después de la con-  
versión del grupo 4-bromo en el grupo 4-ciano. En esta  
preparación se invierte la secuencia.

30 Sobre una solución agitada de 240 g (1 mol) de  
4-bromo-3-fenilisotiazol en 500 ml de tetrahidrofurano  
seco se añade una solución de n-butil litio formada  
por 19,5 g (2,8 átomos-gramo) de litio, 192 g (1,4 mo-  
les) de bromuro de n-butilo y 500 ml de éter seco, du-

327383



1 rante un período de 2 horas a  $-70^{\circ}\text{C}$ . Una vez comple  
tada la adición, se continúa la agitación durante  
otra hora más a  $-70^{\circ}\text{C}$ . A continuación se añaden gota  
a gota 185 g (1,3 moles) de yoduro de metilo a la so-  
5 lución fría a una velocidad tal que la temperatura no  
suba a más de  $-40^{\circ}\text{C}$ . Se continúa la agitación durante  
2 horas a  $-40^{\circ}\text{C}$  y después se deja subir la temperatura  
hasta alcanzar la ambiente. La mezcla de reacción se  
enfria a  $-10^{\circ}\text{C}$ , se acidula con 50 ml de ácido clorhídri-  
10 co al 10 % y después se añade un litro de agua. La ca-  
pa acuosa se extrae 3 veces con 200 ml de éter y las  
soluciones etéreas combinadas se lavan con agua y se  
secan sobre sulfato sódico anhidro. Se separa el disol-  
vente y se destila el residuo a presión reducida. Se  
15 recoge la fracción que hierve a  $105-150^{\circ}\text{C}/0,5$  mm y se  
deja en reposo a la temperatura ambiente. Los crista-  
les que se separan se filtran obteniéndose 65,9 g del  
producto. Se obtiene una cantidad adicional (58,4 g)  
del producto a partir del aceite filtrado por crista-  
20 lización en éter de petróleo. Rendimiento total 105,3 g  
(41 %), p.f.  $44-45^{\circ}\text{C}$  (recristalizado en éter de pe-  
tróleo).  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  273,5  $\mu$  ( $\epsilon$  12800);  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  1490, 1440,  
1390, 1345, 1020, 910, 770  $\text{cm}^{-1}$ .

25 Análisis: Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrNS}$ : C, 47,25;  
H, 3,17; N, 5,51. Encontrado: C, 47,69, 47,51; H, 3,16,  
3,45; N, 6,07.

30 4-Ciano-5-metil-3-fenilisotiazol (VII).- Se ca-  
lienta a reflujo durante una noche 101,6 g (0,4 moles)  
de 4-bromo-5-metil-3-fenilisotiazol, 43 g (0,48 moles)  
de cianuro cuproso y 300 ml de  $\gamma$ -picolina. La mezcla



327383

1 de reacción se vierte sobre 2 litros de agua con hie-  
 lo, se acidula con 300 ml de ácido clorhídrico concen-  
 trado y se filtra con un filtro tratado con "Dicalite"  
 (tierra de diatomáceas). El filtrado se extrae con tres  
 5 porciones de 700 ml de éter. Los extractos etéreos se  
 lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico anhidro  
 y se evaporan dando un aceite que se cristaliza en li-  
 groína. Rendimiento 48,5 g (61 %).

Acido 5-metil-3-fenilisotiazol-4-carboxílico (VIII).-

10 La preparación del ácido de isotiazol se lleva a cabo  
 por el procedimiento descrito anteriormente. Se calien-  
 tan 38,5 g (0,19 moles) de 4-ciano-5-metil-3-feniliso-  
 tiazol con 200 ml de ácido sulfúrico concentrado a 70°C  
 seguido de tratamiento con 14 g de nitrito sódico en 30  
 15 ml de agua a 0°C. El producto pesa 34,8 g (87 %). El es-  
 pectro infrarrojo es bastante diferente del obtenido  
 previamente, aunque el espectro ultravioleta es exacta-  
 mente igual. P. f. 151-153°C.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  263 m $\mu$  ( $\epsilon$  10500);  
 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  1730, 1450, 1260, 1170, 1135, cm<sup>-1</sup>. No obstante,  
 20 por recristalización en tetracloruro de carbono se ob-  
 tienen unas agujas incoloras que tienen el mismo espec-  
 tro infrarrojo que el producto anterior. P.f. 151-153°C.  
 $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  263 m $\mu$  ( $\epsilon$  10600);  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  1670, 1500, 1435, 1300,  
 945 cm<sup>-1</sup>. La mezcla del producto anterior y el producto  
 25 posterior a la recristalización funde a 145-151°C.

Ejemplo 2

Sustituyendo en el procedimiento del Ejemplo 1  
 la anilina utilizada allí por 1 mol de 2,6-dicloroani-  
 lina se obtiene 6- [5-metil-3-(2',6'-diclorofenil)iso-  
 30 tiazol-4-carboxamido] penicilanato sódico.

327383

31



1

Ejemplo 3

5

Sustituyendo en el procedimiento del Ejemplo 1 la anilina utilizada allí por un mol de 2-cloroanilina se obtiene 6- [ 5-metil-3-(2'-clorofenil)-isotiazol-4-carboxamido] penicilanato sódico.

Ejemplo 4

10

Sustituyendo en el procedimiento del Ejemplo 1 la anilina utilizada allí por un mol de 4-trifluorometil anilina se obtiene 6- [ 5-metil-3-(4'-trifluorometilfenil)-isotiazol-4-carboxamido] penicilanato sódico.

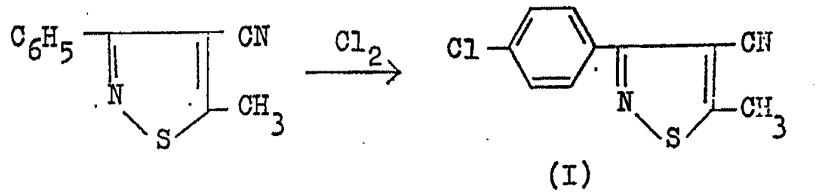
Ejemplo 5

15

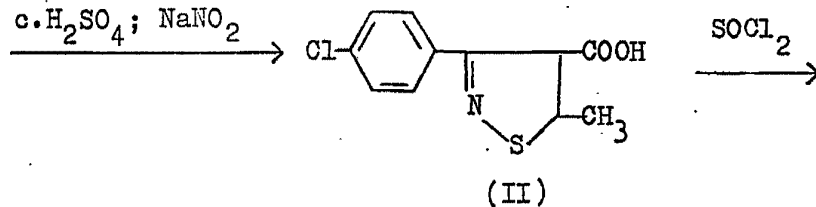
Sustituyendo en el procedimiento del Ejemplo 1 la anilina utilizada allí por un mol de 2,6-di(trifluorometil)-anilina se obtiene 6- [ 5-metil-3-(2',6'-di { trifluorometil } -fenil)-4-carboxamido] penicilanato sódico.

Ejemplo 6

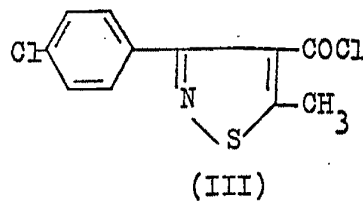
20



25



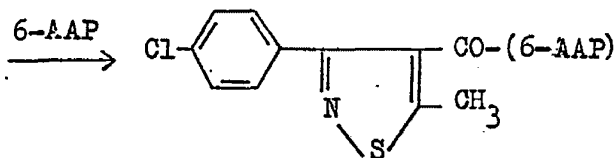
30



327383



1



5

(IV) (sal sódica)

3-p-Clorofenil-4-ciano-5-metilisotiazol (I).

Se hace pasar una lenta corriente de cloro a través de una mezcla fundida de 9,2 g (0,046 moles) de 4-ciano-5-metil-3-fenilisotiazol y 3,0 g (0,013 moles) de tricloruro de antimonio a 80-90°C, durante 2 horas. La mezcla de reacción se disuelve en 50 ml de cloroformo, se lava con agua, se seca con sulfato sódico y se separa el disolvente por destilación. El aceite residual se trata con ligroína y el producto clorado precipita primero de la solución. Se filtra el producto. Por concentración del filtrado se obtiene el material de partida, que de nuevo se clora de forma similar. Por recristalización del producto en ligroína se obtiene 3-p-clorofenil-4-ciano-5-metilisotiazol en forma de agujas. Rendimiento 1,15 g (10 %), p.f. 114-115°C.

10

15

20

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  267 m $\mu$  ( $\epsilon$  16200);  $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$  2260 cm $^{-1}$ . RMN (100 Mc, en CCl $_4$ , ref. TMS):  $\tau$  (ppm): CH $_3$  7,15 (s); protones del anillo (tipo AB) 2,44 (d), 1,85 (d), J $_{\text{AB}}$  9 cps.

25

Análisis: Calculado para C $_{11}$ H $_7$ ClN $_2$ S: C, 56,29; H, 3,01; N, 11,94. Encontrado: C, 56,02; H, 2,71; N, 11,86.

30

Acido 3-p-clorofenil-5-metilisotiazol-4-car-

327383

31 M



1        boxílico (II).- Una mezcla de 730 mg (3,1 milimoles)  
de 3-p-clorofenil-4-ciano-5-metilisotiazol y 20 ml de  
ácido sulfúrico concentrado se calienta en baño de  
5        agua a 70-80°C durante 4 horas. A continuación se en-  
fría la mezcla y se añaden, gota a gota con agitación  
a 0-7°C, una solución de 250 mg (3,6 milimoles) de ni-  
trito sódico en 5 ml de agua. La mezcla de reacción se  
agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos, y  
después a 50-70°C durante 30 minutos más y se vierte  
10        sobre 150 g de hielo machacado. El precipitado se re-  
coge por filtración, se disuelve en solución acuosa de  
bicarbonato sódico y se filtra la solución. Por acidu-  
lación con ácido clorhídrico diluido se obtiene el pro-  
15        ducto, ácido 3-p-clorofenil-5-metilisotiazol-4-carboxí-  
lico, que se recristaliza en etanol acuoso (1:1). Ren-  
dimiento 700 mg (89 %), p.f. 164-165°C.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  262 m $\mu$   
( $\epsilon$  13500);  $\nu_{\text{C=O}}$  1725 cm<sup>-1</sup>.

20        Análisis: Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>ClNS: C, 52,07;  
H, 3,18; N, 5,52. Encontrado: C, 52,03, 52,09; H, 2,87,  
3,13; N, 6,29, 6,15.

25        Cloruro de 3-p-clorofenil-5-metilisotiazol-carbo-  
nilo (III).- Una mezcla de 600 mg (2,36 milimoles) de  
ácido 3-p-clorofenil-5-metilisotiazol-4-carboxílico y  
5 ml de cloruro de tionilo se calienta a 60-80°C du-  
rante 30 minutos en un baño de agua. El exceso de clo-  
ruro de tionilo se separa por destilación a presión  
reducida y el cloruro de 3-p-clorofenil-5-metil-isotia-  
zol-4-carbonilo sólido residual se recristaliza en  
30        benceno-éter de petróleo. Rendimiento 620 mg (97 %),

327383



1 p.f. 62-63°C.  $\nu_{C=O}$  1754  $\text{cm}^{-1}$ .

5 6-(3-p-Clorofenil-5-metilisotiazol-4-carboxamido)  
penicilanato sódico (IV).- A una solución agitada de  
600 mg (2,8 milimoles) de ácido 6-aminopenicilánico  
5 (6-AAP), 700 mg (8 milimoles) de bicarbonato sódico,  
45 ml de agua y 50 ml de acetona se añade gota a gota  
una solución de 620 mg (2,28 milimoles) de cloruro de  
3-p-clorofenil-5-metilisotiazol-4-carbonilo en 20 ml  
de acetona seca a 0-2°C. La mezcla de reacción se agi-  
10 ta durante 15 minutos a 10-15°C, se lava dos veces con  
porciones de 100 ml de éter, se agregan 100 ml de ace-  
tato de etilo y se ajusta a pH 2,0 con ácido clorhídri-  
co diluido, a 2°C, con agitación. Separada la capa or-  
gánica, se extrae la capa acuosa con dos porciones de  
15 50 ml de acetato de etilo. Los extractos de acetato de  
etilo combinados se lavan con dos porciones de 50 ml  
de agua y se secan con sulfato sódico anhidro. El fil-  
trado se concentra hasta unos 50 ml a presión reducida  
a 30°C. El concentrado se trata con 1,2 ml de 2-etil  
20 hexanoato sódico (EHS) al 39 %. Frotando las paredes  
del matraz durante unos 30 minutos se consigue la cris-  
talización. Los cristales de 6-(3-p-clorofenil-5-metil-  
isotiazol-4-carboxamido)-penicilanato sódico se recogen  
por filtración, se lavan con acetato de etilo y se se-  
25 can a vacío sobre pentóxido de fósforo. Rendimiento  
870 mg (80 %), p.f. 192-197°C (desc.).  $\lambda_{\text{max}}^{\text{agua}}$  266 m $\mu$   
( $\epsilon$  14400);  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  1770, 1635, 1605, 1405  $\text{cm}^{-1}$ .

30 Análisis: Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}$ . 3/2  
 $\text{H}_2\text{O}$ : C, 45,56; H, 4,02; N, 8,39. Encontrado: C, 45,64,



327383 MAY



1 3-m-nitrofenilisotiazol-4-carboxílico precipitado se  
 filtra, se lava con agua y se recristaliza en etanol.  
 Rendimiento 1,32 g (80 %), p.f. 235-236°C.  $\lambda_{\text{EtOH max}}$   
 260 m $\mu$  ( $\epsilon$  18000);  $\nu_{\text{max}}$  Nujol 1680, 1530, 1354 cm<sup>-1</sup>.

5 RMN (100 Mc, en D<sub>2</sub>O + K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, intl. ref. DOH):  $\delta$  (cps):  
 CH<sub>3</sub>, + 295 (s); protones del anillo, H<sub>2</sub>-562 (t),  
 H<sub>4</sub>-534 (q), H<sub>5</sub>-444 (t), H<sub>6</sub>-496 (q),  $J_{\text{H}_4\text{H}_5} = J_{\text{H}_5\text{H}_6} =$   
 12 cps;  $J_{\text{H}_2\text{H}_6} = J_{\text{H}_2\text{H}_4} = 2$  cps,  $J_{\text{H}_4\text{H}_6} = \sim 0$  cps.

10 Análisis: Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 49,99;  
 H, 3,05; N, 10,64. Encontrado: C, 49,56, 49,68; H,  
 2,93, 2,67; N, 10,51, 10,98.

Cloruro de 5-metil-3-m-nitrofenilisotiazol-4-  
carbonilo (II).- Una mezcla de 900 mg (3 milimoles)  
 15 de ácido 5-metil-3-m-nitrofenilisotiazol-4-carboxíli-  
 co y 5 ml de cloruro de tionilo se calienta en un baño  
 de agua a 80°C durante 30 minutos. El exceso de cloru-  
 ro de tionilo se separa por destilación a presión re-  
 ducida. El cloruro de 5-metil-3-m-nitrofenilisotiazol-  
 20 4-carbonilo sólido residual se recristaliza en benceno  
 seco. Rendimiento 820 mg (98 %), p.f. 122-123°C.

$\nu_{\text{C=O}}$  1740 cm<sup>-1</sup>.

6-(5-Metil-3-m-nitrofenilisotiazol-4-carboxami-  
do)-penicilanato sódico (III).- A una solución agitada  
 25 de 700 mg (3,24 milimoles) de 6-AAP, 800 mg (9,5 mili-  
 moles) de bicarbonato sódico, 25 ml de agua y 25 ml de  
 acetona se añaden gota a gota 820 mg (2,9 milimoles)  
 de cloruro de 5-metil-3-m-nitrofenilisotiazol-4-carbo-  
 nilo en 30 ml de benceno seco a 0-5°C. La mezcla reac-  
 30 cionante se agita durante 30 minutos a 10°C, se lava



327383<sup>31</sup>

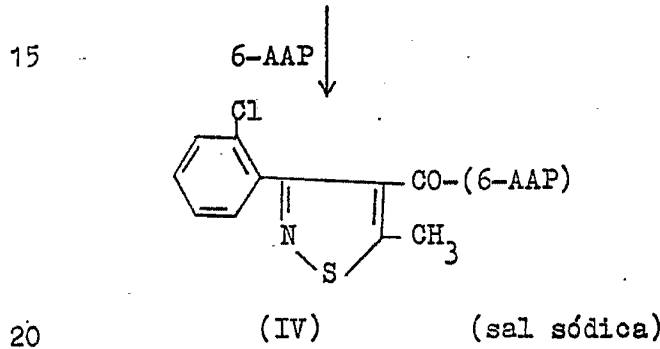
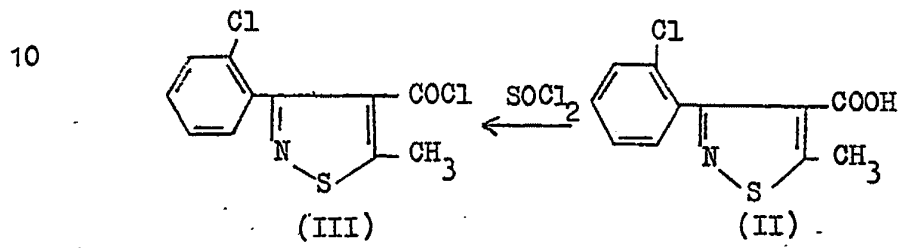
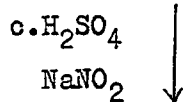
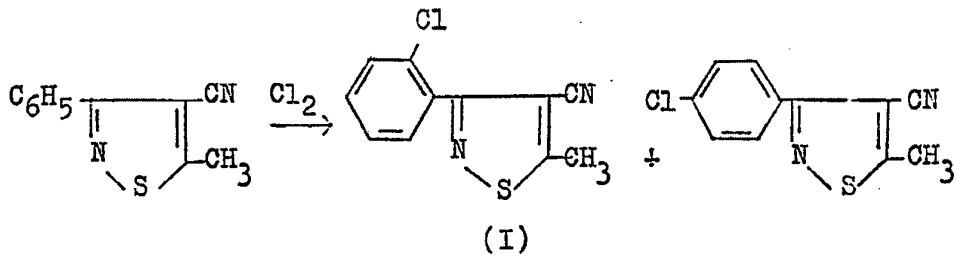
1 con dos porciones de 100 ml de éter, se cubre con  
100 ml de acetato de etilo y se ajusta a pH 2,0 con  
ácido clorhídrico diluído a 5°C. Se separa la capa  
orgánica y la capa acuosa se extrae con dos porcio-  
5 nes de 50 ml de acetato de etilo. Los extractos de  
acetato de etilo combinados se lavan con dos porcio-  
nes de 50 ml de agua y se secan sobre sulfato sódico  
anhidro. El filtrado se concentra hasta 50 ml a  
presión reducida y 30°C, se trata el concentrado  
10 con 1,4 ml de EHS al 39 % y se agita durante 3 ho-  
ras a la temperatura ambiente. El producto que se  
separa, 6-(5-metil-3-m-nitrofenilisotiazol-4-carbo-  
xamido)-penicilinato sódico, se recoge por filtra-  
ción, se lava con acetato de etilo y se seca a va-  
15 cío sobre pentóxido de fósforo. Rendimiento 950 mg  
(67 %), p.f. 220-225°C (desc.),  $\lambda_{\text{max}}^{\text{agua}}$  265 m $\mu$   
( $\epsilon$  19300);  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  1760, 1625, 1600, 1400 cm<sup>-1</sup>.

20 Análisis: Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>Na.2H<sub>2</sub>O:  
C, 43,85; H, 4,07; N, 10,77. Encontrado: C, 43,76,  
43,76; H, 3,57, 3,49; N, 11,36, 11,43.

25 Esta penicilina in vitro presenta unas Concen-  
traciones Mínimas de Inhibición de unos 0,4 mcg/ml  
frente al S. aureus Smith y de unos 1,6 mcg/ml fren-  
te al S. aureus BX-1633-2 resistente a la penicili-  
na y es también muy estable en solución acuosa áci-  
da, con un período de semi-descomposición superior a  
5 horas a pH 2 y 37°C.



Ejemplo 8



25

5-Amino-4-bromo-3-fenilisotiazol.- El 5-amino-4-bromo-3-fenilisotiazol, producto intermedio para el 4-ciano-5-metil-3-fenilisotiazol, fué descrito en el Ejemplo 1 como teniendo un p.f. de 80-82°C. Este aminoisotiazol se obtiene en un estado más puro por re-

25

crystalizaciones sucesivas en cloruro de metileno y ligroína; p.f. 84-85°C.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  236 m $\mu$  ( $\epsilon$  11.200), 259 m $\mu$  ( $\epsilon$  11.200).

30

Análisis: Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>2</sub>S: C, 42,36; H, 2,77; N, 10,98. Encontrado: C, 42,38, 42,30; H,

327383



1 2,69, 2,95; N, 11,02, 11,11.

3-o-Clorofenil-4-ciano-5-metilisotiazol (I).-

Se hace pasar una lenta corriente de cloro a través de una mezcla de 54,6 g (0,27 moles) de 4-ciano-5-metil-3-fenilisotiazol y 13 g (0,057 moles) de tricloruro de antimonio a 120°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se disuelve en 200 ml de cloroformo, se lava con 50 ml de ácido clorhídrico al 10 % y después con solución acuosa de bicarbonato sódico. La solución en cloroformo se seca con sulfato sódico anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida dando el aceite, que se disuelve en ligroína caliente. La solución se trata con carbón activo y se deja enfriar hasta la temperatura ambiente para separar el p-cloro-derivado. Rendimiento 17 g (26,6 %). Por evaporación del filtrado se obtiene una mezcla de p-cloro-derivado, o-cloro-derivado, policloro-derivado (incluido el 2,4-dicloro-derivado) y derivados no clorados. La mezcla se recristaliza en ligroína y se obtienen 4,8 g (7,5 %) de o-cloro-derivado puro, 3-o-clorofenil-4-ciano-5-metilisotiazol, p.f. 75-76°C.

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  260,5 m $\mu$  ( $\epsilon$  8700). RMN (100 Mc: en CCl<sub>4</sub>, ref. TMS):  $\tau$  (ppm) 7,26 (s, 5-CH<sub>3</sub>), 2,62 (m, protones del anillo fenílico).

25 Análisis: Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>S: C, 56,29; H, 3,01; N, 11,94. Encontrado: C, 56,97, 57,11; H, 3,67, 3,24; N, 11,65, 11,88.

Acido 3-o-clorofenil-5-metilisotiazol-4-carboxílico (II).- Una mezcla de 4,0 g (0,017 moles) de 3-o-clorofenil-4-ciano-5-metilisotiazol y 50 ml de

327383



1 ácido sulfúrico concentrado se calienta a 80°C duran  
te 4 horas en un baño de agua. Se enfría la mezcla y  
se añaden 1,53 g (0,022 moles) de nitrito sódico en  
4 ml de agua, gota a gota y agitando a 0-5°C. La mez  
5 cla de reacción se agita a la temperatura ambiente  
durante 30 minutos y a 70°C durante otros 30 minutos  
hasta que cesa el desprendimiento de nitrógeno y des  
pués se vierte sobre hielo machacado dando el prduc  
to, ácido 3-o-clorofenil-5-metilisotiazol-4-carboxí-  
10 lico, que se recristaliza en etanol y agua (1:1). Ren  
dimiento 3,7 g (86 %), p.f. 170-172°C (en tubo sella  
do).  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  1670  $\text{cm}^{-1}$ .  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  256  $\text{m}\mu$  ( $\epsilon$  9500).  
RMN (100 Mc, en  $\text{D}_2\text{O} + \text{K}_2\text{CO}_3$ ):  $\delta$  (cps del DOH) + 199  
(s, 5- $\text{CH}_3$ ) -280 (m, protones del anillo fenílico).

15 Análisis: Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClNO}_2\text{S}$ : C, 52,07;  
H, 3,18; N, 5,52. Encontrado: C, 51,63, 51,46; H, 3,10,  
3,16; N, 6,01, 5,80.

Cloruro de 3-o-clorofenil-5-metilisotiazol-4-  
carbonilo (III).- Una mezcla de 2,7 g (0,0107 moles)  
20 de ácido 3-o-clorofenil-5-metilisotiazol-4-carboxíli  
co y 3 ml de cloruro de tionilo se calienta en un ba  
ño de agua a 80°C durante 30 minutos. El exceso de  
cloruro de tionilo se separa por destilación a pre  
sión reducida y el residuo se destila a vacío. Rendi  
25 miento 2,55 g (88 %) de cloruro de 3-o-clorofenil-5-  
metilisotiazol-4-carbonilo, p.e. 130-135°C/3 mm.

y líquido  $\nu_{\text{max}}$  1760  $\text{cm}^{-1}$ .

6-(3-o-Clorofenil-5-metilisotiazol-4-carboxami-  
do)-penicilanato sódico (IV).- A una mezcla agitada  
30 de 2,5 g (0,0115 moles) de 6-AAP, 2,9 g (0,034 moles)

327383

31



1 de bicarbonato sódico, 80 ml de agua y 50 ml de ace  
tona se añade gota a gota una solución de 2,55 g  
(0,0094 moles) de cloruro de 3-o-clorofenil-5-metil  
isotiazol-4-carbonilo en 30 ml de acetona seca a 5°C  
5 y se continúa agitando durante 30 minutos a 10-15°C.  
La mezcla de reacción se lava con dos porciones de  
100 ml de éter, se cubre con 100 ml de acetato de  
etilo y se ajusta hasta pH 2,0 con ácido clorhídri-  
co diluído a 5°C. Separada la capa de acetato de eti-  
10 lo, la capa acuosa se extrae con dos porciones de 50  
ml de acetato de etilo. Los extractos combinados de  
acetato de etilo se lavan con agua, se secan con sul-  
fato sódico anhidro y se evaporan hasta las 3/4 par-  
tes de su volumen. El concentrado se trata con EHS  
15 al 35 % dando un precipitado cristalino de 6-(3-o-  
clorofenil-5-metilisotiazol-4-carboxamido)-penicila-  
nato sódico, que se recoge por filtración. Cuando el  
precipitado se lava con acetona, presenta tendencia  
a disolverse en el disolvente. El precipitado resi-  
20 dual "B" (1,3 g) se lava con acetato de etilo. Por  
otra parte, a la solución en acetona que contiene  
una parte de muestra se añaden 5 volúmenes de aceta-  
to de etilo. La solución resultante se concentra li-  
geramente dando 1,6 g de cristales de 6-(3-o-clorofe-  
25 nil-5-metilisotiazol-4-carboxamido)-penicilanato só-  
dico designados como "A". Las formas cristalinas "A"  
y "B" difieren entre sí en sus espectros infrarrojos  
pero son casi iguales en actividad microbiológica.  
"B" se recrystaliza también en acetona y acetato de  
30 etilo dando 0,6 g de cristales que tienen un espectro

327383

31



1 infrarrojo idéntico al del "A". Rendimiento total  
2,2 g (50 %).

"B": p.f. 182-188°C (desc.).  $\nu_{\text{KBr}}$  1760,  
1650, 1595, 1530, 1405 cm<sup>-1</sup>.  $\lambda_{\text{Agua}}$  258 m $\mu$  ( $\epsilon$   
5 9100).

"A": p.f. 182-188°C (desc.).  $\nu_{\text{KBr}}$  3530,  
3370, 1765, 1650, 1600, 1510, 1480, 1410 cm<sup>-1</sup>.

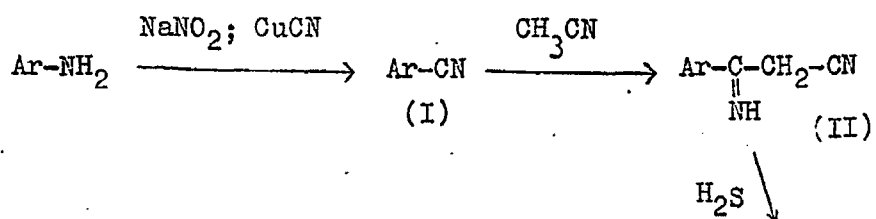
$\lambda_{\text{Agua}}$  257,5 m $\mu$  ( $\epsilon$  9400).

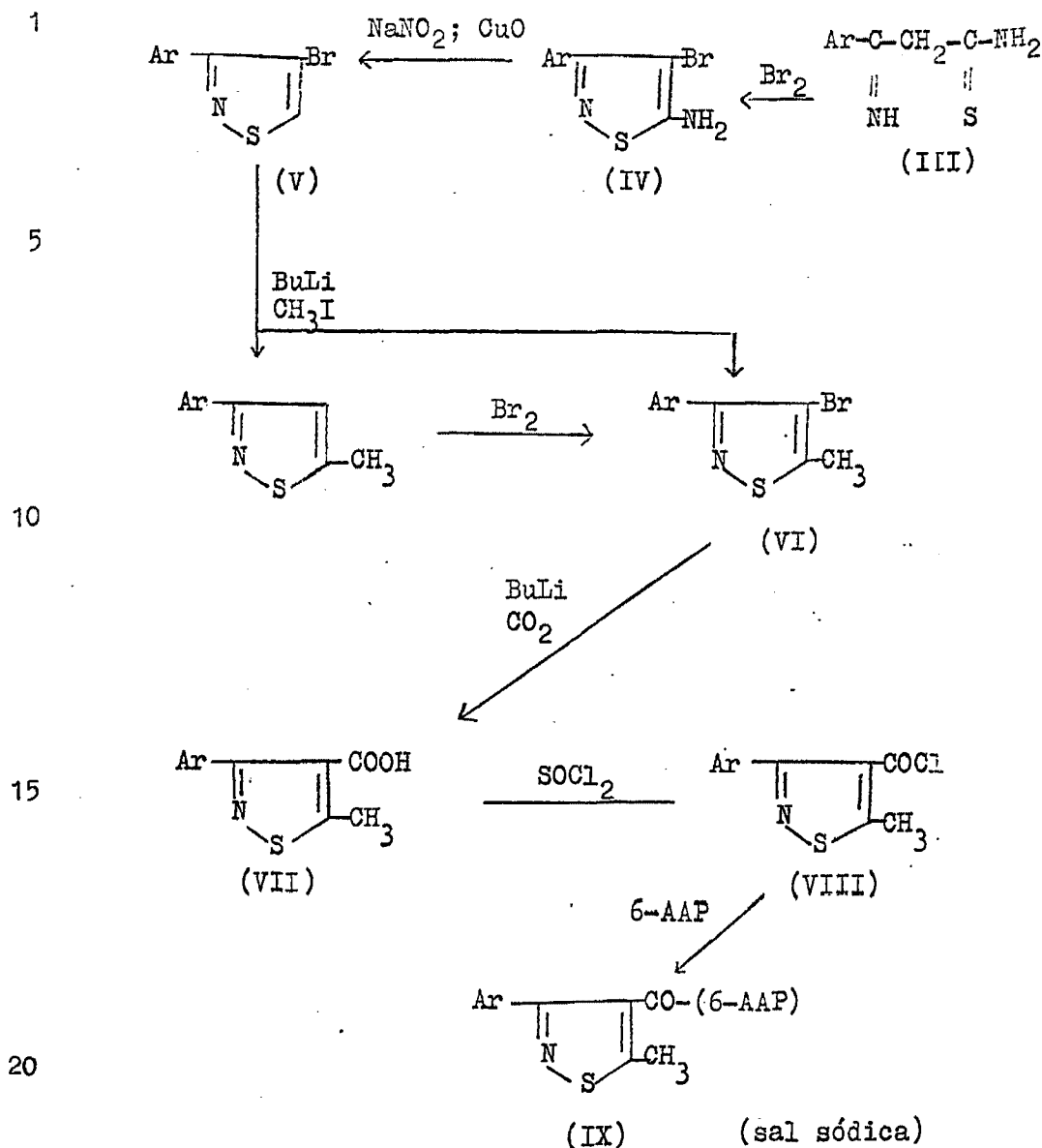
10 Análisis: Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Na.3/2  
H<sub>2</sub>O: C, 45,55; H, 4,02; N, 8,39. Encontrado: C,  
45,31, 45,66; H, 3,83, 4,16; N, 8,45, 8,95.

La forma cristalina "A" de esta penicilina  
presenta in vitro unas Concentraciones Mínimas de  
15 Inhibición de unos 0,4 mcg/ml frente al S. aureus  
Smith y de unos 0,4 mcg/ml frente al S. aureus BX-  
1633-2 resistente a la penicilina y en ratones, por  
inyección intramuscular, presenta unos CD<sub>50</sub> de unos  
72 mgm/kg frente al S. aureus Smith y de unos 200  
20 mgm/kg frente al S. aureus BX-1633-2. Esta penici-  
lina es también muy estable en solución acuosa áci-  
da, teniendo un período de semi-descomposición de  
3,3-3,7 horas a pH 2 y 37°C.

Ejemplo 9

25 (El símbolo Ar representa el radical p-metoxi  
fenilo)





p-Metoxibenzonitrilo (I)..- El compuesto se prepara a partir de p-anisidina siguiendo las directrices de Org. Syn., Coll. Vol. 1, 514 (1941).

Una mezcla de 250 g (2,03 moles) de p-anisidina y 670 ml de ácido clorhídrico al 28 % se diazota con 150 g (2,18 moles) de nitrito sódico en 400 ml de agua a 0-5°C en la forma habitual. La mezcla de reacción se neutraliza con carbonato sódico sólido. Por otra parte, se prepara cloruro cuproso a partir de 625 g

327383 31 M



1 (3,9 moles) de sulfato cúprico, 163 g (3,8 moles)  
de cloruro sódico, 133 g (1,28 moles) de bisulfi-  
to sódico y 3 litros de agua. El cloruro cuproso  
se convierte en cianuro cuproso con 325 g (5 moles)  
5 de cianuro potásico y 600 ml de agua. La solución  
de cianuro cuproso se enfría a 0-5°C y se cubre con  
600 ml de benceno. La solución neutralizada se aña-  
de lentamente, durante un período de 1 hora, sobre  
la solución de cianuro cuproso fría con agitación.  
10 Se prosigue la agitación durante 2 horas más a la  
temperatura ambiente y la mezcla se deja en reposo  
durante la noche. La mezcla de reacción se calien-  
ta a 50°C separando la sal inorgánica por filtración.  
Se separa la capa bencénica y la capa acuosa se ex-  
15 trae con tres porciones de 300 ml de benceno. Los  
extractos bencénicos combinados se lavan con agua y  
se evaporan a presión reducida dando un residuo oleo-  
so, que se disuelve en 500 ml de éter. La solución  
etérea se filtra para separar los materiales insolu-  
20 bles. Se separa el disolvente por destilación y el  
residuo se destila a vacío dando p-metoxibenzonitrí-  
lo, rendimiento 106 g (39 %), p.e. 105-125°C/6-7 mm,  
p.f. 43-46°C.

$\beta$ -Imino- $\beta$ -p-metoxifenilpropionitrilo (II).-

25 El compuesto se prepara siguiendo el procedi-  
miento empleado en el Ejemplo 1 para preparar  $\beta$  -  
imino- $\beta$ -fenilpropionitrilo. Sobre una mezcla sua-  
vemente calentada a reflujo de 125 g (5,4 moles) de  
sodio en polvo, 1 litro de tolueno y 800 ml de ben-  
30 ceno se añade gota a gota una solución de 22 g (5,4



1 moles) de acetonitrilo y 360 g (2,7 moles) de p-  
 metoxibenzonitrilo en 500 ml de benceno, a lo lar  
 go de un período de 4 horas. La mezcla de reacción  
 se agita a reflujo durante 30 horas más y después  
 5 se deja en reposo hasta que se enfría. La sal só-  
 dica que se separa se recoge por filtración y se  
 trata con 1,5 litros de agua para dar el producto  
 libre,  $\beta$ -imino- $\beta$ -p-metoxifenilpropionitrilo. La  
 muestra analítica se recristaliza en benceno. Ren  
 10 dimiento 175 g (31 %), p.f. 113-114°C.  $\nu_{C\equiv N}$  2250  
 cm<sup>-1</sup>.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  255 m $\mu$  ( $\epsilon$  12.700), 295 m $\mu$  ( $\epsilon$   
 18.400).

Análisis: Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O: C, 68,95;  
 H, 5,79; N, 16,08. Encontrado: C, 68,70, 68,76; H,  
 15 6,08, 5,66; N, 15,97, 16,05.

$\beta$ -Imino- $\beta$ -p-metoxifeniltiopropionamida  
 (III).- Una solución de 35 g (0,2 moles) de  $\beta$ -  
 imino- $\beta$ -p-metoxifenilpropionitrilo en 350 ml de  
 20 cloruro de metileno se introduce en una botella a  
 presión de 500 ml y se añaden 300 mg de hidróxido  
 potásico. La mezcla se enfría con hielo seco-aceto  
 na. Se hace pasar a través de la solución enfriada  
 sulfuro de hidrógeno gaseoso hasta que se han ab-  
 sorbido 27 g (0,8 moles) de gas. La botella se ta-  
 25 pa fuertemente y se deja en reposo durante 3 días  
 a la temperatura ambiente. Los cristales de color  
 amarillo brillante de  $\beta$ -imino- $\beta$ -p-metoxifeniltio  
 propionamida que se separan se recogen por filtra-  
 ción y se lavan con éter. La muestra analítica se  
 30 recristaliza en cloruro de metileno. Rendimiento

327383



1 164 g (80 %), p.f. 179-180°C.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  273 m $\mu$   
( $\epsilon$  11.000), 352 m $\mu$  ( $\epsilon$  7900).

5 Análisis: Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OS: C, 57,66;  
H, 5,81; N, 13,45. Encontrado: C, 56,89, 57,19; H,  
5,59, 5,60; N, 13,53, 13,72.

5-Amino-4-bromo-3-p-metoxifenilisotiazol (IV).-

10 El compuesto se prepara siguiendo el procedi-  
miento empleado en el Ejemplo 2 para preparar 5-amino-  
4-bromo-3-fenilisotiazol. A una suspensión agitada de  
15 150 g (0,72 moles) de 3-imino-3-p-metoxifeniltiopro-  
pionamida en 1,2 litros de etanol se añaden gota a go-  
ta 360 g (2,25 moles) de bromo a 15°C durante un pe-  
riodo de 1 hora. La mezcla de reacción se agita du-  
rante 2 horas más a 20°C. Se filtra el hidrobromuro  
15 del derivado de isotiazol que se separa, se lava con  
etanol y se seca al aire. El hidrobromuro se añade,  
con agitación, sobre 720 ml de solución acuosa 2 N de  
carbonato sódico y se continúa agitando durante 2 ho-  
ras. El producto libre, 5-amino-4-bromo-3-p-metoxife-  
20 nilisotiazol, se filtra, se lava con agua y se seca.  
La muestra analítica se cristaliza en ligroína. Ren-  
dimiento 172 g (75 %), p.f. 109-111°C.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  234 m $\mu$   
( $\epsilon$  12.000), 274 m $\mu$  ( $\epsilon$  18.000).

25 Análisis: Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>OS: C, 42,12;  
H, 3,18; N, 9,82. Encontrado: C, 41,71, 41,89; H, 2,77,  
2,79; N, 10,50 y 10,28.

30 4-Bromo-3-p-metoxifenilisotiazol (V).- Sobre  
una solución agitada de 160 g (0,56 moles) de 5-amino-  
4-bromo-3-p-metoxifenilisotiazol en 300 ml de ácido  
sulfúrico concentrado y 300 ml de ácido fosfórico con-

327383



1 centrado se añade lentamente una solución de 48,3  
g (0,7 moles) de nitrito sódico en 96 ml de agua  
a 0-5°C. La solución diazotada se añade gota a go-  
5 ta a 20°C sobre una mezcla agitada de 1,75 g de  
óxido cuproso y 750 ml de ácido hipofosforoso al  
40 %, a lo largo de un período de 1 hora, durante  
el cual se añaden 4 porciones de 1,75 g de óxido cu-  
proso. La mezcla de reacción se agita durante 2 ho-  
ras más a la temperatura ambiente, se deja en repo-  
10 so durante la noche y se filtra con un filtro pre-  
viamente tratado con "Dicalite". La torta alquitra-  
nosa de color marrón negruzco se prensa bien y se  
lava con 1 litro de cloroformo. El filtrado se di-  
luye con 1 litro de agua y se extrae con el cloro-  
15 formo de lavado y con dos porciones adicionales de  
500 ml de cloroformo. Los extractos combinados de  
cloroformo se lavan con agua y se evaporan a pre-  
sión reducida dando el residuo oleoso, que se ex-  
trae con dos porciones de 500 ml de ligroína ca-  
20 liente. El disolvente se evapora a presión reducida  
y el residuo se destila a vacío dando 4-bromo-3-p-  
metoxifenilisotiazol. Rendimiento 92 g (61 %), p.e.  
142-165°C/0,8 mm. Una muestra del producto se cris-  
taliza en éter de petróleo, p.f. 40-41°C.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$   
25 285 m $\mu$  ( $\epsilon$  14.300).

Análisis: Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>BrNOS: C, 44,46;  
H, 2,99; N, 5,19. Encontrado C, 43,20, 43,56; H,  
2,56, 2,72; N, 5,19, 5,39.

4-Bromo-3-p-metoxifenil-5-metilisotiazol (VI).-

30 (a) Metilación de 4-bromo-3-p-metoxifenilisotiazol.-

327383, MAY



1 Una solución de 81 g (0,3 moles) de 4-bromo-3-p-me  
toxicfenilisotiazol en 150 ml de tetrahidrofurano  
(THF) seco se enfría a  $-70^{\circ}\text{C}$  con una mezcla de hie  
lo seco-acetona. Sobre la solución enfriada se añaa  
5 de con precaución una solución agitada de n-butyl  
litio preparada a partir de 7 g (1 mol) de litio,  
70 g (0,51 moles) de bromuro de n-butilo y 150 ml  
de éter, manteniendo la temperatura por debajo de  
 $-65^{\circ}\text{C}$ , a lo largo de un período de 3 horas. A la  
10 mezcla se añaden 53,5 g (0,42 moles) de yoduro de  
metilo en tres porciones, cuando la temperatura ha  
subido a  $-30^{\circ}\text{C}$ . La mezcla reaccionante se deja en  
reposo durante toda la noche y después se vierte so  
bre 300 ml de ácido clorhídrico 2 N. Se separa la ca  
15 pa etérea y la capa acuosa se extrae con dos porcio  
nes de 200 ml de éter. Las soluciones etéreas combi  
nadas se lavan con agua y se secan con sulfato sódi  
co anhidro, evaporando el disolvente. El aceite re  
sidual se destila a vacío dando 62 g de un aceite in  
20 coloro que hierve a  $170-185^{\circ}\text{C}/5$  mm. El producto pre  
senta dos picos intensos por CGL. Se trata el produc  
to con ligroína caliente dando 3-p-metoxifenil-5-  
metilisotiazol cristalino. Rendimiento 12,25 g (18%),  
25 p.f.  $82-83^{\circ}\text{C}$ .  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  282 m $\mu$  ( $\epsilon$  18.700). RMN (100  
Mc, en  $\text{CCl}_4$ ; TMS):  $\tau$  (ppm) 7,50 (s, 5- $\text{CH}_3$ ), 6,27 (s,  
 $\text{OCH}_3$ ), 3,22 (d, 3-H en el anillo fenílico), 2,92 (s,  
4-H en el anillo de isotiazol), 2,22 (d, 2-H en el  
anillo fenílico).  $J_{2\text{H}, 3\text{H}} = 9,7$  cps.

30 Análisis: Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NOS}$ : C, 64,36;

327383



1 H, 5,40; N, 6,82. Encontrado: C, 64,68, 64,76; H,  
5,53, 5,53; N, 6,58, 6,40.

Las aguas madres se evaporan a sequedad y se  
destila el residuo a presión reducida dando 4-bromo-  
5 3-p-metoxifenil-5-metilisotiazol que hierve a 143-  
156°C/1,3 mm. Rendimiento 28 g (32,8 %).  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  282  
m $\mu$  ( $\epsilon$  17.300). RMN (100 Mc, en CCl<sub>4</sub>; TMS):  $\tau$  (ppm)  
7,49 (s, 5-CH<sub>3</sub>), 6,19 (s, OCH<sub>3</sub>), 3,09 (d, 3-H en el  
anillo fenílico), 2,24 (d, 2-H en el anillo fenílico).  
10  $J_{2\text{H},3\text{H}} = 9,7$  cps.

(b) Bromación de 3-p-metoxifenil-5-metilisotiazol.- Sobre una solución agitada de 10,7 g (0,053 moles) de 3-p-metoxifenil-5-metilisotiazol. y 4 g (0,08 moles) de acetato sódico anhidro en ácido acético se  
15 añaden 10,6 g (0,066 moles) de bromo a la temperatura ambiente y se continúa agitando durante 3 horas. La mezcla de reacción se evapora a presión reducida. El residuo se disuelve en 50 ml de agua y se extrae con dos porciones de 50 ml de éter. Las soluciones  
20 etéreas combinadas se lavan con solución acuosa de bicarbonato sódico, se secan con sulfato sódico anhidro y se evaporan a sequedad. El residuo se disuelve en ligroína caliente. Al enfriar la solución se obtienen 2,7 g (14 %) de 4-bromo-3-(3-bromo-4-metoxifenil)-5-metilisotiazol que funde a 105-106°C.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$   
25 282 m $\mu$  ( $\epsilon$  16.900). RMN (100 Mc, en CCl<sub>4</sub>; TMS):  $\tau$  (ppm) 7,45 (s, 5-CH<sub>3</sub>), 6,04 (s, OCH<sub>3</sub>), 3,16 (d, 5-H en el anillo fenílico), 2,26 (q, 6-H en el anillo fenílico), 1,98 (d, 2-H en el anillo fenílico).  
30

327383

31



1  $J_{5H,6H} = 8,3$  cps,  $J_{2H,6H} = 2,8$  cps,  $J_{2H,5H} = 0$  cps.

Análisis: Calculado para  $C_{11}H_9Br_2NOS$ : C, 36,37;  
H, 2,50; N, 3,86. Encontrado: C, 37,47, 37,59; H, 2,65,  
2,15; N, 3,80, 4,16, 3,82.

5 A partir de las aguas madres se obtiene el 4-  
bromo-3-p-metoxifenil-5-metilisotiazol deseado. Rendi-  
miento 11,7 g (79 %).

Acido 3-p-metoxifenil-5-metilisotiazol-4-carboxí-  
lico (VII).- Sobre una solución agitada de 6,5 g (0,023  
10 moles) de 4-bromo-3-p-metoxifenil-5-metilisotiazol en  
40 ml de éter seco, se añaden gota a gota a  $-50^{\circ}C$  una  
solución de n-butil litio preparada a partir de 0,54 g  
(0,078 moles) de litio, 5,35 g (0,039 moles) de bromu-  
ro de n-butilo y 30 ml de éter seco. Se retira el baño  
15 de hielo seco-acetona y se deja subir la temperatura  
hasta  $-30^{\circ}C$ . La mezcla de reacción se vierte sobre 50  
g de hielo seco en polvo. Cuando todo el hielo seco se  
ha evaporado y la temperatura ha subido a  $-10^{\circ}C$ , se  
añaden 50 ml de agua y la mezcla se sacude bien en un  
20 embudo de decantación. Se separa la capa acuosa y se  
acidula con ácido clorhídrico diluido dando un precipi-  
tado de ácido 3-p-metoxifenil-5-metilisotiazol-4-carbo-  
xílico que se cristaliza en etanol-agua (1:1). Rendi-  
25 miento 2,5 g (43 %), p.f.  $148-150^{\circ}C$ .  $\nu_{C=O}$   $1710\text{ cm}^{-1}$ .

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  276,5  $\mu$  ( $\leq 12.600$ ). RMN (100 Mc, en  $K_2CO_3 +$   
 $D_2O$ ):  $\delta$  (cps de DOH) +214 (s, 5- $CH_3$ ), +87 (s,  $OCH_3$ ),  
-236 (d, 3-H en el anillo fenílico), -318 (d, 2-H en  
el anillo fenílico).  $J_{2H,3H} = 8,9$  cps.

30 Análisis: Calculado para  $C_{12}H_{11}NO_3S$ : C, 57,81;



1 H, 4,45; N, 5,62. Encontrado: C, 57,74, 57,92; H,  
4,29, 4,11; N, 5,34, 5,51.

5 Cloruro de 3-p-metoxifenil-5-metilisotiazol-4-carbonilo (VIII).- Una mezcla de 3,0 g (0,012 moles) de ácido 3-p-metoxifenil-5-metilisotiazol-4-carboxílico y 3 ml de cloruro de tionilo se calienta a 70°C durante 30 minutos en un baño de agua.

10 El exceso de cloruro de tionilo se separa por destilación a presión reducida y el aceite residual se destila a vacío dando cloruro de 3-p-metoxifenil-5-metilisotiazol-4-carbonilo que hierve a 144-148°C/0,4 mm. Rendimiento 2,9 g (91 %).  $\nu_{C=O}$  1765  $cm^{-1}$ .

15 6-(3-p-metoxifenil-5-metilisotiazol-4-carboxamido)-penicilanato sódico (IX).- Sobre una solución agitada de 2,6 g (0,012 moles) de 6-AAP y 3 g (0,036 moles) de bicarbonato sódico en 80 ml de agua y 50 ml de acetona se añade gota a gota a 5°C una solución de 2,9 g (0,011 moles) de cloruro de 3-p-metoxifenil-5-metilisotiazol-4-carbonilo en 30 ml de acetona seca.  
20 La mezcla se agita durante 30 minutos a 15°C y se lava con dos porciones de 100 ml de éter, despreciando los líquidos de lavado. La mezcla de reacción se enfría a 5°C, se cubre con 100 ml de acetato de etilo y se ajusta a pH 2,0 con ácido clorhídrico diluido con vigorosa agitación. Se separa la capa orgánica y la capa acuosa se extrae con dos porciones de 50 ml de acetato de etilo. Los extractos combinados de acetato de etilo se lavan con agua, se secan con sulfato sódico anhidro. El filtrado se trata con 5 ml de EHS al  
25  
30

327383

31

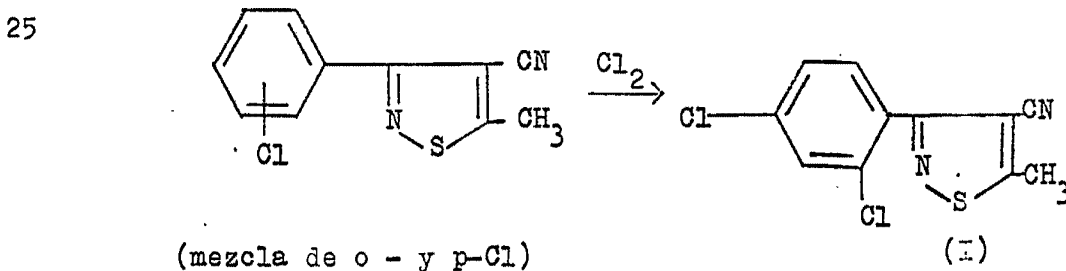


1 35% y se concentra a presión reducida por debajo de  
 40°C. El precipitado de 6-(3-p-metoxifenil-5-metil-  
 isotiazol-4-carboxamido)-penicilinato sódico que se  
 5 separa se recoge por filtración, se lava con acetato  
 de etilo y se seca a vacío sobre pentóxido de fósfo-  
 ro. Rendimiento 2,6 g (52 %), p.f. 160-165°C. )  $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   
 1780, 1655, 1610, 1400  $\text{cm}^{-1}$ .  $\lambda_{\text{max}}^{\text{Agua}}$  278  $\text{m}\mu$  ( $\epsilon$   
 12.900).

10 Análisis: Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}$ : C, 51,16;  
 H, 4,29; N, 8,95. Encontrado: C, 50,90, 50,90; H, 4,70,  
 4,70; N, 7,91, 8,12.

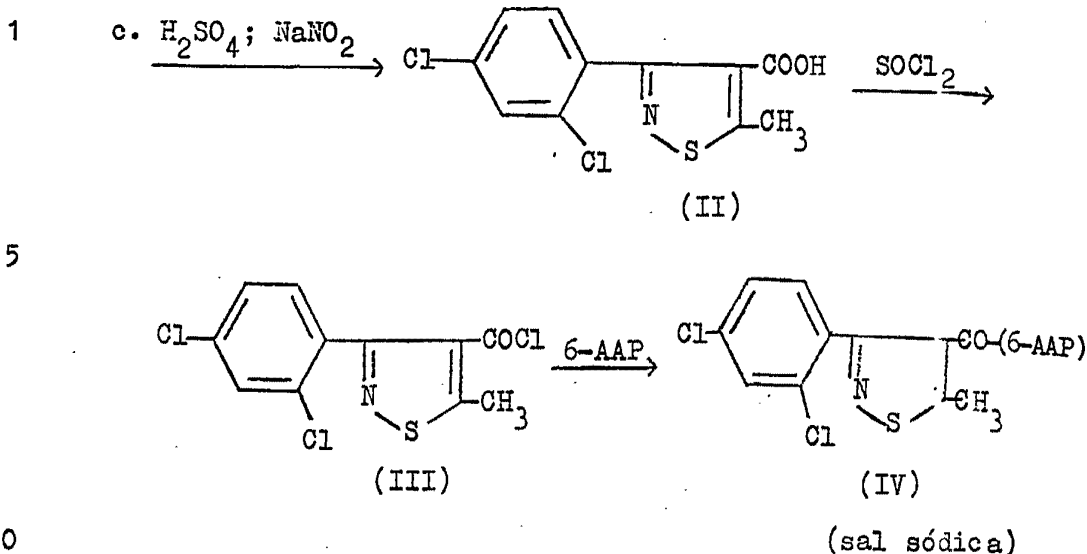
15 Esta penicilina in vitro presenta unas Concen-  
 traciones Mínimas de Inhibición de unos 0,4 mcg/ml  
 frente al S. aureus Smith y de unos 0,8 mcg/ml fren-  
 te al S. aureus BX-1633-2 resistente a la bencilpeni-  
 cilina y en ratones, por inyección intramuscular, presen-  
 ta unos  $\text{CD}_{50}$  de unos 30 mgm/kg frente al S. aureus  
 Smith y de unos 150 mgm/kg frente al S. aureus BX-  
 20 1633-2. Esta penicilina es también muy estable en so-  
 lución acuosa ácida, con un período de semi-descomposi-  
 ción de unas 4 horas a pH 2 y 37°C.

Ejemplo 10



30

327383



3-(2,4-Diclorofenil)-4-ciano-5-metilisotiazol

(I).- En el Ejemplo 8, el 3-o-clorofenil-4-ciano-  
15 metilisotiazol se obtiene a partir de una mezcla de  
p-cloro-derivado, o-cloro-derivado, policloro-deri  
vado (incluido el 2,4-dicloro-derivado) y derivados  
no clorados. El residuo que queda sin cristalizar se  
utiliza como material de partida para obtener el 2,4-  
20 dicloro-derivado. Una mezcla de 3 g de tricloruro de  
antimonio y 13,9 g del residuo sin cristalizar se ca  
lienta a 120-130°C y se hace burbujear a través de la  
mezcla, durante 5 horas, cloro gaseoso seco. La mez  
cla de reacción se disuelve en 50 ml de cloroformo y  
25 la solución en cloroformo se lava sucesivamente con  
20 ml de ácido clorhídrico al 10 %, 30 ml de agua y  
20 ml de solución de bicarbonato sódico al 5 %. La  
solución orgánica se seca con sulfato sódico anhidro  
y el disolvente se evapora a presión reducida. El re-  
30 siduo se disuelve en ligroína caliente y se trata

327383

31



1 con carbón activo. El filtrado caliente se deja en  
reposo a la temperatura ambiente separándose 2,9 g  
del producto crudo. Por recristalizaciones en li-  
groína se obtiene 3-(2,4-diclorofenil)-4-ciano-5-  
5 metilisotiazol casi puro como indica la medida por  
CGL (SE-30, 230°C, He 40 ml/minuto, tiempo de reten-  
ción 3,9 minutos). Rendimiento 2,0 g, p.f. 107-110°C.  
1)  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  2260  $\text{cm}^{-1}$ .  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  258,5  $\text{m}\mu$  ( $\epsilon$  10.400). RMN  
(100 Mc, en  $\text{CCl}_4$ , ref. TMS):  $\tau$  (ppm) 7,19 (s, 5- $\text{CH}_3$ ),  
10 2,57 (s, protones del anillo fenílico).

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2\text{S}$ : C, 49,08;  
H, 2,25; N, 10,41. Encontrado: C, 49,29, 48,79; H,  
2,02, 1,98; N, 9,99, 9,99.

Acido 3-(2,4-diclorofenil)-5-metilisotiazol-  
15 4-carboxílico (II).- Una mezcla de 1,66 g (0,006 mo-  
les) de 3-(2,4-diclorofenil)-4-ciano-5-metilisotiazol  
y 30 ml de ácido sulfúrico concentrado se calienta en  
un baño de agua a 80°C durante 4 horas. Se enfria la  
mezcla reaccionante y se añade con agitación, a 0-5°C,  
20 una solución de 0,72 g (0,104 moles) de nitrito sódico  
en 3 ml de agua. Una vez completada la adición, se  
agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 0,5  
horas, después a 70°C durante 0,5 horas y finalmente  
se vierte sobre 100 g de hielo machacado. El producto  
25 que se separa se filtra, se lava con agua y se disuel-  
ve en 50 ml de solución acuosa de bicarbonato sódico  
al 2 %, separando por filtración una pequeña cantidad  
de materia insoluble. El filtrado se acidula con áci-  
do clorhídrico al 10 % para dar el producto, ácido  
30 3-(2,4-diclorofenil)-5-metilisotiazol-4-carboxílico,

327383 31



1 que se recristaliza en una mezcla de agua y etanol  
(1:2). Rendimiento 1,36 g (76 %). Rendimiento 1,36 g  
(76 %), p.f. 178-179°C.  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  1670  $\text{cm}^{-1}$ .  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$   
255  $\text{m}\mu$  ( $\epsilon$  8800).

5 Análisis: Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{S}$ : C, 45,85;  
H, 2,45; N, 4,86. Encontrado: C, 45,52, 45,40; H, 2,55,  
2,57; N, 4,91, 4,80.

10 Cloruro de 3-(2,4-diclorofenil)-5-metilisotiazol-4-carbonilo (III).- Una mezcla de 1,1 g (0,0038  
moles) de ácido 3-(2,4-diclorofenil)-5-metilisotiazol-  
4-carboxílico y 3 ml de cloruro de tionilo se calien  
ta en un baño de agua a 80°C durante 0,5 horas. El  
exceso de cloruro de tionilo se separa por destilación  
a presión reducida. El aceite residual se disuelve en  
15 10 ml de benceno seco y se trata con carbón activo.  
El filtrado se evapora a presión reducida dando un  
aceite viscoso. El producto, cloruro de 3-(2,4-diclo  
rofenil)-5-metilisotiazol-4-carbonilo, se usa para la  
siguiente reacción sin más purificación. Rendimiento  
20 1,1 g (94 %).  $\nu_{\text{max}}^{\text{Líquido}}$  1760  $\text{cm}^{-1}$ .

25 6-[3-(2,4-diclorofenil)-5-metilisotiazol-4-  
carboxamido] -penicilinato sódico (IV).- Sobre una so  
lución agitada de 0,86 g (0,004 moles) de ácido 6-  
aminopenicilánico, 1,0 g (0,012 moles) de bicarbonato  
sódico, 40 ml de agua y 25 ml de acetona se añade go  
ta a gota una solución de 1,1 g (0,0036 moles) de clo  
ruro de 3-(2,4-diclorofenil)-5-metilisotiazol-4-carbo  
nilo en 15 ml de acetona seca a 5°C. La mezcla de reac  
ción se agita durante 1 hora a 5°C, se lava con dos  
30 porciones de 100 ml de éter, se cubre con 100 ml de

327383 31



1 acetato de etilo y se ajusta a pH 2,0 con ácido  
clorhídrico al 10 % a 5°C. Se separa la capa de ace  
tato de etilo y la capa acuosa se extrae con dos  
5 porciones de 40 ml de acetato de etilo. Los extrac  
tos combinados de acetato de etilo se lavan con dos  
porciones de 20 ml de agua y se secan con sulfato só  
dico anhidro. El filtrado se evapora hasta 50 ml,  
por debajo de 40°C a presión reducida. El concentra  
do se trata con 1,7 ml de solución de EHS al 35 % y  
10 después con 100 ml de n-hexano dando el producto,  
6- [ 3-(2,4-diclorofenil)-5-metilisotiazol-4-carboxami  
do ]-penicilanato sódico, que se recoge por filtra  
ción y se seca a vacío sobre pentóxido de fósforo. Ren  
dimiento 1,64 g (89 %), p.f. 170-175°C (desc.). ) KBr  
15 1765, 1640, 1600, 1400 cm<sup>-1</sup>. λ<sub>max</sub> Agua 258 mμ (ε 9400).  
max

Análisis: Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Na: C,  
44,89; H, 3,17; N, 8,27. Encontrado: C, 46,14, 46,28;  
H, 4,06, 4,14; N, 7,23, 7,02.

20 Este producto in vitro presenta unas Concentra  
ciones Mínimas de Inhibición de unos 0,4 mcg/ml fren  
te al S. aureus Smith y de unos 0,8 mcg/ml frente al  
S. aureus BX-1633-2 resistente a la bencilpenicilina  
y en ratones, por inyección intramuscular, presenta  
unos CD<sub>50</sub> de unos 12 mgm/kg frente al S. aureus Smith  
25 y de unos 50 mgm/kg frente al S. aureus BX-1633-2. Es  
ta penicilina es también muy estable en solución acuo  
sa ácida con un período de semi-descomposición de  
unas 4,2 horas a pH 2 y 37°C.

30

327383



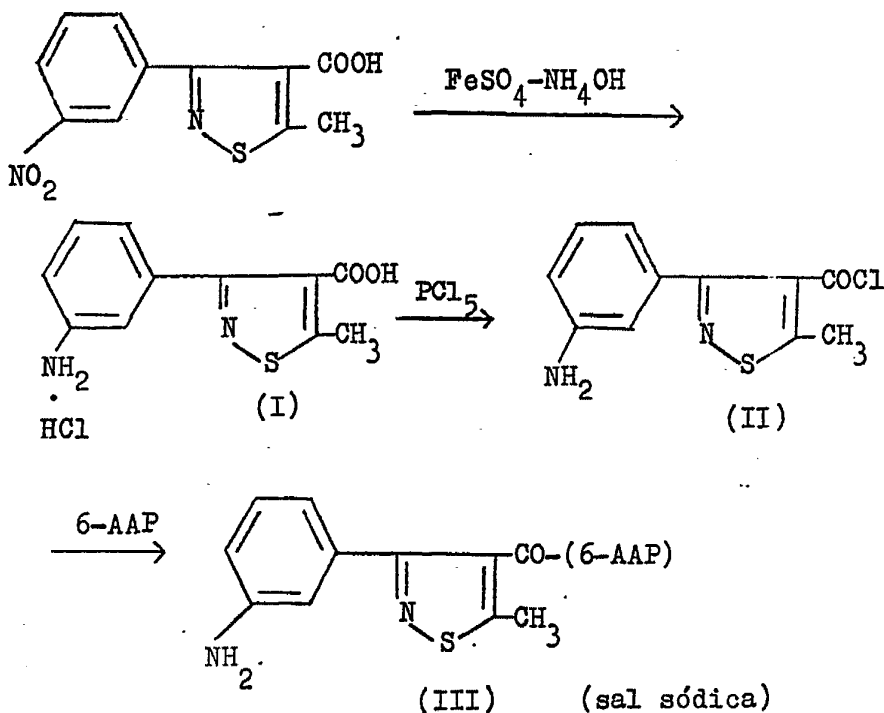
Ejemplo 11

1

5

10

15



Acido 3-(m-aminofenil)-5-metilisotiazol-4-carboxílico (I).- A una solución agitada de 1 g (0,0038 moles) de ácido 5-metil-3-(m-nitrofenil)-isotiazol-4-carboxílico (véase Ejemplo 7) en 20 ml de solución de hidróxido amónico al 28 %, a 60-70°C, se añade fraccionadamente 10 g (0,036 moles) de sulfato ferroso heptahidrato. La mezcla de reacción se agita a 70°C durante 1 hora, se filtra por un filtro previamente tratado con Dicalite y la torta se lava con tres porciones de 10 ml de agua caliente. El filtrado y las aguas de lavado reunidos se evaporan para eliminar el exceso de amoniaco. El concentrado se ajusta a pH 3,0 con ácido clorhídrico al 10 % dando el producto, ácido 3-(m-aminofenil)-5-metilisotiazol-

20

25

30

327383 31 M



1 4-carboxílico, que se recristaliza en metanol. Rendimiento 0,74 g (83 %), p.f. 312°C.  $\nu$  Nujol 1580 - max 1520 (ancha), 1400  $\text{cm}^{-1}$ .  $\lambda$  sol. NaHCO<sub>3</sub> 1% max 271  $\text{m}\mu$  (€ 11.400).

5 Análisis: Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 55,39; H, 4,30; N, 11,96. Encontrado: C, 56,91, 56,88; H, 4,57, 4,13; N, 11,91, 11,92.

Cloruro de 3-(m-aminofenil)-5-metilisotiazol-4-carbonilo hidrocloreto (II).- Una mezcla de 1,92 g (0,082 moles) de ácido 3-(m-aminofenil)-5-metilisotiazol-4-carboxílico, 2,6 g (0,0125 moles) de pentacloruro de fósforo y 20 ml de benceno seco se calienta a 50°C durante 20 minutos dando una solución. El disolvente se separa por destilación a presión reducida dando el aceite que se disuelve en 5 ml de tolueno y se evapora de nuevo a presión reducida para separar el oxicloruro de fósforo. Se repite la operación varias veces y después se trata con carbón activo para dar un producto semisólido. Este producto, cloruro de 3-(m-aminofenil)-5-metilisotiazol-4-carbonilo hidrocloreto, se usa para la siguiente reacción sin más purificación. Rendimiento 2,2 g (93 %).  $\nu$  Líquido max 1760  $\text{cm}^{-1}$ .

25 6- [ 3-(m-Aminofenil)-5-metilisotiazol-4-carboxamido ] -penicilanato sódico (III).- A una solución agitada de 1,8 g (0,0083 moles) de 6-AAP, 2,8 g (0,033 moles de bicarbonato sódico, 50 ml de agua y 30 ml de acetona se añade gota a gota 2,2 g (0,0076 moles) de cloruro de 3-(m-aminofenil)-5-metil-4-carbonilo en 20 ml de acetona seca a 5°C. La mezcla de reacción se

30

327383



1 agita durante 15 minutos a 15°C, se lava con dos por  
ciones de 100 ml de éter y se ajusta a pH 4,0 con áci  
do clorhídrico al 10 % separándose un precipitado de  
color castaño amarillento que contiene ácido 6- 3-  
5 (m-aminofenil)-5-metilisotiazol-4-carboxamido -peni  
cilánico libre ( $\nu_{\max}$  1780, 1720 (sh), 1650, 1520  
cm<sup>-1</sup>). El precipitado se separa por filtración. Se cu  
bre el filtrado con 100 ml de acetato de etilo y se  
ajusta a pH 2,0 con ácido clorhídrico al 10 %. Se se  
10 para la capa de acetato de etilo y la capa acuosa se  
extrae con dos porciones de 50 ml de acetato de etilo.  
Los extractos combinados de acetato de etilo se lavan  
con dos porciones de 50 ml de agua, se secan con sul  
fato sódico anhidro y se concentran hasta 100 ml, a  
15 menos de 40°C y presión reducida. El concentrado se  
trata con 4 ml de solución de EHS al 35 % dando el  
producto, 6- [ 3-(m-aminofenil)-5-metilisotiazol-4-  
carboxamido ] -penicilanato sódico, que se recoge por  
filtración, se lava con acetato de etilo y se seca a  
20 vacío sobre pentóxido de fósforo. Rendimiento 1,38 g  
(40 %), p.f. 25-30°C (desc.).  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  1760, 1655, 1600,  
1400 cm<sup>-1</sup>.  $\lambda_{\max}^{\text{Agua}}$  250 m $\mu$  ( $\epsilon$  10.500).

Análisis: Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Na.5 H<sub>2</sub>O:  
C, 41,95; H, 5,37; N, 10,30. Encontrado: C, 41,34,  
25 41,10; H, 4,65, 4,65; N, 8,89, 8,99.

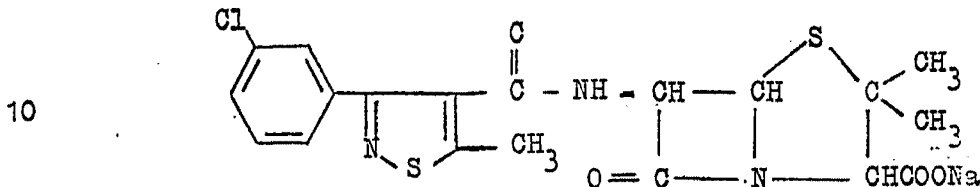
Este producto in vitro presenta unas Concentra  
ciones Mínimas de Inhibición de unos 1,6-3,1 mcg/ml  
frente al S. aureus Smith y de unos 6,3 mcg/ml frente al  
S. aureus BX-1633-2 resistente a la bencilpenicilina  
30 y en ratones, por inyección intramuscular, presenta

327383 31



1 unos  $CD_{50}$  de unos 35 mgm/kg frente al S. aureus  
 Smith y de unos 140 mgm/kg frente al S. aureus BX-  
 1633-2. Esta penicilina es también muy estable en  
 solución acuosa ácida, con un período de semi-descom-  
 5 posición superior a 5 horas a pH 2 y 37°C.

Ejemplo 12



15 6-[3-(m-clorofenil)-5-metilisotiazol-4-carbo-  
xamido] -penicilanato sódico.- Se prepara en forma  
 similar ácido 3-m-clorofenil-5-metilisotiazol-4-car-  
 boxílico (p.f. 147-148°C) que se convierte en su co-  
 rrespondiente cloruro de ácido (p.e. 137-139°C/0,6  
 mm) que a su vez se hace reaccionar con ácido 6-amino  
 penicilánico para producir 6- [ 3-(m-clorofenil)-5-  
 20 metilisotiazol-4-carboxamido] -penicilanato sódico,  
 que funde a 213-218°C con descomposición.

Análisis: Calculado para  $C_{19}H_{17}ClN_3O_4S_2Na \cdot 1\frac{1}{2}$   
 $H_2O$ : C, 45,55; H, 4,25; N, 8,39. Encontrado: C, 45,37,  
 45,47; H, 4,33, 4,22; N, 8,46, 8,66.

25 Este producto in vitro presenta unas Concentra-  
 ciones Mínimas de Inhibición de unos 0,2-0,4 mcg/ml  
 frente al S. aureus Smith y de unos 0,8 mcg/ml fren-  
 te al S. aureus BX-1632-2 resistente a la bencilpeni-  
 cilina y es muy estable en solución acuosa ácida, con  
 un período de semi-descomposición de unas 4,9 horas a  
 30

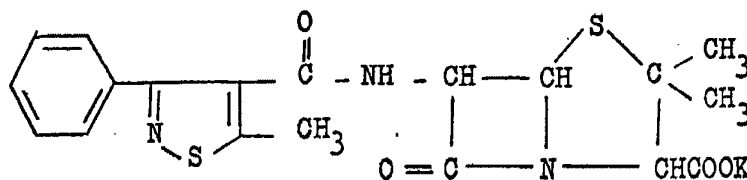
327383<sup>31</sup>



1 pH 2 y 37°C.

Ejemplo 13

5



10

6-(5-Metil-3-fenilisotiazol-4-carboxamido)-peni-

cilanato potásico.- Se enfría a -5°C una solución de ácido 5-metil-3-fenilisotiazol-4-carboxílico (0,01 moles; preparado en la forma indicada en el Ejemplo 1)

15

en una mezcla de 20 ml de dimetilformamida y 35 ml de cloruro de metileno. Sobre esta solución se añade cloroformato de etilo (0,01 moles) con lo que la temperatura aumenta a -1°C. La mezcla de reacción se enfría y agita durante 30 minutos a -5°C. Se añade de una sola

20

véz a la primera mezcla de reacción una solución a -2°C de ácido 6-aminopenicilánico (0,01 moles) en 25 ml de cloruro de metileno y trietilamina (0,02 moles). La temperatura sube a 0°C y durante varios minutos se desprende dióxido de carbono. La mezcla de reacción se agita

25

durante 40 minutos a -5°C. Se separa el cloruro de metileno por destilación a presión reducida, a 35°C, y la mezcla resultante se diluye a 200 ml con éter seco y después se filtra. Sobre el filtrado se añaden 2 g de 2-etilhexanoato potásico disuelto en una pequeña cantidad de acetato de etilo con lo que

30

se forma un precipitado cristalino de color blanco. Se recoge el precipitado por filtración y se

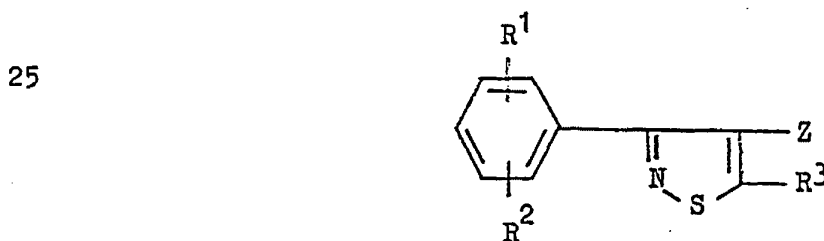
327383



1 disuelve en 50 ml de agua y se acidula a pH 1,8 con  
ácido sulfúrico. La solución acuosa se extrae con  
porciones de 2 ml de éter. A continuación se ajusta  
el pH de la solución acuosa a 4,0 con bicarbonato  
55 sódico, se filtra y se extrae con 4 porciones de 20  
ml de acetato de etilo frío. El extracto en acetato  
de etilo se seca sobre sulfato sódico anhidro y se  
añade 2-etilhexanoato potásico para precipitar el  
producto. El producto, sal potásica del ácido 6-(5-  
10 metil-3-fenilisotiazol-4-carboxamido)-penicilánico,  
se recoge por filtración, se seca sobre pentóxido de  
fósforo y funde a 180-190°C con descomposición.

Aunque en la memoria precedente se han descri  
to con detalles específicos varias realizaciones de  
15 esta invención con fines ilustrativos, los expertos  
en la técnica advertirán que la invención es suscep  
tible de otras realizaciones y que pueden variarse  
muchos detalles dentro de amplios límites sin apartar  
se del concepto básico y del espíritu y alcance de la  
20 invención.

También se encuentran incluidos dentro del al  
cance de esta invención como nuevos y útiles compues  
tos intermedios los de fórmula

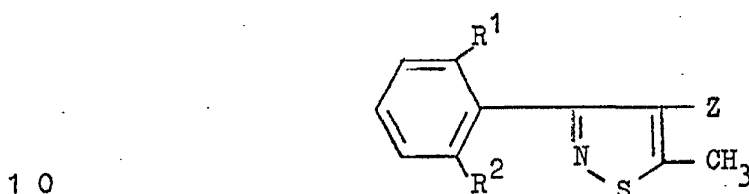


30 donde Z representa  $-\text{CN}$ ,  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$  o  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$ , R<sup>1</sup>

327383



1 representa hidrógeno, cloro o trifluormetilo, R<sup>2</sup>  
representa hidrógeno, cloro, trifluormetilo, flúor,  
metilsulfonilo, nitro, alquilo(inferior) o alcoxi  
(inferior), y R<sup>3</sup> representa alquilo(inferior); y,  
5 como realizaciones preferidas, los compuestos de  
fórmula



15 donde Z representa - CN, - C(=O) - NH<sub>2</sub> o - C(=O) - OH, y  
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan cada uno de ellos hidrógeno o  
cloro.

En resúmen, la Patente de Invención que se so-  
licita, recaerá sobre las siguientes:

20

25

30

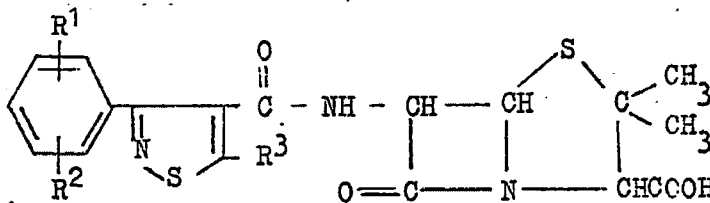
327383

91

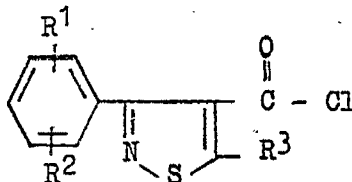


REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de agentes antibacterianos, de fórmula:



donde R<sup>1</sup> representa hidrógeno, cloro o trifluorometilo, R<sup>2</sup> representa hidrógeno, cloro, trifluorometilo, flúor, metilsulfonilo, nitro, alquilo(inferior) o alcoxi(inferior) y R<sup>3</sup> representa alquilo(inferior); y sales no tóxicas farmacológicamente aceptables de los mismos; que consiste en hacer reaccionar ácido 6-aminopenicilánico o una sal del mismo, a una temperatura comprendida entre unos -50°C y unos +50°C, con un equivalente por lo menos de un cloruro de ácido, o un equivalente funcional del mismo de fórmula



donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son los descritos anteriormente.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1 en el cual el ácido 6-aminopenicilánico es acilado por el bromuro de ácido, anhídrido de ácido, anhídrido de ácido mixto, azida de ácido o por el ácido libre, funcionalmente equivalentes, en presencia de un reactivo de carbodiimida.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2 en el cual el agente acilante es el anhídrido mixto preparado a partir del ácido fenilisotiazolcarboxílico y un monoéster de alquilo(inferior) del ácido carbónico.

30

327383

31



1           4. Se reivindica por último como objeto sobre el  
que ha de recaer la Patente de Invención que se soli-  
cita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AGENTES  
ANTIBACTERIANOS".

5           Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente Memoria descriptiva que consta de sesenta y  
una páginas mecanografiadas.

Madrid, 31 Mayo de 1.966

10           BERNARDO UNGRIA  
p.p.

  
(Fdo. Juan Pedraza)

10

15

20

25

30