



338181

338181

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

-PATENTE DE INVENCION

Solicitante: R & L MOLECULAR RESEARCH LTD.

Residencia: 8045 Argyll Road, Edmonton, Alberta,
CANADA.-

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE COMPUESTOS DOTADOS DE PROPIEDADES
ANTIBACTERIANAS".

- - -

IG.



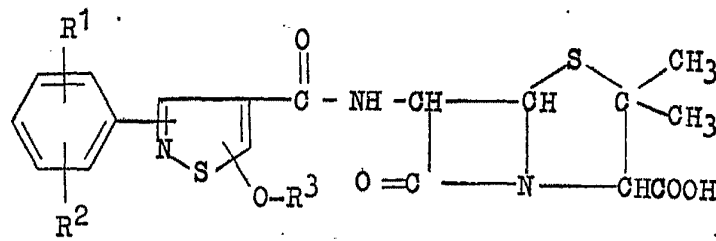
1 Este invento se refiere a nuevos compuestos sintéti-
cos de valor como agentes antibacterianos, como suplementos
nutritivos en la alimentación de animales, como agentes pa-
ra el tratamiento de la mastitis en el ganado vacuno y co-
5 mo agentes terapéuticos en el ganado aviar y animales, in-
cluido el hombre, para el tratamiento de enfermedades infec-
ciosas causadas por las bacterias Gram-positivas y especial-
mente en Staphylococcus aureus y, más particularmente, se
refiere a nuevos ácidos 6-[5'- (o 3'-) alcoxi(inferior)-3'-
10 (o 5'-) fenilisotiazol-4-carboxamido]penicilánicos que pue-
den llevar ciertos sustituyentes en el anillo bencénico y
a las sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, de los
mismos.

 Un objeto particular del presente invento fue propor-
15 cionar otros agentes mejorados para el tratamiento de las
infecciones causadas por las variedades resistentes de bac-
terias, por ejemplo las variedades resistentes a la bencil-
penicilina de Staphylococcus aureus (Micrococcus pyogenes
var. aureus), o para la descontaminación de objetos que lle-
20 van dichos organismos, por ejemplo material de hospital,
paredes de salas de operación y similares.

 El presente invento proporciona un procedimiento pa-
ra la preparación de compuestos de fórmula



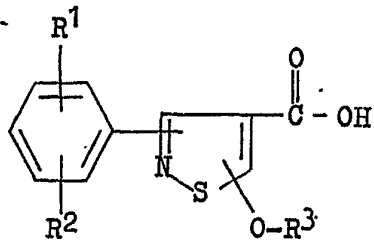
1



5

donde R¹ y R² representan cada uno de ellos hidrógeno, cloro, bromo, yodo, alquilo(inferior), alcoxi(inferior) o trifluormetilo y R³ representa alquilo(inferior) y sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, de los mismos; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar ácido 6-aminopenicilánico, o una sal del mismo, con aproximadamente una cantidad equimolecular de un derivado acilante de un ácido de fórmula

15



donde R¹, R² y R³ tienen el significado indicado anteriormente, en un disolvente inerte a una temperatura comprendida entre -50°C y +50°C. Los derivados acilantes del ácido anterior adecuados para la acilación del ácido 6-aminopenicilánico son conocidos por los expertos en la técnica y comprenden los correspondientes haluros de ácido carboxílico, anhídridos de ácido (incluidos los anhídridos mixtos y par-

25

338181

17 MAR



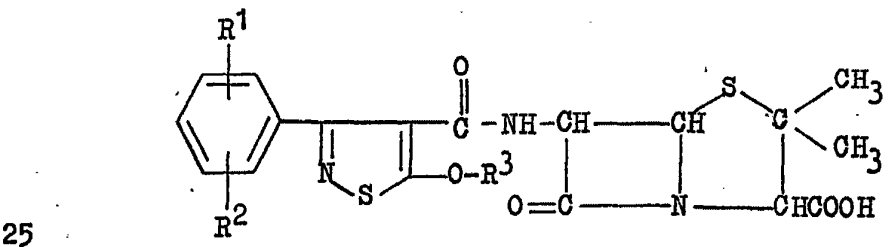
1 ticularmente los anhídridos mixtos preparados a partir de
ácidos más fuertes tal como los monoésteres alifáticos in-
feriores del ácido carbónico, de ácidos alquil y arilsulfó-
5 nicos y de ácidos más impedidos tales como ácido difenil-
acético), azidas de ácido y ésteres o tioésteres activos
(por ejemplo con p-nitrofenol, 2,4-dinitrofenol, tiofenol
o ácido tioacético). Además, el propio ácido libre puede
ser combinado con el ácido 6-aminopenicilánico después de
hacer reaccionar primero dicho ácido libre con cloruro de
10 N,N'-dimetilcloroformiminio [véase patente inglesa número
1.008.170 y Novak and Weichet, *Experientia* XXI/6, 360
(1965)] o mediante el uso de enzimas o de un N,N'-carbonil-
di-imidazol o un N,N'-carbonilditriazol [véase memoria de
la patente sudafricana 63/2684], o de un reactivo carbodi-
15 imídico [especialmente N,N'-díciclohexilcarbodi-imida,
N,N'-di-isopropilcarbodi-imida o N-ciclohexil-N'-(2-morfo-
linoetil)-carbodi-imida; véase Sheechan y Hess, *J. Amer.
Chem. Soc.* 77, 1067, (1955)], o de un reactivo alquinilamfí-
nico [véase R. Buijle y H.G. Viehe, *Angew. Chem. Internatio-*
20 *nal Edition* 3, 582 (1964)], o de un reactivo cetenimínico
[véase C.L. Stevens y M. E. Monk, *J. Amer. Chem. Soc.* 80,
4065 (1958)] o de un reactivo de sal de isoxazolio [véase
R.B. Woodward, R.A. Olofson y H. Mayer, *J. Amer. Chem. Soc.*
83, 1010 (1961)]. Otro agente acilante funcionalmente equi-
25 valente es la azolida correspondiente, es decir una amida

338181



1 del correspondiente ácido cuyo nitrógeno amídico es un miembro de un anillo de cinco eslabones cuasi aromático que contiene por lo menos dos átomos de nitrógeno, por ejemplo imidazol, pirazol, los triazoles, bencimidazol, benzotriazol y sus derivados sustituidos. Como ejemplo del método general para la preparación de una azolida, se hace reaccionar N,N'-carbonildi-imidazol con un ácido carboxílico en proporciones equimoleculares y a la temperatura ambiente en tetrahidrofurano, cloroformo, dimetilformamida o un disolvente inerte similar, para formar la imidazolida de ácido carboxílico con un rendimiento prácticamente cuantitativo, con liberación de dióxido de carbono y un mol de imidazol. Los ácidos dicarboxílicos dan di-imidazolidas. El subproducto, imidazol, precipita y puede separarse aislando la imidazolida, pero esto no es esencial. Los métodos para llevar a cabo estas reacciones para producir una penicilina y los métodos utilizados para aislar las penicilinas así producidas son conocidos en la técnica.

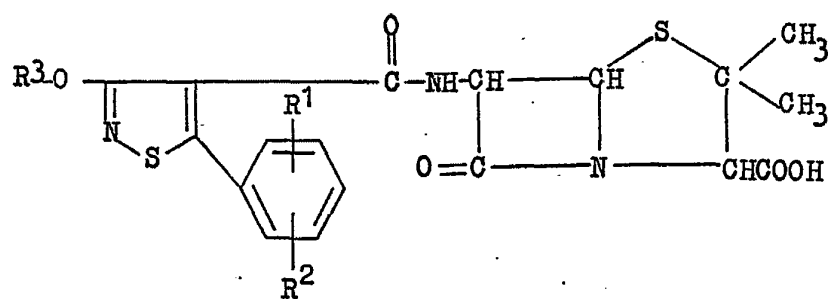
20 El presente invento comprende por lo tanto el procedimiento de preparación de penicilinas de fórmulas



338181



1 y
5



donde R¹ y R² son los descritos anteriormente. Los compues-
 tos preferidos son aquéllos de la fórmula establecida en
 los que R¹ y R² son los dos hidrógeno o los dos cloro, por
 ejemplo 2',6'-dicloro, o R¹ es hidrógeno y R² es cloro,
 10 por ejemplo 2'-cloro o 4'-cloro, y R³ es metilo o etilo.

Las sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables,
 comprenden las sales metálicas tales como las de sodio, po-
 tasio, calcio y aluminio, la sal amónica y las sales de amo-
 nio sustituido, por ejemplo sales de aminas no tóxicas ta-
 les como las trialquilaminas, comprendidas la trietilamina,
 procaína, dibencilamina, N-bencil-β-fenetilamina, 1-efenami-
 na, N,N'-dibenciletilediamina, deshidroabietilamina, N,N'-
 bis-deshidroabietiletilediamina, N-alkuil(inferior)piperi-
 20 dinas, por ejemplo N-etilpiperidina y otras aminas que han
 sido utilizadas para formar sales con la bencilpenicilina.
 El término "alkuilo(inferior)" en el sentido utilizado aquí
 significa radicales hidrocarbonados alifáticos de cadena
 recta y ramificada, de 1 a 10 átomos de carbono, tales como
 25 metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo,



1 terc-butilo, amilo, hexilo, 2-etilhexilo, heptilo, decilo,
etc. También se incluyen dentro de los límites del presen-
te invento los ésteres y aminas fácilmente hidrolizables
que se convierten en la forma de ácido libre por hidrólisis
5 química o enzimática.

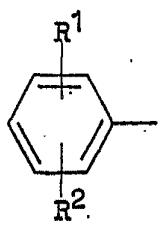
La reacción de acilación puede llevarse a cabo en un
disolvente orgánico inerte o en una mezcla de este disol-
vente y agua. Los disolventes orgánicos inertes adecuados
son acetona, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida,
10 dimetilacetamida, hidrocarburos alifáticos clorados (por
ejemplo cloruro de metileno), sulfóxido de dimetilo, metil-
isobutil-cetona y éteres dialquílicos de etilenglicol o
dietilenglicol. En algunos casos puede ser aconsejable aña-
dir una solución del agente acilante en un disolvente como
15 benceno sobre una solución de una sal del ácido 6-aminopeni-
cilánico en un disolvente orgánico acuoso (por ejemplo ace-
tona-agua). En tal caso, el medio de reacción puede ser de
una fase o de dos fases, lo que depende de las cantidades
relativas de agua y acetona. Naturalmente, cuando se utili-
20 za un medio de reacción en dos fases es preferible emplear
una intensa agitación.

Aunque la reacción de acilación puede realizarse den-
tro de un amplio intervalo de temperaturas comprendido en-
tre -50°C y $+50^{\circ}\text{C}$ aproximadamente, la temperatura de reac-
25 ción preferida es de unos -5°C a unos $+25^{\circ}\text{C}$.

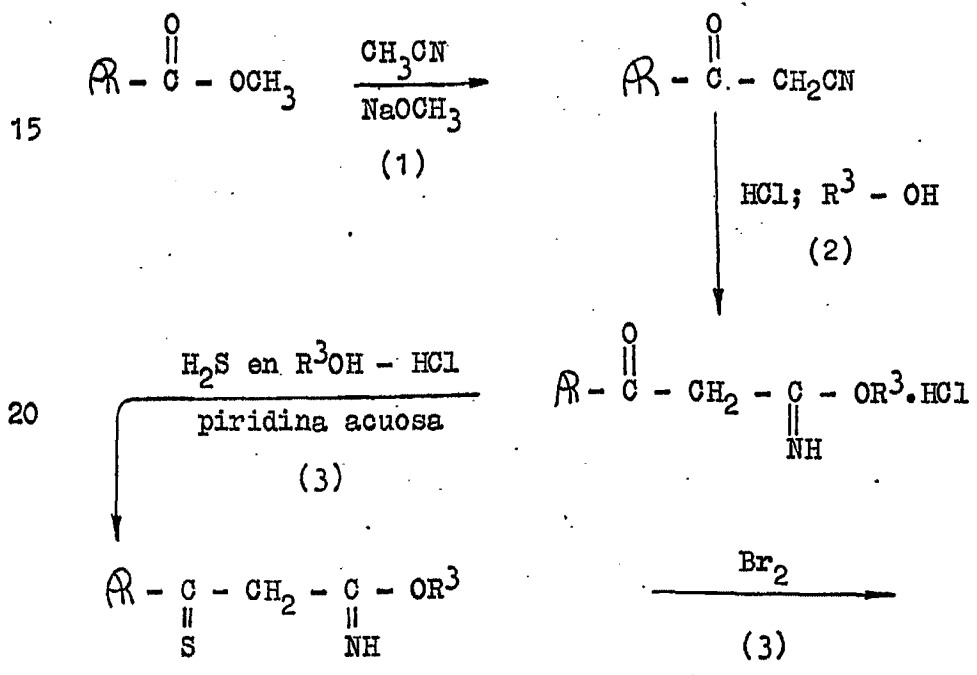
338181



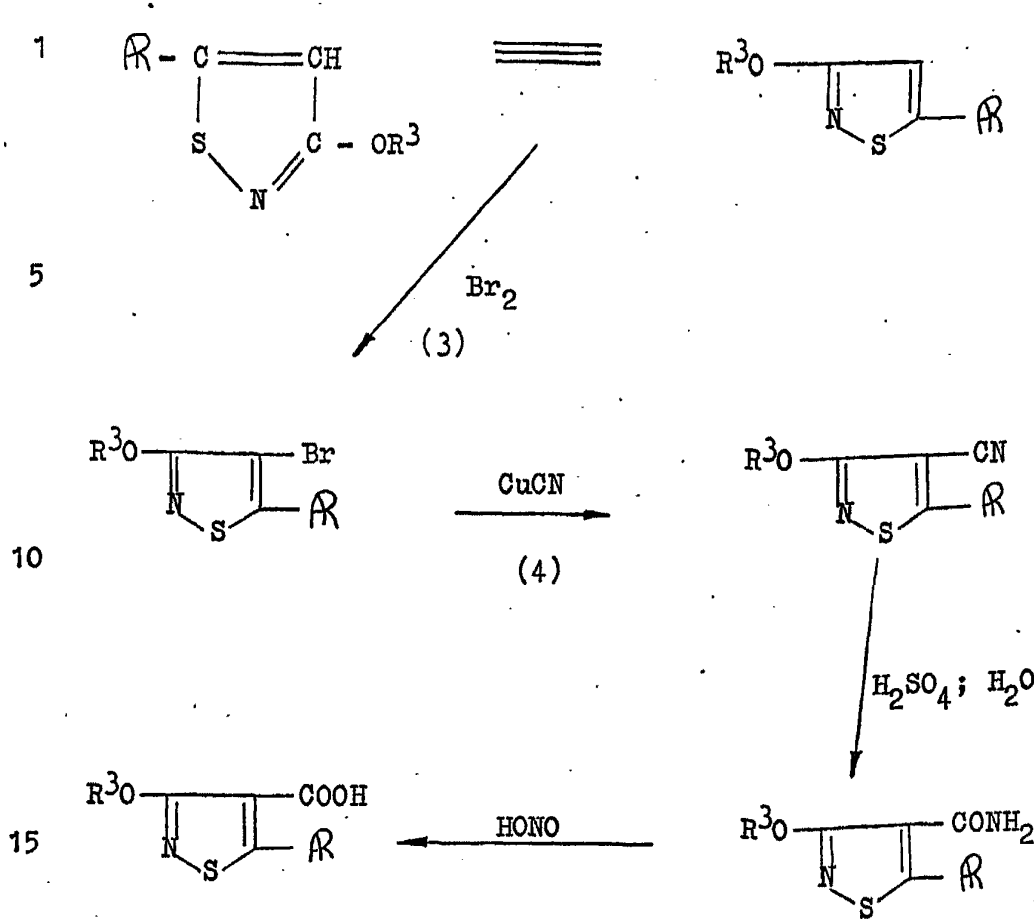
1 Los ácidos 3-alcoxi-5-arilisotiazol-4-carboxílicos
 utilizados como materiales de partida en el procedimiento
 del presente invento se preparan en la forma indicada en
 los Ejemplos 1 y 3 a partir de ésteres conocidos del áci-
 5 do benzoico o de ácidos benzoicos sustituidos, de acuerdo
 con el siguiente esquema de reacción en el que R - repre-
 senta el grupo



10 donde R^1 y R^2 tienen el significado indicado anteriormente
 y R^3 representa un grupo alquilo(inferior):



338181

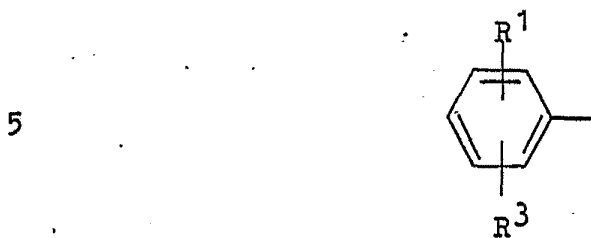


(1) R.S. Long, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 992 (1947).
(2) B. Roth et al., J. Amer. Chem. Soc. **71**, 616 (1949).
(3) J. Goerdeler et al., Chem. Berichte, **96**, 944 (1963).
(4) L. Friedman y H. Schechter, J. Org. Chem., **26**, 2522 (1961).

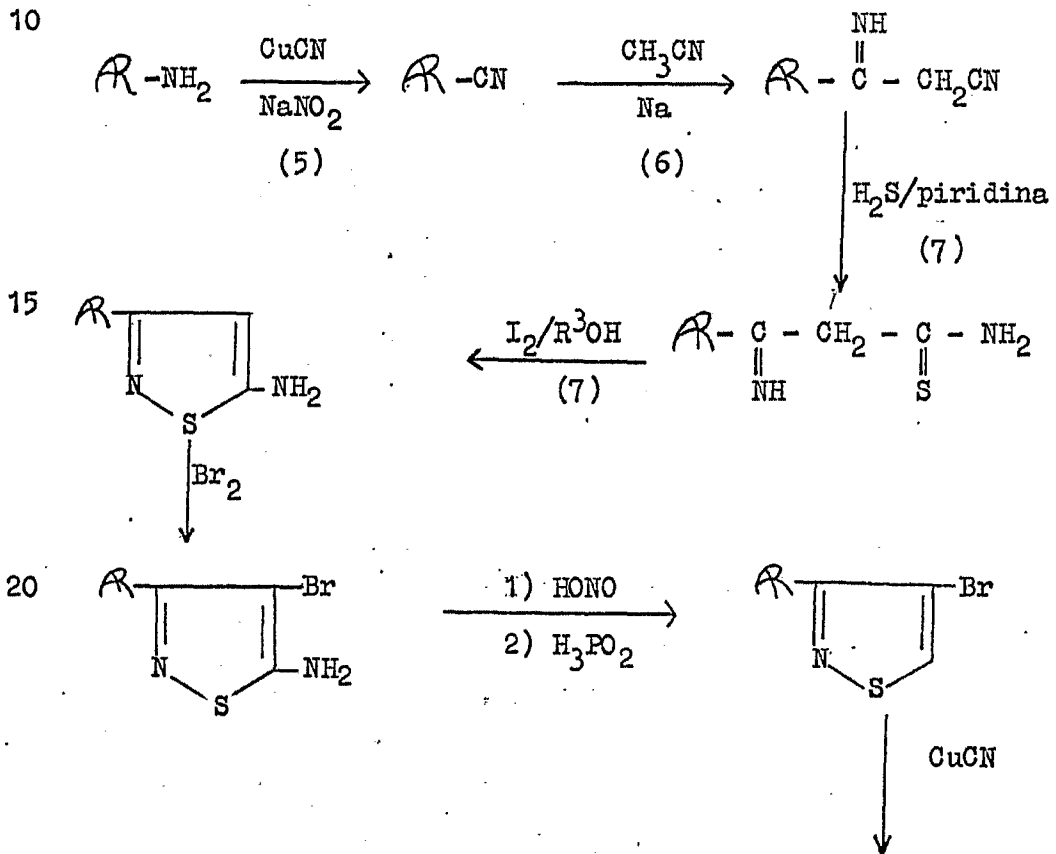
Los ácidos 5-alcoxi-3-arilistiazol-4-carboxílicos utilizados en el presente invento se preparan en la forma ilustrada en el Ejemplo 4 a partir de benzonitrilos o ani-

17 MAR 1957

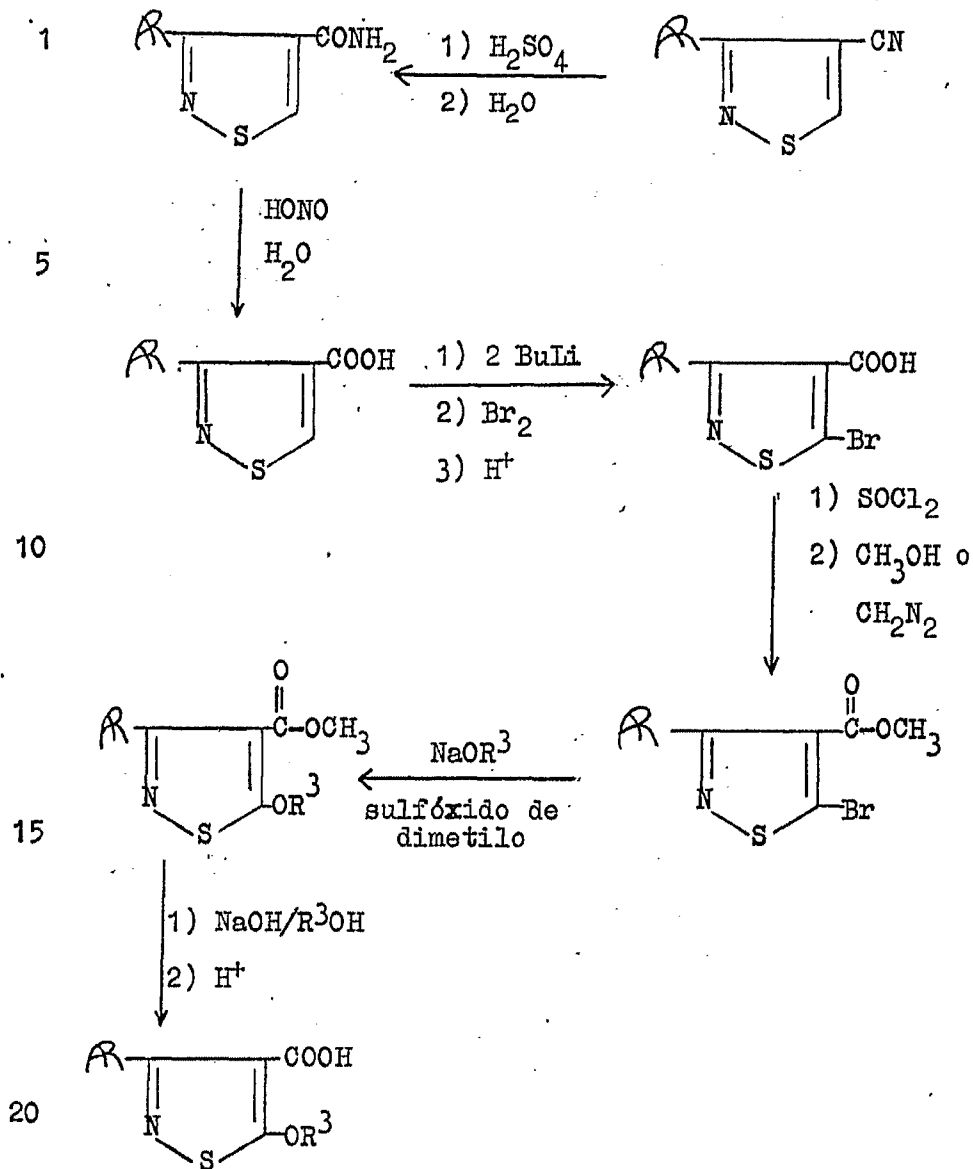
1 líneas conocidos, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción en el que R - representa el grupo



donde R¹ y R² tienen el significado indicado anteriormente y R³ representa un grupo alquilo(inferior):



338181



(5) Sandmeyer, Chem. Ber. 17, 2653 (1884).

(6) A. Dornow et al., Chem. Ber. 82, 254 (1949).

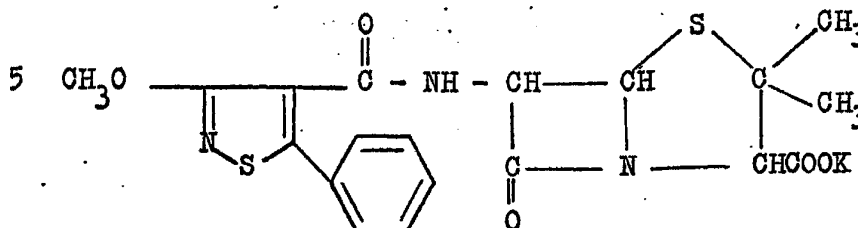
25 (7) J. Goerdeler y H.W. Pohland, Chem. Ber. 94, 2950 (1961).



1967

1 Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar este invento sin limitarlo a los mismos.

EJEMPLO 1



Se condensa benzoato de metilo con acetonitrilo en
10 presencia de metóxido sódico siguiendo las indicaciones de R.S. Long [J. Amer. Chem. Soc. 69, 992 (1947)] para dar benzoylacetonitrilo.

El benzoylacetonitrilo se hace reaccionar con solu-
ción metanólica de cloruro de hidrógeno para formar el
15 hidrocloruro del éster iminometílico del ácido benzoylacé- tico, de acuerdo con el procedimiento de B. Roth y J.M. Smith [J. Amer. Chem. Soc. 71, 616 (1949)].

El iminoéster precedente se hace reaccionar con sul-
furo de hidrógeno en solución metanólica de cloruro de hi-
20 drógeno y el producto se trata con piridina acuosa siguien- do las indicaciones de J. Goerdeler y W. Mittler [Chem. Ber. 96, 944 (1963)] para formar el éster iminometílico del ácido tiobenzoylacético. Este compuesto se oxida a continuación con bromo en solución de piridina y acetato
25 de etilo para dar 3-metoxi-5-fenilisotiazol. El compuesto



1 se broma después a 4-bromo-3-metoxi-5-fenilisotiazol, que
es el material de partida en nuestra síntesis de nuevos
compuestos. Las dos últimas operaciones se realizan si-
guiendo las indicaciones de Goerdeler y Mittler (loc.
5 cit.).

Preparación de 4-ciano-3-metoxi-5-fenilisotiazol

Una mezcla de 2,7 g (10 mmoles) de 4-bromo-3-metoxi-
5-fenilisotiazol, 2,7 g (30 mmoles) de cianuro cuproso y
4 ml de dimetilformamida se agita y calienta a reflujo du-
10 rante 1 hora. La mezcla de reacción se sacude con solu-
ción acuosa templada de cianuro sódico (2 g en 6 ml) y se
extrae con dos porciones de 20 ml de éter. Los extractos
etéreos combinados se extraen con 10 ml de solución acuo-
sa al 10 % de cianuro sódico y dos porciones de 10 ml de
15 agua fría y se secan sobre sulfato magnésico con algo de
carbón decolorante. La mezcla se filtra y el éter se sepa-
ra en un evaporador rotatorio y finalmente bajo alto va-
cío para dar agujas finas de color blanco, 2,05 g (95 %),
p.f. 98-100°C. El espectro de absorción infrarrojo con-
20 cuerda con la fórmula sugerida:

4-Carboxamido-3-metoxi-5-fenilisotiazol

Se disuelven en 10 ml de ácido sulfúrico concentrado
1,9 g (8,8 mmoles) de 4-ciano-3-metoxi-5-fenilisotiazol y
se deja a 50-60°C durante 12 horas. A continuación la mez-
25 cla se vierte sobre hielo y agua (500 ml) y se separa un



1 sólido blanco. El sólido se extrae con dos porciones de
250 ml de acetato de etilo y los extractos en acetato
de etilo combinados se lavan tres veces con 20 ml de agua
fría. La capa de acetato de etilo se seca sobre sulfato
5 magnésico, se filtra y se separa el acetato de etilo en
un evaporador rotatorio, secando el residuo en alto va-
cío para dar 1,9 g (92 %) de la amina, p.f. 178-180°C,
que presenta el espectro de absorción en infrarrojo espe-
rado.

10 Acido 3-metoxi-5-fenilisotiazol-4-carboxílico

Una solución de 0,7 g (9,5 mmoles) de nitrito sódico
en 3 ml de agua se añade gota a gota sobre una solu-
ción fría (0-5°C) bien agitada de 1,75 g (7,5 mmoles) de
4-carboxamido-3-metoxi-5-fenilisotiazol en 15 ml de una
15 solución al 70 % de ácido sulfúrico. Después de la adición,
la mezcla se agita durante 30 minutos a la temperatura am-
biente y 20 minutos a 50-60°C y después se vierte sobre
250 ml de hielo machacado. El sólido que precipita se fil-
tra, se disuelve en 200 ml de cloruro de metileno y la so-
20 lución se extrae con tres porciones de 20 ml de agua fría,
se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se separa el
cloruro de metileno en un evaporador rotatorio para dar
1,7 g (97 %) del ácido crudo. Por recristalización en ben-
ceno-hexano se obtiene 1,57 g de finas agujas, p.f. 162-
25 163°C, cuyo peso equivalente experimental (230) y espectro



1 de absorción en infrarrojo concuerdan con la fórmula anterior.

En un experimento ulterior fue posible preparar el ácido con buen rendimiento sin aislamiento previo de la amida.

Cloruro de 3-metoxi-5-fenilisotiazol-4-carbonilo

Se calientan a reflujo durante 1 hora 1,4 g (5,9 mmoles) de ácido 3-metoxi-5-fenilisotiazol-4-carboxílico y 7 ml de cloruro de tionilo recién destilado y el exceso de cloruro de tionilo se separa en un evaporador rotatorio. El producto se cristaliza en hexano para dar 1,39 g. (91 %) del cloruro de ácido, p.f. 43-45°C.

En un experimento ulterior se destiló el cloruro de ácido con un p.f. de 127-128°C/0,2 mm; 135-136°C/0,8 mm.

15 6-[3'-metoxi-5'-fenilisotiazol-4'-ilformamido]penicilاناتo potásico.

Empleando hidróxido sódico 1 N se ajusta a pH 7,2 una suspensión agitada de 1,181 g (5,46 mmoles) de ácido 6-aminopenicilánico en 10 ml de agua y se añaden 10 ml de acetona, seguidos de la adición de 1,386 g (5,46 mmoles) de cloruro de 3-metoxi-5-fenilisotiazol-4-carbonilo. La mezcla se agita durante 1 hora a la temperatura ambiente y otra hora a 0°C y se separa la mayor parte de la acetona con una corriente de aire. La mezcla se extrae con tres porciones de 20 ml de éter y los extractos etéreos



1 combinados se lavan con dos porciones de 10 ml de agua
fría y se secan sobre sulfato magnésico durante 10 minu-
tos, en baño de hielo. Se filtra la mezcla y se añaden
2,2 ml de una solución 2,5 M de 2-etilhexanoato potási-
5 eo en butanol, de una sola vez y haciendo girar rápidamen-
te el matraz. Se separa una cera de color amarillo claro.
El líquido que sobrenada se decanta y la cera se disuelve
en la cantidad mínima de metanol frío y se vuelve a preci-
pitar por adición de éter. El líquido que sobrenada se se-
10 para por decantación y el sólido céreo se disuelve en la
cantidad mínima de metanol frío vertiendo esta solución en
un exceso de éter, con agitación, a la temperatura del hie-
lo. Se produce un sólido de color amarillo claro que se
recoge por filtración y se seca sobre pentóxido de fósforo
15 a la temperatura ambiente y alto vacío. El rendimiento es
de 1,376 g (53 %). El material contiene trazas de metanol
y por cromatografía en capa delgada, espectro de resonan-
cia magnética nuclear y espectro de absorción en infrarro-
jo se calcula que su pureza es del 90 %.

20 Esta penicilina presenta unas Concentraciones Mínimas
de Inhibición in vitro frente al Staph. aureus Smith de
unos 0,125-0,25 mcg/ml y frente al Staph. aureus Bx-1633-2
resistente a la bencilpenicilina de unos 0,8 mcg/ml y, por
administración a ratones, presenta in vivo unas DC_{50} frente
25 al S. aureus Bx-1633-2 de unos 45 mg/kg i.m. y 280 mg/kg

338181



1 p.o.

EJEMPLO 2

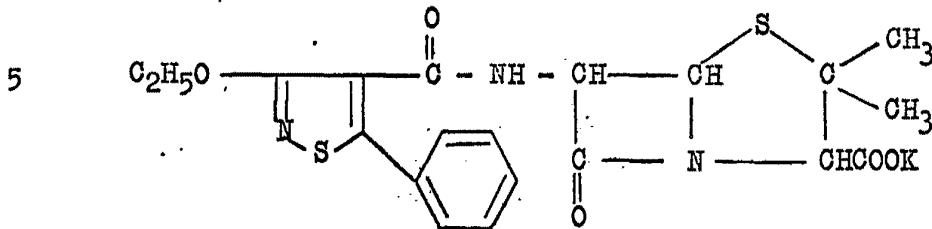
Preparación en gran escala de 6-[3'-metoxi-5-fenil-
isotiazol-4'-ilformamido]penicilinato potásico

5 Se lleva a pH 7,2, mediante adición de hidróxido só-
dico 1 N con eficaz agitación y enfriando en una mezcla de
agua y hielo, una suspensión de 13,88 g de ácido 6-amino-
penicilánico en 100 ml de agua. Sobre la solución homogé-
nea resultante se añade una solución de 16,29 g de cloruro
10 de 3-metoxi-5-fenilisotiazol-4-carbonilo en 100 ml de ace-
tona pura. Se retira el baño de hielo y la mezcla se agita
vigorosamente a la temperatura ambiente durante 1 hora. Al-
rededor de la mitad de la acetona se separa por destilación
a vacío a una temperatura inferior a la ambiente. El aceite
15 espeso que se separa se extrae con éter y la solución se se-
ca brevemente sobre sulfato magnésico. La solución filtrada
se vierte sobre 25,7 ml de una solución 2,5 M de 2-etilhexa-
noato potásico en 1-butanol, con vigorosa agitación. La ce-
ra sólida que se separa se aísla por decantación y se di-
20 suelve en la cantidad mínima de metanol (alrededor de 100
ml). Esta solución se vierte sobre 1,5 litros de éter con
agitación. Se aísla el precipitado y se repite una vez más
el procedimiento para dar 23,0 g (78 % de rendimiento) de
un sólido amarillo pálido. El espectro de absorción en in-
25 frarrojo y el espectro de resonancia magnética nuclear co-



1 rroboran totalmente la estructura asignada e indican que
el producto es químicamente puro prácticamente.

EJEMPLO 3



10 Se prepara 3-etoxi-5-fenilisotiazol de forma análoga
al 3-metoxi-5-fenilisotiazol, siguiendo el procedimiento de
J. Goerdeler y W. Mittler, Chem. Ber. 96, 944 (1963) y tie
ne un p.e. 117-121°C (0,7 ml) (bibliografía 67°C, 0,01 mm).

15 El 3-etoxi-5-fenilisotiazol se trata con bromo en áci
do acético para dar 4-bromo-3-etoxi-5-fenilisotiazol, ren-
dimiento 85 %, p.e. 128-131°C (0,5 mm). Calentando a refluj
o durante 45 minutos el 4-bromo-3-etoxi-5-fenilisotiazol
con cianuro cuproso en dimetilformamida da 4-ciano-3-etoxi-
5-fenilisotiazol, rendimiento 93 %, p.f. 72-78°C. Tratando
20 el 4-ciano-3-etoxi-5-fenilisotiazol con ácido sulfúrico con
centrado a 55-60°C, da 4-carboxamido-3-etoxi-5-fenilisotia-
zol, rendimiento 98 %, p.f. 165-180°C, que con ácido nitro-
so da ácido 3-etoxi-5-fenilisotiazol-4-carboxílico, rendi-
miento 90 %, p.f. 124-127°C, que presenta el espectro in-
frarrojo y el equivalente por neutralización esperados. Ca-
25 lentando a reflujo el ácido 3-etoxi-4-fenilisotiazol-4-car-



1 boxílico con cloruro de tionilo da cloruro de 3-etoxi-5-
fenilisotiazol-4-carbonilo, rendimiento 79 %, p.e. 138-
140°C (0,7 mm).

5 Se tratan cuidadosamente 1,36 g (6,3 mmoles) de áci-
do 6-aminopenicilánico en 10 ml de agua con solución 1 N
de hidróxido sódico hasta que el pH de la solución es de
7 a 7,1. Se añaden 5 ml de acetona y la mezcla se enfría
en un baño de hielo. Se añaden 1,68 g (6,3 mmoles) del clo-
10 ruro de ácido y la mezcla se agita durante 1 hora a la tem-
peratura ambiente, separándose un sólido blanco. La mayor
parte de la acetona se separa mediante una corriente de
aire y la mezcla de reacción se extrae con cuatro porcio-
nes de 25 ml de éter. Los extractos etéreos combinados se
lavan con dos porciones de 25 ml de agua salada fría y se
15 secan brevemente sobre sulfato magnésico. Se añaden 2,5 ml
de una solución 2,5 M de 2-etilhexanoato potásico en n-buta-
nol sobre el filtrado, separándose un sólido blanco. El só-
lido se filtra, se disuelve en la cantidad mínima de meta-
nol frío y se vuelve a precipitar con éter, se filtra y se
20 seca durante 24 horas sobre pentóxido de fósforo para dar
6-[3'-etoxi-5'-fenilisotiazol-4'-ilformamido]penicilanoato
potásico, rendimiento 77 %, 2,34 g. El cromatograma en ca-
pa delgada, el espectro de absorción infrarrojo y el espec-
tro de resonancia magnética nuclear indican que la pure-
25 za del compuesto es del 95 %.

338181



1 durante varias horas. A continuación se disuelve en 500 ml
de metanol frío y la solución así obtenida se vierte sobre
1500 ml de agua con hielo. El sólido amarillo se separa por
filtración, se lava con agua y se seca al aire. El material
5 se recrystaliza en una mezcla de 400 ml de benceno y 200 ml
de éter de petróleo para dar 160 g (56 %) de producto de co-
lor amarillo pálido, p.f. 82-86°C, suficientemente puro pa-
ra la siguiente operación. Bibliografía p.f. 89-90°C.

β -Imino- β -feniltiopropionamida

10 Se pasa una corriente de sulfuro de hidrógeno a través
de una solución agitada de 84 g (0,58 moles) de β -imino- β -
fenilpropionitrilo en 500 ml de piridina a 100-105°C, duran-
te 8 horas. La piridina se separa por destilación a presión
reducida y se añaden 250 ml de benceno sobre el residuo de
15 color rojo intenso. Las placas de color amarillo, p.f. 162-
167°C se separan por filtración, con un peso de 75 g (38 %).
Bibliografía p.f. 174°C (7).

20 Cuando el filtrado se concentra a presión reducida y
se añade éter sobre el residuo, se produce un precipitado
de color naranja que separado por filtración da 15,0 g y
funde a 110-115°C. Después de dos recrystalizaciones en ben-
ceno se obtienen 8,8 g de placas de color naranja intenso,
p.f. 125-126°C. El espectro de resonancia magnética nuclear
(CDCl₃) contiene un agudo simplete a τ 2,57 y un multiple
25 te centrado a τ 2,44 con una relación de integración de

338181



1 1:5 aproximadamente. El compuesto no contiene nitrógeno y se cree que se trata de 5-fenil-1,2-ditioil-3-tiona.

Análisis: Calculado para $C_9H_6S_3$: C, 51,39; H, 2,88; S, 45,74. Encontrado: C, 52,24; H, 2,70; S, 45,20.

5 5-Amino-3-fenilisotiazol

Este compuesto se prepara siguiendo el método empleado por Goerdeler y Pohland (7), con algunas pequeñas modificaciones. Sobre una mezcla agitada de 54,0 g (0,30 moles) de β -imino- β -fenilpropionamida, 89,0 g (0,60 moles) de carbonato potásico y 1,4 litros de metanol se añade gota a gota, a lo largo de 3 horas, una solución de 76,2 g (0,30 moles) de yodo en 1,4 litros de metanol. La temperatura de la mezcla de reacción se mantiene a 30-35°C. A continuación la solución se concentra a presión reducida hasta un volumen de 600 ml aproximadamente y se vierte sobre 2,5 litros de agua con hielo. El sólido se separa por filtración y se seca al aire. El producto se recristaliza en una mezcla de 350 ml de acetato de etilo y 300 ml de éter de petróleo para dar 37,5 g (71 %) de un sólido amarillo pálido, p.f. 160-161°C. Bibliografía p.f. 163°C (7).

4-Bromo-5-amino-3-fenilisotiazol

Una solución de 33,9 g (0,212 moles) de bromo en 200 ml de ácido acético glacial se añade gota a gota, a lo largo de 40 minutos, sobre una solución agitada de 37,5 g (0,212 moles) de 5-amino-3-fenilisotiazol en 400 ml de ácido acético

338181



1 glacial. La temperatura de la mezcla de reacción se man-
tiene a 15-20°C. Fácilmente se forma un precipitado de hi-
drobromuro de 4-bromo-5-amino-3-fenilisotiazol. Después de
haber añadido todo el bromo, se añaden 400 ml de éter a la
5 mezcla de reacción, se separa por filtración el hidrobromu-
ro y se lava con éter. Se obtienen 60 g (80 %) de sal casi
blanca. Esta sal se suspende en 300 ml de agua, seguido de
la adición de 300 ml de éter y de una solución de 50 g
(0,36 moles) de carbonato potásico en 100 ml de agua. La
10 mezcla se agita hasta que todo el material sólido ha desapa-
recido. Se separa la capa etérea y la capa acuosa se extrae
con un poco más de éter. Las soluciones etéreas combinadas
se secan y se elimina el disolvente. El residuo, que solidi-
fica lentamente, se disuelve en una pequeña cantidad de ben-
15 ceno y rascando las paredes del matraz precipita por adi-
ción de hexano. Se obtienen 42 g (78 % de rendimiento total)
de un sólido amarillo pálido, p.f. 77-82°C. Mediante una re-
cristalización más en benceno-hexano el punto de fusión as-
ciende a 83-85°C.

20 4-Bromo-3-fenilisotiazol

Sobre 60 ml de ácido sulfúrico concentrado a la tempe-
ratura ambiente se añaden en porciones, con agitación, 40,0 g
(0,157 moles) de 4-bromo-5-amino-3-fenilisotiazol. Después de
disolverse todo el material en el ácido sulfúrico, se añaden
25 60 ml de ácido fosfórico al 85 %. Se enfría la mezcla y se



1 añade gota a gota una solución de 12,0 g (0,174 moles) de
nitrito sódico en 50 ml de agua, en 1,5 horas aproximadamen-
te, mientras que la temperatura de la mezcla de diazotación
se mantiene entre -10° y -5°C . La mezcla de diazotación de
5 color naranja así obtenida se añade en porciones, con agi-
tación, sobre 225 ml de solución acuosa al 50 % de ácido hi-
pofosforoso en el cual se suspende una pequeña cantidad de
óxido cuproso. Durante la adición la temperatura de la mezcla
de reducción se mantiene a $30-35^{\circ}\text{C}$ y ocasionalmente se añade
10 una cantidad catalítica adicional de óxido cuproso. A continua-
ción la mezcla de reacción se enfría en hielo y se alcaliniza
mediante adición cuidadosa de solución acuosa al 50 % de hi-
dróxido sódico. La mezcla se somete a destilación en corrien-
te de vapor hasta que se han recogido 4 litros de destilado
15 aproximadamente. Casi todo el producto solidifica en el conden-
sador y se recoge en éter. El destilado se extrae dos veces
con éter. Las soluciones etéreas combinadas se secan y des-
pués se elimina el éter. Se obtienen 25 g de residuo líquido
que cristaliza lentamente y que se recristaliza en 50 ml apro-
20 ximadamente de n-hexano para dar 20,0 g (53 %) de sólido blan-
co, p.f. $54-56^{\circ}\text{C}$. El espectro de resonancia magnética nuclear
(en CCl_4) contiene un simplete agudo a τ 1,44 (protón del
isotiazol) y un dibujo complejo para los protones fenílicos
a τ 1,9-2,8, con una relación de superficie integrada de
25 1:5 respectivamente.

338181



1 En lugar de destilar el producto en corriente de va-
por a partir de la mezcla de reacción, también puede extraer-
se con éter. Entonces el producto puede purificarse finalmen-
te por elución cromatográfica sobre alúmina utilizando n-he-
5 xano como eluyente.

4-Ciano-3-fenilisotiazol

Se calienta a reflujo durante 1 hora una mezcla de 13,4 g
(0,056 moles) de 4-bromo-3-fenilisotiazol, 7,5 g (0,084 mo-
les) de cianuro cuproso y 15 ml de N,N-dimetilformamida. La
10 mezcla de reacción de color oscuro se añade sobre una solu-
ción de 10 g de cianuro sódico en 30 ml de agua. Se sacude vi-
gorosamente la mezcla y después se enfría. El producto orgáni-
co se recoge en éter y la solución acuosa se extrae con dos
porciones más de éter. Las soluciones etéreas combinadas se
15 lavan con 30 ml de una solución acuosa al 10 % de cianuro só-
dico, seguido de secado sobre sulfato magnésico y eliminación
del disolvente. El residuo oleoso de color amarillo se desti-
la a vacío para dar 8,4 g (81 %) de líquido incoloro, p.e.
115-120°C (0,2 mm) que solidifica lentamente, p.f. 46-50°C.
20 El espectro infrarrojo contiene una banda intensa a 2200 cm⁻¹,
atribuida al grupo -C≡N.

3-Fenilisotiazol-4-carboxamida

Se disuelven 7,6 g (0,041 moles) de 4-ciano-3-fenil-
isotiazol en 35 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla
25 se mantiene a 50-55°C durante 19 horas y después se vierte

338181



1 sobre 200 g aproximadamente de hielo machacado. El sólido
blanco se recoge en 300 ml de acetato de etilo. La solu-
ción en acetato de etilo se seca y después se concentra has-
ta 100 ml aproximadamente (el producto comienza a cristali-
5 zar), después de lo cual se añaden 100 ml de éter de petró-
leo. Después de enfriar, el sólido blanco, p.f. 132-136°C,
se recoge por filtración y pesa 7,0 g (83 %). El punto de
fusión puede elevarse a 138-140°C por recristalización en
benceno.

10 Acido 3-fenilisotiazol-4-carboxílico

Se disuelven 4,3 g (0,021 moles) de 3-fenilisotiazol-
4-carboxamida en 50 ml de ácido sulfúrico concentrado, des-
pués de lo cual se añaden cuidadosamente 25 ml de agua con
refrigeración. Se añade gota a gota una solución de 2,15 g
15 (0,031 moles) de nitrito sódico en 10 ml de agua, con agi-
tación, en 15 minutos aproximadamente, mientras la mezcla de
reacción se enfría con hielo. Después de completada la adi-
ción la mezcla de reacción se calienta brevemente en baño de
vapor hasta que cesa el desprendimiento del nitrógeno. En-
20 tonces se vierte sobre 400 ml de agua con hielo. El sólido
blanco se recoge en 150 ml de acetato de etilo. La solución
en acetato de etilo se seca y se concentra hasta un volumen
de 50 ml aproximadamente (el producto comienza a cristali-
zar). A continuación se añaden 150 ml de éter de petróleo
25 sobre la solución caliente de acetato de etilo y se deja en-

338181



1 friar la mezcla. El sólido blanco, p.f. 163-165°C, se se-
para por filtración y pesa 3,8 g (88 %). El espectro de re-
sonancia magnética nuclear de la sal potásica en D₂O con-
tiene un simplete agudo a τ 0,93 (protón del isotiazol) y
5 un dibujo complejo para los protones fenílicos a τ 2,1-2,7
con una superficie integrada de 1:5 respectivamente. El es-
pectro infrarrojo (mezcla Nujol) contiene una banda inten-
sa a 1700 cm⁻¹ atribuida al grupo carbonilo.

Análisis: Calculado para C₁₀H₇NO₂S (peso molecular
10 205,2): C, 58,52; H, 3,44; N, 6,83; S, 15,62. Encontrado:
C, 58,28; H, 3,68; N, 7,01; S, 15,80; equivalente de neutra-
lización, 204.

Acido 5-bromo-3-fenilisotiazol-4-carboxílico

Una solución 1,6 M de n-butil-litio en n-hexano (40 ml,
15 0,064 moles) se añade gota a gota en 15 minutos sobre una so-
lución agitada de 5,5 g (0,027 moles) de ácido 3-fenilisotia-
zol-4-carboxílico en 100 ml de tetrahidrofurano anhidro, man-
tenida a una temperatura comprendida entre -70° y -60°C. La
adición se lleva a cabo en atmósfera de nitrógeno. Cuando la
20 adición es completa, se añaden 11,2 g (0,070 moles) de bromo
de una sola vez sobre la solución de color rojo intenso. Se
deja que la temperatura ascienda a 0°C y después la mezcla
de reacción se vierte sobre 50 ml de solución acuosa 20 N de
hidróxido sódico. Se sacude la mezcla y se separa la capa
25 orgánica. La capa acuosa se extrae dos veces con éter y des-



1 pués se enfría y acidula con 75 ml de solución acuosa 3 N
de ácido sulfúrico. El aceite que precipita se recoge en
éter y la solución etérea se seca. Por eliminación del di-
solvente se obtienen 5,5 g (73 %) de un aceite muy viscoso
5 de color amarillo pálido, que lentamente solidifica para
formar un sólido que funde a 96-104°C. El espectro infrarrojo
del aceite presenta una banda intensa a 1720 cm⁻¹ atribuida
al grupo carbonilo. Equivalente de neutralización:
276 (experimental), 284 (calculado).

10 5-Bromo-3-fenilisotiazol-4-carboxilato de metilo

Sobre una solución enfriada con hielo de 5,5 g (0,0193
moles) de ácido 5-bromo-3-fenilisotiazol-4-carboxílico en
30 ml de éter se añaden 100 ml de una solución etérea 0,3 M
de diazometano. La mezcla se deja a la temperatura ambiente
15 durante 30 minutos, después de lo cual el exceso de diazome-
tano se destruye con un poco de ácido acético. La solución
etérea se lava una vez con una solución acuosa al 10 % de
hidróxido sódico y después se seca. Por eliminación del di-
solvente se obtienen 5,2 g (88 %) de un aceite de color ama-
20 rillo. El espectro infrarrojo del líquido limpio contiene
una banda intensa a 1730 cm⁻¹, atribuida al grupo carbonilo
éster.

5-Metoxi-3-fenilisotiazol-4-carboxilato de metilo

Se dejan reaccionar 0,69 g (0,030 átomos-gramo) de so-
25 dio con 10 ml de metanol. Sobre la solución de metóxido só-

338181



1 dico resultante, enfriada en hielo, se añade una solución
de 4,5 g (0,015 moles) de 5-bromo-3-fenilisotiazol-4-car-
boxilato de metilo en 50 ml de sulfóxido de dimetilo. Se
5 produce una coloración roja intensa. La mezcla se deja a
la temperatura ambiente durante 1 hora, se vierte después
sobre 400 ml de agua con hielo y se extrae con tres porcio-
nes de 100 ml de éter. Los extractos etéreos combinados se
secan y se separa el disolvente para dar 1,5 g de aceite.
El espectro infrarrojo del líquido limpio presenta una banda
10 intensa a 1720 cm^{-1} , atribuída al grupo carbonilo éster. El
espectro infrarrojo indica la ausencia de material de par-
tida.

Acido-5-metoxi-3-fenilisotiazol-4-carboxílico

15 Se disuelven 1,5 g (0,006 moles) de 5-metoxi-3-fenil-
isotiazol-4-carboxilato de metilo en 3 ml de metanol, se-
guido de la adición de 3 ml de una solución metanólica 3 N
de hidróxido sódico. La mezcla de reacción se deja a la tem-
peratura ambiente durante la noche y solidifica. La mayor
parte del metanol se separa a presión reducida. Después de
20 añadir 50 ml de éter, se separa por filtración la sal só-
dica del ácido deseado. La sal se disuelve en 25 ml de agua
y esta solución se acidula con ácido sulfúrico 3 N en solu-
ción acuosa. El precipitado blanco se recoge y se seca so-
bre pentóxido de fósforo a vacío. El producto, p.f. 158-
25 160°C (desc.) pesa 0,54 g (15 %, basado sobre el 5-bromo-

338181



1 3-fenilisotiazol-4-carboxilato de metilo). El espectro in-
 frarrojo (mezcla Nujol) contiene una banda intensa a 1690
 cm⁻¹, atribuida al grupo carbonilo. El espectro de resonan-
 cia magnética nuclear (CDCl₃) contiene un simplete OH a
 5 1,20, un multiplete para los protones fenílicos a τ 2,4-2,9
 y un simplete OCH₃ a τ 6,17, con una relación de super-
 ficies integradas de 1:5:3 respectivamente. Equivalente de
 neutralización: 234 (experimental), 235 (calculado). Una
 mezcla analítica, p.f. 163-165^oC (desc.), se recristaliza
 10 en benceno-éter de petróleo (1:1).

Cloruro de 5-metoxi-3-fenilisotiazol-4-carbonilo

Se calienta a reflujo durante 1 hora una mezcla de
 0,44 g (0,0019 moles) de ácido 5-metoxi-3-fenilisotiazol-
 4-carboxílico y 5 ml de cloruro de tionilo, después de lo
 15 cual el exceso de cloruro de tionilo se elimina completamen-
 te a vacío. Se obtienen 0,44 g de aceite residual que solidi-
 fica lentamente. El espectro infrarrojo del líquido limpio
 contiene una banda intensa a 1750 cm⁻¹, indicadora de un
 grupo carbonilo.

20 6-[5'-Metoxi-3'-fenilisotiazol-4'-ilformamido] penici-
 lanato potásico

Se tratan cuidadosamente 0,41 g (0,0019 moles) de áci-
 do 6-aminopenicilánico en 15 ml de agua con solución acuosa
 1 N de hidróxido sódico hasta que el pH de la solución es de
 25 7,5. A continuación se añaden 7 ml de acetona, seguidos de

338181



1 una solución de 0,44 g (0,0017 moles) de cloruro de 5-meto
xi-3-fenilisotiazol-4'-carbonilo en 10 ml de acetona. La
solución homogénea se deja a la temperatura ambiente duran-
te 1 hora, después de lo cual la mayor parte de la acetona
5 se separa a presión reducida. El material céreo se recoge
en 25 ml de acetato de etilo y la capa acuosa se extrae de
nuevo con 20 ml de acetato de etilo. Los extractos en ace-
tato de etilo combinados, se secan y se añade una solución
2,5 M de 2-etilhexanoato potásico en n-butanol (1,0 ml) se-
10 guida de 50 ml de éter. La penicilina precipita en forma de
aceite que se recoge dos veces en una pequeña cantidad de
metanol (2 ml) y se reprecipita con éter. Finalmente se
mantiene en vacío sobre pentóxido de fósforo durante 20 ho-
ras. Se obtienen 0,24 g de sólido amarillo pálido, cuya
15 identidad se establece por espectroscopía infrarroja y de
resonancia magnética nuclear y cromatografía en capa delga-
da.

Esta penicilina presenta unas Concentraciones Mínimas
de Inhibición in vitro de unos 2,5 mcg/ml frente al S. aureus
20 Smith y de unos 1,6 mcg/ml frente al S. aureus Bx-1633-2 re-
sistente a la bencilpenicilina.

EJEMPLO 5

En el procedimiento del Ejemplo 1, el benzoato de me-
tilo utilizado se sustituye por 2,6-diclorobenzoato de meti-
25 lo y se obtiene 6-[3-metoxi-5-(2',6'-diclorofenil)isotiazol-



1 4-carboxamido] -penicilano potásico.

EJEMPLO 6

En el procedimiento del Ejemplo 1 el benzoato de metilo utilizado se sustituye por o-clorobenzoato de metilo
5 y se obtiene 6-[3-metoxi-5-(2'-clorofenil)isotiazol-4-carboxamido] penicilano potásico.

EJEMPLO 7

En el procedimiento del Ejemplo 1 el benzoato de metilo utilizado se sustituye por 4-trifluormetilbenzoato de metilo y se obtiene 6-[3-metoxi-5-(4'-trifluormetilfenil)-
10 isotiazol-4-carboxamido] penicilano potásico.

EJEMPLO 8

En el procedimiento del Ejemplo 4 el benzonitrilo utilizado se sustituye por 2,6-diclorobenzonitrilo y se obtiene
15 6-[5-metoxi-3-(2',6'-diclorofenil)-4-carboxamido] penicilano potásico.

Aunque en la memoria precedente se han descrito varias realizaciones de esta invención con detalles específicos y elaborado con fines ilustrativos, resultará evidente para
20 los expertos en la técnica que este invento es susceptible de otras realizaciones y que muchos de los detalles pueden variarse dentro de amplios límites sin apartarse del concepto básico ni del espíritu y alcance de la invención.

25

338181



1 ácido, anhídrido de ácido, anhídrido mixto, azida de ácido,
éster activo o tioéster activo.

3. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN
5 PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DOTADOS DE
PROPIEDADES ANTIBACTERIANAS".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente Memoria descriptiva que consta de treinta y cuatro pá-
ginas mecanografiadas.

10

Madrid, 17 de Marzo de 1.967

BERNARDO UNGRIA
p.p.

15

20

25

338181